

統合失調症の脳構造異常進行のパターンとそれに促進的・保護的に関与する因子の探索

杉原玄一

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座(精神医学)

【研究の背景】

統合失調症はその病因や症状に異種性を持つ症候群である。病因には遺伝や環境、及びその相互作用など多様な要因が関連するとされる一方、臨床症状においては発症年齢や経過、出現する症状など患者によって異なる。脳画像研究により統合失調症の病態解明が試みられているが、これまでの同疾患の脳画像研究の多くは、統合失調症を一つの疾患とみなし、その異種性はほとんど扱われてこなかった。また、これまで報告されている脳構造異常は微細であり、それに関与する因子についての研究は少ない。

【目 的】

本研究では、人工ニューラルネットワークを用いた教師なし学習により、脳画像の情報のみをもとに脳画像異常のパターンを明らかにし、その異種性に焦点を当て、脳構造異常の背景を探索することを目的とした。

【方 法】

自己組織化マップと k 平均法を用い、統合失調症患者 108 名と健常者 121 名の脳領域皮質厚のデータをクラスタリングした。得られたクラスター毎の皮質厚のパターンや臨床症状を検証した。

【結 果】

教師なしクラスタリングにより、今回の被験者の脳領域皮質厚のデータを 6 つのクラスターに分けることがクラスター内の均質性の観点からは最適であることが示された。統合失調症患者と健常者では、脳領域の皮質厚パターンにかなりのオーバーラップが認められた。しかし、あるクラスターには患者が有意に多く含まれ、また、別のクラスターには健常者が有意に多く含まれるといった、クラスター毎の患者・健常者の分布に違いが見られた。患者群の皮質厚異常のパターンにはクラスターに特徴的なパターンが得られた。すなわち、前頭葉内側面や側頭葉を中心に著しい皮質厚減少が見られるパターンや、前頭葉内側面にのみ目立つパターンや側頭葉にのみ目立つパターン、皮質厚減少が目立たないパターンなどを認めた。さらに、得られたクラスター内の患者の臨床的特徴を調査した結果、皮質厚減少が目立つクラスターは高用量の抗精神病薬内服に関連していた。また、皮質厚が保たれているクラスターは陰性症状が軽度である可能性が示唆された。

【考 察】

教師なし学習を用い脳画像の情報のみをもとに統合失調症において脳画像異常にいくつかのパターンがあることを明らかにした。また、これらのパターンは、抗精神病薬内服量や陰性症状などといった臨床的特徴と関連することが示された。この結果は、統合失調症の神経基盤に異種性があること支持している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

上記のように示された脳構造異常のパターンは継時的に変化するのか、するとすれば、それにはどのような背景が関連するのか、継時的な研究が必要である。同疾患の脳に保護的に作用する可能性のあるものとして、運動や社会参加など高い日常生活活動が挙げられる。現在、脳画像の継時的な撮像を継続するとともに、こうした情報も収集し、統合失調症の「脳を守る」科学的根拠の探索を行っている。

今回の研究から、高用量の抗精神病薬が脳構造異常に促進的に関与する可能性が示されたが、脳構造の異種性の背景には疾患メカニズムの違いも想定され、その解明が求められる。同じように異常促進的に作用する可能性のあるものとして、免疫異常がある。2007 年、抗 NMDA 受容体抗体による脳炎が提唱された。この自己抗体による脳炎は統合失調症様エピソードを生じるが、免疫療法が有効であり「統合失調症」と診断される患者の約 8% で本抗体が陽性と報告されている。抗 NMDA 受容体抗体に加えて、精神症状の原因となりうる自己抗体は次々に報告され(抗 Glu 受容体抗体、抗 NAE 抗体、抗 GAD 抗体、抗 LGI1 抗体、抗 GABA 受容体抗体など)、統合失調症における自己免疫介在群の存在が明らかになりつつある。こうした背景を受け、これらの抗体が陽性である免疫異常群と非異常群において脳構造異常パターンは異なるのか検証する予定である。

現在、計 5 病院の精神科から、計 137 名の統合失調症患者の血清を取得している。これらの血清について、抗 Glu 受容体抗体、抗 NMDA 受容体抗体の解析を進めているところである。検査対象となる抗体および対象者数を増やししながら、免疫異常群の抽出を進めている。

こうしたアプローチにより、統合失調症患者一人一人に最適な治療法が選択される可能性が開けることが期待される。

【参考・引用文献】

Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach.
Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, and Murai T. Schizophrenia Bulletin. in press