

イメージングバイオマーカーを用いた遅発性統合失調症の層別化

高橋英彦

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 精神行動医科学

【研究の背景】

青年期に発症する典型例の統合失調症と遅発性統合失調症は生物学的に異なる疾患であるか、異なる場合、遅発性統合失調症は認知症の前駆期であるか否かということは長い精神医学の歴史の中でも学問・臨床、常に重要なテーマであったが、未だ結論には至っていない。患者が存命中に神経変性疾患を神経病理に基づき分類することが可能になりつつある。このような背景の中、世界に先駆けて開発されたMRIとPETの2つのモダリティのイメージングバイオマーカーを駆使して、遅発性統合失調症をターゲットにして、脳病理に基づいて鑑別方法の確立を目指すような研究は世界でも報告がない。

【目的】

本研究では、遅発性統合失調症に対して、まず、代表者らが開発した安静時fMRIによる統合失調症イメージングバイオマーカーにて統合失調症らしさが高い群と低いと判定される群を抽出する。次に両群(特に統合失調症らしさが低い群)に対してPETによるin vivo アミロイドおよびタウイメージングを実施する。このようにMRIとPETによるイメージングバイオマーカーを駆使して、遅発性統合失調症の脳病理に基づいた鑑別方法を確立することを目的とする。

【方法】

東京医科歯科大学医学部附属病院および関連病院・クリニックから遅発性統合失調症のリクルートを行い、多面的に臨床評価を行った。リクルートした患者の安静時fMRIデータを取得し、開発済みの統合失調症の脳結合バイオマーカーを適用した。タウ病変検出コントラストが高い誘導体化合物[18F]PM-PBB3を利用した。遅発性統合失調症においてバイオマーカーで統合失調症らしさが高い群と低い群が抽出されるが、特に統合失調症らしさが低い群が認知症等の変性疾患が背景にある可能性が高いため、この群を優先的にPETを実施した。

PET画像に基づき、(1)タウ蓄積を伴う前頭側頭葉変性症に特徴的な、前頭葉・外側側頭葉を中心とするタウ蓄積と、(2)アルツハイマー病:ADやprimary age-related tauopathy(PART)で生じるような、扁桃体・海馬体を含む側頭葉内側～下部側頭葉・側坐核を中心とするタウ蓄積の有無について検討する。タウPETと同日に、アミロイド病変に特異的なリガンドである([11C]PiB)によるPETを施行した。

【結果】

6名の遅発性統合失調症患者に対してPETタウイメージングとアミロイドイメージングを実施したところ、高頻度でタウ陽性となり、大脳皮質に局所的なタウ沈着を認めるなど、病変の空間的分布もアルツハイマー病や前頭側頭葉変性症とは異なる特異的なパターンを呈することが明らかになった。

【考 察】

事前の予想としては遅発性統合失調症と診断された患者の一部にはアルツハイマー病や前頭側頭葉変性症と似通ったタウやアミロイドの空間的な蓄積パターンが認められると予想していたが、実際には、高頻度でタウの蓄積が認められるだけでなく、両疾患とは異なる空間パターンの蓄積が認められた。操作的に(遅発性)統合失調症と診断される一群には、既知の神経変性疾患とは異なる神経病理を有している可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

遅発統合失調症の脳病理に基づく層別化が可能となれば、不適切な向精神薬の投与を軽減し、早期から認知症の予防策を講じることも可能となり、医療・福祉への波及も大きい。

【参考・引用文献】

Yoshihara Y, Lisi G, Yahata N, Fujino J, Matsumoto Y, Miyata J, Sugihara GI, Urayama SI, Kubota M, Yamashita M, Hashimoto R, Ichikawa N, Cahn W, van Haren NEM, Mori S, Okamoto Y, Kasai K, Kato N, Imamizu H, Kahn RS, Sawa A, Kawato M, Murai T, Morimoto J, Takahashi H. Overlapping but Asymmetrical Relationships Between Schizophrenia and Autism Revealed by Brain Connectivity. *Schizophr Bull.* 2020 Apr 17;46(5):1210-8.