

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02749

研究課題名（和文）統合失調症の結合性障害の包括的解明：超高磁場MRIによる次世代結合性解析

研究課題名（英文）Comprehensive analyses of connectivity pathology of schizophrenia: next generation connectivity analyses using higher magnetic field MRI

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）：統合失調症の結合性病理を明らかにすることを目的とし、高傾斜磁場強度MRI（3テスラ）および超高磁場MRI（7テスラ）による撮像を、統合失調症群、健康対照群に実施した。3テスラMRI画像に関しては、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)、Fixel-Based Analysis、Free Water Imaging、Myelin Mappingの4つの解析法を実施、統合失調症と関連する白質病理の知見を得た。一方7テスラMRIに関しては、安静時機能的MRIにおいて、微小構造を含む機能的結合性解析が実施できることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の原因はまだまだ不明であるが、その一つの可能性として、脳内の神経結合（脳の個別の場所の間の連絡）の異常があることが先行研究から推定されている。しかしながら、人の脳で神経結合の詳細な観察を行うには、これまでいくつもの技術的な限界があった。今回の研究では、高性能の脳画像技術（高傾斜磁場MRI、高磁場MRI）、および先端の画像解析技術を用いることで、従来では観察することが困難であった水準で、統合失調症の神経結合の病理を画像化することに成功した。

研究成果の概要（英文）：To investigate connectivity pathology of schizophrenia, we performed high angular resolution MRI scanning (3 tesla) and higher magnetic field MRI scanning (7 tesla) in schizophrenia as well as in normal healthy subjects. Using the 3 tesla MRI data, we performed Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI), Fixel-Based Analysis, Free Water Imaging, as well as Myelin Mapping, and revealed white matter pathology associated with schizophrenia. As for the 7 tesla MRI, we developed a protocol to investigate resting state functional MRI data, which enables functional connectivity analyses involving small brain structures.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の神経基盤は、脳領域間の結合性 (connectivity) の病態であるとの知見が集積しつつある (Wheeler and Voineskos, 2014; Friston et al, 2016)。ヒト脳画像によって評価可能な結合性の病態は、形態学的な結合性病態と機能的な結合性病態の両側面がある。

前者は脳領域間を結合する白質の微細形態学的変化であり、後者は脳領域間の脳活動の連動性の異常である。すなわち、前者は統合失調症の分子病理を反映すると考えられる。一方で後者は、統合失調症の諸症候を説明しうることが期待される。

したがって、結合性病態の両側面の関連を明らかにすれば、統合失調症の諸症状・行動変化がそもそもどのような分子基盤のもとにいかんして生じるのかという、統合失調症の病態解明における核心の問いに迫ることができる。

MRI は結合性病態のうち、機能・構造のいずれの側面を評価する上でも優れた画像技術である。形態学的結合性を評価する上で優れた MRI 画像法は拡散 MRI であり、機能的結合性を評価する上で優れた MRI 画像法は安静時 fMRI である。これら 2 つの MRI 画像から得られる結合性病態を相互参照すれば、形態病理と機能病態の関連を明らかにするという目的が達成されることになる。

しかし、MRI による結合性評価においては、いくつもの技術的限界が存在する。MRI 脳画像技術における一般的な限界としては、シグナル・ノイズ比の限界、空間解像度の限界が挙げられる。加えて、拡散 MRI については、今日、広く用いられている拡散テンソル画像法 (diffusion tensor imaging: DTI) では、白質線維束の交差部位で白質走行の推定が困難となること、結合性病態の評価の制約となっている。すなわち、形態病理と機能病態の相互関連の解析は、脳内において交差線維がほとんど存在しない領域 (脳梁など) においては可能であるが、交差線維が存在するより広汎な領域 (白質全体の 6-9 割で白質線維が交差、Jeurissen et al, 2012) においては達成できないことになる。

2. 研究の目的

本研究では、高傾斜磁場 MRI (3 テスラ) および超高磁場 MRI (7 テスラ) を利用することで、上述のような従来の画像解析技術の限界の克服を目指した。

京都大学では 2015 年、高傾斜磁場での撮像を可能とする Siemens 社製の 3 テスラ MRI (Prisma) が設置された。この機器が有する高い傾斜磁場強度を最大限に活用することで、従来よりも高精度・高精細な High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) 撮像法が可能となり、複数の白質線維束走向の推定が可能なデータを取得できる。こうして得られた高品質の HARDI データには、脳内の構造体を従来の DTI よりも精緻に推定できる Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) などの解析技術を適用可能である。以上のような次世代拡散 MRI 技術の導入により、統合失調症における白質線維の構造変化の評価の妥当性が飛躍的に高まる。

加えて、京都大学には同時期に本邦に数台しかない 7 テスラ MRI 装置が設置された。この超高磁場 MRI が持つ高いシグナル・ノイズ比を生かすことで、従来よりも高精度・高精細な機能的結合性解析が可能となる。

これら高性能のハードウェアを活用することで、形態学的結合性と機能的結合性の相互の関連という観点からみた統合失調症における特徴を抽出することを目標とした。本研究で実施する解析については、取得された画像データを解析する際に利用できる商業ベースのソフトウェアが存在しない状況である。したがって、画像解析方法・プロトコルの確立も、同時に本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

目標被験者数は研究期間全体を通じて 150 例とし、うち健康被験者を 100 名、統合失調症被験者を 50 名とした。

(2) MRI 撮像プロトコール

3 テスラ MRI Prisma により、60 方向以上・高傾斜磁場強度の拡散強調傾斜磁場による拡散 MRI 画像、および高時間解像度の安静時 fMRI を撮像した。

一方、7 テスラ MRI により、高解像度 = 1.6mm の安静時 fMRI を撮像した。

(3) MRI 画像解析方法

マルチコンパートメントモデル解析: Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging

(NODDI: 軸索・樹状突起を Neurite と呼ぶ) によって、Intra-neurite space、Extra-neurite space、CSF/edema space の 3 コンパートメントに分割することで、線維交差領域を含め微細白質構造指標をモデル化した。さらに補足的な画像解析として、神経炎症の可能性も推定できる Free Water Imaging を追加した。

Fixel-based analysis (FBA): Spherical Deconvolution (SD) によって白質の線維走向を分布関数として推定した。この方法によって白質交差領域においても高い精度で複数の白質線維走向を推定できる。

Myelin Mapping: T1 強調 3D 画像と T2 強調 3D 画像の比によりミエリンマップを作成した。この画像法によって、拡散イメージング(上述のと)とは違った観点から、白質病理の評価が可能となる。

④7 テスラ MRI による安静時機能的 MRI: 高いシグナル・ノイズ比を活用した機能的結合性解析を実施した。この方法によって、微小脳構造を含む機能的結合性を、従来よりも高精度に評価することが可能となる。

4. 研究成果

(1) MRI 撮像

研究期間全体を通じて、3 テスラ MRI に関しては統合失調症群、健康対照群、合わせて 100 例の撮像を達成した。すなわち、統合失調症の白質病態を評価する上で、十分な被験者数を達成することができた。一方で、7 テスラ MRI に関しては健康被験者 93 名を撮像した。すなわち、撮像プロトコルを整備する上で十分な被験者数を達成することができた。

(2) 3 テスラ MRI 解析

3 テスラ MRI から得られた拡散画像については、NODDI、Fixel-Based Analysis、Free Water Imaging の 3 種類の方法で解析を行った。加えて大脳白質解析として Myelin Mapping を実施した。NODDI および Free Water Imaging の結果を総合的に解釈することで、Intra-neurite space、Extra-neurite space、CSF/edema space の 3 コンパートメントのうち、統合失調症において、Intra-neurite space の低下、CSF/edema space の上昇が、大脳白質の広汎な領域において認められること示された。

この結果は、本研究課題の予備的解析として実施した従来型の拡散 MRI 画像法である拡散テンソル画像による白質構造解析とも矛盾しない(Son et al., Schizophrenia Research, 2020)。その上で、統合失調症による軸索病理の理解をさらに進める研究であり、現在、学術論文として投稿準備中である。加えて、Fixel-based analysis、Myelin Mapping の結果も、それぞれ解析を終え、投稿準備中である。

(3) 7 テスラ MRI 解析

一方、7 テスラ MRI に関しては、安静時 fMRI において 3 テスラ MRI に比べ空間解像度の高い画像が得られた。7 テスラ MRI 画像に関しては取得できたデータがほぼ健康被験者群であったため、統合失調症の結合性病態については言及することはできない。しかしながら、撮像および画像解析プロトコルを整えることで、従来の研究ではその解析が困難であった微小脳構造を含む機能的結合性解析が実施できることが確認できた。

(4) 研究成果のまとめ

先進的な撮像法を用いることで、統合失調症の白質病理の理解を先行研究より一歩進めることができた。この研究領域の画像解析技術は日進月歩であり、研究開始当初に企画した解析技術に Free Water Imaging を追加するなど、研究期間途中で、解析手法を拡充した。結果、マルチコンパートメントモデル解析という点においては、開始当初予測したよりも、より説得力のあるデータを得ることができた。しかしながら、主要な研究成果は研究期間内に出版まで至っていないので、順に公表を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koelkebeck Katja, Dannowski Udo, Ohrmann Patricia, Suslow Thomas, Murai Toshiya, Bauer Jochen, Pedersen Anya, Matsukawa Noriko, Son Shuraku, Haidl Theresa, Miyata Jun	4. 巻 292
2. 論文標題 Gray matter volume reductions in patients with schizophrenia: A replication study across two cultural backgrounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychresns.2019.08.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村井俊哉
2. 発表標題 統合失調症画像研究の最近の進歩と今後の展望
3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 村井俊哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 岩波書店	5. 総ページ数 200
3. 書名 統合失調症	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	岡田 知久 (Okada Tomohisa) (30321607)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮田 淳 (Miyata Jun) (90549099)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関