

## 1. 統合失調症における皮質下体積とその側性の変化

岡田 直大<sup>1,2)</sup>

**抄録：**皮質下構造は認知、情動、意欲、高次実行機能の重要な役割を持ち、脳側性はヒトの心理行動学的特徴と関連する。ENIGMAは15のコホートより、統合失調症(SZ)と健常者とで差がある皮質下領域体積を見だし、効果量の順に並べた。私たちは日本人の大規模データを用いて結果を再現し、SZに特異的な淡蒼球体積の左側優位の非対称性を示した。しかし同様の所見が日本人以外にもみられるか、淡蒼球体積の非対称性が症状と関連するか、初回エピソードSZにもみられるかは、未だ不明である。私たちは今後ACMPを通じて参画施設より、慢性・初回エピソードSZ患者と健常者のT1強調画像、重症度等の臨床データの提供を受ける。画像データからFreeSurferで皮質下領域体積を算出し、メガ解析により全体の効果を測る。アジア地域の住民は比較的類似の文化的民族的背景を共有しており、アジア人を対象とする研究は有益である。本研究により、新たなSZの脳構造メカニズムの解明が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 2-5, 2020

**Key words :** schizophrenia, subcortical volume, globus pallidus, multisite research, population-based research

統合失調症は、幻覚・妄想などの陽性症状、無為自閉・感情平板化・意欲減退などの陰性症状をその特徴とする、慢性に経過する精神疾患である。統合失調症患者は大脳皮質および大脳皮質下領域構造の異常を有し、特徴的な症状や行動と密接に関連する。大脳皮質下領域構造は、大脳基底核と辺縁系の一部を含み、学習、運動制御、感情などの原始的な機能と関連するが、前頭前皮質との構造的および機能的な接続を通じて、作動記憶、抑制制御などの高次実行機能における重要な役割をも果たす。

先行研究では、統合失調症における大脳皮質下領域の構造異常が報告されている。たとえば、多くの研究が、統合失調症患者における両側海馬の体積減少を報告している。他方で、統合失調症における大脳基底核体積に関する先行研究の結果は一定せず、多数のコホートのメタ解析の有用性が示唆される。

脳の側性は、ヒトの心理および行動の特徴に大き

く関連していると考えられている。さまざまな研究において健常群における大脳皮質下領域構造の側性が示されてきた。たとえば、海馬や扁桃体における右優位非対称性が共通して報告されているが、大脳基底核領域の側性に関する結論は一定しない。また、統合失調症における構造的側性の特徴が探索されているが、大規模な研究はこれまでほとんど施行されておらず、統合失調症における大脳皮質下領域構造の側性について、ほとんど知られていない。

これまでは従来型のメタ解析により、統合失調症における構造変化の全体的な傾向が評価されてきた。しかしながらこの方法では、含められる研究の研究デザイン、対象とする集団、病態、解析方法がしばしば異なるため、全体の効果が弱まる可能性がある。また、多施設大規模研究は、統合失調症などの精神疾患の神経基盤の解明にとっても重要である。このような文脈において、ENIGMA コンソーシア

### Subcortical volumetric and lateralization alterations in schizophrenia

1) 東京大学医学部附属病院精神神経科 (〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1) Naohiro Okada : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo. 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan)

2) 東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1) Naohiro Okada : International Research Center for Neurointelligence, The University of Tokyo, Institutes for Advanced Studies. 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

【岡田 直大 E-mail : nokada-tky@umin.ac.jp】

ムが、世界中の神経科学・遺伝学研究者により組織された。彼らの研究では、対象とする病態や解析方法を統一したうえで、15のコホートのメタ解析により、統合失調症患者と健常者で差異のある大脳皮質下領域構造を同定し、それらを効果量の順に並べた。統合失調症患者は健常群と比して、海馬、扁桃体、視床、側坐核の体積および頭蓋内容積の減少を示し、淡蒼球、側脳室の体積の増加を示した<sup>4)</sup>。

## 1. 本邦における多施設共同研究

本邦では筆者らが、ENIGMA コンソーシアムによって行われた研究とは完全に独立した研究として、統合失調症患者と健常者における大脳皮質下領域構造の体積の差異に関する大規模多施設共同研究を施行した<sup>7)</sup>。この研究では新たに、健常者群と統合失調症患者群の両者において、大脳皮質下領域構造の側性を探索し、統合失調症における大脳皮質下領域の側性の変化の可能性を調べた。第1の目的は統合失調症患者と健常者における大脳皮質下領域構造の側性の類似性と相違性を解明することとし、第2の目的は van Erp らによる研究の結果が再現されるかどうかを調査することとした。

計 3208 名の被験者が、今回の大規模横断コホートプロジェクトに参加した。コホート全体の構成は、COCORO に参画する 11 機関からの、2,091 名の健常者と 1,117 名である。各参加機関は、磁気共鳴画像 (MRI) の撮像を施行し、1 つあるいは複数のスキャナおよび撮像プロトコルで、T1 強調画像を得た。1 つのスキャナと撮像プロトコルの組み合わせは、1 つの「プロトコル」と定義され、26 のプロトコルが本研究に登録された。オリジナルの T1 強調画像を視覚的な点検により調べた。次に、最初の品質管理の段階を通過した T1 強調画像データを、FreeSurfer ソフトウェアで処理した。この過程により、大脳皮質下領域構造の分割画像と領域体積を得た。2 段階の品質管理 (オリジナルの MRI データの点検と FreeSurfer 解析の合格スクリーニング) の後、1,771 名の健常者と 946 名の統合失調症患者が、本研究の解析用に残った。被験者の合計が 50 名未満のプロトコル、および、いずれかの診断群の被験者数が 10 名未満のプロトコルを、その後のメタ解析の前に除外した。最終的には、15 のプロトコルの、1,680 名の健常者と 884 名の統合失調症患者が、解析に残った。

各プロトコルにおける、大脳皮質下領域構造の体積の群間差を求めた。構造の体積の群間差は、年齢、

性別、頭蓋内容積を共変量として含む、単変量線形回帰分析にて求めた。頭蓋内容積の群間差については、性別と年齢のみを回帰分析における共変量として含めた。最後に、各プロトコルにおける体積の群間差と標準誤差を、変量効果モデルのメタ解析に投入し、大脳皮質下領域構造体積の全体の群間差と標準誤差を得た。各領域に対して、全体の群間コントラストから、効果量 (Cohen's  $d$ ) を計算した。

各領域の体積の側性を評価するため、(左-右) / (左+右) の比で定義される、側性指標 (Laterality Index, LI) を用いた。性別、年齢を共変量として、プロトコルごとの LI の群間差を求めた。最後に、各プロトコルにおける LI の群間差と標準誤差を、変量効果モデルのメタ解析に投入し、LI の全体の群間差と標準誤差を得た。各領域に対して、全体の群間コントラストから、効果量 (Cohen's  $d$ ) を計算した。

大脳皮質下領域構造の体積の群間差のメタ解析を施行したところ、健常者と比較して統合失調症患者では、両側の海馬、扁桃体、視床、側坐核の体積と頭蓋内容積が有意に減少し、両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室の体積が有意に増加していた。患者群 - 健常者群の効果量が最も大きく減少していたのは左海馬であり ( $d = -0.49$ ,  $p = 7.2 \times 10^{-25}$ )、最も大きく増加していたのは左側脳室であった ( $d = 0.52$ ,  $p = 2.1 \times 10^{-18}$ )。研究の対象とした各脳構造は、左尾状核 ( $d = 0.09$ ,  $p = 8.5 \times 10^{-3}$ ) と右尾状核 ( $d = 0.13$ ,  $p = 3.0 \times 10^{-3}$ ) を除き、保守的なボンフェローニ補正の閾値である  $p < 2.9 \times 10^{-3}$  (0.05/17) においても、群間差を認めた。また、プロトコルごとの LI の群間差を調べ、LI の群間差のメタ解析を施行した。淡蒼球の LI は、統合失調症患者において健常者に比べ、有意に高かった ( $d = 0.30$ ,  $p = 2.8 \times 10^{-11}$ )。一方他の領域の LI は、有意な群間差が認められなかった。

以上の研究により、統合失調症患者において、両側の海馬、扁桃体、側坐核の体積および頭蓋内容積が健常者より小さく、両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室の体積が健常者より大きいことを示した。本研究結果は、ENIGMA コンソーシアムにより報告された大脳皮質下領域構造の体積変化の効果量の順序を再現した。統合失調症における尾状核と被殻の増大という本研究の結果は、ENIGMA の結果と一致しないが、サンプルが人種的にほぼ単一であること、および、MRI データの品質管理と FreeSurfer での前処理に単一のパイプラインを使用したことにもよるかもしれない。

また、統合失調症群に特異的な、淡蒼球体積の左優位非対称性を示した。この研究は、統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性を大規模研究により特徴付けた、知りうる限り最初の研究である。大脳基底核は、運動機能や報酬系における重要な役割を果たし、淡蒼球外節は大脳基底核のループサーキットにおける中心的な位置にある。上記の研究で示された、統合失調症における淡蒼球体積の左優位非対称性の所見は、淡蒼球に関連する神経回路や神経接続性パターンの、側性の異常の可能性を示唆するものである。

しかしながらこうした知見は、統合失調症の慢性経過による影響や、薬物療法による影響を除外できなかった<sup>7)</sup>。このため橋本らは、岡田らの研究と同じCOCOROデータセットに由来する778名の統合失調症患者のデータを用いて、抗精神病薬服薬量および罹病期間と大脳皮質下領域構造の体積との関連を調べた<sup>5)</sup>。その結果、抗精神病薬服薬量と左淡蒼球体積 ( $p = 2.0 \times 10^{-4}$ ) および淡蒼球LIとの正の相関 ( $p = 0.02$ )、罹病期間と両側淡蒼球体積との正の相関 (左:  $p = 1.7 \times 10^{-4}$ ; 右:  $p = 4.7 \times 10^{-6}$ ) を示した。

## 2. 思春期リスク群を対象とする研究

それでもなお、統合失調症発症の脆弱性と淡蒼球体積の側性との関連は調べられていなかった。そこで、統合失調症の好発発症年齢が思春期・若年成人期 (AYA: Adolescence and Young Adulthood) であることも考慮し、東京ティーンコホート (Tokyo TEEN Cohort [TTC])<sup>2)</sup> のデータを用いて、統合失調症発症のリスク因子である閾値下精神病体験 (subclinical psychotic experiences [SPEs]) の有無における、淡蒼球を含む大脳皮質下領域の体積とそのLIの差異を調べた。

TTCは、東京都3自治体 (世田谷区・調布市・三鷹市) に居住する一般人口集団からリクルートされた3,171組の思春期児及びその養育者を対象とする、大規模出生コホート研究であり、思春期の心理・行動発達のメカニズムの解明を目指している<sup>2)</sup>。さらに、このうちの約300名の思春期児は、ポピュレーション・ニューロサイエンスTTC (population-neuroscience TTC [pn-TTC]) 研究に参加し、脳MRI検査、唾液サンプル収集 (遺伝子解析, ホルモン解析), 脳波検査等の生物学的検査を受けている<sup>6)</sup>。TTCでは思春期児を対象として、SPEに関する自記式質問紙 (7-item Adolescent Psychotic-like

Symptom Screener [APSS]) を施行している。そこで、SPEの有無とMRIデータとの関連を調べた。SPE陽性群ではSPE陰性群に比べて、左右淡蒼球体積の有意差は顕著ではなかったが、淡蒼球体積のLIが有意に増大していることを見いだした ( $d = 0.31$ ,  $p = 0.041$ )<sup>8)</sup>。この所見は、慢性期統合失調症で示された知見と一致するものであり、淡蒼球体積のLIの増大が統合失調症発症の脆弱性を示すことを示唆する。

また、統合失調症の前駆期であるアットリスク精神状態 (at risk mental state [ARMS]) においても、健常者と比較して淡蒼球体積のLIが有意に増大することが、4施設の共同研究により示されている (笹林ら、投稿中)。さらには、22q11.2欠失症候群はヒトにおいて幻聴などの精神症状を高率に合併するが、22q11.2欠失症候群のモデルマウスにおいても、両側の淡蒼球体積が増大し、左側の方が右側よりも増大の程度が大きいたことが示されている<sup>3)</sup>。こうした知見からも、淡蒼球体積のLIの増大が統合失調症発症の脆弱性を示す可能性が、強く示唆される。

しかしながら、統合失調症スペクトラムにおける淡蒼球体積のLIの増大が、日本人以外においても認められるかどうかは、まだ知られていない。また、淡蒼球体積のLIの増大と幻聴等の特徴的な臨床症状との相関も、未知である。さらには、初回エピソード統合失調症 (first-episode schizophrenia [FES]) において淡蒼球体積のLIの増大が認められるかどうか、明らかではない。

## 3. ACMPを通じた将来の展望

Asian Consortium on MRI studies in Psychosis (ACMP) は、日本・中国・韓国・台湾・シンガポールの研究機関が参加する多施設共同のMRI研究コンソーシアムであり、MRIデータの共有による国際共同研究を可能にする<sup>1)</sup>。すでに、Subcortical volumetric lateralization in schizophrenia (統合失調症における皮質下体積の側性) という研究課題として、ACMP運営委員会より承認を得ている。具体的には、健常対照者と統合失調症 (初回エピソードを含む) 患者のT1強調画像とそれに付随するデモグラフィックデータ、臨床評価尺度、薬物療法等の情報をACMP参画施設より収集し、岡田ら<sup>2)</sup>と同様の方法で画像解析を施行し、メタ解析により、統合失調症における皮質下体積やその側性の特徴、および臨床症状との関連を調べる。アジア地域の居住者は、民族的・文化的に比較的類似した背景を有す

るため、ACMP の取り組みのようなアジア人を対象とする研究は、学術的に非常に有意義であると考えられる。

開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

#### 文 献

- 1) ACMP, <http://asia-mri-consortium.net>. (2019.11.28 閲覧)
- 2) Ando S, Nishida A, Yamasaki S, et al (2019) Cohort profile : The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int J Epidemiol*, 48 : 1414-1414g.
- 3) Ellegood J, Markx S, Lerch JP, et al (2014) Neuro-anatomical phenotypes in a mouse model of the 22q11.2 microdeletion. *Mol Psychiatry*, 19 : 99-107.
- 4) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 : 547-553.
- 5) Hashimoto N, Ito YM, Okada N, et al (2017) The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia : Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin*, 17 : 563-569.
- 6) Okada N, Ando S, Sanada M, et al (2019) Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC) : Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 231-242.
- 7) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 : 1460-1466.
- 8) Okada N, Yahata N, Koshiyama D, et al (2018) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry*, 8 : 254.

#### ■ ABSTRACT

##### Subcortical volumetric and lateralization alterations in schizophrenia

Naohiro Okada<sup>1,2)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo*

2) *International Research Center for Neurointelligence, The University of Tokyo, Institutes for Advanced Studies*

Subcortical structures play key roles in cognition, emotion, volition, and high-order executive functions. Brain lateralization is related to human psycho-behavioral characteristics. The ENIGMA Consortium identified subcortical regional volumes that are different between patients with schizophrenia and controls, across 15 cohorts, and ordered them by effect sizes. Using a large-scale data set of Japanese individuals, we replicated the results reported by the ENIGMA Consortium, and demonstrated a schizophrenia-specific leftward asymmetry for pallidum volume. It is, however, not yet clear whether similar results are found across countries, whether the pallidal volumetric asymmetry is associated with schizophrenia symptoms, and whether these phenomena may be seen in first-episode psychosis. Through the ACMP Consortium, we will be provided with T1-weighted MRI images of patients with chronic and first-episode schizophrenia as well as healthy controls from participating institutions. Clinical data, including symptom severity, will also be provided. Imaging data will be processed using FreeSurfer software to calculate subcortical regional volumes. Mega-analyses will be performed to measure overall effects. It is beneficial to focus on Asian people, as residents in Asian regions share relatively similar cultural and ethnic backgrounds. This study is expected to elucidate novel brain morphological mechanisms of schizophrenia spectrum disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 2-5, 2020)