マルチモダリティ縦断脳画像解析による統合失調症の中脳辺縁系・中脳皮質系の検討

小池進介

東京大学 こころの多様性と適応の統合的研究機構
東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野

【研究の背景】

統合失調症における中脳辺縁系の異常は陽性症状、中脳皮質系の異常は陰性症状の原因とされてきた。しかし、これは D2 受容体拮抗薬の作用点研究など、臨床効果から推定されてきたもので、いまだ仮説の域を出ない。近年の 3 テスラ MRI による微小脳構造計測および解析技術の進歩を用いると、中脳腹側被蓋野 (VTA)、側坐核などの脳微小構造の描出や解析が可能となった。そこで本研究では、中脳辺縁系・中脳皮質系仮説の検証が可能な MRI 解析技術を開発し、統合失調症脳病態を検討することを目的とした。

【目 的】

本研究では、中脳辺縁系・中脳皮質系仮説の検証が可能な MRI 解析技術を開発し、統合失調症脳病態を検討することを目的とした。

【方 法】

まず、VTA および黒質 (SN) の関心領域 (ROI) 設定について、過去の研究 (Murty et al. 2014) で作成された ROI のほか、13 名についてニューロメラン法による SN のマニュアルトレーシングを実施し、VTA および SN を同定し、これをもとにした ROI 作成を行った。Murty らの ROI、マニュアルトレーシングでの ROI、新たに作成した ROI をシーズにした安静時機能結合を行い、どの ROI が妥当性があるか検討した。

次に、この解析法を用いて、統合失調症患者 32 名、大うつ病性障害患者 47 名、健常対照者 61 名を比較検討した。安静時機能結合では、上記 VTA および SN をシーズとした全脳解析を行い、健常対照群と疾患群の比較だけでなく、疾患群同士の比較も行った。

【結 果】

まず、VTA および SN の ROI については、Murty らの ROI だと、VTA seed が第 4 脳室と近接し、適切に位置しなかった。マニュアルトレーシングによる ROI では、側頭葉および前頭葉との機能結合が、SN に比して VTA の方がより大きく、中脳との機能結合は VTA に比して SN の方が大きいことが認められた。また、今回作成した ROI でも同様の結果が追試できたため、その後の解析ではこの ROI を使用することとした。

疾患データを用いた解析では、健常対照群と比較すると、大うつ病群や統合失調症群では側頭葉や頭頂葉において VTA および SN との機能結合が弱く、大うつ病群では、後頭葉と VTA の機能結合と頭頂葉下部と SN の結合が強いことがわかった。疾患群同士の比較では、統合失調症群と比較すると、大うつ病群では後頭葉および頭頂葉下部と VTA および SN との結合が強いことがわかった。

【考 察】

本研究では、中脳辺縁系・中脳皮質系という、これまでの統合失調症病態仮説に基づく安静時機能 MRI 解析を行った。こうした研究は現在盛んにおこなわれている自動解析法では描出できない知見である。MRI 研究と既存の病態仮説を組み合わせ、精神疾患病態研究のさらなる進展が期待できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

中脳辺縁系・中脳皮質系は、統合失調症、うつ病・抑うつ症状などの精神疾患だけでなく、パーキンソン病などの神経疾患の病態に深く関係するため、この系の起始部である中脳腹側被蓋野、黒質との機能結合をヒト fMRI で簡便にみることができるようになったのは、精神神経疾患の病態解明のみならず、臨床応用にも大きく貢献すると考えられる。特に、本研究では疾患横断検討により、統合失調症と大うつ病性障害との間の機能結合を見出しており、今後この手法を双極性障害、適応障害にも拡大することで、臨床応用への道が開けていくと考えている。また、抗精神病薬をはじめ多くの向精神薬が、ドパミン神経系の機能を修飾することがわかっており、服薬前後の脳機能結合について本研究成果を用いれば、よりドパミン神経系に特化した機能変化がわかる可能性がある。将来的には、創薬や薬剤効果判定、適切な薬剤量決定などにも使用できる可能性がある。

【参考・引用文献】

Murty, V.P., Shermohammed, M., Smith, D.V., Carter, R.M., Huettel, S.A., & Adcock, R.A. (2014). Resting state networks distinguish human ventral tegmental area from substantia nigra. *Neuroimage*, 100, 580-589.