

平成 26 年 7 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791329

研究課題名(和文)コネクティビティ解析による統合失調症の意思決定プロセスと症状の神経基盤の解明

研究課題名(英文)Connectivity analysis for neural basis of decision-making process and symptoms of schizophrenia

研究代表者

宮田 淳(Miyata, Jun)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90549099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、統合失調症における意思決定プロセスの異常と症状の神経基盤を、コネクティビティ(線維連絡)の異常の観点から解明することを目的とした。まず統合失調症において全脳の平均皮質厚の減少と、全脳白質の統合性の低下との間に相関があることを示した。次に意思決定に関わる眼窩前頭皮質と視床を結ぶ経路において、統合失調症で皮質の比薄化と白質統合性の低下が密接に関連していることを明らかにした。また統合失調症における灰白質異常と主観的quality of lifeとの関連を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Neural basis of decision-making process and symptoms of schizophrenia was investigated by means of connectivity analysis. First, global association between cortical thinning and white matter integrity reduction was found in Schizophrenia. Next, in the pathway between thalamus and orbitofrontal cortex, which is deeply involved in decision-making, reduced white matter integrity was associated with cortical thinning in schizophrenia. Finally, correlation between regional gray matter reduction and subjective quality of life was revealed in schizophrenia.

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 connectivity 意思決定 拡散テンソル画像 Surface-based approach トラクトグラフィ

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の脳では、内側前頭前皮質、前部帯状回、眼窩前頭皮質などの灰白質の体積の減少や、前頭葉深部白質、脳梁、上・下縦束などの白質線維の統合性の低下が存在することが知られるようになり、統合失調症の病態は灰白質とそれを結ぶ白質線維からなるネットワークの接続性 (connectivity: 線維連絡) の異常により引き起こされると考えられている。

一方、統合失調症では意思決定プロセスに障害があることが示され始めている。脳損傷患者を対象とした研究などから、内側前頭前皮質、前部帯状回、眼窩前頭皮質などが意思決定にとって重要な脳領域であることが明らかになってきているが、これらは上述した統合失調症で異常が示されている領域と大きく重なっていることから、意思決定プロセスにおける異常が、統合失調症の症状・行動の形成に大きく影響していることが予想される。それだけでなく、意思決定は人間の精神生活のあらゆる面に関わっており、その障害が統合失調症患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) に対して大きな影響を及ぼしていると思われる。

このような意思決定プロセスの解明に、近年大きな進歩をもたらしたのが、行動経済学の理論・モデルとその神経科学への応用としての神経経済学である。しかし、このような行動経済学 / 神経経済学によってもたらされた意思決定に関する知見は、統合失調症の接続性異常という病態のもとで検討されたことは過去になく、接続性異常が意思決定プロセスにどのような影響を及ぼしているのか、そしてそれが統合失調症の症状・行動や QOL にどのように影響しているのかは、明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症における接続性異常が意思決定のプロセスに及ぼす影響を検討し、さらにそれが統合失調症の症状・行動・QOL にもたらす影響を解明することを目的とした。以下の下位項目について明らかにすることを目的とした。

(1) T1 強調 3 次元 MRI 画像、81 方向の拡散強調傾斜磁場を用いた拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI) および安静時の機能的 MRI (fMRI) というモダリティの異なる MRI 画像の組み合わせにより、統合失調症の接続性異常を構造・機能の両面から明らかにする。

(2) 意思決定プロセスが、統合失調症においてどのように変容しているかを測定し、統合失調症の意思決定プロセスの異常を構成する要因を特定する。

(3) 統合失調症の機能的・構造的な接続性異常と、上記の意思決定プロセスの異常との間の相関を明らかにする。

(4) 統合失調症の意思決定プロセス異常と症状・行動・QOL との間の相関を検討する。

(5) 最終的に、統合失調症の機能的・構造的接続性異常 (脳構造・機能のレベル)、意思決定プロセスの異常 (認知処理のレベル) 及び症状・行動・QOL (臨床のレベル) という 3 つの階層の間での相関を明らかにする。

3. 研究の方法

[対象]

それぞれ約 70 名の症状の安定している統合失調症患者、および健常者を対象とした。

[症状・行動面の評価]

精神症状および QOL の評価には、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、Peters et al Delusional Inventory (PDI)、統合失調症クオリティ・オブ・ライフスケール (JSQLS) を施行した。

[意思決定プロセスの評価]

意思決定プロセスの評価のための認知課題として、曖昧性回避、埋没コスト (Sunk Cost) 等の課題を用いた。また評価尺度として、認知的完結欲求尺度、原因帰属スタイル評価尺度 (IPSAQ)、Interpersonal Reactivity Index (IRI) を使用した。

[構造的 MRI 撮像および画像解析]

各被験者につき、T1 強調 3 次元 MRI 画像、および 81 方向の拡散強調傾斜地場による DTI 画像を撮像した。T1 画像を用いた灰白質の形態学的解析では、FreeSurfer という画像解析プログラムによる Surface based analysis (SBA: 図 1) 法を用いて、灰白質を皮質厚・脳溝深度に区別して評価を行った。

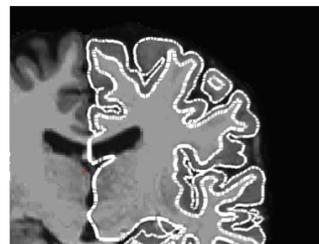


図1 SBA(皮質厚の測定)

DTI 画像解析には画像解析ソフトウェア FSL を使用した。DTI を用いた白質の全脳的解析法では FSL による Tracto-based spatial statistics (TBSS: 図 2) 法を用いて、Fractional Anisotropy (FA) などの白質微細構造の指標の全脳的統計解析を行い、上述の

意思決定課題・評価尺度との相関を検討することで、意思決定に関連する構造的コネクティビティ異常をまず探索的に検討した。

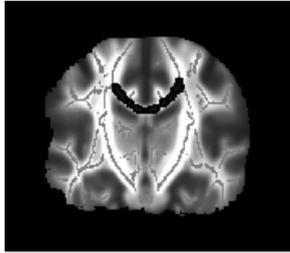


図2 TBSS
(脳梁のFA低下)

[安静時 fMRI の撮像・解析]

全被験者について安静時 fMRI を撮像し、FSL による独立成分分析及び関心領域法により、各脳領域間の機能的コネクティビティを解析した。

[多モダリティの画像データ、意思決定課題、及び症状・行動・QOL の相互関連の解析]

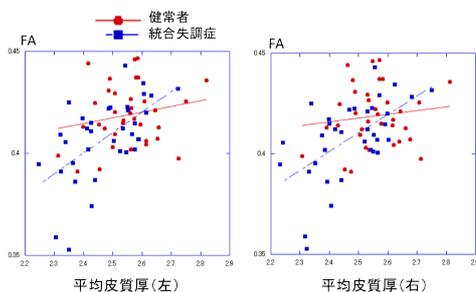
皮質・皮質下の灰白質領域間をつなぐ白質線維の tractography を行い、個々の白質線維特異的に FA などの白質構造指標の異常を検討した。一方、意思決定課題・評価尺度と相関する構造的・機能的コネクティビティ異常を、一般線型モデルを用いた相関解析で検討した。また、統合失調症の脳構造と症状・行動・QOL との相関について、Voxel-based morphometry による検討を行った。



図3 tractography
(聴放線の描出)

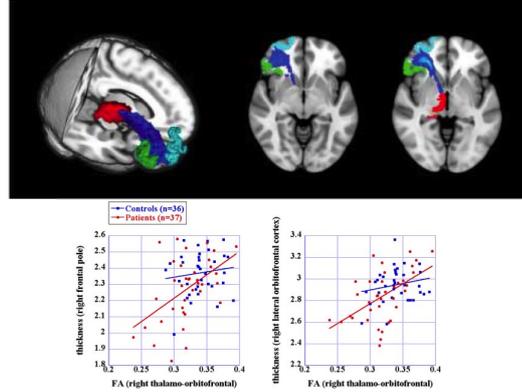
4. 研究成果

FreeSurfer を用いた T1 強調 3 次元 MRI 画像解析、および TBSS による DTI 解析を用いて、統合失調症において全脳の FA と、皮質の厚さとの間に相関があることを示した (Sasamoto et al, 2014)。



このような相関は健常者では認められず、統合失調症において灰白質・白質の病理が全脳において関連を持っていることが明らかになった。

一方、tractography を用いて統合失調症における視床-皮質経路の異常について検討し、視床から眼窩前頭皮質に投射する線維における FA の低下が、その投射先である眼窩前頭皮質の厚さの減少と正の相関を示していることを示した (Kubota et al, 2013)。



これにより、統合失調症における灰白質・白質の病理の関連が特定の神経回路で強まっていることが明らかとなった。

TBSS と IRI を用いた検討では、統合失調症において、共感能力の低下と左下前頭後頭束、前視床放線、および脳梁の FA 低下とが相関していることを示し、統合失調症の社会的認知の神経基盤を明らかにした (Fujino et al, 2014)。

Voxel-based morphometry を用いた解析では、統合失調症における特定の脳領域の灰白質体積、症状の重症度、そして主観的 QOL との間の階層的な相関関係を明らかにした (Ubukata et al, 2013)。

安静時 fMRI の独立成分分析による検討では、統合失調症における認知的完結欲求と安静時の機能的コネクティビティとの間の相関を示した (磯部ら、第 9 回日本統合失調症学会)。

曖昧性回避、埋没コスト課題については、引き続きデータ取得中であり、結果をまとめ次第、学術誌において順次報告予定である。

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 4 件 全て査読あり)

1) Sasamoto A, Miyata J, Kubota M, Hirao K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Hazama M, Sugihara G, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Global Association Between Cortical Thinning and White Matter Integrity Reduction in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2014;

40(2):420-427. 10.1093/schbul/sbt030

2) Fujino J, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.2014;48:117-123. 10.1016/j.pnpbp.2013.09.018

3) Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, Sugihara G, Yoshida H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Thalamocortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia. JAMA psychiatry 2013;70(1):12-21. 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1023

4) Ubukata S, Miyata J, Yoshizumi M, Uwatoko T, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 2013;47(4):548-554. 10.1016/j.jpsychires.2013.01.002

〔学会発表〕(計1件)

磯部昌憲、宮田淳、横山如人、森康生、杉原玄一、村井俊哉、高橋英彦。統合失調症における思考の柔軟性-認知的完結欲求と安静時脳活動の相関。第9回日本統合失調症学会、平成26年3月14日～15日、京都。

〔その他〕

プレスリリース：

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120904_1.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 淳 (MIYATA JUN)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90549099