

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10295

研究課題名(和文)統合失調症の発症リスクとなるゲノムコピー数変異が脳内ネットワークに与える影響

研究課題名(英文) Identification of the effect of copy number variations associated with schizophrenia on brain networks

研究代表者

山本 真江里 (Yamamoto, Maeri)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50778272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アレイCGH法で3q29欠失持つ統合失調症患者4例を同定し、後方視的に臨床表現型情報を調べた。全ての患者で治療抵抗性の特徴を有しており、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピンを2例で使用し2例とも効果を認めた。脳内ネットワークについては、安静時fMRI画像データを用いて、統合失調症患者において視床と視覚野を結合する機能的ネットワークの結合性が亢進しており、その異常の程度が、注意障害と関連していることを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、3q29欠失を持つ統合失調症患者を対象とした神経生物学的研究によって治療抵抗性統合失調症のメカニズム解明と治療薬開発に繋がる可能性を示した。一方、統合失調症における機能的脳内ネットワークの障害と注意障害との関係を明らかにした。今後3q29欠失を持つ統合失調症患者を対象に解析を行うことで3q29欠失が脳内ネットワークおよび認知機能に与える影響を検討することができる。

研究成果の概要(英文)：Clinical phenotypic information was examined retrospectively for four patients with 3q29 deletions identified using the array CGH method. All patients had treatment-resistant features, and clozapine, a treatment for treatment-resistant schizophrenia, was used in two patients and was effective in both cases. The resting-state functional MRI analysis revealed the aberrant functional connectivity between the thalamus and visual cortex is related to attentional impairment in schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 ゲノムコピー数変異 MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全人口の約1%が罹患し、陽性症状、陰性症状、及び認知機能障害を特徴とする多彩な精神症状を呈する。慢性・進行性経過をたどり、社会機能の低下をきたす精神障害である。統合失調症の病因はまだ明らかではないが、多数の疫学的研究から遺伝要因が強く関与することが明らかになっている。ゲノムコピー数変異(CNV)は、染色体上の1kb以上にわたるゲノムDNAが、通常2コピーのところ、1コピー以下(欠失)、あるいは3コピー以上(重複)となる変異を指す。CNVは健常者にも一般的に存在するが、近年、統合失調症の発症に強い影響を与えるCNVが報告されている。

一方、統合失調症の磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)を用いた研究により、皮質・皮質下の灰白質の体積変化や皮質・皮質下灰白質を結ぶ脳内ネットワークの結合性が障害されているということが明らかになってきた。CNVの脳への影響を検討したMRI研究はまだ少ないが、高解像度T1画像を用いた脳の構造の研究では、15q11.2のコピー数に依存して脳体積に変化を認めたという報告がある(Nature 505, 7483 p361-6, 2014)。また、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging: DTI)研究では、16p11.2の欠失と重複では白質線維の構造に対して相反する作用があるという報告がある(Hum Brain Mapp 37, 8 p2833-48, 2016)。以上の結果は、CNVは灰白質の体積や白質線維の構造に影響を与える可能性があり、統合失調症の病態に関与する可能性を示唆している。従来の研究では、高解像度T1画像とDTI画像を個別に解析し、CNVの脳構造への影響を検討しているが、脳局所の構造研究のみでは、十分に解明できたとはいえず、脳内ネットワークという観点からの検討が必要である。

2. 研究の目的

研究代表者等は、大規模なゲノムコピー数変異(CNV)解析を実施し、統合失調症の発症に強い影響を及ぼすCNVを多数同定した。CNVが、脳の発達に重要な遺伝子の機能に影響を及ぼすことで神経発達障害が起こり、発症に繋がると推測される。本研究では、この結果をもとに、MRIを用いて高解像度T1画像、拡散テンソル画像、安静時fMRI画像のマルチモーダル画像解析により、発症関連CNVが統合失調症の脳の構造や脳内ネットワークの結合性に与える影響を検討する。以上により、統合失調症の病態に関わる脳内ネットワークの障害を明らかにし、さらには、CNV解析による新しい診断法の開発に繋げていく。

3. 研究の方法

本研究では、MRIを用いて、統合失調症の発症に関連するCNVが脳の構造や機能に与える影響を検討する。当研究グループでは、すでに統合失調症の発症に強い影響を及ぼすCNVを多数同定しており、これらの被験者を対象とし高磁場(3テスラ)MRI装置を使用し、同一被験者で高解像度T1強調画像、拡散テンソル画像、安静時fMRI画像の撮像も行っている。画像解析は、高解像度T1強調画像、DTI画像、安静時fMRI画像をマルチモーダルに解析し、CNVが脳の構造や脳内ネットワークの構造的・機能的結合性に与える影響を検討する。本研究では統合失調症発症関連CNVがMRIを用いて得られる脳構造や脳内ネットワークに与える影響を検討するものである。本研究の研究計画・方法の全体像を図1に示す。

4. 研究成果

CNV解析を終えた統合失調症患者を対象とし高磁場(3テスラ)MRI装置を使用し、同一被験者で高解像度T1強調画像、拡散テンソル画像、安静時fMRI画像データを取得した。同時に臨床情報及び撮像時の精神症状をPANSSで評価した。

発症に関連するCNV(3q29欠失)を持つ統合失調症患者1名と持たない統合失調症患者47名を対象に、voxel-based-morphometry(VBM)法により体積変化を検討した。3q29欠失を持つ患者では、病的CNVを持たない統合失調症患者と比較し、L middle frontal gyrus、R lateral orbital gyrus、R superior frontal gyrus、R medial orbital gyrus、R anterior insula、R superior frontal gyrusの領域で有意に体積の増加を認めた(pFWE < 0.05, k = 20)。今後はこれらの領域の体積増加と臨床症状との関連について更なる検討が必要である。また、研究代表者が所属する研究室では、統合失調症患者を対象にアレイCGH法を用いてCNV解析を行い、3q29欠失を持つ患者4例(上記患者を含む)を同定した。この患者4例の臨床表現型情報を後方視的に調べた結果、全ての患者で治療抵抗性の特徴を有していた。また、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピンを2例で使用し2例とも効果を認めた。本症例報告は、英文雑誌に掲載された(Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2022)。

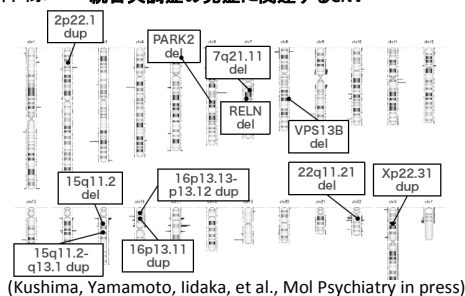
脳内ネットワークについては、統合失調症患者29名(男:女 = 17:12、平均年齢38.7歳)と健常者34名(男:女 = 22:12、平均年齢36.5歳)を対象とし、安静時fMRI画像を用いて、機能的ネットワークの結合性について検討した。その結果、統合失調症患者では視床と視覚野を結合する機能的ネットワークの結合性が亢進しており、その異常の程度が、注意障害と関連していることを示した。この結果は、2017年度日本神経科学大会、2017年度北米神経学会でポスターで発表を

行った。また、英文雑誌に掲載された(Psychiatry Res Neuroimaging. 2018 Aug 30;278:35-41. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.007. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29981940)。

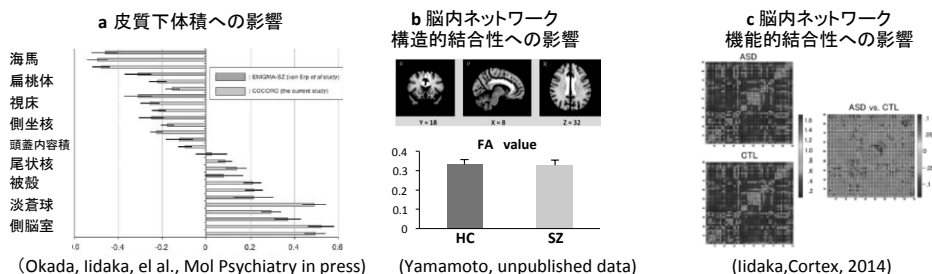
次に、統合失調症患者 76 名(男:女 = 43:33、平均年齢 42.7 歳)および、健常者 80 名(男:女 = 43:37、平均年齢 40.8 歳)を対象とし、安静時 fMRI データを使用し、新しいネットワーク指標である Functional connectivity overlap ratio (FCOR)(Bagarinao,et al., 2020)を用いて統合失調症における connector hub の障害を検討した。複数の大規模安静時ネットワークとの結合が変化している脳内 voxel を、FCOR を用いて調べ、統合失調症では、小脳、中脳、視床などにおいて connector hub が障害されていることを示した。現在英文雑誌に投稿中である。

脳構造については、統合失調症患者(SCZ)と健常者(CON)をサポートベクターマシンを用いて判別する方法を検討した。名古屋大学で取得した MRI データ(SCZ50 名、CON51 名) を用いて判別器を学習させ、富山大学で取得した MRI データ(SCZ49 名、CON48 名)で判別器の精度を評価した。トレーニングデータの判別精度は 73.3%、テストデータの精度は 72.2%(感度:61.2%、特異度:83.3%、陽性適中率:78.9%、陰性適中率:67.8%)であった。判別に関与した領域は、両側内側前頭皮質、側頭極、島皮質、および左舌回であった。本研究において SVM による判別方法は、異なるプロトコルおよび MRI 装置を使用して撮像した独立したデータセットにおいてもほぼ同じ精度を達成した。この結果は、英文雑誌に掲載された。(PLoS One, 2020, 15 (11):e0239615), doi: 10.1371/journal.pone.0239615.)

図1 研究計画・方法の全体像 統合失調症の発症に関連するCNV



発症関連CNVが脳構造や脳内ネットワークの結合性に与える影響



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamamoto Maeri, Bagarinao Epifanio, Kushima Itaru, Takahashi Tsutomu, Sasabayashi Daiki, Inada Toshiya, Suzuki Michio, Iidaka Tetsuya, Ozaki Norio	4. 巻 15
2. 論文標題 Support vector machine-based classification of schizophrenia patients and healthy controls using structural magnetic resonance imaging from two independent sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0239615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Owada Keiho,（他28名22番目）Yamamoto Maeri	4. 巻 142
2. 論文標題 Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2127～2136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awz126	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Shishido Emiko, Ogawa Shiori, Miyata Seiko, Yamamoto Maeri, Inada Toshiya, Ozaki Norio	4. 巻 39
2. 論文標題 Application of eye trackers for understanding mental disorders: Cases for schizophrenia and autism spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 72～77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12046	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Koshiyama Daisuke,（他38名18番目）Yamamoto Maeri	4. 巻 25
2. 論文標題 White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-019-0553-7	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yamamoto Maeri, Kushima Itaru, Suzuki Ryohei, Branko Aleksic, Kawano Naoko, Inada Toshiya, Iidaka Tetsuya, Ozaki Norio	4. 巻 278
2. 論文標題 Aberrant functional connectivity between the thalamus and visual cortex is related to attentional impairment in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 35 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pscychresns.2018.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sobue Akira, Kushima Itaru, Nagai Taku, Shan Wei, Kohno Takao, Aleksic Branko, Aoyama Yuki, Mori Daisuke, Arioka Yuko, Kawano Naoko, Yamamoto Maeri, Hattori Mitsuharu, Nabeshima Toshitaka, Yamada Kiyofumi, Ozaki Norio	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic and animal model analyses reveal the pathogenic role of a novel deletion of RELN in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31390-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kushima Itaru, Maeri Yamamoto (他76名16番目), Ozaki Norio	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2838 ~ 2856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.08.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kushima I, Yamamoto M, Iidaka T, Ozaki N.	4. 巻 22
2. 論文標題 High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular psychiatry	6. 最初と最後の頁 430-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2016.88.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 山本真江里
2. 発表標題 Structural MRI spatial pattern associated with schizophrenia patients in a multivariate approach
3. 学会等名 the26th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本真江里
2. 発表標題 Structural MRI spatial pattern associated with schizophrenia patients in a multivariate approach
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maeri Yamamoto, Epifanio Bagarinao, Itaru Kusihma, Tsutomu Takahashi, Daiki Sasabayashi, Ryohei Suzuki, Aleksic Branko, Toshiya Inada, Michio Suzuki, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki
2. 発表標題 Classification of schizophrenia patients and healthy controls using structural MRI
3. 学会等名 the25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Maeri, Bagarinao Epifanio, Kushima Itaru, Suzuki Ryohei, Branko Aleksic, Inada Toshiya, Iidaka Tetsuya, Ozaki Norio
2. 発表標題 Classification of schizophrenia patients and healthy controls
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真江里
2. 発表標題 Aberrant Thalamic Functional Connectivity is Related To Attention Deficit in Schizophrenia
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本真江里
2. 発表標題 Aberrant functional connectivity between thalamus and visual cortex is related to attentional impairment in schizophrenia
3. 学会等名 Neuroscience2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Reseachmap https://researchmap.jp/7000031353 ORCID https://orcid.org/0000-0002-5239-6225 名古屋大学医学部教員データベース http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100009117_ja.html
--

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

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
---------	---------