

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461754

研究課題名(和文) 脳部位間結合性の包括的な神経生理学的検討による統合失調症と気分障害の病態解明

研究課題名(英文) Disruptions of neuronal connectivity of white matter in patients with schizophrenia, mood disorders by using functional connectivity and diffusion tensor imaging analysis.

研究代表者

篠崎 和弘 (Shinosaki, Kazuhiro)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：40215984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症、大うつ病、双極性障害などの白質異常をMRIで検討した。MRI拡散テンソル画像/異方性係数FA、安静時機能MRI/機能結合解析、T1/T2比ミエリン強調画像を用いた。統合失調症ではミエリン障害が広範な領域で確認され、血中 ω -3脂肪酸と認知機能が相関した。双極性障害と大うつ病では共に前頭葉を結ぶ脳梁でFA値低下が解析を変えても確認された。大うつ病ではFA値と実行機能、注意機能が相関した。双極性障害では左右半球・体制感覚運動ネットワークの機能的結合が躁病スケール値と相関した。次の課題はrTMS、 ω -3脂肪酸による神経ネットワークの改善と治療効果の確認である。

研究成果の概要(英文)：We studied white matter abnormalities in patients with schizophrenia, major depression, bipolar disorder by MRI diffusion tensor image / anisotropy factor FA, resting function MRI / functional connectivity analysis, T1 / T2 ratio myelin weighted image. In schizophrenia, myelin injury was confirmed in a wide range, and the blood ω -3 fatty acid correlated with cognitive functions. Both bipolar disorder and major depression, decrease FA values were found in anterior part of corpus callosum frontal lobe which connect both prefrontal cortices. In major depression, FA value correlated with executive function and attention function. In bipolar disorder, interhemispheric functional connectivity dysfunction in the sensorimotor area is associated with the FA value in the corpus callosum and functional within-connectivity was related to Young Mania-Rating Scale. The next task is to improve the neural network by rTMS, ω -3 fatty acid and confirm the therapeutic effect.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 双極性障害 大うつ病 拡散強調画像 functional MRI ミエリン 異方性 functional connectivity

1. 研究開始当初の背景

診断指標、治療効果指標となるバイオマーカー開発が精神医学の大きな課題である。さまざまな画像解析と相まって、神経ネットワークの機能異常としての精神疾患の臨床指標と治療の開発が進んでいる。反復経頭蓋磁気刺激治療 rTMS の厚労省による承認が研究開始時に目指されていたが、2017 年に承認された。このような状況のなか、rTMS、直流電気刺激 tDCS、迷走神経刺激など神経調整治療法 (Neuromodulation) による精神疾患の治療の入口にいるといえる。

統合失調症では古くから離断症候群仮説がコンセプトとして提案されてきた (Ballmore et al., Schizophr Res. 1997)。近年、白質線維の異常を拡散強調画像 FA 値として評価でき、辺縁系と前頭葉の機能低下などが報告されていた (Wang et al., 2012)。あるいは安静時 MRI ネットワーク解析からは脳全体階層的統合性の低下が small-world 性指標として報告されてきた (Lynall et al., 2010)。うつ病では前頭葉の活動低下と情動などを担う深部の脳領域の過活動が知られており、神経ネットワーク全体の正常化を図るといのが、うつ病の反復経頭蓋磁気刺激療法 rTMS の治療コンセプトである。しかし、SPECT では個々のうつ病患者の臨床指標となりうるような確実性と鋭敏性がないため、新しい技法による臨床指標の開発が必要とされていた。研究終了の 2017 年には海外から安静時 MRI/connectivity 解析で「うつ病には 4 つのバイオタイプがあり、1 型には rTMS が有効である」と大規模研究が報告された (Drysdale et al., Nat Med. 2017)。

2. 研究の目的

精神疾患の神経ネットワークの異常の解明を通して臨床指標の確立を目指す。また神経ネットワークの正常化が治療効果をもたらすはずであるというコンセプト (neuromodulation 治療) で、rTMS 治療や 3 脂肪酸治療のパイロット研究を行う。統合失調症と双極性障害・大うつ病を主要な対象とした。対象とした疾患は統合失調症、気分障害であるが、脳内の異常が比較的局限しているてんかん、重症耳鳴りについても検討し方法論の妥当性を検討した。

3. 研究の方法

対象は統合失調症、双極性障害、大うつ病を中核群とし、てんかん、重症耳鳴りの患者である。サンプルサイズは 20 名前後とした。対照群として健常群を設定した。患者では症状評価、認知機能、その他、臨床指標を使った。研究は基本的に単施設で、大学の倫理委員会の承認を受けた。連結可能無記名匿名化し、また参加者からは文書で同意を得た。一般に解析には、MRI・拡散強調画像の Fractional anisotropy (FA)、同じく Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)、

functional MRI (fMRI) での独立主成分・ネットワークの解析、同じく small-world 解析、脳波、脳磁図でのネットワーク解析が用いられている。今回は、と独自に開発した T1w/T2w 比画像を用いた。後者はミエリンに感度が高く、白質線維だけでなく灰白質のミエリン異常も捉えることができる。将来の治療介入候補である反復的経頭蓋磁気刺激 rTMS による神経ネットワークの変化と、3 不飽和脂肪酸の患者での血中濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症

統合失調症では白質、灰白質の広範な領域でミエリン形成の低下があり、全体的機能および陰性症状と関連した。右被殻でミエリンの障害があった。解析には新規開発のミエリン強調画像 (MRI の T1/T2 比画像) を用いた。[文献 5]

統合失調症では灰白質体積低下と白質 FA 値低下が先行研究で指摘されており、これらはミエリン含有の低下を示唆するものである。今回、ミエリン関連信号に鋭敏な T1w/T2w 比画像 (Glasser and Van Essen, 2011) を使って患者 29 名と健常者 33 名で比較した。患者群ではミエリン含有の有意な低下が、共変量を調整しても確認できた。白質の T1w/T2w 比は GAF と相関し、陰性評価尺度 PANSS と逆相関した。灰白質では右腹側 putamen で T1w/T2w 比が低かった。T1w 画像では両群の差は検出できなかった。統合失調症ではミエリン障害があり、臨床指標と関連し、また健常者に比して putamen (右) の障害が確認された。

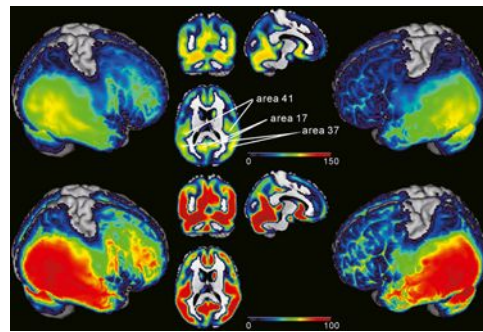


図 1. ミエリン低下部位を示す。

統合失調症の人の血中 3 脂肪酸と認知機能の相関を初めて報告した。[文献 2] 統合失調症では認知機能が機能的予後と強く関連することが知られているが、その生理学的な基盤については解明されていない。ミエリン形成に関連する 3 脂肪酸 EPA, DHA に注目し認知機能 BACS、社会機能 SFS、精神症状 PANSS との関連を検討した。[結果] EPA, DHA と認知機能 (BASC composite score) とに正の相関があり、これらのパラメータはいずれも抗精神病薬の一日服薬量と逆相関した。認知機能 BASC composite score と社会機能 SFS

が関連していた(ステップ・ワイズ多重回帰)。

今回の結果は 3 と認知機能の相関を統合失調症の人で証明した初めての報告になる。3 脂肪酸は細胞膜や軸策ミエリン・シートの重要な構成成分である。3 脂肪酸摂取と前頭葉賦活(小児)皮質体積・白質 FA 値(高齢者)が健常者で報告されてきた。統合失調症については、赤血球膜の不飽和脂肪酸量と N400(意味記憶が言語を関連する誘発電位)との関連が指摘される程度であった。今回の結果は 3 脂肪酸の服用が統合失調症の人の認知機能の改善と、さらには社会機能の回復を期待させる結果である。

小括: 統合失調症の人にはミエリンの障害と、血中 3 脂肪酸濃度と認知機能低下が相関していた。統合失調症のミエリンや白質研究は症状ではなく認知機能の治療に利用できる可能性が示された。

(2) 気分障害

双極性障害と大うつ病の患者では左右前頭部を結ぶ脳梁線維統合性が低下しており、大うつ病では実行機能、注意機能と相関した。[文献 7]

脳梁を 6 領域に分割し拡散強調画像 FA 値を、大うつ病群、双極性障害群、健常群で比較した(図 2)。患者群で前頭前野を結ぶ脳梁の FA 値が低下し(図 3)、大うつ病群では symbol coding、digit sequencing task と相関した。

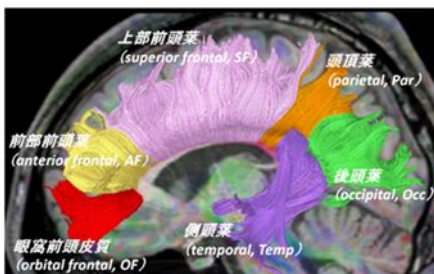


図 2 . 脳梁線維が投射する大脳皮質 6 領域に対応して色分けした。

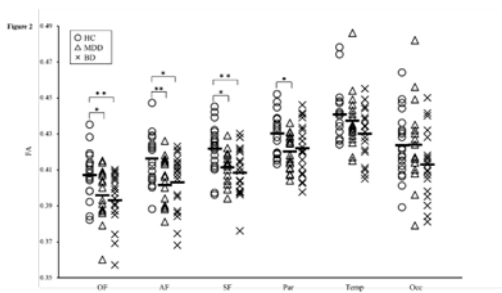


図 3 . 脳梁 6 部位(横軸)と FA 値(縦軸)を健常群、大うつ病群、双極性障害群の順に示した。

この結果は期待以上であった。しかし、一方で研究の難しさを暗示するものでもあった。研究開始時には FA 値という生物学的な変化は双極性障害群にはあってもうつ病群には存在しないと予想したが、両疾患で変

化が確認された。大うつ病という生物学的な均一性が乏しいと想定される群で FA 値が低下していたのは意外であった。また、両疾患患者群が量的にも領域的にも区別できなかったことも意外であった。臨床パラメータと相関したのは認知機能であり、疾患の成因や病態生理ではなかったことは、仮に脳梁の FA 値を改善したとしても、症状自体の治療になるとは限らないことになる。

これらの疑問と課題に答えるために、解析方法と疾患を変えて検討を続けた。

双極性障害で脳梁、放線冠、小脳で白質線維統合性の障害があった。[文献 4]

上記の拡散テンソル画像 DTI は神経線維の走行が交差している白質線維統合性の解析は不得意であるため、安定して解析できるのは脳梁に限られていた。そこで神経走行に影響されない T1w/T2w 比画像で全脳について双極性障害患者 29 名と健常者 33 名を調べた。その結果、脳梁で統合性が低下しており、同じ結果が DTI - TBSS (患者 25 名、健常者 24 名)でも確認できた。T1w/T2w 比画像はさらに放線冠、小脳での異常を捕らえてた。以上より T1w/T2w 比画像が DTI に比べて感度の高いことが示された。また脳梁のミエリン形成の障害がこの新しい解析法でも確認できた。

双極性障害では左右半球・体制感覚運動ネットワークの結合性の障害があり、躁病スケール値と相関した。(機能的結合と拡散テンソル画像)。[文献 3]

双極性障害患者では FA 値の低下が脳梁であった(tract-based spatial statistic: TBSS) (図 4)。左右の体制感覚運動ネットワークで領域内機能結合が低下していた(ICA 処理後の Functional within-connectivity)。次にこの左右の領域に注目して領域間機能結合と脳梁対応部位 FA 値の相関を検討したところと有意であった。躁病評価スケール YMRS と右半球の体制感覚運動ネットワークの運動前野の領域内機能結合が相関した。これらの結果は、双極性障害の気分コントロール機能障害は、左右の体制感覚運動野を結ぶ脳梁線維の機能結合の障害が原因と推論した。

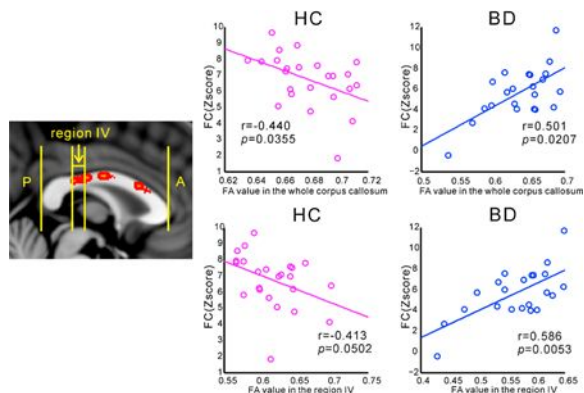


図 4 . 脳梁の全体と第 4 領域の FA 値(上段と下段)と FC(機能的結合度)の関係を健常群と双極性群(左列と右列)で示した。

小括：双極性障害と大うつ病で脳梁やそのほかの白質でミエリン形成の障害が示された。

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8件)

Tsuda K, Tsuji T, Ishida T, Takahashi S, Yamada S, Ohoshi Y, Terada M, Shinosaki K, Ukai S. Widespread abnormalities in white matter integrity and their relationship with duration of illness in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*: 17 April 2018. <https://doi.org/10.1002/epi4.12222>. 査読あり

Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Shinosaki K. Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2017 May 18;9:8-12. doi: 10.1016/j.scog.2017.05.001. eCollection 2017 Sep. 査読あり

Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y. Interhemispheric disconnectivity in the sensorimotor network in bipolar disorder revealed by functional connectivity and diffusion tensor imaging analysis. *Heliyon*. 2017 Jun 23;3(6):e00335. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00335. eCollection 2017 Jun. 査読あり

Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y. Elucidating the aberrant brain regions in bipolar disorder using T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 May 30;263:76-84. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.03.006. 査読あり

Iwatani J, Ishida T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y. Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. *Brain Behav*. 2015 Sep 25;5(10):e00399. doi: 10.1002/brb3.399. eCollection 2015 Oct. 査読あり

Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Yamamoto Y, Ishida T, Tamagawa S, Hotomi M, Shinosaki K, Yamanaka N, Kaneoke Y. Alterations of Regional Cerebral Blood Flow in Tinnitus Patients as Assessed

Using Single-Photon Emission Computed Tomography. *PLoS One*. 2015 Sep 2;10(9):e0137291. doi: 10.1371/journal.pone.0137291. eCollection 2015. 査読あり

Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Terada M, Shinosaki K. Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: a tract-specific analysis study. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:542-8. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.022. 査読あり

Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Ueyama T, Kono M, Yamanaka N, Shinosaki K. Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus. *Neurocase*. 2015;21(3):339-44. doi: 10.1080/13554794.2014.893000. 査読あり

[学会発表](計 件)

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠崎 和弘 (SHINOSAKI KAZUHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：40215984

(2)研究分担者

鵜飼 聡 (UKAI SATOSHI)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：80324763

辻 富基美 (TSUJI TOMIKIMI)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10347586

山本 眞弘 (YAMAMOTO MASAHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：80423937

坂本 友香 (SAKAMOTO YUKA)
和歌山県立医科大学・医学部・その他
研究者番号：90423938

高橋 隼 (TAKAHASHI SHUN)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：10508021

山田 信一 (YAMADA SHINICHI)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：10347586

大沢 恭子 (OOSAWA KYOKO)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号：50612107

金桶 吉起 (KANEOKI YOSHIKI)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20280589

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()