

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04893

研究課題名(和文)統合失調症の社会性障害に関わる神経ネットワークとその可塑性

研究課題名(英文)Neural networks underlying social cognitive impairment in schizophrenia and their plasticity

研究代表者

村井 俊哉(Murai, Toshiya)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30335286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者の主たる治療目標に、社会機能の改善がある。社会機能には、狭義の認知機能に加えて社会認知と呼ばれる能力が直接的な影響を与えることが明らかにされている。MRI画像解析技術の発展や神経可塑性に関する新たな知見に基づき、統合失調症の社会性障害に関与する神経ネットワーク・レベルの障害をその可塑的变化も含め捉えることを目指した。結果、統合失調症の異種性を考慮した上での同疾患の神経基盤、客観的QOLと関連する神経画像学的パラメーターなどの新規な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：Social dysfunction is one of the major therapeutic targets of schizophrenia, and is revealed to be associated not only with deficits of neurocognition but also with those of social cognition. Encouraged by recent advance of human MRI technology as well as accumulating evidence of neuroplasticity, we investigated neural correlates of social dysfunction of schizophrenia, especially focusing on network level pathology. Multiple results were obtained, including supportive evidence for etiological heterogeneity of schizophrenia, as well as neural correlates of objective QOL which are different from those of subjective QOL.

研究分野：精神医学

キーワード：神経科学 臨床

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の大きな治療目標に、社会的機能（家庭内生活の質や職場復帰の可能性など）の改善がある。同疾患における社会的機能の障害に、認知機能障害が強く関連することが知られていたが、最近の研究からは、狭義の認知機能（神経認知）以上に、社会認知と呼ばれる能力が社会機能に対して直接的な影響を与えることが明らかにされている。

研究代表者らは統合失調症の社会認知の障害に関連する神経基盤を、平成 20-22 年（基盤研究 C）、平成 23-26 年（基盤研究 B）にかけて、本科学研究費の支援を受けて明らかにしてきた。一方、近年の MRI 画像解析技術の大幅な進歩により、社会性障害の神経基盤を、個別の脳領域の水準ではなくネットワーク・レベルで包括的に解析できる技術的基盤が整った。加えて、神経活動依存性の皮質・白質構造の可塑的变化の分子基盤に関する研究が進展し、MRI 画像の各種指標の生物学的意義（特にその継時的・動的な変化の意義）が明らかにされつつある。

これらの所見に基づけば、統合失調症においても従来考えられてきた以上に皮質・白質で可塑的な変化が生じている可能性がある。

## 2. 研究の目的

上述のような技術的発展や新たな神経科学的知見に基づき、新規の画像解析技術を用い、さらに縦断研究の要素を組み込むことによって、統合失調症の社会性障害の神経基盤に關与する神経ネットワーク・レベルをその可塑的变化をも含め捉えることを目指す。統合失調症の長期経過の中で皮質・白質にダイナミックな変化が生じているという仮説を、新規性の高いネットワーク画像解析技術で検証することにより、統合失調症における社会機能障害の神経基盤の理解を深めるとともに、その社会機能の改善を目標とする包括的介入の指針を見出すことが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

本申請研究では、社会認知、および実生活面での社会的活動の多面的な評価を行う。また、長期的な社会活動のレベルを信頼性を持って評価する尺度を開発する。これらを、統合失調症患者群および健康被験者に実施する。加えて構造 MRI 画像、拡散テンソル画像、安静時 fMRI を撮像し、それぞれから大脳皮質厚、構造的結合性、機能的結合性を全脳レベルで網羅的に評価する。画像解析から得られる統合失調症でのネットワーク・レベルでの機能的・構造的な変化と、社会認知障害の関連性を検討する。加えて、長期経過の中で、個別患者の活動量が神経ネットワークの可

塑的变化に与える影響を検討する。具体的には以下の各項目を実施する。

[認知心理学的課題の開発および実施]

情動・社会刺激の認知に関わる多くの社会認知課題は、研究代表者らの先行研究ですでに開発済みである。共感性、利他性、社会的意思決定など、社会認知全般を広く網羅する課題セットを準備し、統合失調症および健康対照群に実施する。

[日常生活指標の開発と実施]

汎用のスケールのうち、本研究の目的に沿ったものを選択する。加えて、日常生活活動の代表的ドメイン（基本的な生活リズム、身辺活動、認知的活動、身体活動、社会コミュニケーションを伴う活動）ごとに、一定期間の活動量、活動強度、および活動への主体性を、定量的かつ信頼性のあるかたちで評価できる尺度を開発する。これらの生活活動尺度および QOL 尺度を統合失調症群および健康対照群に実施する。

[MRI による神経構造・機能画像]

上述の被験者群について、京都大学医学研究科脳機能総合研究センターの協力を得て、3T-MRI (シーメンス社) を用いて、T1-MPRAGE、T2 強調画像、拡散テンソル画像の撮像を行う。また、default mode network の解析のために安静時 fMRI も実施する。これらの形態学的・機能的画像からは、関心領域の体積、全脳レベルでの灰白質・白質の局所体積、大脳皮質厚、白質線維の統合性の網羅的解析、default mode での機能的結合性が、汎用のソフトウェアおよび申請者らのオリジナルの解析ソフトウェアによって解析可能となる。

[縦断研究]

横断研究に参加協力が得られた群において、臨床症状、社会認知、生活活動指標を再検査し、各種モダリティにおける MRI 撮像を実施する。

[画像解析]

各種社会認知指標に関連する構造的・機能的神経画像パラメーターを解析する。特にネットワーク・レベルでの神経画像指標に注目した解析を行う。再検査が可能であった被験者群については、神経画像パラメーターの変化に影響を与える、臨床症状・社会認知・生活活動の要因を解析する。

## 4. 研究成果

[MRI 画像解析技術の整備と応用]

撮像された多モダリティのMRI画像からは、汎用の解析方法での解析に加え、新規性の高い画像解析法を探索し、応用した。

統合失調症のMRI画像研究において常に問題となるのが、被験者の異種性である。すなわち臨床症状や想定される神経生物学的基盤の異なる対象が統合失調症という病名のもとにひとまとめとされているため、疾患や臨床症状と関連する画像パラメーターの発見を困難としている。そこで、このような異種性を考慮に入れた画像解析を可能とするため、脳局所ごとの大脳皮質厚パラメーターからデータ駆動型アプローチによって、統合失調症を複数のサブグループにグループ分けする方法を開発し、統合失調症群および健康被験者群からなる実データに適用した。結果、統合失調症群は局所大脳皮質厚の空間パターンという観点からは6つのクラスターに分類されること、またいくつかのクラスターに関しては臨床指標との間に特徴的な関連を持つことが示された (Sugihara et al., 2017)。

また機能的結合性解析技術を整備し、安静時fMRIデータに応用、各種解析を実施した。特に、統合失調症における前頭・頭頂ネットワーク内の機能的結合と症状との関連を解析した。結果、統合失調症においては左右両半球ともに前頭・頭頂ネットワークの平均結合性は、健康被験者群より低下していた。さらに、前頭・頭頂ネットワークの結合性をその左右差指標 (laterality index: LI) という観点からも解析した。結果LIは、統合失調症のいくつかの症状と関連することが示された (Son et al., 2017)。

#### [日常生活指標と脳構造指標との関連]

統合失調症の生活の質 (QOL) について、研究代表者は本研究に先立つ研究において、主観的QOL指標を用いることで、局所灰白質体積減少との関連を統合失調症被験者において見出していた (Ubukata et al., 2013)。QOLは自記式評価紙で主観症状として評価されるのが通常であるが、統合失調症の場合、病識低下の問題による主観的指標の限界があり、薬物療法の副作用などこの疾患に特異的な側面を捉える必要がある。そこで本研究では客観的QOL指標 (the Quality of Life Scale, Heinrichs et al., 1984) を導入し、局所灰白質体積との関連を解析した。結果、客観的QOLの「社会的役割遂行」下位尺度と右前部島皮質体積の関連など、主観的QOL指標での解析において見られたQOL・脳構造間の関連とは異なる結果が得られた。すなわち神経基盤の観点からも、統合失調症の場合には、主観的QOLと客観的QOLはそれぞれ別々に評価することが重要であることが示唆された (Uwatoko et al., 2015)。

一方で、生活活動の網羅的評価の指標を先

行研究などから検索した結果、総務省統計局による社会生活基本調査の調査票のうち生活時間の網羅的評価が本目的に適していると判断した。そこで本調査票を一部改変の上、被験者群に対して実施し、脳画像との関連を解析した。本報告書作成時点では、健康被験者群についての解析を終えた。男性と女性では日常生活習慣に大きな違いがあるため、性別ごとに解析を行った。結果、女性における家事労働および就労がそれぞれ、前頭前皮質体積と正相関、逆相関するという結果など、複数の新奇な結果が得られ、現在、学術論文として投稿中である (Ueno et al., under revision)。

また、統合失調症において特に問題となる生活習慣である喫煙については、局所灰白質体積に及ぼす影響についての解析を終え報告した。診断 (統合失調症群 vs. 健康被験者群) と喫煙状況 (喫煙者 vs. 非喫煙者) の間には、局所灰白質体積に与える交互作用は見られなかったが、左前頭前皮質において相加効果、すなわち統合失調症の罹患と喫煙のいずれもが同領域の灰白質減少と関連するという結果が認められた。本研究は、喫煙が疾患に対して治療的に作用するという一部的見解に対して、局所灰白質体積という指標から見た場合には不支持であることを示している (Yokoyama et al., 2017)。

#### [その他の成果]

本研究の背景、先行研究の状況に関しては複数の総説論文にまとめ、報告した (Sakurai et al., 2015, Isobe et al., 2016)。

また、統合失調症における biological motion 認知と局所灰白質体積の関連についての研究 (Matsumoto et al., in press)、統合失調症におけるリスク下意思決定の神経基盤についてのfMRI研究 (Fujino et al., 2016) などの成果が得られた。

横断研究に関しては予定していた諸検査およびMRI画像解析を実施し、その成果の一部は上述のごとく学術論文としての報告を終えたが、縦断研究については、研究期間内に十分な被験者数のリクルートに至らなかった。

#### 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10件)

Yokoyama N, Sasaki H, Mori Y, Ono M, Tsurumi K, Kawada R, Matsumoto Y, Yoshihara Y, Sugihara G, Miyata J, Murai I, Takahashi H. Additive effect of cigarette smoking on gray matter abnormalities in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 査読有, in press.

DOI:10.1093/schbul/sbx092

Matsumoto Y, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Neural basis of altered earlier attention and higher order biological motion processing in schizophrenia. *Social Neuroscience*, 査読有, in press.  
DOI:10.1080/17470919.2017.1366363

Ono M, Kochiyama T, Fujino J, Sozu T, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Self-efficacy modulates the neural correlates of craving in male smokers and ex-smokers: an fMRI study. *Addiction Biology*, 査読有, in press.  
DOI: 10.1111/adb.12555

Mori Y, Miyata J, Isobe M, Son S, Yoshihara Y, Urayama S, Aso T, Kouchiyama T, Murai T, Takahashi H. Effect of phase encoding direction on group analysis of resting state functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press.  
DOI: 10.1111/pcn.12677

Son S, Miyata J, Mori Y, Isobe M, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 査読有, 260, 2017, 23-28.  
doi: 10.1016/j.psychres.2016.12.007

Sugihara G, Qishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, Murai T. Distinct patterns of cerebral cortical thinning in schizophrenia: a neuroimaging data-driven approach. *Schizophrenia Bulletin*, 査読有, 43, 2017, 900-906.  
DOI: 10.1093/schbul/sbw176

Fujino J, Hirose K, Tei S, Kawada R, Tsurumi K, Matsukawa N, Miyata J, Sugihara G, Yoshihara Y, Ideno T, Aso T, Takemura K, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Ambiguity aversion in schizophrenia: an fMRI study of decision-making under risk and ambiguity. *Schizophrenia Research*, 査読有, 178, 2016, 94-101.  
DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.006.

Uwatoko T, Yoshizumi M, Miyata J, Ubukata S, Fujiwara H, Kawada R, Kubota M, Sasamoto A, Sugihara G, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H.

Insular gray matter volume and objective quality of life in schizophrenia. *PLoS One*, 査読有, 10, e0142018. DOI: 10.1371/journal.pone.0142018

Isobe M, Miyata J, Hazama M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues. *Neuroscience Research*, 査読有, 102, 2016, 29-38.  
DOI: 10.1016/j.neures.2015.07.009.

Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim SH, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia: Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Progress in Neurobiology*, 査読有, 134, 2015, 178-201.  
DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.010.

[学会発表](計16件)

村井俊哉. 「統合失調症」という診断概念について(第37回日本精神科診断学会、平成29年10月20-21日、大阪)

村井俊哉. 神経心理学的症候としての disconnection 症候群と統合失調症の病態仮説としての disconnection (第113回日本精神神経学会学術集会、平成29年6月22-14日、名古屋)

村井俊哉. Proposals for future revisions of DSM on the section of schizophrenia spectrum disorders(第113回日本精神神経学会学術集会、平成29年6月22-14日、名古屋)

村井俊哉. 統合失調症の概念・病態・治療(第17回外来精神医療学会、平成29年6月10-11日、京都)

村井俊哉. 社会脳とサイコセラピー(第18回日本サイコセラピー学会、平成29年3月25-26日、西宮)

村井俊哉. 統合失調症の概念・病態・治療(第12回日本統合失調症学会、平成29年3月25日、米子)

Murai T. Recent advances of human neuroimaging and their applications in mental health(吉林大学珠海学院での講演、平成28年12月23日、珠海、中国)

村井俊哉. 機能画像からみた「社会性」. 第9回日本運動器疼痛学会(平成28年11月26日、東京)

村井俊哉. 統合失調症における神経認知障害(第38回日本生物学的精神医学会、平成28年9月8-10日、福岡)

村井俊哉. 社会性の脳科学(日本発達障害学会第51回研究大会、平成28年8月28日、京都)

村井俊哉. 精神疾患の脳画像研究: わか

っていること、わかっていないこと(第39回日本神経科学大会、平成28年7月20-22日、横浜)

村井俊哉．社会コミュニケーションを支える脳(日本言語聴覚学会での教育講演、平成28年6月11日、京都)

村井俊哉．統合失調症・再考(日本精神神経科診療所協会 平成28年度定時総会、第22回学術研究会、記念講演、平成28年6月11日、大阪)

村井俊哉．幻覚と妄想の脳内メカニズムとその治療戦略(第20回日本神経精神医学会、平成27年12月11日、金沢)

村井俊哉．共感性の精神医学(包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム、平成27年12月19日、東京)

村井俊哉．統合失調症における神経認知障害(第35回日本精神科診断学会、平成27年8月6-7日、札幌)

村井 俊哉 (MURAI, Toshiya)  
京都大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：30335286

## (2)研究分担者

杉原 玄一 (SUGIHARA, Genichi)  
京都大学・大学院医学研究科・特定病院助教

研究者番号：70402261

大石 直也 (OISHI Naoya)  
京都大学・大学院医学研究科・特定助教  
研究者番号：40526878

吉原 雄二郎 (YOSHIHARA, Yujiro)  
京都大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：00529464

## 〔図書〕(計7件)

笠井清登、三村將、村井俊哉、岡本泰昌、近藤伸介、大島紀人、編、精神科研修ノート、改訂第2版、診断と治療社、東京、2016

村井俊哉、村松太郎、編、精神医学におけるスペクトラムの思想 (POWER MOOK 精神医学の基盤 3)．学樹書院、東京、2016.

尾崎紀夫、三村將、水野雅文、村井俊哉、編集、標準精神医学(第7版)、医学書院、東京、2018.

杉原玄一、村井俊哉．統合失調症(門脇孝、小室一成、宮地良樹編集、診療ガイドライン up-to-date2016-2017、メディカルレビュー社、2016、pp489-492)

笹本彰彦、村井俊哉．統合失調症の疾患概念(樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信、朝田隆、中込和幸、編、今日の精神疾患治療指針第2版、医学書院、東京、2016、pp58-62)

杉原玄一、村井俊哉．統合失調症(門脇孝、小室一成、宮地良樹編集、診療ガイドライン up-to-date2018-2019、メディカルレビュー社、2018、pp505-508)

高木賢一、村井俊哉、伊藤芳久．統合失調症(「わかりやすい疾患と処方薬の解説」編集企画委員会、編集、わかりやすい疾患と処方薬の解説：病態・薬物治療編、アークメディア、東京、2018、pp58-64)

## 〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 〔その他〕

特記事項なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者