

平成30年6月8日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461738

研究課題名(和文) 精神病発症危険状態から統合失調症への移行に関わる脳形態変化についての研究

研究課題名(英文) Brain structural changes associated with the onset of schizophrenia in individuals at risk for psychosis

研究代表者

高柳 陽一郎 (Takayanagi, Yoichiro)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号：40574942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では多数例での脳形態画像解析を可能とするため、国内の4施設で統合失調症などの精神病発症のハイリスク状態と考えられる対象を集積した。Labeled cortical distance mappingやlocal gyrification index等の解析法を用い、精神病発症に先立つ前部帯状回の皮質の菲薄化や背外側前頭前野の体積減少、さらに後頭葉皮質の脳回過形成などが見出された。これらの脳形態変化が将来の統合失調症などの精神病発症予測に応用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a multi-site structural neuroimaging study of individuals at risk for developing psychosis to obtain a large sample size. Using labeled cortical distance mapping and local gyrification index, we found brain structural changes which predate the onset of frank psychosis such as cortical thinning of the anterior cingulate gyrus, gray matter reduction of the dorsolateral prefrontal cortex, and hypergyrification of the occipital cortex. These structural changes may be useful for predicting the future transition to psychosis such as schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 at-risk mental state 磁気共鳴画像(MRI) ハイリスク 発症予測 バイオマーカー  
多施設研究

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は主に思春期～成人早期に発症し慢性の経過をたどり、陰性症状や認知機能障害等の影響で、(社会)機能的予後が不良の精神疾患である (Robinson et al., 2004. Am J Psychiatry)。本疾患による社会的損失は莫大と考えられている。

統合失調症が顕在発症する数年前より、抑うつ・不安などの非特異的症状、引きこもりや社会からの孤立といった陰性症状の一部、さらに微弱的な陽性症状等が出現していることが多く、統合失調症発症の前駆状態と考えられる。このような一定の症候を示す者は at-risk mental state (ARMS) と定義され、その診断には構造化面接が用いられる。近年は ARMS から統合失調症などの精神病性障害に移行することを防止するための介入研究が行われており、認知行動療法や薬物療法が発症防止に有効であったとのエビデンスが集積しつつある (Stafford et al., 2013. BMJ)。しかしながら、ARMS と診断された症例のうち、後に明らかな精神病性障害を発症する割合は 30% 程度 (Fusar-Poli et al., 2012. Arch Gen Psychiatry) に過ぎない。このため、治療的介入を真に要する対象を同定する精度を高めるための生物学的マーカーの開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

統合失調症などの精神病性障害の前駆的状态である精神病発症危険状態 (at risk mental state, ARMS) にある患者から脳磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) を収集し、その後これらの ARMS 患者が精神病性障害を発症するか (ARMS-converter, ARMS-C) 否か (ARMS-non-converter, ARMS-NC) を検証し、発症リスクと顕在発症に関わる脳変化を同定することである。本研究によって、統合失調症などの精神病性障害の早期診断と早期治療、特に ARMS 患者への治療的介入の判断の正確化につながることを期待される。

## 3. 研究の方法

### 1) 被験者

富山大学附属病院、東京大学附属病院、東北大学附属病院、東邦大学医療センター大森病院にて ARMS 対象および健常者からデータ収集を行った。これら 4 施設に ARMS 専門外来があり、検査体制が整っている。また、4 施設間では構造化面接による ARMS 診断の一致もすでに確立されている。ARMS の診断および臨床症状の評価には、構造化面接尺度である Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) (富山大、東北大) もしくは Structured Interview for Prodromal Syndrome/the Scale of Prodromal Symptoms

(SIPS/SOPS) (東邦大、東京大) を用いた。ARMS 対象についてはその後精神病性障害に移行したか否かを確認するため臨床的フォローアップを少なくとも 2 年行った。

### 2) MRI 撮像

富山大

2011 年までは 1.5 テスラ MRI 装置 (Siemens, Magnetom Vision) で、それ以降は 3 テスラの MRI 装置 (Siemens, Magnetom Verio) を用いて全脳の三次元 T1 強調画像の撮像を行った東邦大学医療センター大森病院

1.5 テスラの MRI 装置 (Siemens, Magnetom Avanto) による三次元 T1 強調画像の撮像を行った。

東北大学病院

1.5 テスラの MRI スキャナー (Philips, Intera Achieva) による 3 次元 T1 強調画像を収集した

東京大学病院

3 テスラの MRI 装置 (GE, Signa) による三次元 T1 強調画像を収集した。

### 3) 脳画像解析

Labeled cortical distance mapping (LCDM) を用いた局所の大脳皮質厚、体積、表面積の計測

LCDM の開発元である海外共同研究施設のジョンズホプキンス大学 Center for Imaging Sciences (Tilak Ratnanather 准教授) と共同し解析を行った。LCDM は各灰白質ボクセルと白質/灰白質境界との距離を計測することで各関心領域の皮質厚、灰白質体積、表面積を正確に求めることが出来る。本研究では統合失調症で形態異常が報告されている前部帯状回 (anterior cingulate gyrus, ACG)、背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、側頭平面 (planum temporale, PT) を解析した。

局所脳回指数 (local gyrification index: LGI) の計測

LGI は統合失調症において健常者と比較して変化があるとの報告があり、大脳皮質の脳回形成異常を反映した早期神経発達障害の指標と考えられている。本研究では汎用画像解析ソフトの FreeSurfer を用い、全脳の LGI を半自動的に計測した。

## 4. 研究成果

### 1) ARMS-C 群における、ACG の皮質厚と DLPFC の灰白質体積の変化

LCDM を用いた解析は 3 施設 (富山大、東邦大、東北大) で行い、ARMS-C 群 17 名、ARMS-NC 群 56 名、年齢と性比のマッチした健常者 74 名が対象となった。

その結果、ARMS-C 群において左 ACC の皮質厚が健常者と比較して有意に菲薄化していた (図 1) (Takayanagi et al., 2017)。

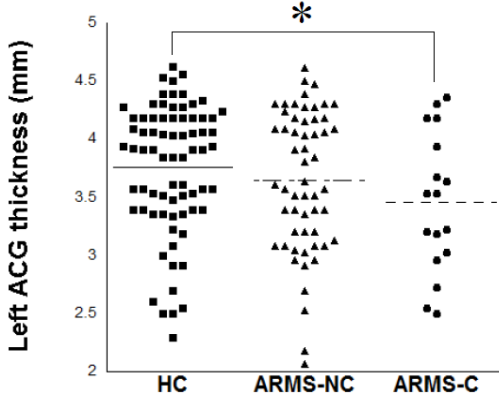


図 1 左 ACG の皮質厚の比較

さらに、ARMS-C 群において、ARMS-NC 群と比較して右 DLPFC の灰白質体積が有意に減少していた (図 2) (Takayanagi et al., in preparation )

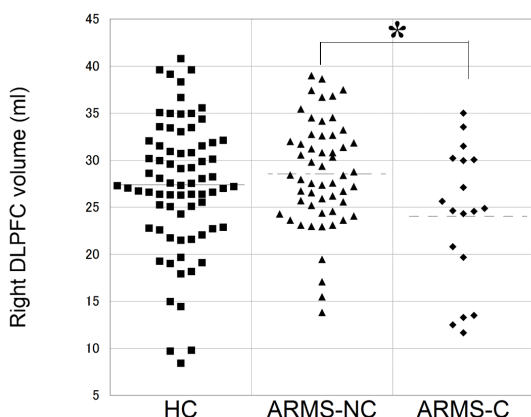


図 2 右 DLPFC の灰白質体積の比較

## 2) ARMS-C 群における LGI の変化

LGI の解析は全 4 施設の対象を用いて行った。ARMS 群は 104 名で、うち 21 名がのちに精神病性障害を発症しており (ARMS-C) 発症しなかった群 (ARMS-NC) は 69 名、またその後の転帰が不明であったのが 14 名であった。年齢・性比のマッチした健常者 104 名も対象とした。健常対照群と比較して、ARMS 群全体として広範囲な大脳皮質領域において脳回過形成がみられた。ARMS-C 群において、ARMS-NC 群と比較して、左後頭皮質の LGI 値の上昇 (すなわち脳回過形成) が認められた (図 3) (Sasabayashi et al., 2017 )

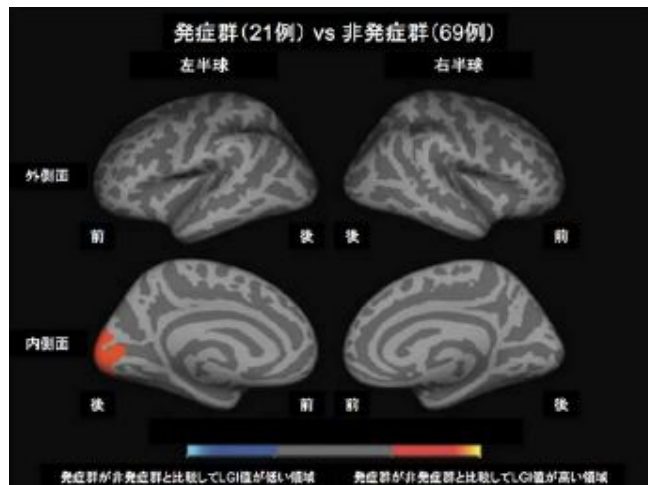


図 3 LGI の比較

本研究で見出された、ARMS と診断され後に精神病性障害に移行した群における、ACG の皮質の菲薄化、DLPFC の灰白質体積の減少、さらに後頭葉皮質の脳回過形成は精神病発症に先立つ変化と考えられる。従って、精神病発症を予測可能な生物学的マーカーとして応用が可能であるかもしれない。しかし個々の変化は健常者や ARMS 非発症群とのオーバーラップがあるため、実際に臨床応用するにはさらに多くの変化を探索し、多変量解析を行うなどの工夫が必要と思われる。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Nakamura M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayashi D, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Koike S, Yamasue H, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis: a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, in press. 査読あり

高柳陽一郎, 樋口悠子, 鈴木道雄. 事象関連電位および脳形態 MRI による精神病発症予測. *精神医学*. 2017; 59(9): 827-834. 査読無

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2017 Nov; 82 (10): 737-745. 査読あり

Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D,

Takahashi T, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Kido M, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals at high risk who later develop psychosis. *Schizophrenia Bull.* 2017 Jul; 43(4): 907-913. 査読あり  
高柳陽一郎, 高橋 努, 鈴木道雄. 精神疾患の予防・早期介入-早期精神病の脳形態画像研究. *精神科*. 2016 Oct; 29(4): 274-279. 査読無  
高橋 努. 精神病発症危険群における脳画像研究. *日本社会精神医学会雑誌*. 2015; 24(4): 415-20 査読無

〔学会発表〕(計 10 件)

笹林大樹, 高柳陽一郎, 高橋 努, 岡田直大, 小池進介, 山末英典, 片桐直之, 佐久間 篤, 小原千佳, 中村美保子, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 松本和紀, 水野雅文, 笠井清登, 鈴木道雄. at-risk mental state における大脳皮質下体積と側性の検討: 多施設共同研究. 第 21 回日本精神保健・予防学会学術集会; 2017 Dec 9-10; 那覇.

Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, Takahashi T, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M. Prediction of transition to psychosis in individuals with ARMS using labeled cortical distance mapping and machine-learning methods. 2017 annual meeting of Organization for Human Brain Mapping; 2017 Jun 25-29; Vancouver.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased brain cortical folding in individuals at risk of psychosis. IEPA 10 Early Intervention in Mental Health; 2016 Oct 20-22; Milano.

Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, Takahashi T, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M. Altered thickness and surface area of the anterior cingulate cortex in individuals at high risk for psychosis. IEPA 10 Early Intervention in Mental Health; 2016 Oct 20-22; Milano.

笹林大樹, 高柳陽一郎, 小池進介, 山末英典, 片桐直之, 佐久間 篤, 中村美保子, 高橋 努, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 松本和紀, 水野雅文, 笠井清登, 鈴木道雄. at-risk mental state における脳回過形成. 第 38 回日本生物学的精神医学会; 2016 Sep 8-10; 福岡.

高柳陽一郎. 精神病発症リスク状態の脳形態画像: 発症予測の可能性について. シンポジウム 1: 早期精神病の画像研究 Update. 第 19 回日本精神保健・予防学会学術集会; 2015 Dec 12-13; 仙台 (招待講演).

高柳 陽一郎, Kulason S, 笹林 大樹, 中村美保子, 高橋 努, 古市 厚志, 木戸 幹雄, 西川 祐美子, 片桐 直之, 佐久間 篤, 松本 和紀, 水野 雅文, Ratnanather T, 鈴木道雄. Labeled Cortical Distance Mapping を用いた、精神病発症高リスク群における前部帯状回と中前頭回の形態研究. 第 37 回日本生物学的精神医学会; 2015 Sep 24-26; 東京

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nakamura M, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Koike S, Yamasue H, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Cortical thickness changes in individuals at risk of psychosis. 29<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress; 2015 Aug 29- Sep 1; Amsterdam.

Takayanagi Y, Sasabayashi D, Nakamura M, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Matsumoto K, Mizuno M, Suzuki M. Cortical thickness changes in subjects at risk for developing psychosis. 9th International Conference on Early Psychosis; 2014 Nov 17-19; Tokyo.

笹林大樹, 高柳陽一郎, 中村美保子, 高橋 努, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 片桐直之, 佐久間篤, 松本和紀, 水野雅文, 鈴木道雄. At-risk mental state における大脳皮質厚の変化. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会; 2014 Sep 29-Oct 1; 奈良

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

高柳 陽一郎 (TAKAYANAGI, Yoichiro)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号 : 40574942

(2) 研究分担者

鈴木 道雄 (SUZUKI, Michio)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・

教授

研究者番号 : 40236013

高橋 努 (TAKAHASHI, Tsutomu)  
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・  
准教授  
研究者番号：60345577

(3)連携研究者  
水野 雅文 (MIZUNO, Masafumi)  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号：80245589

松本 和紀 (MATSUMOTO, Kazunori)  
東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号：40301056

笠井 清登 (KASAI, Kiyoto)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：80322056

(4)研究協力者  
Tilak Ratnanather  
Center for Imaging Sciences, Johns Hopkins  
University・Associate Professor