

多次元ビッグデータのデータ駆動型解析による精神疾患の脳病態メカニズムの解明

橋本亮太

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部

【研究の背景】

精神疾患の診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立していない。また、現在の診断分類は生物学に基づくものではないため、必ずしも効果の高い生物学的治療法に結び付かないという問題がある。脳構造異常やポリジェニックリスクスコア、神経生理学的異常、認知機能の低下など客観的検査によって得られる情報は、現在の診断の補助として機能するばかりでなく、生物学的病態に基づく新たな診断体系の構築に繋がる可能性がある¹⁻⁶⁾。そのためには客観的検査情報を用いた精神疾患横断的研究による脳病態の疾患特異性と疾患共通性の理解が必須であるが、その理解は世界的に見てもまだ途上にある。

【目 的】

本研究では、新たな診断体系モデルの構築に向けて、精神疾患の病態メカニズムを疾患横断的な視点から明らかにすることを目的とする。多次元脳神経画像およびゲノム情報などを用いて、疾患特異的な異常及び疾患に共通する脳病態を同定し、その脳病態を表す特徴量によって精神疾患の再分類を行い、科学的診断法構築の基盤となる知見を得る。

【方 法】

精神疾患のデータ駆動型解析による脳病態の理解に向けて、研究代表者が運営するヒト脳表現型コンソーシアムデータベース及び国内の精神医学の多施設共同研究機構である認知ゲノム共同研究機構(COCORO)^{1,7)}の参画機関により提供された統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症、健常者のデータを対象として、疾患に特異的な異常及び共通する異常の同定を目的とする解析を行った。三次元脳構造画像に関してはFreeSurferを用いて、大脳皮質下体積、大脳皮質厚、大脳皮質面積を算出した。拡散テンソル画像に関しては、FA、MD、AD、RDの4つの拡散指標を算出し、微細白質構造の検討を進めた。安静時機能的脳MRI画像においては、CONNを用いた解析で機能的コネクティビティの特徴量算出を行った。算出した特徴量について、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症、健常者において、複数コホートを用いたメタアナリシスを行った。尚、本研究は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、所属施設の倫理委員会において承認されている。

【結 果】

研究期間内において、統合失調症と双極性障害の三次元脳構造における健常者からの差異について、疾患間の共通性および特異性を示す下記の所見を得た。統合失調症群では大脳皮質の皮質厚は健常群に比べて皮質領域全般で菲薄化しており、全脳平均皮質厚における効果量は $d = -0.48$ であった。大脳皮質の表面積も健常群と比較して皮質領域全般において減少しており全脳合計面積における効果量は $d = -0.35$ であった。一方で、双極性障害群では、大脳皮質厚については健常群と比較して68の皮質領域のうち34領域で有意に菲薄化しており、全脳平均皮質厚における効果量は $d = -0.39$

であった。双極性障害群の大脳皮質面積については、健常群と比較して有意な皮質面積減少は見られなかった($d = 0.0080$)。

【考 察】

統合失調症と双極性障害では家族歴、遺伝負因で共通する部分もあるが、表出症状は異なる。上記の皮質厚の菲薄化の共通性と皮質面積減少の相違はそれぞれの病態の共通点、相違点を反映している可能性がある。現在、うつ病、自閉スペクトラム症の解析を進めており、これら4つの疾患のそれぞれに特異的な異常および、4つの疾患に共通する異常を明らかにすることで、効果的な精神疾患のデータ駆動的再分類に繋がる特徴量を同定できると考えられる。今後、脳神経画像の多次元特徴量に加えてポリジェニックリスクスコアなどのゲノム情報を用いた多次元特徴量による再分類とサブポピュレーション化を行い、脳病態に基づく客観的診断基準の構築に資する知見を得る計画である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患の診断において、近年 DSM-5 への改訂が行われたが、精神疾患診断の感度が高くなったものの、特異度が低下するという問題が起こっている。また、現在の精神疾患の診断分類はあくまでも精神症状によるもので、生物学に分類するものではないため、従来の診断分類に基づく研究だけでは、必ずしも高い感度と特異度の両面を達成する客観的診断基準や効果の高い生物学的治療法に結び付かない。この点について、米国立精神衛生研究所は、従来の精神疾患の診断分類にとらわれず、生物学的でかつ疾患横断的な視点を取り入れた評価基準による枠組みで研究を進めるための考え方として RDoC (Research Domain Criteria) プロジェクトを提唱している⁶⁾。本研究は、この新たな考え方に沿って、精神疾患の脳病態を同定し、精神疾患の生物学的な分類を行うことで、新たな診断体系モデルの構築に資すると考えられ、その臨床的意義は大きい。

【参考・引用文献】

1. Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, Hikida T, Kasai K, Ozaki N, Hashimoto R. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 (in press).
2. Nemoto K, Shimokawa T, Fukunaga M, Yamashita F, Tamura M, Yamamori H, Yasuda Y, Azechi H, Kudo N, Watanabe Y, Kido M, Takahashi T, Koike S, Okada N, Hirano Y, Onitsuka T, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Hashimoto R, Arai T. Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences: A real-world multisite study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Jan;74(1):56-63.
3. Ohi K, Kikuchi M, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fujino H, Miura K, Fukunaga M, Nakaya A, Iwata N, Hashimoto R. Polygenetic components for schizophrenia, bipolar disorder and rheumatoid arthritis predict risk of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Aug;175(1-3):226-229.
4. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, Hashimoto R. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb;71(2):104-114.
5. Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 May;71(5):294-300.
6. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748-51.
7. Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, Okada N, Matsumoto J, Fukunaga M, Hashimoto R. Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain*

Mapp. 2020 (in press).