

平成21年5月29日現在

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19790819
 研究課題名 (和文) 統合失調症の磁気共鳴イメージと磁気共鳴スペクトロスコピーによる研究

研究課題名 (英文) The Research for schizophrenia using magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS).

研究代表者

田吉伸哉 (TAYOSHI SHINYA)
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
 研究者番号： 90403724

研究成果の概要：

統合失調症患者 30 名と年齢と性別をあわせた健常対照群 25 名に対して、前部帯状回と左基底核にてプロトン磁気共鳴スペクトロスコピーを実施した。前部帯状回でのグルタミン酸とミオイノシトールは統合失調症群で有意に低かった。男性群のみでの解析では、前部帯状回でのグルタミン酸、クレアチン含有化合物、ミオイノシトール、N-アセチルアスパラギン酸が統合失調症群で有意に低下しているにもかかわらず、女性群のみでの解析ではいずれの化合物でも有意差を認めず、性差の存在が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	900,000	270,000	1,070,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	270,000	2,170,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、磁気共鳴スペクトロスコピー、グルタミン酸、ガンマアミノ酪酸、前部帯状回

1. 研究開始当初の背景

統合失調症その他の精神疾患において、脳形態や脳内のアミノ酸代謝の変化の可能性が指摘されていた。

それらの変化は、これまでは死後の患者の脳を用いて検索を行う、患者のアミノ酸関連の遺伝子を検索する、あるいは動物モデルを用いるなどの方法が用いられてきた。しかし、これらの方法はいくつかの問題を抱えていた。

まず、死後脳の研究においては、死亡後に検索が行われるため、患者が生きている間に起こっている変化を本当に反映しているのが不明確な面があった。

次に、アミノ酸関連遺伝子の検索では、実際に患者の脳で検索している遺伝子が働いているか否かが不明確であるという問題を抱えていた。

また、動物モデルでは、実際に脳で起こっている変化を、組織学的に検索できるという

利点があるものの、実際に患者で起こっている変化と同じものが検索できるか否かが不明確であるという問題があった。

これに対して、磁気共鳴装置が近年発達し、それを用いた磁気共鳴イメージや磁気共鳴スペクトロスコーピーでは、患者に侵襲なく脳の形態変化、脳内のアミノ酸の変化の検索が可能となってきた。前者では、すでに患者における背外側前頭前野や側頭葉内側領域での変化が報告されるようになってきていた。また、後者では、すでに、統合失調症群でN-アセチルアスパラギン酸の低下がみられることがほぼ確定的な知見となっていた。しかしながら、一方で統合失調症のグルタミン酸仮説で重要な役割を果たすグルタミン酸濃度は測定精度が低いために、化学構造のよく似たグルタミンと共通の信号を用いて検索するため、単独での定量がほぼ不可能であった。しかしながら、近年、高磁場を用いた磁気共鳴装置を用いることで、計測精度が向上し、これまでに得られていたN-アセチルアスパラギン酸を高い精度で計測できるようになったほか、グルタミン酸についてもグルタミン酸の信号からを単離して高い精度で計測が可能となってきていた。このため、統合失調症のグルタミン酸仮説の検証を含めた、新たな知見を得られる可能性が出てきていた。

2. 研究の目的

徳島大学の放射線診療部に設置されている、3-Tesla の強磁場磁気共鳴装置を用いて以下のような検索を行い、統合失調症の病態生理についての新たな知見をえることであった

- (1) 磁気共鳴イメージにより、統合失調症群での脳の形態変化を検索すること。
- (2) 磁気共鳴スペクトロスコーピーにより、統合失調症患者の脳におけるアミノ酸代謝の変化についての新たな知見を得ること

3. 研究の方法

研究については、患者の参加を得ての研究であるため、徳島大学病院の倫理委員会の承認を得て行った。

- (1) 徳島大学病院精神科の統合失調症の入院患者と外来患者に文書で説明の上、磁気共鳴イメージと磁気共鳴スペクトロスコーピーの撮像に協力していただいた。
- (2) 患者の病状について、PANSS (Positive and Negative symptom Scale) 日本語版を用いてデータを収集した。また、抗精神病薬の内服量、統合失調症の罹病期間、治療期間、について、磁気共鳴イメージおよび磁気共鳴スペクトロスコーピーで得たデータとの関連も検索した。
- (3) 患者群の変化を検索するため、患者群

に年齢と性別をあわせた健常被験者に対しても同様な撮像を実施した。その上で、患者群の結果と健常者の結果を比較し、統合失調症特有の変化を見出すことを目指した。

(4) 磁気共鳴イメージについては、脳形態の差異の検出に当たり、検者の主観による問題が起こることがないように、コンピュータを用いてほぼ機械的に統計学的な脳の形態の差異を見出す Voxel-Based Morphometry (VBM) を画像処理プログラム SPM5 を用いて行うこととした。

(5) 磁気共鳴スペクトロスコーピーについては、前部帯状回と、左基底核におけるグルタミン酸、グルタミン、クレアチン含有化合物、ミオ-イノシトール、N-アセチルアスパラギン酸、コリン含有化合物の濃度計測を実施した。

(6) 本来であれば、統合失調症との関連の深い前頭前野皮質や側頭葉底部内側面での磁気共鳴スペクトロスコーピーによる計測を実施したかったが、これらの部位は脳の表面に近いので、ノイズが入るリスクが高く、十分な精度を持って計測することが困難とされたため、断念した。

(7) 一方で、前部帯状回は前頭前野皮質から多くの神経の投射を受けており、統合失調症での変化をとらえられる可能性があり、いくつかの先行研究の報告もあったことから、計測を行うこととした。また、左基底核は、統合失調症患者の服薬する抗精神病薬の副作用として起こる錐体外路症状との関連が指摘されているために、計測の対象とすることとした。

(8) 磁気共鳴スペクトロスコーピーについては、STEAM シークエンスを用いて、TE=18ms, TR=5000ms, acquisition=64times というパラメータで計測を実施した。また、磁気共鳴スペクトロスコーピーの結果については、同時に撮影した磁気共鳴イメージの画像を用いて、計測に用いた関心領域に含まれる、脳実質の割合を計測し、それによる補正を行った。

(9) 統計処理については、統計プログラムの SPSS Ver11 を用いた。磁気共鳴スペクトロスコーピーでの化合物の濃度については、(統合失調症群 対 健常者群) × (男性 対 女性) という分散分析を行い、疾患と性別の影響を見ることとした。また、患者群においては、PANSS の得点、抗精神病薬の内服量、benzodiazepine の内服量、罹病期間、治療期間との相関について検索した。

4. 研究成果

統合失調症群 30 名 (男性 14 人、女性 16 人)、健常対照群 25 名 (男性 13 人、女性 12 人) に協力をいただいた。

- (1) 磁気共鳴イメージでは、統合失調症群

と健常対照群の間に有意な形態の違いを認めなかった。

先行研究においては、背外側前頭前野や前頭葉内側面の変化が報告されていたが、その多くでは、被験者が患者、対照群がそれぞれ50名程度を集めたものであった。今回の研究では、協力をいただいた被験者の数が相対的に少なく、これが先行研究のような変化をとらえられなかった原因であると考えられた。

(2) 磁気共鳴スペクトロスコピーにおいては、いくつかの知見を得た。

(2-1) 統合失調症群と健常者群との間での比較について。

前部帯状回でのグルタミン酸とミオ-イノシトールについて、統合失調症群で健常対照群に比較して、有意に濃度が低かった。

グルタミン酸の低下について。統合失調症のグルタミン酸仮説において、発症当初はグルタミン酸の代謝の亢進が起こり、それが神経細胞への興奮毒性で破壊を引き起こし、慢性期では逆にグルタミン酸代謝の低下が起こるとされる。今回協力いただいた患者は慢性期の患者であり、この仮説に沿った結果であった。

ミオ-イノシトールについては、動物実験で、抗精神病薬がイノシトール代謝をブロックする可能性が示唆されており、磁気共鳴スペクトロスコピーの先行研究でも、抗精神病薬の内服で変化が起こるという報告があり、今回協力いただいた患者が全員抗精神病薬を内服していることから、このような結果が得られたと考えられた。

しかしながら、一方で多くの先行研究で報告されていた、N-アセチルアスパラギン酸の低下が見出されなかった。これは、後で述べる要因の影響も考えられた。

(2-2) 被験者の性別の違いによる影響について。

まず、統合失調症群と健常者すべてを含めた場合である。

前部帯状回では、グルタミンが女性群で有意に高かった。左基底核ではクレアチン含有化合物と N-アセチルアスパラギン酸の濃度は女性群で男性群に比して有意に高かった。

磁気共鳴スペクトロスコピーでは、先行研究でも性差の報告がある。これは、女性の場合、月経周期により、女性ホルモンの影響で脳内代謝に影響が出るからではないかとの推測がある。しかし、今回の研究では、女性被験者の性周期については検索を実施していなかったため、その影響についてははっきりしたことをいうことはできなかった。

次に、男性群、女性群に分けた上で、疾患の影響に注目しての結果である。

男性被験者のみで解析を行うと、前部帯状

回でのグルタミン酸、クレアチン含有化合物、ミオ-イノシトール、N-アセチルアスパラギン酸、コリン含有化合物が統合失調症群で有意に低下している。左基底核では、いずれの化合物も有意差を認めなかった。

女性群のみでの解析では、前部帯状回、左基底核のどちらの部位でも、いずれの化合物でも統合失調症群と健常対照群の間に有意差を認めなかった。

(2-3) 精神科の臨床の現場においては、統合失調症の頻度、症状の重さ、経過に男女差があることは周知の事実である。しかしながらその男女差がどのような病態生理でもたらされているのかはまだ十分に解明されていないかった。

磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた先行研究でも、性差に注目した報告はきわめて少なかった。また、先行研究では、統合失調症では男性患者が多いこともあり、その被験者の多くが男性で占められるというものが多かった。

今回の研究では、多くの磁気共鳴スペクトロスコピーの先行研究の約2倍の被験者の協力をいただいております、しかも男女比がほぼ1対1であるというのは珍しく、男女差を見出すのに非常によい条件をそろえていた。

今回の結果のように、男性群の方が、統合失調症群と健常対照群の間での差異が目立つということは、統合失調症において男性患者の方が症状が重く、経過も悪いことが多いということと関連している可能性がある。また、先行研究で見出されたN-アセチルアスパラギン酸の変化が男女全被験者をまとめると見られないことは、今回の研究での男性群では明らかに見られることを考えると、先行研究の多くで男性被験者が大きな割合を占めていたことと関連しているかもしれない。また、今後、磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた統合失調症研究を行うに当たっては、被験者の男女比の影響も考察する必要があることを示唆していると思われる。

(2-4) 患者群の結果における benzodiazepine 内服量の影響。

統合失調症群での臨床指標については、benzodiazepine 系薬物の内服量のみが磁気共鳴スペクトロスコピーの結果と有意な相関を示した。前部帯状回でのミオ-イノシトール、左基底核でのグルタミン酸、グルタミン、クレアチン含有化合物が benzodiazepine 系薬物の内服量と相関していた。グルタミン酸、グルタミンとの相関については、これらの合成と分解に関わる酵素である glutamic acid decarboxylase の活性に benzodiazepine の内服量に関わる可能性が動物実験などで示唆されており、その反映である可能性がある。しかしながら、ミオ-イノシトールの変化やクレアチン含有化合物と

の相関については、はっきりとした理由は乱
せなかった。

統合失調症のみならず、精神科の患者の多
くに対して benzodiazepine 系薬物の投与が
幅広く行われていることを考えると、今回の
結果は、今後磁気共鳴スペクトロスコピーの
研究を行うに当たり、benzodiazepine 系薬物
の内服量も考慮する必要があることを示唆
している。

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 1 件)

- ① ShinYa Tayoshi, Satsuki Sumitani,
Sumiko Shibuya-Tayoshi, Kyoko
Taniguchi, Shusuke Numata, Jun-ichi
Iga, Masahito Nakataki, Shu-ichi Ueno,
Masafumi Harada, Tetsuro Ohmori.
Metabolite changes and gender
differences in schizophrenia using
3-Tesla Proton Magnetic Resonance
Spectroscopy (¹H-MRS). Schizophrenia
Research.108;p69-77,2009,査読あり。

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田吉 伸哉 (TAYOSHI SHINYA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエン

ス研究部・助教

研究者番号：90403724