

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07586

研究課題名(和文)統合失調症発症過程と海馬グルタミン酸神経系の異常：感情経路仮説に基づくMRS解析

研究課題名(英文) Pathophysiology of schizophrenia and abnormalities of the hippocampal glutamatergic nervous system: an MRS analysis based on the affective pathway hypothesis.

研究代表者

伊藤 文晃 (Ito, Fumiaki)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：10535157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脳の部位(海馬)、神経機能(グルタミン酸)、リスク要因(心的トラウマ)、病期の関連を調べることで、統合失調症の病態や臨床に役立つ指標を示すことを目的としていた。しかし、研究体制の変化に伴い、研究計画の再検討を要した。過去に取得した早期精神症のデータをもとに、脳構造画像解析を行った。早期精神症における幻覚に関連する脳構造(灰白質体積、白質体積、白質微細構造)の異常を調べた。その結果、言語に関連する脳内ネットワークの白質微細構造の異常が早期精神症における幻覚に関わる可能性が示された。この結果は、幻覚の発症過程に示唆を与えるものといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、統合失調症を主な対象とした神経画像研究により幻覚と脳構造の関係が示されてきたが、研究の結果は必ずしも一致しておらず、幻覚の神経基盤は明らかではなかった。早期精神症を対象とした本研究により、脳内ネットワークの変化が幻覚の発症に関わることを示唆された。今後、神経画像研究による幻覚の病態解明をさらに進めることで、病態理解に基づいた治療戦略の選択や、幻覚に対する新たな治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the association between brain region (hippocampus), neurological function (glutamate), risk factors (psychological trauma), and clinical stage to provide useful indicators for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. However, due to changes in the study members, the study plan needed to be reconsidered. Brain structural imaging analysis was conducted based on data on early psychosis obtained in the past. Abnormalities in brain structures (gray matter volume, white matter volume, and white matter microstructure) related to hallucinations in early psychosis were examined. The results indicated that abnormalities in white matter microstructure of language-related brain networks may be related to hallucinations in early psychosis. These results have implications for the process of hallucinations.

研究分野：精神神経科学

キーワード：脳構造MRI 幻覚 統合失調症 早期精神症 Voxel-Based Morphometry 拡散テンソル画像解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

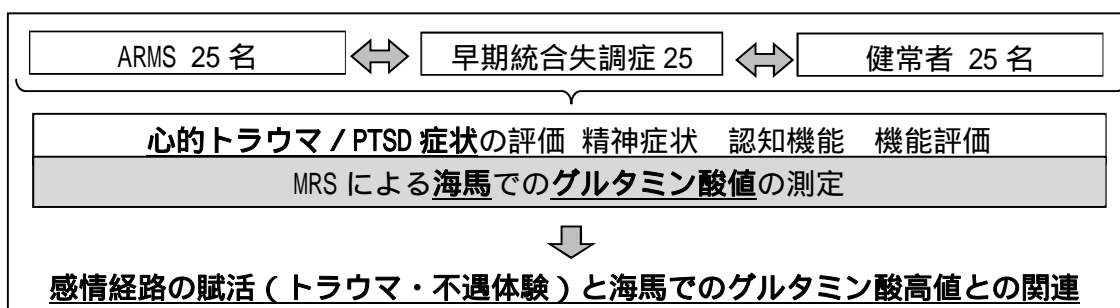
近年、海馬のグルタミン酸神経系の機能異常が統合失調症の発症過程に関わることが示唆されており、MR スペクトロスコピー (MRS) による研究で統合失調症の海馬のグルタミン酸値が高いことが報告されている。一方、心的外傷後ストレス障害でも MRS 測定で海馬のグルタミン酸値が高いことが報告され、心的トラウマが海馬のグルタミン酸神経系の機能に影響を及ぼすことも示唆されている。統合失調症の発症過程における感情経路仮説では心的トラウマが遺伝やその他の要因と相互作用すると仮定されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRS を用いて海馬のグルタミン酸値を測定し、群間比較を行うとともに、幼少期の不遇体験、トラウマ症状などの要因とグルタミン酸値との関連を調べ、統合失調症の発症過程に関わる臨床指標を明らかにすることである。

3. 研究の方法

早期精神病専門外来に通院する at-risk mental state (ARMS) の患者 25 名、早期統合失調症患者 25 名、年齢と性別をマッチさせた健常対象者 25 名において、MRS により海馬のグルタミン酸値を測定し、群間比較を行う。グルタミン酸値と幼少期の不遇体験、トラウマ症状、精神症状、認知機能との関連を調べる。



4. 研究成果

研究体制の変化に伴い、当初計画していた MRS を用いた縦断研究の実施は困難となり、研究計画の再検討が必要となった。研究の準備段階において習得した SPM、FSL といったソフトウェアによる脳画像解析法 (Voxel-Based Morphometry、拡散テンソル画像解析) を応用して、研究グループが過去に取得した早期精神症の脳画像データや臨床データをもとに、脳構造画像解析を行った。

具体的には、早期精神症における幻覚に着目し、幻覚に関連する脳構造 (灰白質体積、白質体積、白質微細構造) の異常を調べた。その結果、幻覚に関連する灰白質体積や白質体積の異常は認められなかったが、言語に関連する脳内ネットワークの白質微細構造の異常が早期精神症における幻覚に関わる可能性が示された。この研究成果は、統合失調症における主要な症状である

幻覚の発症過程に示唆を与えるものといえる。

研究成果を国内の学術集会で発表し、2019年の第115回日本精神神経学会学術集会では優秀発表賞を受賞した。さらに、国際誌に論文を投稿する準備を進め、早期精神症における幻覚と灰白質体積・白質体積の関係についての論文および、早期精神症における幻覚と白質微細構造の関係についての論文を国際誌に投稿し、査読を経てアクセプトされた (Sato et al. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2021; Sato et al., *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sato Yutaro, Sakuma Atsushi, Ohmuro Noriyuki, Katsura Masahiro, Abe Koichi, Tomimoto Kazuho, Iizuka Kunio, Ito Fumiaki, Tomita Hiroaki, Matsumoto Kazunori	4. 巻 75
2. 論文標題 White matter volume not associated with hallucinations in clinical high risk and first episode psychosis: A voxel based morphometry study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 299 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13284	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 -

1. 著者名 Sato Yutaro, Sakuma Atsushi, Ohmuro Noriyuki, Katsura Masahiro, Abe Koichi, Tomimoto Kazuho, Iizuka Kunio, Ito Fumiaki, Tomita Hiroaki, Matsumoto Kazunori	4. 巻 2
2. 論文標題 Relationship Between White Matter Microstructure and Hallucination Severity in the Early Stages of Psychosis: A Diffusion Tensor Imaging Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin Open	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) 10.1093/schizbullopen/sgab015	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐藤 祐太郎
2. 発表標題 早期精神症における大脳白質微細構造と幻覚との関連
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 祐太郎
2. 発表標題 The relationship between white matter radial diffusivity and hallucination severity in the early stage of psychosis: a diffusion tensor imaging study
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同大会 (NEURO2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 祐太郎
2. 発表標題 早期精神症における大脳白質微細構造と幻覚の関係：性別による違いの検討
3. 学会等名 第23回日本精神保健・予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 祐太郎
2. 発表標題 幻覚の脳構造画像研究の発展と今後の展望
3. 学会等名 第23回日本精神保健・予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 祐太郎
2. 発表標題 Association of reduced regional white matter volume with hallucination in the early stage of psychosis: a MRI volumetric study
3. 学会等名 International Consortium on Hallucination Research 2018 Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	

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	松本 和紀 (Matsumoto Kazunori) (40301056)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

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