

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K09024

研究課題名(和文) GABA機能障害仮説に基づく1H-MRSによる初発統合失調症の定量的診断の確立

研究課題名(英文) Establishing a quantitative diagnosis of first-episode schizophrenia by 1H-MRS based on the GABA dysfunction hypothesis

研究代表者

押淵 英弘 (Oshibuchi, Hidehiro)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90568073

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)：本研究は、統合失調症患者と健常者を対象とし、1H-磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いて前帯状回皮質(Anterior Cingulate Cortex: ACC)のグルタミン酸濃度、GABA濃度、他の代謝物を測定・比較することが目的であった。以下の成果を得た。1) MRSによる脳代謝物質の測定の精度を多様なパラメーターを用いて安定化させた。2) ボクセル内の構造を脳脊髄と灰白質、白質に分割化し、関心領域の脳脊髄比を算出することを可能にした。3) この脳脊髄液比を用いて代謝物質の濃度を調整することで、脳実質内の代謝物質を測定することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で撮影環境の安定性が強固となり、撮影から解析までのパイプラインを整えたことにより、今後統合失調症患者の脳内代謝産物の異常を明らかにすることができる。将来的には発症から難治化まで縦断的に、さらには疾患横断的に精神疾患の生化学的な病態の一側面を、本計測システムにより検証することができる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to measure the concentrations of glutamate, GABA, and other metabolites in the anterior cingulate cortex (ACC) using 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) in schizophrenic patients and normal subjects and to compare the results between the two groups. The following results were obtained: 1) the accuracy of the MRS measurement of brain metabolites was stabilized using a variety of parameters; 2) the structure in the voxel was segmented into cerebrospinal cord, gray matter, and white matter, making it possible to calculate the cerebrospinal fluid ratio in the region of interest; 3) this cerebrospinal fluid ratio can be used to adjust the concentration of metabolites, which can be used to measure metabolites in the brain. (3) Using this cerebrospinal fluid ratio to adjust the concentration of metabolites made it possible to measure metabolites in the real body.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 MRS GABA グルタミン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

疾患の背景: 統合失調症は、幻覚妄想や認知機能障害によって社会機能が進行性に著しく低下する疾患である (有病率 1%、国内患者数約 80 万人)。しかし、精神科医が診断し薬物治療を行うまでの期間は、約 2 年と非常に長い。この未治療期間が、重症化と難治化の原因となり、約 18 万人以上が長期に入院し、国内全病床の 10%を占める (厚労省, 2008)。よって、統合失調症の早期診断を行うことは、医療はもとより社会における重要課題である (図 1)。しかし、候補遺伝子は 3000 を超え、多様な環境因と相互に関わるため、現在、遺伝子診断はできない。**プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (1H-MRS)は、安価、短時間、非侵襲的に脳内の代謝物質の定量を可能とするため、神経変性疾患や転移性脳腫瘍の診断に有用である¹⁾。**故に、申請者は、早期診断のために、1H-MRS による定量可能な統合失調症の診断マーカーの創出が可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、統合失調症患者と健常者を対象とし、1H-磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いて前帯状回皮質 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) のグルタミン酸濃度、GABA 濃度、他の代謝体を測定・比較することが目的である。

3. 研究の方法

対象: 初発統合失調症患者 30 名、健常者 30 名

全ての参加者に、口頭、文書による十分な説明の上、同意を取得する。各 1 名 / 月を組み入れる。サンプルサイズは、先行研究 (参考資料 5) に基づいて、level を 0.05、脱落率を 10%、検出力を 80%として算出した。

方法:

1. 被験者の組入れ

18 歳以上で本人に同意能力があり、下記の基準にて登録する。

(a) 初発統合失調症患者の組入れ基準

- 初発で未治療の統合失調症
- 米国精神医学会診断基準 DSM-5 にて統合失調症の診断
- (b) 健常者の組入れ基準 (ポスターで告知しボランティアを募集する)

- 年齢と性別を患者群とマッチする
- 精神疾患簡易構造化面接法にて精神科的診断の既往がない
- 向精神薬もしくは中枢神経作動薬の使用がない

(c) 除外基準

- 過去 6 ヶ月間の物質関連障害 (組み入れ時、尿スクリーニングを併用)
- 金属インプラントやペースメーカー、閉所恐怖などの 1H-MRS 施行に対する禁忌
- 重篤または不安定な身体疾患
- ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬など GABA 系に影響のある薬剤の服用

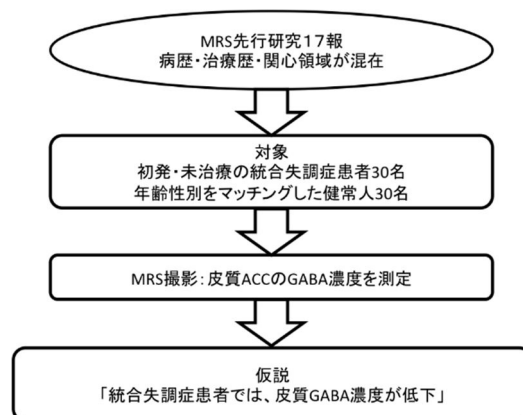
2. 取得データ

(a) 評価項目と尺度患者情報

- 性別、年齢、体重、身長、罹病期間、喫煙歴、病歴、薬歴、既往歴
- 診断: 精神疾患簡易構造化面接法
- 精神症状: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)
- 認知機能: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS); 実行機能検査 (EXIT)

(b) MR スペクトロスコピー

- 撮影施設: 東京女子医科大学



- 使用装置: Philips Ingenia 3T
撮像条件: 高分子抑制 MEGA PRESS SV: PROBE-P, 選択パルス照射の位置; 1.9 ppm (エディティングオン)付近と 1.5 ppm(エディティングオフ)付近、測定パラメータ; TR (ms)/TE (ms)/NEX=2000/68/8. cardiac gating : TR=2RR (~2s), ボクセルサイズ=20×30×15 mm³
- 関心領域: 情報の統合に関わり統合失調症における病態部位と考えられている前部帯状回皮質 (anterior cingulate cortex: ACC)を選択する。ボクセルは生体に合わせて oblique voxel を使用する。
- 上記の方法でデータ収集を継続し、GANNET 2.0 toolkit (Baltimore, MD, USA)を用いたデータの分析を開始する。T1 画像を用いてボクセル内の脳脊髄液比を求め、GABA 濃度を補正する。データの質の制御をするため、信号の full-width at half maximum が 12 Hz 以上または SD%が 20 以上の対象は除去する。

4 . 研究成果

2016 年度 : 使用装置: Philips Ingenia 3T。撮像条件: 高分子抑制 MEGA PRESS SV: PROBE-P, 選択パルス照射の位置; 1.9 ppm (エディティングオン)付近と 1.5 ppm(エディティングオフ)付近、測定パラメータ; TR (ms)/TE (ms)/NEX=2000/68/8. cardiac gating : TR=2RR (~2s), ボクセルサイズ=20×30×15 mm³。関心領域: 情報の統合に関わり統合失調症における病態部位と考えられている前部帯状回皮質 (anterior cingulate cortex: ACC)を選択した。ボクセルは生体に合わせて oblique voxel を使用した。予備実験を進め撮像、条件の最適化を行った。その結果、前部帯状回; ACC については、正中矢状断面にて、AC-PC 線に垂直に、脳梁膝部の最前部から上方に 20 mm×20 mm×20 mm ROI のボクセルの中心を置くことを決定した。さらに、尾状核; Caudate の撮像も試み、横断面の AC-PC 線から上への移動距離とボクセルの下端の前交連から上方への移動距離を決定した。それらの場所での撮像の安定性を健常人 2 名で確認した。

2017 年度 : 実験装置 (Philips Ingenia 3T) を用いた撮像条件の最適化を進めた。条件として、ACC について昨年度同様正中矢状断面にて AC-PC 線に垂直に、脳梁膝部の最前部から上方に 20 mm x 20 mm x 20mm 大の ROI のボクセルを設置することが最適であることを再確認した。さらに、昨年度の課題となった撮像データの解析のためのデータ取り出しと移動についての技術的課題について対応し解決した。MR 機からの raw データ取り出しから解析ソフト (LCModel) へのデータ移送における技術的課題と、移送時の倫理的配慮についての施設内でのコンセンサスについての課題であった。また、他施設における MEGAPRESS を用いた脳内 GABA 定量化の可能性について検討を行った。研究分担者は国際統合失調症学会へ参加した。過去の PET 研究における発見として、「高齢統合失調症における抗精神病薬維持治療に必要なドパミン 受容体受容体占拠率が 45%から 60%と成人患者より約 20%低く、統合失調症の維持治療期において、急性期に必要であった抗精神病薬の減量により認知機能障害の改善が認められる」ことについて報告した。当該学会では、統合失調症の多階層による検査系を用いた研究手法について学び、当該研究者との意見交換を行った。

2018 年度 : 磁気共鳴スペクトロスコーピー (以下、1H-MRS) による脳代謝物質の測定の精度 (quality control) を多様なパラメーターを用いて安定化させた。次に、ボクセル内の構造を脳脊髄と灰白質、白質に分割化し、関心領域の脳脊髄比を算出することを可能にした。この脳脊髄液比を用いて代謝物質の濃度を調整することで、脳実質内の代謝物質を測定することが可能となった。以上の測定における技術の工夫によって、安定的な撮影環境が強固となり、撮影から解析までのパイプラインが一通り整えたと考える。予備データのクオリティチェックを行い、本格的なリクルートを開始することにした。論文としては、未治療の統合失調症患者において脳内では有意なグルタミン酸濃度の異常が認められないこと (Iwata, Nakajima, et al. Prog

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018)、慢性期の統合失調症患者において脳内ではグルタミン酸濃度に異常を認めないこと(Plitman, Nakajima, et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2018)、治療抵抗性の統合失調症においては脳内ではグルタミン酸が増加していること(Iwata, Nakajima, et al. Biol Psychiatry. 2018)、統合失調症において中枢・末梢のグルタチオンが減少していること(Tsugawa, Nakajima, et al. J Psychopharmacol. 2019)を発表した。以上の研究結果は統合失調症患者の病態の多様性を示唆し、本研究の目的である統合失調症患者の脳内 GABA 濃度を測定することの意義を支持すると考える。

2020年度は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で、被験者のエントリーを中断した。並行して、精神症状と 1H-MRS による脳代謝物質との関連性を架橋するための神経心理学的評価尺度の作成を試みた。ブラウザ上で動作するアプリケーションによる主観的感覚評価タスクを制作し、インターネット上で被験者から回答を得る形で、20-70才代の健常成人 400人分のデータを得てデータセットを構築した。

研究期間を通して、本研究に関する有害事象、実施計画書からの逸脱は認められなかった。また脱落例も認められていなく、本研究における研究全体の基本的な手順は遵守された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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 | 阿部 香代子 (Abe Kayoko) (00318049) | 東京女子医科大学・医学部・准講師 (32653) | |
| 研究分担者 | 中島 振一郎 (Nakajima Shinichiro) (60383866) | 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・共同研究員 (32612) | |
| 研究分担者 | 稲田 健 (Inada Ken) (90365164) | 東京女子医科大学・医学部・講師 (32653) | |
| 研究分担者 | 河野 仁彦 (Kawano Masahiko) (00646747) | 東京女子医科大学・医学部・助教 (32653) | |

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 |
|---------|---------|
| | |