

機関番号：22701

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591375

研究課題名 (和文) 統合失調症における認知機能障害と脳構造異常および分子生物学的脆弱因子に関する研究

研究課題名 (英文) Cognitive dysfunction, brain structural abnormality and molecular biological vulnerability in schizophrenia

研究代表者

平安 良雄 (HIRAYASU YOSHIO)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：70244324

研究成果の概要 (和文)：18 歳以上の統合失調症患者 101 例 (男性 39 名、女性 62 名) から頭部 MRI を取得した。MRI 解析の結果、加齢に伴う全脳の灰白質、白質および脳脊髄液の容積の変化が示され、統合失調症でみられる認知機能障害に関連した脳領域の減少が示された。ゲノム解析からは BDNF の Val166Met 多型で Val アレルをホモに持つ対象者が眼窩前頭皮質における脳溝パターンの Type2 群では有意に少なく、同遺伝子多型が脳溝パターン形成を部分的に規定し、さらに疾患形成に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：One hundred and one patients (male:female=39:62) with schizophrenia over 18 years old underwent MRI scans in this study. The patterns of age-related volumes changes in the whole brain gray matter, white matter and cerebrospinal fluid were estimated using MRI volumetry. Brain regions with volume reduction related to disease-specific cognitive dysfunction was also shown. In addition, the type II group of Orbito-Frontal Cortex (OFC) sulcogyral pattern with BDNF Val/Val genotype was a significant small population compared with other type groups in schizophrenia. The BDNF genotype may partially provide the OFC sulcogyral formation and involve the development in schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：臨床精神分子遺伝学・神経画像

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態の基盤には認知機能障害があるといわれている。さらに近年の神経画像研究により大脳皮質を中心とした脳形態の異常が認知機能に影響を与えていることが示唆されている。一方、分子生物学的研究において、神経発達に関与した分子の遺伝子多型と脳形態変化との関与の報告が増え、統合

失調症の神経発達障害説を裏付ける脆弱因子の遺伝的背景が注目されている。

2. 研究の目的

本研究では統合失調症患者を対象とし、脳形態と認知機能を評価し、神経発達に関与した分子の遺伝子多型がいかに影響を与えるかを調べることを目的とした。遺伝子多型と

しては近年注目を集めている脳由来神経栄養因子である BDNF (brain-derived neurotrophic factor) や COMT (catechol-O-methyl transferase) といった神経発達への関与が示唆される分子の関与を調べた。

3. 研究の方法

(1) 対象

横浜市立大学附属病院精神科にて、外来および入院患者の中から DSM-IV-TR の診断基準を満たし、18 歳以上の統合失調症患者 101 例 (平均年齢 37.3 ± 14.5 歳、年齢幅 17-78 歳、男女比 39:62) を対象とした。症状の臨床評価は PANSS (陽性・陰性症状評価尺度) を用いた。向精神薬の処方内容も調査した。

健常対照群 85 例 (平均年齢 40.5 ± 16.4 歳、年齢幅 22-76 歳、男女比 32:53) は、本人の精神疾患に関わる既往歴がなく、第 1 親族にも精神疾患の既往歴がないことを条件とし、医療関係者および一般から参加を募った。

全対象者の臨床背景として、年齢、性別のほかに、本人と両親の教育歴および社会経済状況について記録した。

なお、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各対象者に対しては書面に書かれた内容を口頭で説明し、書面に署名をすることで同意を得た。

(2) MRI 取得および画像解析

MRI は 1.5 テスラのスキャナー (ドイツ、シーメンス社製) を用いて、1.5mm 幅で矢状断 128 枚の連続 T1 強調画像を撮像した。撮像条件は以下のとおりである。

Echo Time (TE) = 3.93ms, Repetition Time (TR) = 1960ms, Inversion Time (TI) = 1100ms, flip angle = 15°, field of view = 24 cm, matrix = 256 × 256 × 128, voxel dimensions = 0.9375 × 0.9375 × 1.5 mm

脳内の体積測定は自動解析ツールである VBM (Voxel-based Morphometry) を用いた。VBM は MATLUB (The MathWorks, Inc, Natick, Massachusetts) 上で実行される SPM (The Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, United Kingdom) のツールである。灰白質、白質そして脳脊髄液の体積は VBM の分割化を行う過程で得られた値を用いた。統合失調症患者 101 名および健常対照者 85 名の MRI データから全脳の灰白質、白質、脳脊髄液の容積を算出し、加齢に伴う容積変化のパターンを回帰分析により予測した。

脳の形態変化の解析では上述の全脳の体積を共変量として共分散分析 (ANOVA) を行い、健常対照群と比較して統合失調症群で有意に減少している領域を調べた後、心理評価尺度や

認知機能検査との関連性を調べるため、相関分析を行った。

(3) 心理評価尺度

心理評価尺度としては衝動性評価尺度である BIS-11 (Barratt Impulsive Scale Version 11) を用いた。BIS-11 は注意、運動無計画性を下位項目として評価し、その合計値によって総合的な衝動性を測定するものである。

MRI を取得した対象者のうち BIS-11 を施行したものは統合失調症患者 28 名 (平均年齢 33.93 ± 10.75 歳、男女比 11:17) および健常対照者 28 名 (平均年齢 30.39 ± 7.78 歳) である。

衝動制御を担っているとされる前頭眼窩皮質の体積について VBM を用いて健常対照者と比較した後、衝動性との関連性について調べるため相関分析を行った。

(4) 認知機能検査

MRI を取得した対象者の中から、50 歳以上の高齢の統合失調症患者 15 名 (平均年齢 62.7 ± 6.3 歳、男女比 4:11) と高齢の健常対照者 15 名 (平均年齢 65.1 ± 8.3 歳、男女比 6:9) およびアルツハイマー型認知症患者 15 名 (平均年齢 71.9 ± 3.5 歳、男女比 4:11) の MRI 画像を用いて VBM による脳体積変化の解析を行った。

高齢の対象者およびアルツハイマー型認知症患者には認知機能検査を施行した。認知機能検査は MMSE (Mini Mental State Examination) および HDR-S (長谷川式簡易知能スケール) にて評価した。

高齢の統合失調症の認知機能障害と脳領域との関連性については相関分析を用いて評価した。

(5) 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンの同定

MRI を取得した対象者の中から、統合失調症患者 47 名 (平均年齢 34.2 ± 10.1 歳、男女比 23:24) と健常対照者 47 名 (平均年齢 34.7 ± 10.1 歳、男女比 17:30 名) において前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンを Type I-III に分類し、性差の観点から比較を行った。

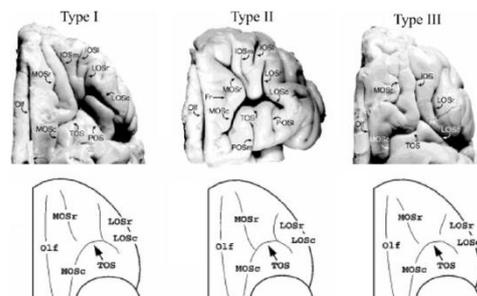


図 1. 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターン (Chiavaras MM et al, 2000)

前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンは Chiavaras と Petrides の分類(図1)MOS, LOS, TOS の形状から Type I~III のいずれかに分類した。脳溝パターンの分類は、画像解析ソフトである 3D-Slicer を用いて徒手的に評価した。

統計解析は脳溝のパターンの分布を先行研究 (Nakamura et al, 2007) と比較するために χ 二乗検定を用いた。

脳溝パターンと臨床所見との間の相関関係を調べるためにカテゴリカル回帰分析を用いた。臨床所見は PANSS を用いて評価した。

(6) 遺伝子解析

MRI を取得した全対象者のうち遺伝子研究に関する同意を得られた統合失調症患者 55 名 (平均年齢 30.91 歳、男女比 22:33)、および健常対照者 51 名 (平均年齢 33.43 歳、男女比 25:26) から末梢静脈採血を行い、DNA の抽出処理を行った。これらの DNA サンプルを用いて PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism) により、COMT (catechol-O-methyl transferase)Val158Met 多型と BDNF(brain derived neurotrophic factor)Val66Met 多型を同定した。

(7) 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンと BDNF および COMT 遺伝子多型との関連性における統計解析

遺伝子解析を行った統合失調症患者および健常対象者の前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンおよび BDNF VAL66Met 多型および COMT Val158Met 多型の分布に関しては χ 二乗検定を用いて評価した。さらに、脳溝パターンと COMT Val158Met 多型および BDNF VAL66Met 多型との関連性はカテゴリカル回帰分析を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症患者の加齢に伴う脳体積の変化

統合失調症群と健常対照群との間の容積比較では、患者群において脳脊髄液容積 (CSF volume) の有意な拡大が認められた。疾患群と健常対照群とも灰白質 (gray matter volume) 脳脊髄液に関しては同様の加齢に伴う

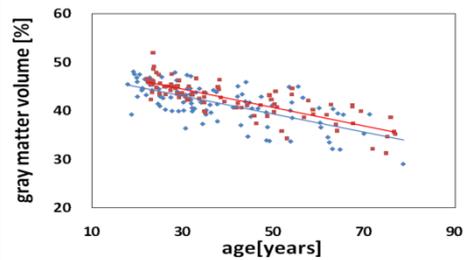
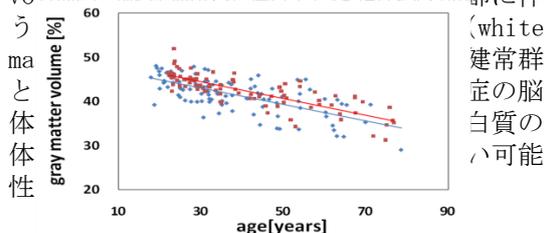


図 2. 加齢に伴う白質体積の変化(線形回帰)

青の散布図：統合失調症患者群

$R^2=.46, b=-.185, p<.01$

赤の散布図：健常対照群

$R^2=.65, b=-.189, p<.01$

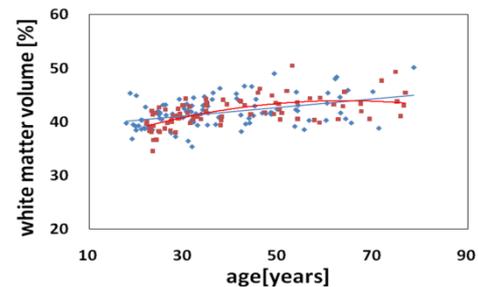


図 3. 加齢に伴う灰白質体積の変化(非線形回帰)

青の散布図：統合失調症患者群

$R^2=.17, p<.01$

赤の散布図：健常対照群

$R^2=.38, p<.01$

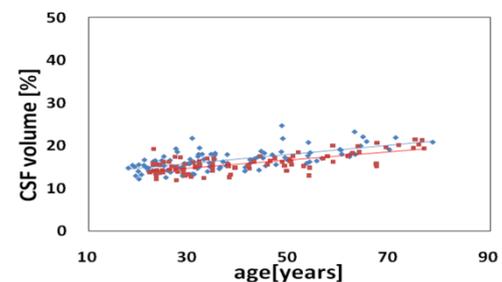


図 4. 加齢に伴う脳脊髄液の変化(線形回帰)

青の散布図：統合失調症患者群

$R^2=.41, b=.106, p<.01$

赤の散布図：健常対照群

$R^2=.50, b=.096, p<.01$

(2) 統合失調症の前頭眼窩皮質における衝動性との関連性

VBM による群間比較の結果、統合失調症群は健常群と比較して前頭眼窩皮質の有意な容積減少を認め、特に右前頭眼窩皮質の減少が顕著であったことから、体積減少が衝動性の高さに影響を与えている可能性が示唆された。

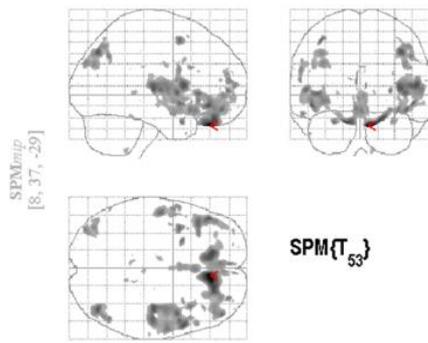


図 5. 健常者と比較した統合失調症の脳体積減少部位

Voxel Threshold uncorrected $p < .001$

赤い記号部分：右前頭眼窩皮質 (Talairach 座標； $[x, y, z \text{ (mm)}] = [18, 39, -25]$, Zscore=4.56, FEW-corrected $p = .049$)

衝動性評価尺度の測定値による群間比較の結果、統合失調症群では健常対照群と比較して衝動性が有意に高いことが示され、衝動性は本疾患における性格傾向の一つであることが示唆された。

BIS-11 全評価点 (統合失調症群平均値、健常群平均値、 p 値) : 63.75 点、55.86 点、 $p = .003$

注意尺度 : 16.11 点、14.04 点、 $p = .08$

運動尺度 : 21.93 点、19.07 点、 $p = .01$

無計画性尺度 : 25.71 点、22.75 点、 $p = .02$

統合失調症の前頭眼窩皮質と衝動性評価尺度との相関分析においては、衝動性尺度の下位項目である運動および無計画性との間で負の相関を示したことから、本疾患の衝動性の高さは運動抑制の障害および無計画性の要因が関与していることが示唆された。

右前頭前野背外側と衝動性全評価点：
 $[x, y, z \text{ (mm)}] = [5, 54, 32]$, ZScore=3.17,
 $p = .001 / [5, 52, 37]$, 3.11, $p = .001 / [6, 54, 34]$,
 3.09, $p = .001$

右前頭前野背外側と運動評価点：
 $[x, y, z \text{ (mm)}] = [5, 54, 32]$, ZScore=3.22,
 $p = .001 / [5, 52, 37]$, 3.11, $p = .001$

左前頭眼窩皮質と無計画評価点：
 $[x, y, z \text{ (mm)}] = [-7, 25, -14]$, ZScore=3.60,
 $p = .000 / [-46, 43, -13]$, 3.24, $p = .001$

右下前頭前野と無計画評価点：
 $[x, y, z \text{ (mm)}] = [44, 31, -14]$, ZScore=3.41,
 $p = .000 / [18, 12, -20]$, 3.16, $p = .001$

左下前頭前野と無計画評価点：
 $[x, y, z \text{ (mm)}] = [-24, 14, -23]$, ZScore=3.26,
 $p = .001$

(3) 高齢統合失調症における脳の形態変化

高齢統合失調症、高齢健常対照群およびアルツハイマー型認知症の 3 群による体積比較を行った。

灰白質、白質および脳脊髄液の体積比較に

おいては灰白質と脳脊髄液において高齢健常対照群とアルツハイマー型認知症群との間に有意さは認められたが、高齢の統合失調症患者群はいずれの領域でも有意さは認められなかった。

灰白質

健常者群-アルツハイマー群： $p = .005$

脳脊髄液

健常者群-アルツハイマー群： $p = .023$

VBM を用いて体積比較を行った結果、高齢統合失調症群と比較してアルツハイマー型認知症群において有意な体積減少が認められた。高齢健常者と比較した結果では、高齢統合失調症群で有意な減少が認められた。

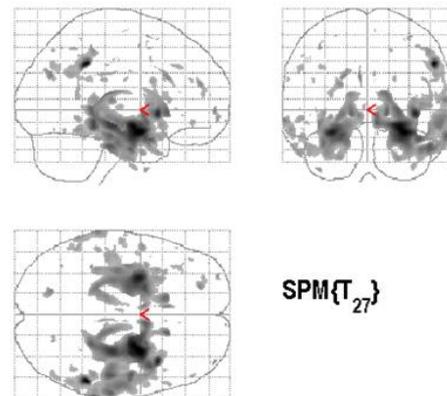


図 6. 高齢統合失調症とアルツハイマー型認知症における体積比較 (アルツハイマー型認知症において有意に体積減少している領域)

Voxel threshold uncorrected $p < .001$ 設定：
 左右扁桃核、左右海馬、左右尾状核、左右前頭眼窩皮質、左右帯状回、左上側頭回、左右中側頭回、右下側頭回

FWE (Family Wise Error)-corrected $p < .05$ 設定：
 左右扁桃核、右海馬、右中側頭回

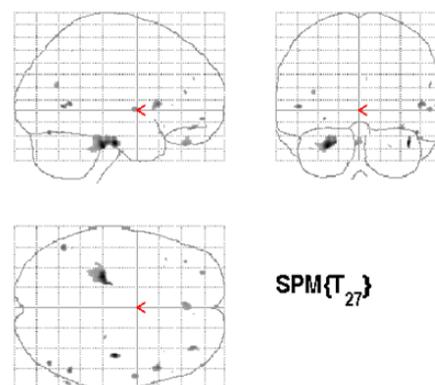


図 7. 高齢統合失調症と高齢健常対照群における体積比較 (高齢統合失調症において有意に体積減少している領域)

Voxel threshold uncorrected $p < .001$ 設

定：左右前頭眼窩皮質、左小脳

3群における認知機能評価に関しては、MMSEおよびHDR-Sのいずれにおいても高齢の統合失調症はアルツハイマー型認知症で示されるような機能低下は認められないが、高齢健常者のような機能は保持されないことが明らかとなった。

MMSEおよびHDR-Sの3群における平均値
 高齢統合失調症： 25.7点、25.7点
 高齢健常者： 28.3点、28.1点
 アルツハイマー型： 18.2点、16.7点

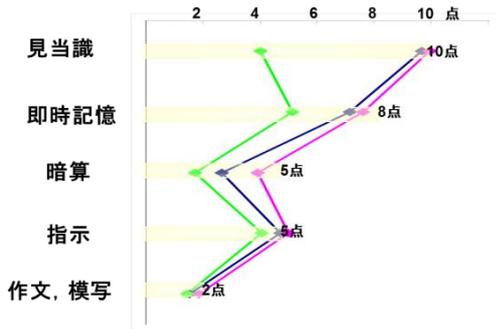
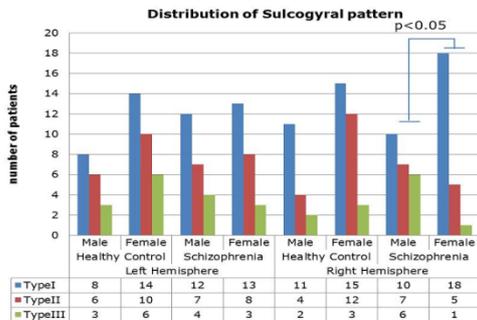


図 8. MMSE 下位分類における平均プロフィール

青：高齢統合失調症群、ピンク：高齢健常者群、緑：アルツハイマー型認知症

高齢統合失調症患者群において MMSE の総点と関連のある領域を相関分析を用いて解析した結果、左右の前頭眼窩皮質との間に正の相関が認められた。



(4) 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンにおける性差による分布

脳溝パターンの分布は健常群と男性患者群では先行研究と一致した(健常群左半球： $\chi^2=0.02$, $p=0.989$ 、右半球： $\chi^2=0.97$, $p=0.616$ ；男性患者群左半球： $\chi^2=1.59$, $p=0.451$ 、右半球： $\chi^2=0.14$, $p=0.933$)。女性患者群の右半球では男性群より Type I が有意に多かった($\chi^2=6.017$, $p=0.046$)。

図 9. 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターンの分布

脳溝パターンと PANSS との間の相関関係については、Type III をもつ男性患者で PANSS 総得点が高かったが、女性はパターンの分布と臨床症状は相関しなかった。

(5) 前頭葉眼窩皮質の脳溝パターン形成に関わる遺伝子多型の探索的検索

統合失調症群および健常対照群に対して採取した血液より COMT Val158Met 多型および BDNF VAL66Met 多型の分析を行った結果、両群における遺伝子多型の分布 (COMT Val158Met: $\chi^2=0.085$, $p=0.994$ 、BDNF Val166Met: $\chi^2=0.621$, $p=0.892$) には有意差は認められなかった。

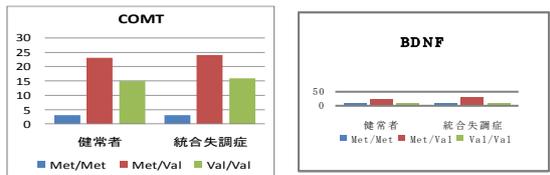


図 10. COMT 遺伝子多型および BDNF 遺伝子多型の分布

脳溝パターンと遺伝子多型との関連性についてカテゴリカル回帰分析の結果、健常対照者の脳溝パターン Type I において COMT Val158Met との間に関連性 (図 11) が認められた。

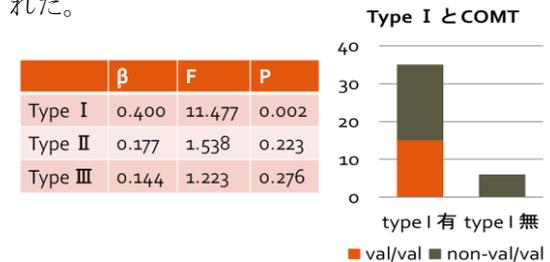


図 11. 健常対照者における COMT 遺伝子多型の分布および関連性

統合失調症患者におけるカテゴリカル回帰分析の結果は、脳溝パターン Type II において BDNF Val166Met との間に関連性 (図 12) が認められた。

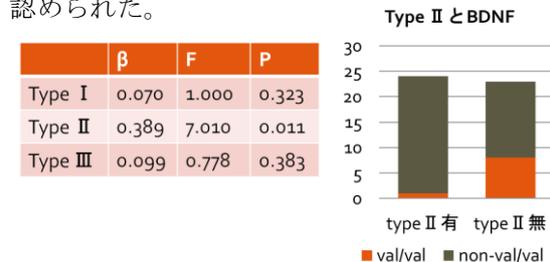


図 12 統合失調症患者における BDNF 遺伝子多型の分布および関連性

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 9 件)

① Kumi Uehara, Motoaki Nakamura, 他 6 名省略, Martha Shenton and Yoshio Hirayasu: Sexually Dimorphic Distribution of Orbitofrontal Sulcogyral Pattern in Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 査読有, 2011(in press)

② Akiko Fujiwara, 他 6 名省略, Yoshio Hirayasu: Midbrain volume increase in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 査読有, 2011 Vol. 65 No. 4 (in press)

③ Tomohide Roppongi, Motoaki Nakamura, 他 9 名省略, Yoshio Hirayasu: Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 査読有 2010 Jun; 64(3):318-326

④ Fumi Hayano, Motoaki Nakamura, 他 6 名省略, Yoshio Hirayasu: smaller amygdala associated with anxiety in panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 査読有 2009 Jun; 63(3):266-276

⑤ Asami T, 他 7 名省略, Hirayasu Y. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 査読有 2009 Aug 30;173(2):128-34.

⑥ Suda A, Kawanishi C, 他 7 名省略, Hirayasu Y.: Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology.* 2009; 59(2): 130-4. Epub 2009 Apr 22.

⑦ 平安良雄: 統合失調症の神経画像. 精神薬療研究年報 査読なし(1346-1702)41 号 Page9(2009. 03)

⑧ 吉田猛, 平安良雄: おさえておきたいポイント 機能性精神病のMRI 統合失調症における形態的脳画像研究. 精神科 査読なし(1347-4790) 14 巻 4 号 Page 324-328 (2009. 4)

⑨ 浅見剛, 他 8 名省略, 平安良雄: 統合失調症におけるロールシャッハ・テストと脳形態変化 認知的媒介スコアと形態変化、Optimized VBM による検討. 脳と精神の医学 査読有 (0915-7328)19 巻 1 号 Page41-49(2008. 03)

[学会発表] (計 7 件)

① Fumi Hayano, The effect of ageing on brain volumes in schizophrenia: A

cross-sectional study, 10th World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 30 May 2011, Prague

② 吉見明香、統合失調症患者のMRIによる眼窩前頭皮質脳溝パターンと統合失調症感受性遺伝子の遺伝子多型との関連: 探索的研究、第 33 回日本生物学的精神医学会、2011 年 5 月 21 日、東京

③ 早野富美: 統合失調症患者における前頭眼窩皮質と衝動性との関連性: I MR を用いた形態学的研究、第 32 回日本生物学的精神医学会、2010 年 10 月、小倉

④ Roppongi T, Orbitofrontal Sulcogyral Pattern Possibly Associated with Anxiety Trait in Panic Disorder. 64th Society of Biological Psychiatry, 2009. 6, Vancouver

⑤ 平安良雄: 高齢統合失調症の脳画像の特徴. 第 4 回日本統合失調症学会, 2009, 1, 大阪

⑥ 上原久美, : 統合失調症患者における前頭葉眼窩面脳溝パターンと性差. 第 4 回日本統合失調症学会, 2009, 1, 大阪

⑦ 平安良雄: 統合失調症の神経画像研究と治療. 第 34 回日本睡眠学会, 2009, 10, 大阪

[図書] (計 2 件)

① 石郷岡純, 平安良雄他、早坂俊亮担当分先端医学社、統合失調症治療の新たなストラテジー—非定型抗精神病薬によるアプローチ、2011、74-81

② 平安良雄、笠井清登編、南山堂、精神疾患の脳画像解析・診断学、2008、127

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平安 良雄 (HIRAYASU YOSHIO)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 70244324

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

河西 千秋 (KAWANISHI CHIAKI)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 50315769

加藤 大慈 (KATO DAIJI)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号: 70363819

中村元昭 (NAKAMURA MOTOAKI)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号: 50464532

(4) 研究協力者

早野 富美 (HAYANO FUMI)
横浜市立大学・医学研究科・特任助教
研究者番号: 90573527