

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17061

研究課題名（和文）次世代拡散MRIおよび機械学習を用いた統合失調症新規診断基準の検討

研究課題名（英文）Investigation of novel diagnostic criteria for schizophrenia using next-generation diffusion MRI and machine learning

研究代表者

孫 樹洛 (Son, Shuraku)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：60771524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症におけるカルボニルストレス関連マーカーと脳構造画像マーカーとの関連を調べた。その結果、統合失調症群において、カルボニルストレスの亢進が白質統合性の低下と関連するという知見が得られ、この研究成果はSchizophrenia Research誌に受理された。この関係には、神経細胞密度の低下が関連しているという知見も得られ、この研究成果はScientific Reports誌に受理された。また、統合失調症において血漿ホモシステイン濃度が脳白質微細構造異常に関連するという知見も得られ、この研究成果はSchizophrenia誌に受理された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、我々は統合失調症におけるカルボニルストレスの亢進、およびホモシステインの亢進が脳白質構造の異常と関連することを報告した。本研究でその神経学的微細構造変化を明らかにすることにより、これらの代謝異常が統合失調症群における脳構造変化に関連した新たな交絡因子と考えられる可能性が示された。また、治療抵抗性統合失調症及び精神病発症危険状態に対し、カルボニルストレス軽減目的としてビタミンB6を補充することや、ホモシステイン軽減目的でベタインを投与することなど、新規治療・介入法の開発につながる事が予想され、統合失調症研究・臨床治療現場に対する学術的意義、社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between carbonyl stress markers and brain structural imaging markers in schizophrenia. As a result, it was found that enhanced carbonyl stress in the schizophrenia group was associated with decreased white matter integrity. These findings were accepted for publication in the journal Schizophrenia Research. Also, insights were gained into the association between increased carbonyl stress and decreased white matter integrity in the schizophrenia group, with a decrease in neuronal density being implicated. This research outcome was accepted for publication in Scientific Reports.

Additionally, we analyzed the relationship between plasma homocysteine levels and the microstructural features of cerebral white matter. It was found that plasma homocysteine levels are associated with microstructural abnormalities in cerebral white matter in schizophrenia patients. This research result has been accepted for publication in the journal Schizophrenia.

研究分野：脳画像研究

キーワード：統合失調症 カルボニルストレス MRI

## 1. 研究開始当初の背景

カルボニルストレスとは、反応性カルボニル化合物 (RCO) の増加によって引き起こされる状態で、ペントシジンを含む終末糖化産物 (AGEs) の形成を促進する。AGEs は、心血管イベント、アルツハイマー型認知症などの様々な加齢に関連する疾患だけでなく、統合失調症にも関連していることが近年示されている。血漿ペントシジンの高値と血清ピリドキサール (スカベンジャーの1つであるピリドキサミンと平衡状態にある測定可能なビタミン B6) の低値に反映されるカルボニルストレスの亢進は、統合失調症患者の約 20% で報告されている (Arai et al., 2010)。この群の多くは、治療抵抗性患者であることが報告されており (Miyashita et al., 2014)、統合失調症のうち、一部の、特に治療抵抗性の患者の病態に、カルボニルストレスの亢進が関わっている可能性を示している。

拡散テンソル画像 (DTI) は、ヒトの脳白質評価によく用いられる脳画像で、MRI ボクセル内の水拡散について楕円体モデルを想定しており、Fractional Anisotropy (FA) と呼ばれる白質異方性の指標が主に用いられる。統合失調症においては、白質統合性の低下がしばしば報告されている (Ellison-Wright and Bullmore, 2009) が、我々は、本研究課題開始前から続けている研究で、統合失調症におけるカルボニルストレスの亢進が脳白質統合性の低下と関連していることを本研究課題期間中に報告した (Son et al., 2020)。しかし、カルボニルストレスの亢進している一部の患者群に特徴的な脳構造変化の同定には至らず、また、神経線維のより詳細な変化も同定できなかった。

最新の in-vitro 研究では、RCO の解毒に不可欠な酵素であるグリオキサラーゼ 1 (GLO1) をノックアウトした iPS 細胞は神経突起 (= 軸索 + 樹状突起) の短縮 (Toyoshima et al., 2019) を示したことが報告されている。さらに、死後脳研究では、GLO1 フレームシフト遺伝子変異を持つ統合失調症患者の神経突起が、曲がって縮れた構造になっていることが明らかになった (Mizutani et al., 2019)。一方、ピリドキサールレベルを低下させた培地で神経細胞を培養すると、髄鞘形成が減少し、AGE レベルが上昇することが、別の in-vitro 研究で証明され (Saitoh et al., 2019)、さらに別の死後脳研究では、統合失調症患者の脳で、神経細胞の細胞質に AGE が沈着し、ミエリン密度が低下していることが明らかになった (Torii et al., 2020)。このように、軸索とミエリンのいずれがカルボニルストレスと関連しているかはまだ不明である。

今回、我々は、以前の研究 (Son et al., 2020) で用いた DTI に比べ、より詳細な構造変化を評価する手法として Free Water Imaging (FWI), Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) を用いた。FWI は、脳白質組織成分 (神経突起内と神経突起外) と自由水成分 (髄液、浮腫) の 2 つの成分にモデル化したものであり、後者は炎症性変化の代用マーカーとして主に用いられている。NODDI は、神経突起内 (樹状突起と軸索)、神経突起外 (細胞膜、グリア細胞)、脳脊髄液 (CSF/浮腫) の 3 つの成分にモデル化している。これら特性の異

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

なる複数のモダリティを組み合わせることで、我々の以前の研究 (Son et al., 2020) では困難であった、より詳細な白質微細構造変化が可能となると考えられる。

### 2. 研究の目的

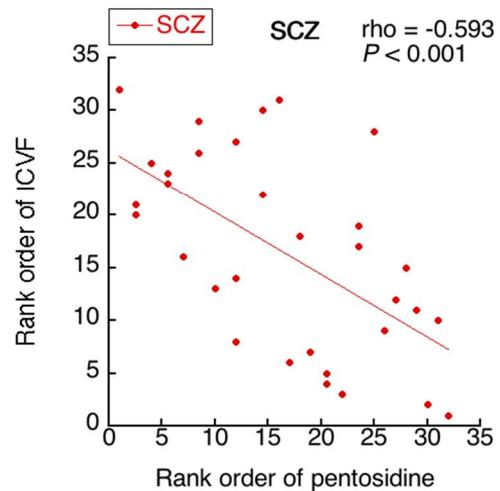
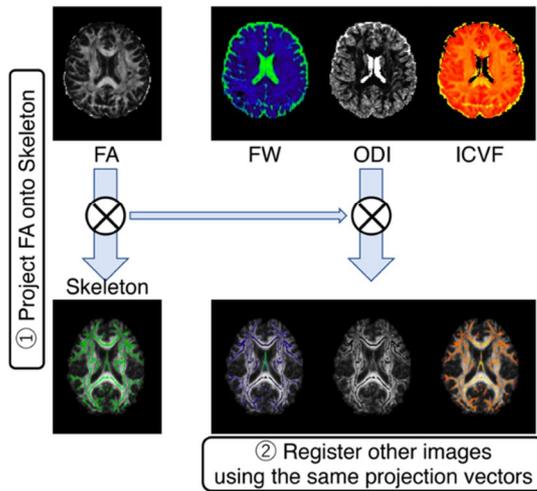
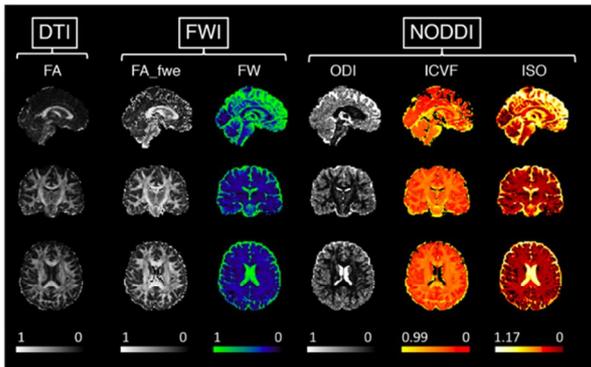
本研究「次世代拡散 MRI および機械学習を用いた統合失調症新規診断基準の検討」では、統合失調症においてどのような白質微細構造変化がカルボニルストレスの亢進と関連しているか、次世代拡散 MRI を用いてマルチモーダルに評価・検討すること、またそれら白質構造指標を用いてカルボニルストレスの亢進する統合失調症群を同定可能か検討すること、を目的として開始した。

### 3. 研究の方法

統合失調症群 (SCZ) 32 名、健常被験者群 (HC) 45 名、を対象に採血、心理検査、脳 MRI 撮像を行った。採血ではペントシジン、ピリドキサルを計測しカルボニルストレスのマーカーとした。心理検査では患者群の精神症状を、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) にて評価した。脳 MRI 撮像については、京都大学医学研究科に設置済の MRI 装置 (3T, Prisma, Siemens) を用い、T1 強調画像、T2 強調画像、拡散強調画像を撮像。これら MRI 画像を用いて FA, FWI, および NODDI から算出される orientation dispersion index (ODI), intracellular volume fraction (ICVF) の合計 4 つの指標を、MRI の各ボクセルにおける白質構造指標として用いた。構造 MRI 画像は画像解析プログラム FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) 内の Tract Based Spatial Statistics (TBSS) を用いて前処理 (非線形変換による標準化、スケルトン画像作成) を行い、スケルトン画像内における各白質指標 (FA, FWI, ODI, ICVF) の平均値を算出し、カルボニルストレスマーカー (終末糖化産物のペントシジン、及びその過程で低下するピリドキサル) との関連を SCZ, HC の各群において検討した。また、これら白質指標を用いて高カルボニルストレス群の同定が可能かどうか、K-means 法によるクラスタリングを行い検討した。

### 4. 研究成果

SCZ では、血漿ペントシジン濃度が有意に上昇しており ( $r$  (effect size of Mann-Whitney U) = - 0.496,  $P < 0.001$ )、ICVF は低下し ( $r = - 0.439$ ,  $P < 0.001$ )、FW は上昇していた ( $r = - 0.306$ ,  $P = 0.007$ )。SCZ では血漿ペントシジン濃度と ICVF 平均値の間に有意な負の相関が認められ (Spearman's  $\rho = - 0.593$ ,  $P < 0.001$ )、この結果は、SCZ におけるカルボニルストレスの亢進と軸索異常との関連を示唆していると考えられた。これらの研究成果を筆頭著者として論文にまとめ、Scientific Reports 誌に受理された (Son et al., 2023)。



また、予備解析結果として、複数の白質指標を用いて K-means 法によるクラスタリングを行ったところ 3 つのクラスターに分かれ、そのうち統合失調症患者比率のもっとも多いクラスターにカルボニルストレスの亢進している被験者が分類されるという結果が得られた。こちらの予備解析結果については、今後十分な妥当性の検討を行い、論文化を目指す。

また、統合失調症患者 53 名、健常者 83 名において、Tim Trio と呼ばれる MRI 撮像機で撮像した DTI (Diffusion Tensor Imaging) データを用い、血漿ホモシステイン濃度と FA との関係性を調べたところ、統合失調症患者では血漿のホモシステイン濃度が高いほど白質統合性が低下するという知見が得られた。この研究成果を筆頭著者、責任著者として論文にまとめ Schizophrenia 誌に受理された (Tabata et al., 2024)。

そのほか、上記研究内容などに関して、国内外の学会において合計 4 件口頭発表を行ったほか、共著者として合計 7 本の論文発表を行った。

(引用論文)

Arai, M., et al., 2010. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67(6), 589-597. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.62>.

Ellison-Wright, I., Bullmore, E., 2009. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 108(1-3), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>.

Miyashita, M., et al., 2014. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull* 40(5), 1040-1046. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt129>.

Mizutani, R., et al., 2019. Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 9(1), 85. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0427-4>.

Saitoh, F., et al., 2019. Carboxymethylation of CRMP2 is associated with decreased Schwann cell myelination efficiency. *Neurosci Res* 139, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.08.015>.

Son, S., et al., 2020. Enhanced carbonyl stress and disrupted white matter integrity in schizophrenia. *Schizophr Res* 223, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.007>.

Son, S., et al., 2023. Association between enhanced carbonyl stress and decreased apparent axonal density in schizophrenia by multimodal white matter imaging. *Sci Rep* 13(1), 12220. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39379-w>.

Tabata, K., et al., 2024. Association of homocysteine with white matter dysconnectivity in schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)* 10(1), 39. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00458-0>.

Torii, Y., et al., 2020. The accumulation of advanced glycation end-products in a schizophrenic patient with a glyoxalase 1 frameshift mutation: An autopsy study. *Schizophr Res* 223, 356-358. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.09.012>.

Toyoshima, M., et al., 2019. Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis. *Life Sci Alliance* 2(5). <https://doi.org/10.26508/lsa.201900478>.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kushima Itaru, Nakatochi Masahiro, 、 、 Son Shuraku, 、 、 Arioka Yuko, Mori Daisuke, Ozaki Norio	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003	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 Matsumoto Yukiko, Nishida Satoshi, Hayashi Ryusuke, Son Shuraku, Murakami Akio, Yoshikawa Naganobu, Ito Hiroyoshi, Oishi Naoya, Masuda Naoki, Murai Toshiya, Friston Karl, Nishimoto Shinji, Takahashi Hidehiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Disorganization of Semantic Brain Networks in Schizophrenia Revealed by fMRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 498 ~ 506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbac157	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 該当する
1. 著者名 Langenbach Benedikt P., Kohl Waldemar, Murai Toshiya, Suslow Thomas, Ohrmann Patricia, Bauer Jochen, Matsukawa Noriko, Son Shuraku, Pedersen Anya, Lichtenstein Theresa, Miyata Jun, Koelkebeck Katja	4. 巻 12
2. 論文標題 Cortical changes in patients with schizophrenia across two ethnic backgrounds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-14914-3	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 該当する
1. 著者名 Miyake Noriko, Tsurusaki Yoshinori, 、 、 Son Shuraku, 、 、 Mizuguchi Takeshi, Ozaki Norio, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	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/s41431-023-01335-7	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

1. 著者名 Son Shuraku, Arai Makoto, Miyata Jun, Toriumi Kazuya, Mizuta Hiroto, Hayashi Takuya, Aso Toshihiko, Itokawa Masanari, Murai Toshiya	4. 巻 223
2. 論文標題 Enhanced carbonyl stress and disrupted white matter integrity in schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 242 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.08.007	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 Nakagami Yukako, Sugihara Genichi, Nakashima Noriyuki, Hazama Masaaki, Son Shuraku, Ma Shuhe, Matsumoto Riki, Murai Toshiya, Ikeda Akio, Murakami Kosaku	4. 巻 10
2. 論文標題 Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7906-7917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63776-0	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 Nishida Satoshi, Matsumoto Yukiko, Yoshikawa Naganobu, Son Shuraku, Murakami Akio, Hayashi Ryusuke, Nishimoto Shinji, Takahashi Hidehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Reduced intra- and inter-individual diversity of semantic representations in the brains of schizophrenia patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2020.06.03.132928	査読の有無 無
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 Koelkebeck Katja, Dannlowski 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

1. 著者名 Son Shuraku, Arai Makoto, Toriumi Kazuya, Andica Christina, Matsuyoshi Daisuke, Kamagata Koji, Aoki Shigeki, Kawashima Takahiko, Kochiyama Takanori, Okada Tomohisa, Fushimi Yasutaka, Nakamoto Yuji, Kobayashi Yuko, Murai Toshiya, Itokawa Masanari, Miyata Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between enhanced carbonyl stress and decreased apparent axonal density in schizophrenia by multimodal white matter imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-39379-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 Tabata Koichi, Son Shuraku, Miyata Jun, Toriumi Kazuya, Miyashita Mitsuhiro, Suzuki Kazuhiro, Itokawa Masanari, Takahashi Hidehiko, Murai Toshiya, Arai Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of homocysteine with white matter dysconnectivity in schizophrenia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-024-00458-0	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 孫樹洛
2. 発表標題 統合失調症におけるカルボニルストレスの亢進と白質構造変化について
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会 (NPBPPP2020合同年会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuraku Son
2. 発表標題 Creativity and Positive Symptoms Revisited:Structural Connectivity Analysis with Diffusion Tensor Imaging
3. 学会等名 World Congress of Societies of Biological Psychiatry 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuraku Son
2. 発表標題 Association between Creativity and Positive Symptoms Revealed by Structural Connectivity Analysis
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入谷 修司、孫 樹洛、水谷 隆太、石田 裕昭、村井 俊哉、尾崎 紀夫、糸川 昌成
2. 発表標題 シンポジウム34 脳を見る:統合失調症研究の新展開
3. 学会等名 第119回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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