

## 治療抵抗性統合失調症を対象とした安静時脳機能ネットワークのグラフ理論解析研究

武井雄一

群馬大学大学院医学系研究科 神経精神医学教室

### 【研究の背景】

統合失調症の治療は主に抗精神病薬によりなされるが、20-30%は治療抵抗性であると報告されている。この TRS 患者は持続的で重度の精神病症状を有し、生活機能に著しい障害を来す。TRS 患者に対するクロザピンの有効性は 30-70%と複数の研究で示されており、2009 年より本邦において唯一の TRS の保険適応がなされている。クロザピンの改善効果に関しては、神経伝達物質の調整による脳機能ネットワークの変化が想定されているが、その詳細なメカニズムは十分に明らかになっていない。この治療抵抗性を引き起こしている脳機能ネットワークの変化を特定することは、クロザピルの治療導入や TRS の治療薬開発戦略において有効な知見になると考えられる。

我々は、高い空間解像度/時間解像度を有する Magnetoencephalography (MEG)を用いて研究を継続している。MEG は脳ネットワークの変化がどの周波数帯域において生じているかを評価する事が可能であるという点で機能的 MRI と差別化することができ、生理学的なメカニズムに深い洞察をもたらすことができる。この利点を生かして、我々は統合失調症の安静時脳領域間ネットワークの変化をグラフ理論解析により報告している (Tagawa ら, Psychiatry Clin Neurosci, 2022)。この研究では、統合失調症ではベータ帯域を中心にローカルネットワークの形成が障害されており、それが陰性症状と関連していることを示した。しかしながら、未だ TRS と non-TRS のネットワークの違いについては明らかになっていない。我々は、TRS の脳領域間ネットワークの周波数特異的变化を評価し、non-TRS と比較することにより、TRS の原因となるネットワーク変化がどの周波数帯域、脳領域で起きているかを特定することが可能であると考えている。

### 【目 的】

本研究は、空間・時間解像度ともに高い MEG (magnetoencephalography) により、治療抵抗性統合失調症患者 (treatment-resistant schizophrenia, TRS)を対象に、周波数ごとのネットワーク構造を調べる。ネットワークの特徴をグラフ理論解析により検討し、治療抵抗性を形成するネットワーク構造の変化を非治療抵抗性統合失調症患者 (non-TRS)と比較検討することにより明らかにする。このことにより適切なクロザピルの導入基準や治療薬開発戦略のための TRS の評価指標の確立を目指す。

### 【方 法】

2 種類以上の十分な用量の抗精神病薬を服用しても十分に改善しない統合失調症患者を TRS と定義し、TRS 6 名および non-TRS 26 名を対象に、7 分間の安静時 MEG データの計測を実施した。精神症状の評価は、精神病症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、機能レベルは機能の全体的評定尺度(GAF)を用いて行った。得られた TRS / non-TRS 患者の MEG データについてソース解析を行い、ソースデータから各脳領域間の相関値を求めた。相関行列をグラフ理論分析により解析し、degree centrality, clustering coefficient などの脳局所のネットワークに注目した。

指標と global efficiency, local efficiency, small worldness など脳全体のネットワークの指標を計算した。統計解析は、最初に TRS / non-TRS 患者のグラフ理論分析指標の群間比較を行い、治療抵抗性のネットワーク特性を同定する。

## 【結 果】

TRS 群は non-TRS 群と同様、Degree centrality の違いはどの周波数帯域においても認めなかった。一方で Clustering coefficient については、TRS 群が non-TRS 群と比較してより強い Clustering coefficient の低下を認めた。TRS 群における Beta-gamma 帯域の低下も明らかであったが、non-TRS では低下の見られない Delta、Theta 帯域の Clustering coefficient、も認めた。TRS 群の Clustering coefficient の低下領域は、non-TRS 群と重複する領域が多かったが、内側前頭前野、側頭部でより広範な領域の低下を認めた。Local efficiency、Small worldness についても TRS 群、non-TRS 群とも  $\beta$  帯域を中心に低下を認めたが、特に TRS 群では non-TRS 群より強い Local efficiency、Small worldness の低下を認めた。

## 【考 察】

本研究により、TRS 群と non-TRS 群との間で、特定の周波数帯域における脳領域間ネットワークの構造的な違いが明らかになった。Degree centrality においては両群間に違いが見られなかったものの、Clustering coefficient において TRS 群は non-TRS 群に比べて顕著な低下を示し、特に内側前頭前野や側頭部での広範な低下が見られたことから、これらの領域が TRS の病態における重要な役割を果たしている可能性が示唆される。また、Delta、Theta 帯域において non-TRS よりも明らかな低下傾向が認められたことは、これらの低周波数帯域のネットワーク障害も、TRS の病態形成において重要な意味を持つ可能性がある。これらの結果は、統合失調症における異なる病態間のネットワーク構造の差異を周波数依存的な視点から解明する上で重要な情報を提供している。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症における治療抵抗性の発生メカニズムの理解は、より効果的な治療法の開発に不可欠である。本研究の結果は、特 Delta-gamma 帯域における広範なネットワークの変化が TRS の特徴として識別され、治療抵抗性の生物学的基盤としての潜在的な重要性を示唆している。これにより、将来的には新たな治療薬の開発や既存の治療薬の適切な利用に向けたバイオマーカーとしての利用が考えられる。また、Clustering coefficient と Local efficiency、Small worldness の低下は、治療抵抗性の診断基準や治療効果の評価指標としての応用が期待される。さらに、特定の脳領域、特に内側前頭前野や側頭部におけるネットワークの変化は、クロザピンなどの薬剤の作用機序を解明するヒントを与えるとともに、これらの領域をターゲットにした精密な治療法の開発を促進する可能性がある。したがって、本研究は統合失調症の治療法の改善に対して高い臨床的意義を持つと考えられる。