

超高磁場 MRI を用いた統合失調症の構造的・機能的結合性病態の解明

宮田 淳

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 精神医学教室

【研究の背景】

統合失調症は陽性症状、陰性症状、解体症状を呈する重篤な精神疾患であるが、いまだ原因は不明である。一方、MRI 画像研究の進歩により、脳領域間の構造的・機能的な結合性の異常が統合失調症の病態に関与しているとの知見が集積してきている。

申請者は、水分子の拡散運動を利用して、白質線維の構造的結合性を評価できる拡散テンソル画像 (DTI) を用いて、統合失調症における構造的結合性の病態を明らかにしてきた (Miyata ら, 2007, 2009, 2010, 2012)。しかし DTI は複数の白質線維が交差する領域では、結合性を正しく推定できないという限界がある。

一方、申請者は脳活動を評価できる機能的 MRI (fMRI) を用いて、脳ネットワーク間の機能的結合性が陽性症状と関連していることを明らかにした (Society for Neuroscience, 2017)。しかし既存の機能的結合性の評価方法は、定常的・静的なものであり、結合性の時間的変化を考慮した動的な評価方法には、信頼性のあるものが無かった。また、構造的・機能的異常を統合的に明らかに出来る手法は無かった。

【目 的】

本研究では、7T (テスラ) の超高磁場 MRI による高精細なデータを用いて、白質線維の交差領域においても構造的結合性を評価できる、次世代拡散 MRI 撮像・解析法と、時間的な結合性変化を検討できるエネルギー地形図解析を実施する。これにより、統合失調症の結合性病態を、従来とは異なる次元で解明することを目指す。

【方 法】

【MRI 撮像】

7T MRI により、1 voxel (MRI の画素) = 1.25 mm 角、角解像度 = 96 方向の拡散 MRI 画像を撮像する。また時間解像度 1 秒で、脳の最小皮質厚に等しい 1.6 mm 角の voxel の、高解像度の安静時 fMRI を撮像する。

【拡散 MRI 解析】

a) Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) 軸索と樹状突起をまとめて Neurite と呼ぶ。1 voxel 内の信号を Intra-neurite、Extra-neurite、CSF/edema の 3 つのコンパートメントに分け、白質線維の交差領域においても白質の微細構造指標を適切に推定できる。

b) Fixel-based analysis 白質の線維走向を分布関数として推定し、白質交差領域においても複数の白質線維走向を推定できる。これを用いて白質線維の異常を、voxel 中の線維走向単位 (fixel) 毎に同定する。これにより従来不可能であった、「障害されているのはその voxel 内のどの白質線維束か」という問題に答えられる。

【動的結合性解析】

従来の fMRI の動的解析では、一定の時間枠で脳領域間の結合性を計算し、時間枠を順次ずらしていくという sliding window 法が用いられるが、window のサイズで結果が大きく異なってしまう。本研究では共同研究者の江崎らが開発した、sliding window に頼らない、エネルギー地形図解析 (下図) を行う。これは脳ネットワークの活動データに対して、統計物理学におけ

る Maximum Entropy Model (MEM) を適用し、各脳状態のエネルギー (エネルギー地形図) を推定し、脳状態の起こり易さや遷移確率と臨床指標との関連を検討できる。

【結 果】

研究期間中に 7T の MRI データを蓄積した。また、上記の手法を既存の 3T MRI データに適用し、1) 統合失調症の発病後早期において、Saliency に関わる脳状態の移行確率が健常者よりも高いことを明らかにした。これは服薬の影響を受けなかった(論文執筆中)。また 2) 統合失調症では白質の Intra-neurite 成分が脳全体で減少していることを明らかにした(論文執筆中)。

【考 察】

本研究により、統合失調症の構造的・機能的結合性病理を明らかにすることができた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

上記機能的結合性病理を統合失調症の病期特異的な Trait marker として発展させることで、統合失調症の客観的なバイオマーカー開発にブレイクスルーをもたらすことが期待される。

【参考・引用文献】

- Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Okada T, Miki Y, Hayashi T, Murai T (2007): Interfrontal commissural abnormality in schizophrenia: Tractography-assisted callosal parcellation. *Schizophrenia Research* 97:236-241.
- Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T (2009): Reduced white matter integrity correlated with cortico-subcortical gray matter deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 111:78-85.
- Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T (2010): Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 119:232-239.
- Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T (2012): Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping* 33:1741-1749.
- Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC (2012): NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage* 61:1000-1016.
- Raffelt DA, Smith RE, Ridgway GR, Tournier J-D, Vaughan DN, Rose S, Henderson R, Connelly A (2015): Connectivity-based fixel enhancement: Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres. *NeuroImage* 117:40-55.
- Ezaki T, Watanabe T, Ohzeki M, Masuda N (2017): Energy landscape analysis of neuroimaging data. *Phil Trans R Soc A* 375:20160287.