

## 手綱核およびその結合性に着目した統合失調症と自閉スペクトラム症の病態解明

久保田学

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座(精神医学)

## 【研究の背景】

手綱核は脳内ドーパミン(DA)・セロトニン(5-HT)の分泌を制御し、報酬予測誤差や意思決定、社会認知、感覚統合、概日リズムといった高次脳機能に関与する微小脳構造である。統合失調症(SCZ)と自閉スペクトラム症(ASD)は、ともに脳内DA・5-HT機能の病態への関与が想定され、また報酬系異常、社会認知障害、意思決定障害といった共通の臨床的特徴を有することから、手綱核が両疾患の病態機序に重要な役割を果たす可能性が示唆される。しかしながら、手綱核は短径1.5-3mm、長径8-9mmの微小構造であることから、これまで用手的脳領域の割り出しによる評価が主流であり、両疾患における手綱核体積、その関連領域とのネットワーク結合性、さらにはネットワークを維持する脳内興奮性(グルタミン酸 Glu・グルタミン Gln)・抑制性物質(GABA)の状態について調べた研究報告は限られていた。

近年我々は京都大学において、AIを用いた手綱核の高精度自動分割の手法を開発し、複数のMRI撮像機種においてヒトの手綱核の体積を高い予測精度で算出できることを示した(Kyuragi et al., *Biol Psychiatry: GOS* 2024)。本手法と、安静時機能的MRI(rs-fMRI)による脳機能結合性、MRスペクトロスコピー(MRS)による脳内興奮性・抑制性物質の定量を組み合わせることで、手綱核を起点とした両疾患の病態解明に迫ることができる。

## 【目 的】

本研究では、微小脳構造である手綱核に焦点を当て、その体積変化と脳内機能的結合性、関連領域の興奮性・抑制性機能に着目することにより、SCZとASDの病態およびそれらの共通点と相違点を明らかにすることを目的とした。具体的には、AI画像自動分割手法を応用し、3T MRIデータおよび超高磁場(7T)MRIデータを活用して、SCZおよびASDにおける手綱核の体積・ネットワーク変化と症状・特性との関連性を検証するとともに、7T MRSにより関連脳領域(前部帯状皮質(ACC)、視床(thalamus)、右側頭頭頂接合部(rTPJ))の興奮性・抑制性物質の状態を探索する。

## 【方 法】

## 1. 手綱核の構造解析

研究対象:

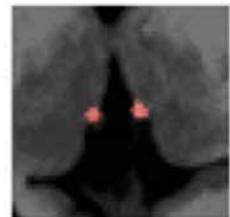
## 研究1(3T SCZ)

- ・京都大学 3T MRI(既存データ):SCZ112名、Control 314名
- ・MRI機種:Trio、TimTrio(京都大学脳機能総合研究センター)
- ・T1強調画像
- ・症状評価:陽性・陰性症状評価尺度 PANSS

## 研究2(3T ASD)

- ・昭和医科大学 3T MRI(既存データ):ASD 120名、Control 130名
- ・MRI機種:Skyra fit(昭和医科大学発達障害医療研究所)
- ・T1強調画像

AIによる手綱核区分



・症状評価: 自閉スペクトラム指数 AQ、対人応答性尺度 SRS-2

画像解析および統計解析:

T1 強調画像を用いて AI ベースの手綱核自動区分技術を適用し、手綱核の体積を算出した。頭蓋内容積(TIV)で補正した手綱核の相対体積を解析に用いた。

疾患群と Control 群における手綱核体積の群間比較および左右差、性差を検討した。

各疾患群において、手綱核相対体積と症状との相関解析を行った。

## 2. 7T MRS による脳内代謝物解析

研究対象:

### 研究3(7T)

・京都大学 7T MRI(新規取得): ASD 33 名、SCZ22 名、Control 52 名

・MRI 機種: MAGNETOM 7T(京都大学脳機能総合研究センター)

・T1 強調画像による関心領域(VOI)設定を行い、MRS により ACC、thalamus、rTPJ における Glu、Gln、GABA の定量を行った。

なお、当初予定していた 7T T1 強調画像を用いた手綱核自動区分については、7T MRI 用にパラメーターのさらなる最適化が必要であることが判明したため、MRS 解析を先行して進めた。全被験者を対象に MRS 定量を行い、統計解析は ASD 群を優先させた。

・症状評価: 自閉スペクトラム指数 AQ、対人応答性尺度 SRS-2、青年・成人感覚プロファイル AASP

画像解析および統計解析:

ASD 群と Control 群における上記 VOI の脳内代謝物量の群間比較(年齢・性別補正)を行った。

ASD 群における脳内代謝物量と症状・特性との相関を探索し、Control 群との相関の相違を比較した。

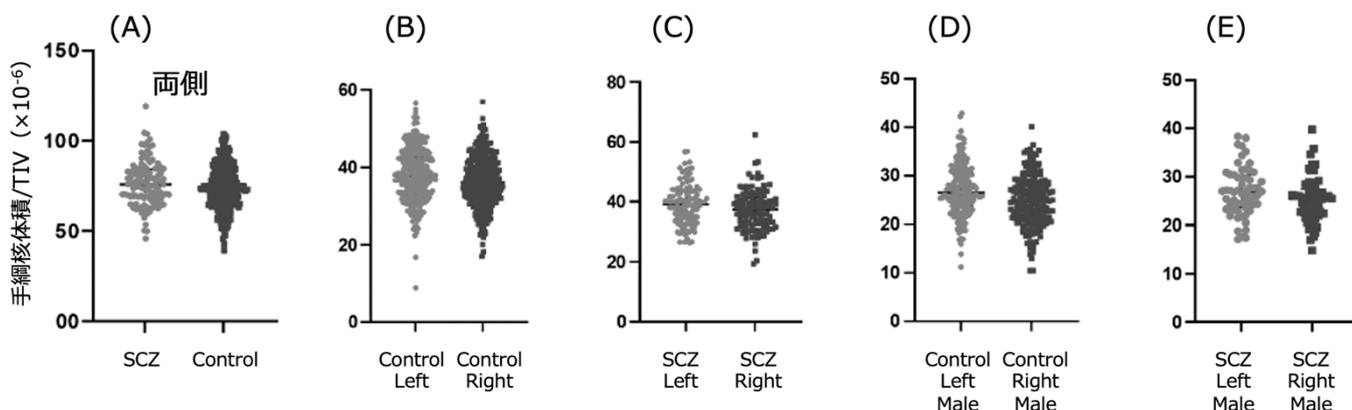
## 【結 果】

### 研究1(SCZ)

手綱核の相対体積に関して、SCZ 群と Control 群との間で有意差は見られなかった(下図 A)。左右差に関しては、Control 群( $p = 0.003$ )および SCZ 群( $p = 0.024$ )のいずれにおいても、左側の相対体積が有意に大きかった(下図 B、C)。性別ごとの解析においては、Control 群の男性( $p < 0.0001$ )および SCZ 群の男性( $p < 0.03$ )において、同様に左側優位の傾向が確認された(下図 D、E)。

手綱核の相対体積と PANSS との間に有意な相関は見られなかった。

### 手綱核の補正後体積の比較 (3T SCZ)

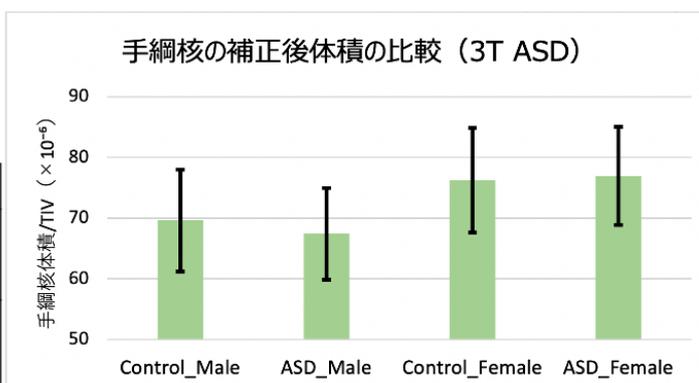


研究2 (ASD)

手綱核の相対体積に、ASD 群と Control 群との間で有意差は認められなかった。手綱核の相対体積に有意な性差が認められ、女性の方が有意に大きいことが示唆された ( $p < 0.001$ )。男性においては、ASD 男性群は Control 男性群よりも手綱核の相対体積が小さい傾向が示唆された ( $p = 0.06$ )。手綱核は左側の方が右側より有意に体積が大きかった。この左右差については、ASD 群と Control 群との間で有意な相違は見られなかった。

手綱核相対体積と年齢、AQ、SRS-2 スコアとの間には有意な相関は見られなかった。

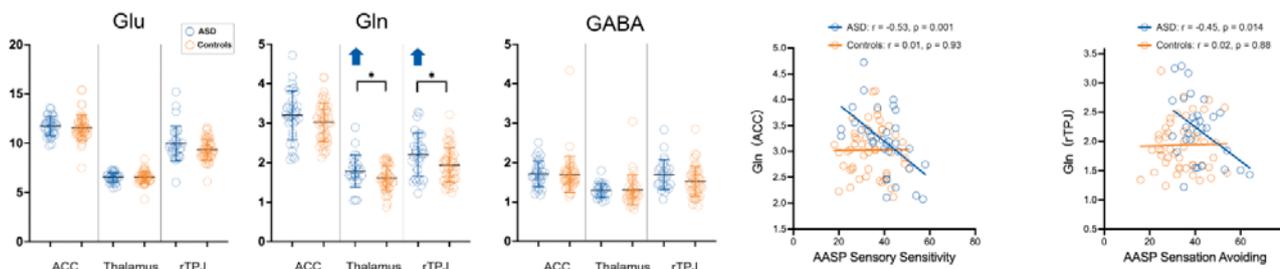
手綱核体積/TIV	人数	平均・標準偏差 ( $\times 10^{-6}$ )
Control Male	100	69.6 8.4
Control Female	30	76.2 8.6
ASD Male	87	67.4 7.5
ASD Female	33	76.9 8.1



研究3 (7T)

ASD 群と Control 群との比較において、興奮性物質のマーカーの一つである脳内 Gln 量が、ASD 群で有意な高値を示した (thalamus  $p = 0.008$ , rTPJ  $p = 0.006$ : 下図左)。Glu・GABA については有意な群間差は見られなかった。相関解析では、ACC の Gln 量が AASP の感覚過敏下位尺度、rTPJ の Gln 量が AASP の感覚回避下位尺度と、ASD 群でのみ有意な負の相関を示した (下図右)。この相関は、Control 群と比較して有意に異なっていた (Kubota et al., *Molecular Psychiatry*, accepted)。

脳内興奮性・抑制性物質の解析 (7T ASD)



【考 察】

本研究では、AI を用いた高精度な手綱核自動分割技術と 7T MRS による脳内代謝物定量を含めたマルチモーダルな手法により、SCZ および ASD の病態における手綱核と関連ネットワークの役割について探索した。

手綱核の体積変化については、過去の研究では SCZ および ASD における手綱核体積の変化の報告も見られるが、研究数自体が少なく、確定的な結果は得られていない。今回の解析では SCZ および ASD のいずれの群においても、相対体積に Control 群との有意差は認めなかった。このことから、両群において手綱核の構造変化はあまり見られず、むしろ機能的ネットワークを介した変化が病態の中心となる可能性が考えられる。そのため、今後は rs-fMRI を用いた脳内ネットワークの検証が必要になると考えられる。一方で、手綱核が全被験者群において左側優位の体積を示す知見が得られた。これはヒトの手綱核における構造的非対称性を示すものである。しかしながら、今回の研究対象に関して、SCZ 群は長期服薬中の慢性期の患者が中心であり、ASD 群については知的発達症を伴わず特性が軽度のものが中心であることから、今回の解析結果

の一般化には注意を要する。

7T MRS の解析に関しては、ASD 群において複数の脳領域で Gln 量が高値となった。Gln は Glu の前駆体であり、一つの可能性として、ASD の成人期には代償性メカニズムとして Gln-Glu 回路の代謝亢進が存在する可能性が考えられる。この代謝亢進により維持されている脳内メカニズムが保てなくなると、発達特性の状態が変化するのかもしれない。こうした興奮性神経伝達と手綱核を起点とする機能的ネットワークの関連性をさらに突き止めるには、rs-fMRI によるさらなる解析が必要である。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の解析では、SCZ 群、ASD 群いずれにおいても手綱核の明確な構造変化は見られなかった。今後、手綱核を起点とした機能的ネットワークの解析を進め、また疾患群のサブタイピングを行うことにより、どのような疾患亜型において手綱核の病理が関連するのか突き止めることができれば、手綱核を標的とした深部磁気刺激など新規治療につなげることができる。一方で、両疾患の病態には、手綱核そのものよりも手綱核と関連するネットワークが関与している可能性も考えられる。さらに、ASD 群では興奮性物質である Gln の異常が特性に関与することが示唆された。このことから、特定のネットワークにおける興奮性伝達を正常化するような治療的アプローチが有効である可能性も考えられる。

#### 【参考・引用文献】

- Jutla A, Foss-Feig J, Veenstra-VanderWeele J. Autism spectrum disorder and schizophrenia: An updated conceptual review. *Autism Res.* 2022 Mar;15(3):384-412.
- Hikosaka O. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Jul;11(7):503-13.
- Germann J, Gouveia FV, Brentani H, Bedford SA, Tullo S, Chakravarty MM, Devenyi GA. Involvement of the habenula in the pathophysiology of autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2021 Oct 27;11(1):21168.
- Germann J, Gouveia FV, Martinez RCR, Zanetti MV, de Souza Duran FL, Chaim-Avancini TM, Serpa MH, Chakravarty MM, Devenyi GA. Fully Automated Habenula Segmentation Provides Robust and Reliable Volume Estimation Across Large Magnetic Resonance Imaging Datasets, Suggesting Intriguing Developmental Trajectories in Psychiatric Disease. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020 Sep;5(9):923-929.
- Kyuragi Y, Oishi N, Hatakoshi M, Hirano J, Noda T, Yoshihara Y, Ito Y, Igarashi H, Miyata J, Takahashi K, Kamiya K, Matsumoto J, Okada T, Fushimi Y, Nakagome K, Mimura M, Murai T, Suwa T. Segmentation and Volume Estimation of the Habenula Using Deep Learning in Patients With Depression. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2024 Apr 3;4(4):100314.
- Kubota M, Yoshihara Y, Uwatoko T, Shoji R, Near J, Dehghani M, Aoki Y.Y., Urayama S, Okada T, Murai T. Elevated brain glutamine levels in adults with autism spectrum disorder: A 7T MRS study. *Molecular Psychiatry.* In press.