

統合失調症患者の両親の脳は、子の脳と精神症状を予測するか？

橋本直樹

北海道大学病院 精神科神経科

【研究の背景】

統合失調症では脳MRIを用いた研究で、脳体積、白質線維走行、安静時機能的結合で健常者との差違が認められることが知られている。これらの脳の構造的、機能的異常は患者群において患者の臨床症状と相関することが知られている。しかし同一の被験者に対してこの3通りの評価すべてを行った研究は我々の知り得た限りでは存在しない。また統合失調症の遺伝負因を持ちながらも疾患を発症していない親族においても、脳MRI研究で患者と同様の異常が認められることが知られている。このことは、統合失調症の脳の構造的、機能的異常に遺伝的な要因が関与していることを示唆している。このような脳の構造的、機能的異常は疾患そのものよりも、1)より少数の遺伝子が関与し、2)より単純な遺伝様式を持ち、3)より均一な集団で共有されることが予想され、疾患の素因的要素の世代間伝達について研究する上で有用と考えられる。しかしこれらの脳の構造的、機能的異常が親子間でどの程度相関するか、また親の脳の構造的、機能的異常が子の統合失調症の臨床的特徴や臨床症状を予測するかについての研究はまだない。

【目 的】

統合失調症患者およびその両親を対象に、脳MRI画像を撮像し、脳体積、白質線維走行および安静時の機能的結合をそれぞれに評価し、子の精神症状を合わせて評価する。その上で、1)子の精神症状と子の各種脳画像指標(脳体積、白質線維走行、安静時機能的結合)の相関、2)両親の脳画像指標と子の脳画像指標の相関、3)親の脳画像指標が子の臨床症状を予測する程度の3点について明らかにすることが本研究の目的である。

【方 法】

10歳から30歳の統合失調症患者およびその両親をリクルートし、脳画像の撮像を行う。画像解析に支障をきたすような脳の器質性病変を持つもの、重度の身体疾患を持つもの、MRIが禁忌となるものは対象から除外する。患者両親については、精神疾患簡易構造化面接法(MINI)によるスクリーニングを行い、何らかの精神疾患を有するものは除外する。母親の閾値下の精神症状については、Schizotypal Personality Questionnaire Brief(SPQB)¹⁾日本語版を用いて評価する。撮像は北海道大学病院地下MRI室のMRI装置を用い、VBM解析が可能なMPRAGE撮像によるT1強調画像、白質線維構造を評価するための拡散強調画像、脳機能的結合解析のための安静時機能的MRI画像を撮像する。当科は既にこれら3つの撮像法によるバッテリー検査を放射線科の協力のもとに作成済みであり、撮像に要する時間は30分程度である。構造の比較ではMPRAGEで得られたT1強調画像、白質線維の比較ではDTI画像から得られるFA値のマップ、機能画像の比較では安静時fMRIの独立成分分析で得られる空間マップを作成し、以下の解析に用いる。上記検査に加え、統合失調症患者の臨床症状は、最も標準的な指標であるPositive and Negative Syndrome Scale(PANSS)を用いて評価する。この後に、1)子の臨床症状と脳MRIの関連の検討では、各脳画像について臨床症状尺度と有意な相関を示す部位をVBM解析によって、全脳で探索的に検討する。2)親子間の脳MRIの比較では、各画像を親子間で同一テンプレートに対してnormalizeを行った上で、子のボクセル値を従属変数とし、親のボクセル値、親の年齢、子の年齢を独立変数として回帰分析を行う。3)親の脳MRIと子の臨床症状の相関については、各脳画像について、子の臨床症状尺度と有意な相関を示す部位をVBM解析によって、全脳で探索的に検討する。

上記が予定した研究であるが、後述の通り今回リクルートが進まず現時点でエントリーされた症例は統合失調症患者 2 名とその母親 2 名のみである。そこで今回はこの 2 名の母親に関する SPQB の評点を過去の結果と比較するとともに、2 名の母親と 34 名の健常者データの、T1 強調画像を比較した結果を提示する。

【結 果】

研究申請の時点で協力を依頼した 10 家族中、8 家族が同意を拒否し、同意が得られた 2 家族も撮像ができたのは母親のみであった。データが得られた 2 家族のうち、1 家族目は本人が 16 歳男性で、PANSS スコアは 66 点(陽性尺度 15 点、陰性尺度 15 点、総合精神病理評価尺度 30 点)であった。母親は 50 歳女性で SPQB の評点は 10 点(認知知覚 1、対人関係 4、解体 5)であった。2 家族目は本人が 16 歳男性で PANSS スコアは 52 点(陽性尺度 13 点、陰性尺度 15 点、総合精神病理評価尺度 24 点)であった。母親は 50 歳女性で SPQB の評点は 1 点(認知・知覚 1、対人関係 0、解体 0)であった。

2 名の母親について、上述の画像解析は困難であったが現時点での傾向を知るため、2 名の母親と 34 名の健常者(男性 19 名、女性 15 名、年齢 34.6 ± 7.4 歳(平均±標準偏差))で体積の比較を行ったところ、左小脳半球に体積の低下を認めた。(図 1)

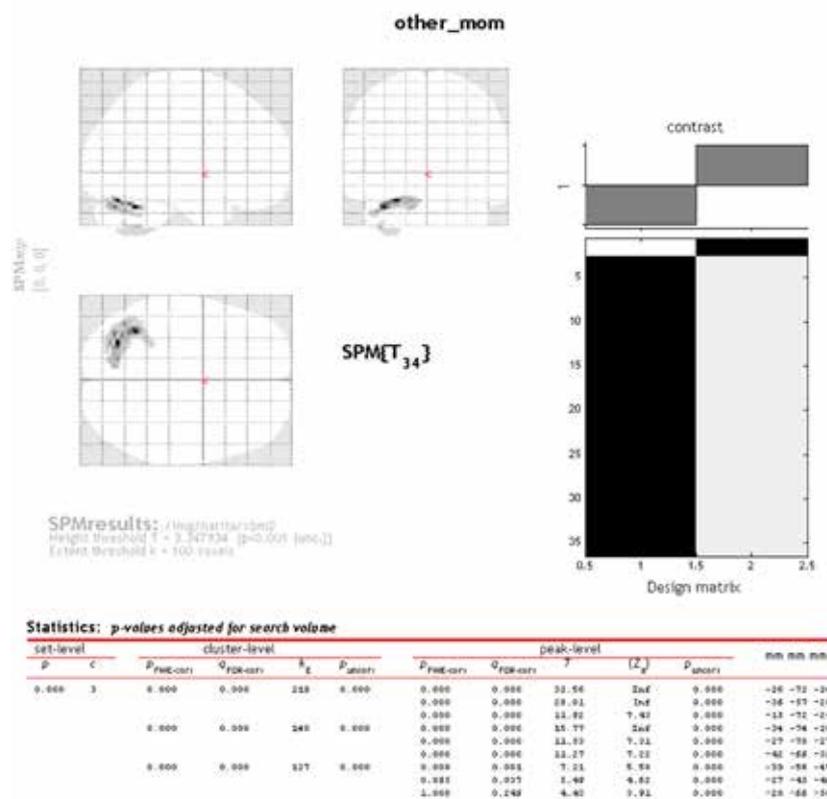


図 1 患者母親 2 名と健常者 34 名の比較

DARTEL で標準化した灰白質画像を 2 群で比較したところ、左小脳半球に母親群で有意な体積低下を認めた。(ボクセル $p < 0.001$, uncorrected, クラスタ $p < 0.05$, FEW corrected)

【考 察】

本研究では、倫理委員会の審査に時間を要し、6 月以後リクルートを開始した。その後もリクルートが遅れ、現段階では当初予定の解析を行うことができなかった。リクルートが難航した原因については、当初両親そろっての撮像を依頼していたところ、父親の参加が難しいことを理由に断られることが続いたためであった。また本研究の性質上、親の抵抗感が強かったこ

とも予想される。このため 10 月下旬の段階で両親からのリクルートを諦め、母親のみのリクルートに切り替えたところ、徐々にエントリーが得られるようになった。この状況を踏まえ、今後は母親と子供のペアで親の脳と子供の脳および子供の精神症状の関連を検討していく予定である。

協力が得られた 2 名の母親のうち、1 名の SPQB は 1 点と低かったが、もう 1 名の SPQB の値は 9 点と高かった。伊藤らの先行研究では、健康な日本人 592 名の SPQB の平均(標準偏差)は、認知・知覚が 2.27(1.70)、対人関係が 4.25(1.83)、解体が 2.90(1.61)であり、10 点(認知知覚 1、対人関係 4、解体 5)の母親は特に解体症状が高値である。このことは、統合失調症患者の親の SPQ 得点が、健常者より高値であるとする先行研究²⁾とも一致しており、SPQB は親の閾値下の精神病症状を評価するのに適切であると思われた。SPQB を用いて、親の精神状態も評価することで、親の精神症状と親の脳、親の精神症状と子の精神症状の検討など、幅広い検討が可能となる。

2 名対 34 名の比較という非常にプレリナリーなデータではあるが、母親群で健常者と比較して小脳の体積低下を認めた。本研究のもととなった申請者が先に行った研究では、35 家族の検討で、健常な両親の脳体積が健常な子供の閾値下の非定型性に与える影響について検討を行い、母子間、特に母娘間において、母親の小脳体積と娘の非定型性の間に正の相関を得た。(第 11 回日本統合失調症学会 2016 年 3 月、前橋、図 2)

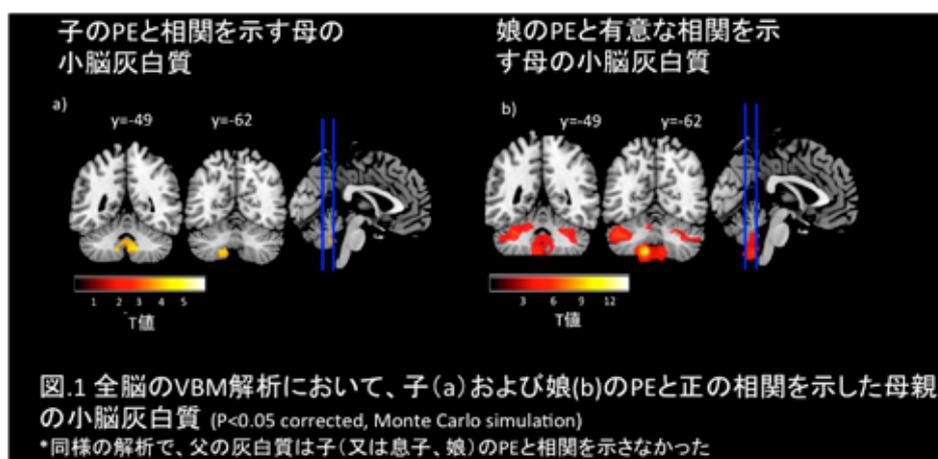


図 2 健常な子の閾値化精神病症状(PE)と母親の小脳灰白質は正の相関を示す。(p<0.05, Monte Carlo simulation corrected)

今回のプレリナリーデータは母親の小脳に所見を認めた点で、我々が健常者で行った研究の結果と一致している。脳形態の遺伝と性差の関する研究では、IGF2/H19 遺伝子のインプリンティングを制御する領域が母親由来の場合、父親由来の場合と比較して小脳の体積が 16%増加することが知られている³⁾。また同じく小脳について、双生児間で小脳体積は相関し、その相関は女性の方が高いことが示されている。また統合失調症の遺伝と性差に関する研究では、reelin 遺伝子や⁴⁾、RVR2 遺伝子⁵⁾が、女性でのみ統合失調症の遺伝に関与することが報告されている。このうち reelin 遺伝子は、小脳の発達に関与することが動物実験から示されている。以上の研究を総合すると、小脳体積と統合失調症双方に対し、性別特異的に関与する世代間伝達が存在する可能性が考えられる。今後更に症例を増やし、今回得られた結果が確認されれば、上記の可能性を支持する結果となる。また親の小脳と子の小脳体積、親の小脳と子の精神症状の相関についても検討する価値があると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症の双生児研究のメタ解析から統合失調症の遺伝性は約 80%と推定され、大規模ゲノムワイド解析の結果からは 108 個の遺伝子領域が関連部位として同定されたが⁶⁾、それらの遺伝子と疾患の結びつきの解明はこれからであり、本疾患および疾患の素因的側面の世代間伝達については不明な点が多い。一方で、本疾患を持つ多くの患者および家族にとって、疾患の遺伝的側面、世代間伝達は非常に大きな興味、関心の的である。今回の研究をすすめて、統合失調症患者で、脳構造、白質線維走行、機能的結合の親子間伝達についてのデータを得ることによって、疾患の素因的側面の世代間伝達についての理解が進むことは臨床上也有益と考えられる。

【参考・引用文献】

1. 伊藤慎也, 大部聡子, 太田深秀, 高尾哲也, 坂本真士, *日本語版 Schizotypal Personality Questionnaire Brief の信頼性・妥当性の検討*. 日本社会精神医学会雑誌, 2008. **17**: p. 168-176.
2. Appels, M.C., et al., *Elevated levels of schizotypal features in parents of patients with a family history of schizophrenia spectrum disorders*. Schizophr Bull, 2004. **30**(4): p. 781-90.
3. Pidsley, R., et al., *Epigenetic and genetic variation at the IGF2/H19 imprinting control region on 11p15.5 is associated with cerebellum weight*. Epigenetics, 2012. **7**(2): p. 155-63.
4. Shifman, S., et al., *Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women*. PLoS Genet, 2008. **4**(2): p. e28.
5. Wang, K.S., et al., *Genome-wide association analysis of age at onset in schizophrenia in a European-American sample*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2011. **156B**(6): p. 671-80.
6. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Nature, 2014. **511**(7510): p. 421-7.