

博士論文

統合失調症における大脳皮質下領域体積の
非対称性に関する検討

岡 田 直 大

【目次】

0.	要旨	4
1.	序文	5
1.1	統合失調症	5
1.2	統合失調症の生物学的研究	5
1.3	統合失調症における大脳皮質下領域構造の変化	8
1.4	統合失調症における大脳皮質下領域構造の側性の変化	10
1.5	統合失調症に関する大規模多施設共同研究	12
1.6	本研究の目的	14
2.	方法	16
2.1	被験者サンプリングと撮像	16
2.2	画像フォーマット	30
2.3	画像処理, 品質管理, プロトコル選択	31
2.4	統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化	75
2.5	大脳皮質下領域構造体積の側性	76
3.	結果	79

3.1	統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化	79
3.2	大脳皮質下領域構造体積の側性	98
4.	考察	124
4.1	統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化	124
4.2	健常者における大脳皮質下領域構造体積の側性	131
4.3	健常者と統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性の類似性	131
4.4	健常者と統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性の相違性	132
4.5	統合失調症における淡蒼球の変化	134
4.6	本研究の限界	136
4.7	結論	138
5.	引用文献	140
6.	資料（倫理関係書類）	173
7.	謝辞	178

0. 要旨

大脳皮質下領域は、学習、感情、運動制御などに寄与する。統合失調症での同領域の構造異常に関する結果は一定せず、その側性に関する研究も殆どない。今回、統合失調症での同領域体積の変化とその側性に関する、大規模多施設共同研究を施行した。1680名の健常者と884名の統合失調症患者のMRI T1強調画像を解析した。統合失調症で、両側の海馬、扁桃体、視床、側坐核体積、頭蓋内容積の減少、および両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室体積の増加を認め、別の大規模研究で報告された結果を再現した。また、統合失調症に特異な淡蒼球体積の左優位非対称を示し、統合失調症での淡蒼球関連神経回路の側性異常の可能性が示唆された。

1. 序文

1.1 統合失調症

統合失調症は、幻覚・妄想などの陽性症状，無為自閉・感情平板化・意欲減退などの陰性症状をその特徴とする，慢性に経過する精神疾患である．生涯有病率は0.8%程度で，発症率の性差はなく，発症は10代後半から30代までに多く見られる．統合失調症では，知能・記憶・注意・高次実行機能などの認知機能の障害も認められ[1]，社会的機能の低下から日常生活や就労に困難が生じ，生活の質が大きく低下するケースも少なくない．統合失調症患者が自殺に至るリスクは高く[2]，特に若年男性の自殺企図の原因として統合失調症が多い[3]．また，患者本人のみならず，家族などの介護者の負担も大きく，その生活の質を悪化させるとの報告もある[4]．世界的にみても，統合失調症による社会的経済損失は甚大である[5]．

1.2 統合失調症の生物学的研究

歴史的には、統合失調症の疾患概念が確立されて以降、その生物学的な病態基盤の探索として脳病理の検討が試みられてきたが、有意な所見が見出されることはほとんどなかった[6]。しかしその後の科学技術の発展により、1980年代になると、脳画像研究により統合失調症における脳構造の異常が報告された[7]。そしてこれまでに、脳画像研究、分子生物学的研究、遺伝学的研究などの手法により、統合失調症の病態解明やバイオマーカー開発を目指した研究が進められてきており、多数の報告がある。

統合失調症を対象とした生物学的研究のうち、脳画像研究は、生体内の脳構造や脳機能の定量評価が可能であり、有用性が高い。ほとんどは非侵襲的な検査であり、患者の負担が少ないことも長所である。実際、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、近赤外線分光鏡 (Near-infrared spectroscopy, NIRS)、事象関連電位 (Event-related potentials, ERP) などのモダリティを用いた研究が、多数報告されている。特に MRI 構造画像研究には、以下に述べるような報告がある。精神病リスク状態から健在発症までの間の眼窩前頭回・帯状回などにおける縦断的体積減少[8]、初回エピソード後 1.5 年におけ

る上側頭回[9, 10]や新皮質[11]の縦断的体積減少が報告されている。また、発症後一定期間を経過した後の構造変化については、健常者と同程度での構造変化が報告されている[12, 13]。特徴的な症状との関連についても報告されており、幻聴症状と左側頭葉体積減少との関連[14]や、陰性症状と右前頭内側眼窩回[15]や下前頭回[16]の灰白質体積との間の負の相関が、示されている。

統合失調症の生物学的研究の臨床的な意義に関して、簡単に述べる。研究成果が疾患の診断や治療に役立つ可能性があることは一般的に言えるが、精神疾患の生物学的研究は、当事者や社会の理解を深めることにもつながると考えられる。統合失調症の特徴の一つとして、病識が乏しいことが挙げられ[17]、また、臨床現場での診断は患者の訴えに基づいて行われている。このため、患者本人や家族などの当事者の、疾患に対する理解が不十分であることが多々ある。また、統合失調症の病態に関する理解の難しさから、社会における偏見が依然として存在している[18]。したがって、統合失調症が生物学的研究の発展を通してその病態に関する客観的な根拠が証明されることにより、患者本人や家族などの当事者の病態に対する理解を深め、また社会全体の統合失調症に対する偏見を減らすことに、大きく貢献すると考えられている。

1.3 統合失調症における大脳皮質下領域構造の変化

大脳皮質下領域構造は、大脳基底核と辺縁系の一部を含み、学習や記憶と統合的に関連し、また感情、運動制御、注意などの多くの原始的な機能と関連する[19, 20]. また、前頭前皮質との構造的および機能的な接続を通じて、作動記憶、抑制制御などの高次実行機能における重要な役割をも果たす[21-24]. 認知機能については、大脳基底核である線条体や淡蒼球により構成される、前頭前野-線条体-淡蒼球-視床-前頭前野のサーキットと関連することが知られている[25]. また、報酬系については、大脳基底核のひとつである側坐核が深く関与している[26]. 強化学習モデルは、ドパミンと大脳皮質-基底核-視床-大脳皮質サーキットとドパミン機能を介しているが、精神疾患ではその機能が低下することが示唆されている[27]. また、海馬-前頭前野回路の機能低下は、認知機能や感情制御の障害と関係している[28]. 統合失調症では、知能・記憶・注意のみならず、作動記憶、抑制制御などの高次実行機能をも含む、認知機能の低下が認められる。また、統合失調症では報酬系や動機付けの障害が認められて

いる[29]. したがって、統合失調症における重要な症状や障害が、大脳皮質下領域の異常と関連している可能性が示唆され、統合失調症における大脳皮質下領域の特徴を調べることは、病態解明に役立つ可能性が高いと考えられる。

先行研究では、統合失調症における大脳皮質下領域の構造異常が報告されている。たとえば、多くの研究が、統合失調症患者における両側海馬の体積減少を報告している[30-32]. 同様に、統合失調症患者は左側[30], 右側[33], もしくは両側の視床の体積減少[34-36]を認め、左側視床の体積減少は、初発統合失調症患者においても報告されている[36]. 他方で、統合失調症における大脳基底核体積に関する先行研究の結果は、一定の結論に至っていない。Stegmayer らは、重度の感情制御障害を有する統合失調症患者において右の腹側線条体の灰白質密度の減少を報告しているのに対し[37], Ha らは統合失調症における右線条体の灰白質密度の増加を示している[38]. また、おそらくは抗精神病薬や罹病期間の違いによるものであるが、ある研究では統合失調症における右被殻体積の増加が報告されているが[30], 別の研究では再発を繰り返す統合失調症患者における左被殻の体積減少が報告されている[36]. したがって、個々の研究は異なる結果に至る可能性があり、より頑健な結果を得るためには、多数の研究のメタ解

析を用いた研究を施行することが望ましいと考えられる。

1.4 統合失調症における大脳皮質下領域構造の側性の変化

脳の側性は、ヒトの心理および行動の特徴に大きく関連していると考えられている[39]。歴史的には、脳の半球優位性が最初に提唱されたのは、Dax や Broca による、言語機能の左半球優位性に関する報告である[40, 41]。その後、難治性てんかん患者に対して脳梁離断術が施行されるようになり、Sperry らは脳梁離断術後の患者を対象とした分離脳研究を通して、左右大脳半球の機能分化の解明に大きく貢献した[42, 43]。最近では、脳画像研究の進歩に伴い、脳マッピングアプローチを用いて、解剖学のおよび機能的な脳の側性が評価されている[39]。また、記憶、知覚、注意等の種々の認知機能や感情調整と脳の側性との関連も、近年注目されている[44]。こうした背景から、大脳皮質の側性のみならず、様々な研究において、健常群における大脳皮質下領域構造の側性が示されてきた。たとえば、海馬[45-48]や扁桃体[46-48]における右優位非対称性が、複数の研究で共通して報告されている。これに対し、視床[47, 49]、側脳室[50, 51]、尾状核

[52-57], 被殻[56, 57], 淡蒼球[56, 57], 側坐核[47]の体積の側性に関する結果は研究により異なり, 一定の結論には至っていない.

統合失調症においても, 構造的側性の特徴が探索されてきた. 大脳皮質領域に関しては, 健常群で認められている非対称性が統合失調症において減少するために, 結果として側性が担っていた機能が障害され, 特徴的な症状が出現するとされている[51, 58, 59]. したがって, 大脳皮質領域のみならず大脳皮質下領域の側性もまた, 統合失調症の重要な症状との関連が推測されることから, その特徴を調べることは病態解明に役立つ可能性が高いと考えられる. こうした背景から, 統合失調症における構造的側性の変化が, 最近調査されている. 多くの研究が, 統合失調症患者および健常者における皮質体積の側性の差異を示している[60]. さらに, 統合失調症における大脳皮質下領域構造の非対称性についても示されている. たとえば, 視床の右優位非対称性の増加[35], 海馬の右優位非対称性の増加[45], 扁桃体の右優位非対称性の減少[47]が報告されている. しかしながら, 大規模な研究はこれまでほとんど施行されておらず, 現状では, 統合失調症における大脳皮質下領域構造の側性について, ほとんど知られていない. なお, 運動機能の側性である利き手との関連の検討も不可欠であると考

える。利き手と脳構造および脳機能との関連については、多くの脳 MRI 研究で報告されている[61, 62]。また、統合失調症と利き手との関連を示した先行研究があり、メタ解析により非右利き（両利き・左利き）の率が統合失調症患者において有意に高いことが示されている[51, 63]。したがって、統合失調症に関する脳構造、特にその側性に関する解析を行う際は、利き手が結果やその解釈に与える可能性を考慮することが望ましい。

1.5 統合失調症に関する大規模多施設共同研究

これまでは従来型のメタ解析、すなわちすでに論文として出版および公表されている結果を統合するメタ解析により、統合失調症における構造変化の、全体としての傾向が評価されてきた[34, 64-66]。メタ解析は、偶然の影響やバイアスを小さくできる点で優れた統計的手法であり、個々の研究では明らかでなかった全体の洞察が可能となる[67]。しかしながらこの方法は、若干不都合であるかもしれない。なぜなら、従来型のメタ解析に含まれる研究はさまざまな研究デザインを有しており、対象とする集団、病態、解析方法がしばしば異なり[68]、

全体の効果が結果的に弱まる可能性があるからである。また従来型のメタ解析は、不適切な研究探索方法や出版バイアスといった問題も指摘されている[69].

多施設大規模研究は、統合失調症などの精神疾患の神経基盤の解明にとって、非常に重要である。なぜなら、単施設における一つの研究からは小さな効果しか得られない場合があり、あるいは、小さなコホートでは効果の大きさの信頼区間が広がる場合があるからである。このような背景から、Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) コンソーシアムが、精神疾患の Imaging Genetics に関して協働して取り組むために、世界中の神経科学・遺伝学研究者により組織された。このコンソーシアムからすでに、いくつかの報告が出版されている[70-76]。最近では、van Erp らが、統合失調症における脳構造の解析に関する原著論文を出版した[77]。彼らは、従来型メタ解析とは異なり、15 のコホートから得られたデータを、各コホートに対して統一された研究デザインで解析し、その結果をメタ解析に投入することにより、統合失調症患者と健常者で差異のある大脳皮質下領域構造を同定し、それらを効果量の順に並べた。統合失調症患者は健常群と比して、海馬、扁桃体、視床、側坐核の体積および頭蓋内容積の減少を示し、淡蒼球、側脳室の体積の増加を示した。

1.6 本研究の目的

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、認知機能障害を特徴とする、慢性に経過する精神疾患である。大脳皮質下領域構造は、多くの原始的な機能と関連するのみならず[19, 20]、前頭前皮質との構造的および機能的な接続を通じて、高次実行機能における重要な役割をも果たし[21, 22]、大脳皮質下領域構造の異常が統合失調症の病態と深く関連していると考えられる。実際に、統合失調症における大脳皮質下領域構造の構造異常はすでに多数報告されている。しかしながら、その結果はさまざまであり、一定の結論には至っていない。また脳の側性は、ヒトの認知機能に大きく関連していると考えられており、統合失調症においてもその異常が示唆されているが、統合失調症における大脳皮質下領域の構造的側性の変化に関する大規模な研究は、これまでほとんど施行されていない。こうした背景から、本研究では、日本のコンソーシアムである **Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO)** の研究プロジェクトとして、van Erp らの研究[77]と同様のメタ解析手法を用いて、統合失調症患者と健

常者における大脳皮質下領域構造の体積の差異に関する、多施設大規模横断研究を施行した。本研究では新たに、各半球の領域体積の群間差をも評価した。

さらには、健常者群と統合失調症患者群の両者において、大脳皮質下領域構造の側性を探索し、統合失調症における大脳皮質下領域の側性の変化の可能性を調べた。本研究の第1の目的は、統合失調症患者と健常者における大脳皮質下領域構造の側性の類似性と相違性を解明することとした。そして第2の目的は、van Erp らによる研究の結果が再現されるかどうかを調査することとした。

2. 方法

2.1 被験者サンプリングと撮像

計 3208 名の被験者が、今回の大規模横断コホートプロジェクトに参加した。コホート全体の構成は、COCORO に参画する 11 機関からの、2091 名の健常者と 1117 名の統合失調症患者である。van Erp らの研究[77]と本研究とで、被験者の重複はなかった。

機関ごとの被験者の組み入れ基準と除外基準は、以下の通りである。北海道 (Hokkaido) サイトの参加者は、中枢神経系に影響を与える可能性のある身体疾患を有する場合、除外された。統合失調症患者は、北海道大学病院からリクルートされた。全ての患者は、少なくとも6年の臨床経験を有する精神科医により、精神障害の診断と統計マニュアル第4版 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) に従って、診断された。健常対照者は、北海道大学の地方広告を通じてリクルートされた。全ての健常対照者は、熟練した精神科医により、精神疾患簡易構造化面接法 (Mini International

Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.) 日本語版[78]を用いて、精神疾患除外のためのスクリーニングを受けた。

金沢医科 (Kanazawa-med) サイトの参加者は日本人であり、第一言語は日本語であった。彼らはMRI撮像時、身体的に健康であった。頭部外傷、重度の内科的疾患、外科的治療、物質乱用の既往を有する参加者はいなかった。統合失調症患者は、金沢医科大学神経科精神科の病棟および外来からリクルートされた。全ての患者は、国際疾病分類第10版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth revision, ICD-10) 研究用診断基準、およびDSM-IVテキスト改訂版 (DSM-IV text revision, DSM-IV-TR) の、統合失調症の基準を満たした。健常者は、病院スタッフ、大学生、および地域共同体からリクルートされた。すべての健常者は、家族、既往歴、現在の医学的な健康状態に関して、質問紙を用いて精神科医による面談を受けた。本人あるいは家族に精神疾患の既往がある者は、除外された。

京都 (Kyoto) サイトの参加者は、撮像時身体的に健康であった。すべての被験者に対する除外基準は、頭部外傷、神経学的疾患、重度の内科的あるいは外科的疾患、物質乱用とした。統合失調症患者は、DSM-IV第I軸障害の構造化臨床

面接 (the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) 患者版を用いて、診断された。また健常者については、SCID非患者版によるスクリーニングを用いて、精神疾患の既往歴を認めず、また、第1度親族に精神疾患の既往がないことを確認した。

九州 (Kyushu) サイトの全ての参加者は日本人で、研究参加時に身体的に健康であった。除外基準は、1)神経学的疾病・大きな頭部外傷、2)電気けいれん療法、3)アルコール・薬物依存、4)5年以内のアルコール・薬物乱用とした。健常対照群は、SCID非患者版を用いたスクリーニングを受けた。自身もしくは第1度親族がI軸精神疾患を有する健常者はいなかった。全ての患者は、九州大学病院からリクルートされ、少なくとも2名の熟練した精神科医によりSCID-DSM-IVと医療的な記録に基づいて診断された。

名古屋 (Nagoya) サイト (Nagoya_Aサンプル) の参加者は、中枢神経系に影響を与えうる身体疾患を有する場合に、除外された。統合失調症患者は、名古屋大学病院およびその関連病院からリクルートされた。全ての患者は、DSM-IV基準にしたがい、熟練した精神科医により統合失調症と診断された。健常対照は、地元の共同体、病院職員、名古屋大学の大学生、関連病院からリクルート

された。健常者は、SCID非患者版を用いて評価され、現在もしくは過去に精神科サービスに連絡を取ったことのある者や精神科薬物療法を受けたことのある者は、対象から除外された。

大阪（Osaka）サイトの参加者は、生物学的な親族関係がなく、全て日系であった[79-84]。非定型的な頭痛、意識消失を伴う頭部外傷、慢性肺疾患、腎疾患、慢性肝疾患、甲状腺疾患、活動的なガン、心血管系疾患、てんかん、けいれん発作、物質関連障害、精神発達遅滞などの、中枢神経系に影響を与える神経学的あるいは内科的な疾患を有する場合は、除外された。統合失調症患者は、大阪大学病院からリクルートされた。各患者は、少なくとも2名の熟練した精神科医により、SCIDに基づくDSM-IVからの基準に従い診断された。健常対照者は、大阪大学の地元広告を通じて、リクルートされた。健常者は、SCID非患者版を用いて評価され、現在もしくは過去に精神科サービスに連絡を取ったことのある者や精神科薬物療法を受けたことのある者は、除外された。

東京（Tokyo）サイトの参加者の組み入れ基準と除外基準は、以下に記載する通りである[85-87]。統合失調症患者は、東京大学医学部附属病院精神神経科からリクルートされ、SCID-I 臨床版に従って診断された[88]。すべての臨床評価

は、信頼性と一貫性を維持するよう十分に熟練した精神科医により、施行された。健常者は、SCID非患者版を用いて、精神神経疾患のスクリーニングを受けた[89]。両群の除外基準は、現在・過去の神経学的疾患，明らかな認知障害もしくは5分以上の意識消失を伴う頭部外傷の既往，電気けいれん療法の既往，DSM-IV基準を満たす自閉スペクトラム障害，既往歴に基づく物質乱用・依存の既往とした。健常者に対する追加の除外基準は，本人自身の精神疾患の既往，あるいは第1度親族のI軸障害の既往とした。

富山（Toyama）サイトの全ての参加者は日本人で，研究参加時に身体的に健康であった。重度の頭部外傷，神経学的疾患，重度の内科的外科的疾患，物質乱用障害の生涯既往を有する者はいなかった。統合失調症患者は，富山大学病院神経精神科の外来あるいは病棟からリクルートされた。患者は，経験豊富な精神科医により，ICD-10研究基準[90]に従い診断された。健常対照者は，地域の共同体，病院職員，大学生よりリクルートされた。健常者は，個人の既往歴（13項目，産科的合併症，頭部外傷，けいれん発作，神経学的・精神科的疾患，甲状腺機能低下，高血圧，糖尿病，物質乱用の既往を含む）と家族の既往歴（2項目）に関する15項目の質問紙に完答するよう求められた。本人あるいは第1度親

族に精神疾患の既往歴がある場合、その健常者は除外された。

産業医科（UOEH）サイトの参加者は、中枢神経系に影響を与えうる身体疾患を有する場合、あるいは、てんかん、けいれん発作、物質関連障害、精神発達遅滞と過去に診断されたことのある場合は、除外された。統合失調症患者は、産業医科大学の外来あるいは病棟からリクルートされた。全ての患者は、熟練した精神科医により、SCIDに基づくDSM-IVからの基準に従い診断された。健常者は、ウェブサイトでのインターネット経由の地元広告を通じて、リクルートされた。健常者は、SCID非患者版を用いて評価され、現在もしくは過去に精神科サービスに連絡を取ったことのある者や精神科薬物療法を受けたことのある者を除外した。

八重洲（Yaesu）サイトの参加者は、中枢神経系に影響を与える可能性のある身体疾患を有する場合、除外された。統合失調症患者は、東京大学医学部附属病院からリクルートされ、すべての患者は熟練した精神科医によりDSM-IV基準にしたがって診断された。健常対照者は、まちと家族の健康調査（the Japanese Study of Stratification, Health, Income, and Neighborhood survey, J-SHINE）[91]から抽出された。すべての健常対照者は、熟練した精神科医により施行される精神

疾患簡易構造化面接法 (Mini-International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.) [78],
あるいは、熟練した面接者により施行される複合国際診断面接法 (the Composite
International Diagnostic Interview, CIDI) を用いて、精神疾患を除外するためのス
クリーニングを受けた。

山口 (Yamaguchi) サイトの参加者は山口大学病院からリクルートされ、健常
者は地元からリクルートされた。DSM-IV-TRにしたがい、精神科医や大学病院
内におけるクリニカル・カンファレンスにより、患者は統合失調症と診断され
た。ミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination, MMSE) [92]の
点数が23点以下のものは、本研究から除外された。健常参加者は、熟練した精
神科医が施行する臨床面接を受け、精神疾患、重度の内科的疾患、精神科薬物
療法の既往がないことを確かめられた。内分泌疾患、頭部外傷、神経学的疾患、
遺伝性神経疾患の家族歴、その他の内科的疾患 (高血圧、糖尿病、活動性肝疾
患、腎疾患、呼吸器疾患) を有する者も、本研究から除外された。MRIを撮影し
臨床的異常所見を認めた場合、除外された。

参加に先立ち、文書によるインフォームドコンセントを、各被験者より得た。

この手続きは、各機関の倫理委員会より承認された。各参加機関は、MRI の撮

像を施行し、1つあるいは複数のスキャナおよび撮像プロトコルで、T1 強調画像を得た。1つのスキャナと撮像プロトコルの組み合わせは、1つの「プロトコル」と定義され、26 のプロトコルが本研究に登録された。各プロトコルの詳細の撮像パラメタは、表 1 に示されている。

プロトコル	スキャナ 型	撮像パラメタ	スライス 方向
Hokkaido	Siemens 1.5T Magnetom Symphony	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと直交 頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取 得された. TR = 1900 ms, TE = 3.93 ms, TI = 1100 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256 × 256 × 240, FOV = 250 × 240 × 250 mm, voxel size = 0.977 × 1 × 0.977 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 240.	冠状断
Kanazawa-med	Siemens 3.0T Magnetom Trio, A Tim System	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 32 チ ャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメ タにて取得された. TR = 1420 ms, TE = 2.06 ms, TI = 800 ms, flip angle = 9 degrees, matrix = 256 × 256 × 192, FOV = 230 × 230 × 172 mm, voxel size = 0.9 × 0.9 × 0.9 mm, slice thickness = 0.9 mm, number of slices = 192.	矢状断
Kyoto	Siemens 3.0T Trio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 8 チ ャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメ タにて取得された. TR = 2000 ms, TE = 4.38 ms, TI = 990 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 240 × 256 × 208, FOV = 208 × 240 × 225 mm, voxel size = 1 × 0.9375 × 0.9375 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 208.	軸位断
Kyushu_A	Philips 3.0T Achieva TX	T1 強調画像が, 3D T1-TFE シーケンスと 8 チ ャンネル SENSE 頭部コイルを用いて, 以下 のパラメタにて取得された. TR = 8.6 ms, TE = 4 ms, TI = 1072.5 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 240 × 240 × 190, FOV = 240 × 240 × 190 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 190.	矢状断

Kyushu_B	Philips 3.0T Achieva TX	T1 強調画像が, 3D T1-TFE シーケンスと 8 チャンネル SENSE 頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 8.6 ms, TE = 4 ms, TI = 1072.5 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 240 × 240 × 190, FOV = 240 × 240 × 190 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 190.	矢状断
Kyushu_C	Philips 3.0T Achieva TX	T1 強調画像が, 3D T1-TFE シーケンスと 8 チャンネル SENSE 頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 8.6 ms, TE = 4 ms, TI = 1072.5 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 240 × 240 × 190, FOV = 240 × 240 × 190 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 190.	sagittal
Nagoya_A	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 32 チャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 2500 ms, TE = 2.48 ms, TI = 900 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 256, FOV = 256 × 256 × 192 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 192.	矢状断
Nagoya_B	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 32 チャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1420 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256, FOV = 256 × 256 × 160 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 160.	矢状断
Nagoya_C	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1350 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, FOV = 256 × 256 × 192 mm,	矢状断

		voxel size = $0.410156 \times 0.410156 \times 1$ mm, slice thickness = 0.84999996 mm, number of slices = 192.	
Nagoya_D	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1300 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256, FOV = $256 \times 256 \times 160$ mm, voxel size = $0.5 \times 0.5 \times 1$ mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 160.	矢状断
Nagoya_E	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1350 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256, FOV = $256 \times 256 \times 160$ mm, voxel size = $0.5 \times 0.5 \times 1$ mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 160.	矢状断
Nagoya_F	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1570 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256, FOV = $256 \times 256 \times 192(224)$ mm, voxel size = $1 \times 1 \times 1$ mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 192(224).	矢状断
Nagoya_G	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1420 ms, TE = 2.6 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256, FOV = $256 \times 256 \times 160$ mm, voxel size = $1 \times 1 \times 1$ mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 160.	矢状断
Nagoya_H	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 32 チャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 1570 ms, TE = 2.22 ms, TI = 800 ms, flip angle = 15 degrees, matrix	矢状断

		= 256, FOV = 256 × 256 × 224 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 224.	
Nagoya_I	Siemens 3.0T Verio	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと 32 チャンネル頭部コイルを用いて, 以下のパラメータにて取得された. TR = 2500 ms, TE = 2.48 ms, TI = 900 ms, flip angle = 8 degrees, matrix = 256, FOV = 256 × 256 × 192 mm, voxel size = 0.5 × 0.5 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 192.	矢状断
Osaka_A	GE 1.5T Signa EXCITE	T1 強調画像が, 高速 SPGR シーケンスと頭部 QD コイルを用いて, 以下のパラメータにて取得された. TR = 12.6 ms, TE = 4.2 ms, TI = 400 ms, flip angle = 15 degrees, matrix = 256 × 256 × 124, FOV = 240 × 240 × 172 mm, voxel size = 0.9375 × 0.9375 × 1.4 mm, slice thickness = 1.4 mm, number of slices = 124.	矢状断
Osaka_B	GE 3.0T Signa HDxt	T1 強調画像が, 高速 SPGR シーケンスと 8HRBRAIN コイルを用いて, 以下のパラメータにて取得された. TR = 7.2 ms, TE = 2.9 ms, TI = 400 ms, flip angle = 11 degrees, matrix = 256 × 256 × 172, FOV = 240 × 240 × 172 mm, voxel size = 0.9375 × 0.9375 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 172.	矢状断
Tokyo_A	GE 1.5T Signa Horizon	T1 強調画像が, SPGR シーケンスと円偏光頭部コイルを用いて, 以下のパラメータにて取得された. TR = 35 ms, TE = 7 ms, flip angle = 30 degrees, matrix = 256 × 256 × 124, FOV = 186 × 240 × 240 mm, voxel size = 0.9375 × 0.9375 × 1.5 mm, slice thickness = 1.5 mm, number of slices = 124.	軸位断

Tokyo_B	GE 3.0T Signa	T1 強調画像が、 SPGR シーケンスと 8 チャンネルコイルを用いて、以下のパラメタにて取得された。 TR = 6.8 ms, TE = 1.94 ms, flip angle = 20 degrees, matrix = 256 × 256 × 176, FOV = 176 × 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 176.	軸位断
Tokyo_C	GE 3.0T Discovery MR750W	T1 強調画像が、 SPGR シーケンスと 32 チャンネルコイルを用いて、以下のパラメタにて取得された。 TR = 8.5 ms, TE Min Full, flip angle = 20 degrees, matrix = 256 × 256 × 176, FOV = 176 × 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 176.	軸位断
Toyama_A	Siemens 1.5T Magnetom Vision	T1 強調画像が、 3D gradient echo シーケンス (FLASH) と CP 頭部コイルを用いて、以下のパラメタにて取得された。 TR = 24 ms, TE = 10 ms, flip angle = 40 degrees, matrix = 256 × 256, FOV = 256 × 256 × 179 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 160 - 180.	矢状断
Toyama_B	Siemens 3.0T Magnetom Verio	T1 強調画像が、 MPRAGE シーケンスを用いて、以下のパラメタにて取得された。 TR = 2300 ms, TE = 2.9 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9 degrees, matrix = 256 × 256, FOV = 256 × 240 × 212 mm, voxel size = 1 × 1 × 1.2 mm, slice thickness = 1.2 mm, number of slices = 176.	矢状断
UOEH	GE 3.0T Signa HDxt	T1 強調画像が、 高速 SPGR シーケンスと 8HRBRAIN コイルを用いて、以下のパラメタにて取得された。 TR = 9.9 ms, TE = 4.0 ms, TI = 700 ms, flip angle = 10 degrees, matrix = 256 ×	矢状断

Yaesu_A	Philips 3.0T Achieva	256 × 128, FOV = 240 × 240 × 128 mm, voxel size = 0.9375 × 0.9375 × 1.2 mm, slice thickness = 1.2 mm, number of slices = 128. T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと SENSE-Head-8 コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 6.8 ms, TE = 3.1 ms, TI = 845.9 ms, flip angle = 9 degrees, matrix = 256 × 256 (ACQ: 256 × 240), FOV = 256 × 240 × 204 mm, voxel size = 1 × 1 × 1.2 mm, slice thickness = 1.2 mm, number of slices = 170.	矢状断
Yaesu_B	Philips 3.0T Achieva	T1 強調画像が, MPRAGE シーケンスと SENSE-Head-8 コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 6.8 ms, TE = 3.1 ms, TI = 845.9 ms, flip angle = 9 degrees, matrix = 256 × 256 (ACQ: 256 × 240), FOV = 256 × 240 × 204 mm, voxel size = 1 × 1 × 1.2 mm, slice thickness = 1.2 mm, number of slices = 170.	矢状断
Yamaguchi	Siemens 1.5T Magnetom Vision	T1 強調画像が, 3D gradient echo シーケンス (FLASH)と CP 頭部コイルを用いて, 以下のパラメタにて取得された. TR = 24 ms, TE = 5 ms, flip angle = 40 degrees, matrix = 256 × 256, FOV = 256 × 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, slice thickness = 1 mm, number of slices = 170.	矢状断

表 1 各プロトコルにおける撮像パラメタ. 略語: MPRAGE, magnetization prepared rapid gradient echo sequence; TR, repetition time (繰り返し時間); TE, echo time (エコー時間); TI, inversion time (反転時間); FOV, field of view; 3D T1-TFE, three dimensional turbo field echo sequence; SPGR, spoiled gradient echo; FLASH, fast low-angle shot; ACQ, acquisitions.

2.2 画像フォーマット

側性を含む脳半球の特徴を正確に調査するため、MRI データフォーマットの変更による左右のエラーの可能性を調査した。なお van Erp らは、左右反転のエラーに関する検討をしておらず、したがって主解析においては左右の平均値を解析対象としており、側性に関する解析もしていない[77].

名古屋、大阪、富山 (Toyama_B サンプル)、山口サイトで撮像された MRI 画像は、各サイトから解析センターへ、Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) 形式にて転送され、解析センターで Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI) 形式 (<http://nifti.nimh.nih.gov>) に直接変換された。北海道、金沢医科、京都、九州、東京、産業医科、八重洲サイトで撮像された MRI 画像は、各サイトにおいて直接 DICOM から NIFTI に変換され、NIFTI 形式にて解析センターへ転送された。NIFTI 形式の画像は、元の DICOM 形式と同じ位置方向情報を保持する。したがって、DICOM 画像から直接 NIFTI 形式に変換する場合、左右反転エラーが生じる可能性は極めて低い。

富山サイト (Toyama_A サンプル) で撮像された MRI 画像は、富山サイトに

において、DICOM から ANALYZE 形式に、radiological convention（左側が画像では右側になる）を用いて変換された。その後解析センターへ転送され、解析センターにおいて、ANALYZE から NifTI 形式に、radiological convention を用いて変換された。ある一部のケースでは、ANALYZE 形式の画像が元の画像に含まれていた位置情報を失う可能性がある。このため、DICOM 画像を ANALYZE 形式に変換する際、脳画像の左右に関する混乱が生じうる。しかしながら、本研究では、MRI データ形式の変換時に、radiological convention を用いて、そのような左右反転エラーを避けることができたと考える。その後、画像は解析センターにおいて FreeSurfer を用いて処理された。したがって、左右反転エラーが生じた可能性は低いと考えられる。

2.3 画像処理，品質管理，プロトコル選択

本節に記載した一連の手続きは、**図 1** にまとめられている。最初の品質管理の段階では、2名の独立した研究者が全例のオリジナルの T1 強調画像を視覚的に点検した。脳のカバレッジが不十分な画像（有効視野の問題）、信号雑音比が

図1



図 1 本メタ解析研究に含めるプロトコルの選択フローチャート

低いもしくは何らかのアーチファクト（動きのアーチファクト，磁化率アーチファクトなど）のある画像，何らかの異常な器質的所見（大きな後頭蓋窩くも膜嚢胞，透明中隔腔など）のある画像を除外した．なお，van Erp らがこの一連の視覚的点検を施行したか否かについては，彼らの論文の中に記載がないため，不明である[77]．この過程により，306名の健常者と167名の統合失調症患者を除外した．

次に、最初の品質管理の段階を通過した T1 強調画像データを、先述したように[77], FreeSurfer ソフトウェア version 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)を用いて全自動により処理した[93]. FreeSurfer は、トレーニングデータセット由来の、あらかじめ用手的にラベルされ MNI305 空間にマッピングされた画像アトラスを用い、以下の画像処理を自動的に実行する. まず、被験者画像に対して、MNI305 空間を用いたアフィン変換を施行する. 次に、構造の場所に関する確率情報を含む画像アトラスに基づき、標準化された被験者画像の各ボクセルに、1 つのラベルを割り当てる. その後、信号強度バイアスを補正し、最後に高次元非線形の MNI305 アトラスへの位置合わせを行う. なお van Erp らは、各撮像施設において FreeSurfer で処理した算出結果を解析センターに送る方法を採用しており、したがって解析に使用した電子計算機や FreeSurfer のバージョンが異なる. 一方本研究では、van Erp らの研究とは異なり、全ての T1 強調画像が解析センターに送られ、解析センターにて FreeSurfer による画像処理を進めた. この過程により、大脳皮質下領域構造の分割画像と領域体積（両側の側脳室、視床、尾状核、被殻、淡蒼球、海馬、扁桃核、側坐核および頭蓋内容積）を得た. 14 名の健常者と 3 名の統合失調症患者が、FreeSurfer の処理の失敗により除外され

た。その後、分割が適切に施行されない画像を除外するため、2名の独立した研究者が視覚的に各分割画像を全例点検した。この視覚的点検に関しては、van Erpらが体積の外れ値を同定して、外れ値に相当する分割画像のみを視覚的にチェックした方法とは異なる。この取り組みにより、1名の統合失調症患者が除外された。すなわち、第2の品質管理の段階（FreeSurfer解析の品質管理）にて、計14名の健常者と4名の統合失調症患者が除外された。2段階の品質管理（オリジナルのMRIデータの点検とFreeSurfer解析の合格スクリーニング）の後、1771名の健常者と946名の統合失調症患者が、本研究の解析用に残った。残った利用可能なデータは、表2に示されている。非常に少ない群の過度な影響を最小化すべく、それらのデータ候補のうち、被験者の合計が50名未満のプロトコル[94]、および、いずれかの診断群の被験者数が10名未満のプロトコルを[95]、その後のメタ解析の前に除外した。最終的には、15のプロトコルの、1680名の健常者と884名の統合失調症患者が、解析に残った（表3）。なお、上述の手続きにより411名の健常者と233名の統合失調症患者が除外されたが、解析対象群と除外群において、健常者・統合失調症群の比率に有意差を認めなかった（両側カイ2乗検定、 $p = 0.16$ 、有意水準： $p < 0.05$ ）。

プロトコル名	機械番号	シーケンス番号	N 健常者	N 統合失調症	組み 入れ
Hokkaido	1	1	35	117	○
Kanazawa-med	1	1	53	34	○
Kyoto	1	1	111	85	○
Kyushu_A	1	1	78	31	○
Kyushu_B	2	1	27	26	○
Kyushu_C	3	1	0	17	
Nagoya_A	1	1	68	43	○
Nagoya_B	2	1	43	0	
Nagoya_C	2	2	9	0	
Nagoya_D	2	3	0	1	
Nagoya_E	2	4	0	2	
Nagoya_F	2	5	0	6	
Nagoya_G	2	6	0	1	
Nagoya_H	3	1	0	3	
Nagoya_I	3	2	15	3	
Osaka_A	1	1	404	136	○
Osaka_B	2	1	237	79	○
Tokyo_A	1	1	233	102	○
Tokyo_B	2	1	83	45	○
Tokyo_C	3	1	41	15	○
Toyama_A	1	1	118	117	○
Toyama_B	2	1	8	26	
UOEH	1	1	54	15	○
Yaesu_A	1	1	47	11	○
Yaesu_B	2	1	16	3	
Yamaguchi	1	1	91	28	○

表 2 本メタ解析研究に組み入れられた各プロトコルの被験者数. 元の MRI 画像の品質管理と FreeSurfer 解析のスクリーニングを完了した後の利用可能なデータが, 本表に示すように残った. 非常に少ない群の過度な影響を最小化すべく, それらのデータ候補のうち, 被験者の合計が 50 名未満のプロトコル, および, いずれかの診断群の被験者数が 10 名未満のプロトコルを, その後のメタ解析の前に除外した. 略語: HC, 健常者; SZ, 統合失調症.

プロト コル名	健常者					統合失調症					磁 場 強 度 ダ (T)	
	N	年齢				N	年齢					
		男性	女性	平均	標準 偏差		男性	女性	平均	標準 偏差		
Osaka_A	404	187	217	35.4	12.6	136	80	56	36.4	12.6	G	1.5
Tokyo_A	233	143	90	34.4	11.5	102	57	45	33.3	9.5	G	1.5
Osaka_B	237	131	106	31.4	13.2	79	35	44	33.1	12.0	G	3.0
Toyama_A	118	63	55	25.9	6.3	117	60	57	26.7	6.3	S	1.5
Kyoto	111	63	48	31.9	10.6	85	45	40	35.9	9.2	S	3.0
Hokkaido	35	15	20	48.3	12.0	117	43	74	35.1	12.4	S	1.5
Tokyo_B	83	57	26	28.7	5.5	45	30	15	31.2	9.0	G	3.0
Yamaguchi	91	18	73	49.5	16.1	28	5	23	55.5	8.0	S	1.5
Nagoya_A	68	38	30	37.7	9.8	43	26	17	43.6	10.6	S	3.0
Kyushu_A	78	36	42	33.2	11.9	31	9	22	39.4	9.5	P	3.0
Kanazawa-med	53	32	21	35.9	11.7	34	14	20	35.9	9.5	S	3.0
UOEH	54	36	18	36.6	12.0	15	6	9	28.0	13.4	G	3.0
Yaesu_A	47	17	30	38.8	9.0	11	6	5	38.4	4.2	P	3.0
Tokyo_C	41	25	16	28.8	7.5	15	8	7	30.5	12.7	G	3.0
Kyushu_B	27	11	16	34.6	13.8	26	14	12	35.5	11.0	P	3.0
全体	1680	872	808	34.5	12.7	884	438	446	34.8	11.7		

表 3 本メタ解析研究に組み入れられた各プロトコルの人口統計学的特徴.

略語: G, GE; S, Siemens; P, Philips

全プロトコルを通じた年齢の平均および標準偏差は、健常者で 34.5 ± 12.7 歳、統合失調症患者で 34.8 ± 11.7 歳であった。性比に関しては、男性の割合は、健常者で 52%、患者群で 50%であった。図 2 (a)-(q)および図 3 (a)-(q) に、健常者群と統合失調症患者群の各領域体積のヒストグラムが、それぞれ示されている。

図2(a) 左海馬

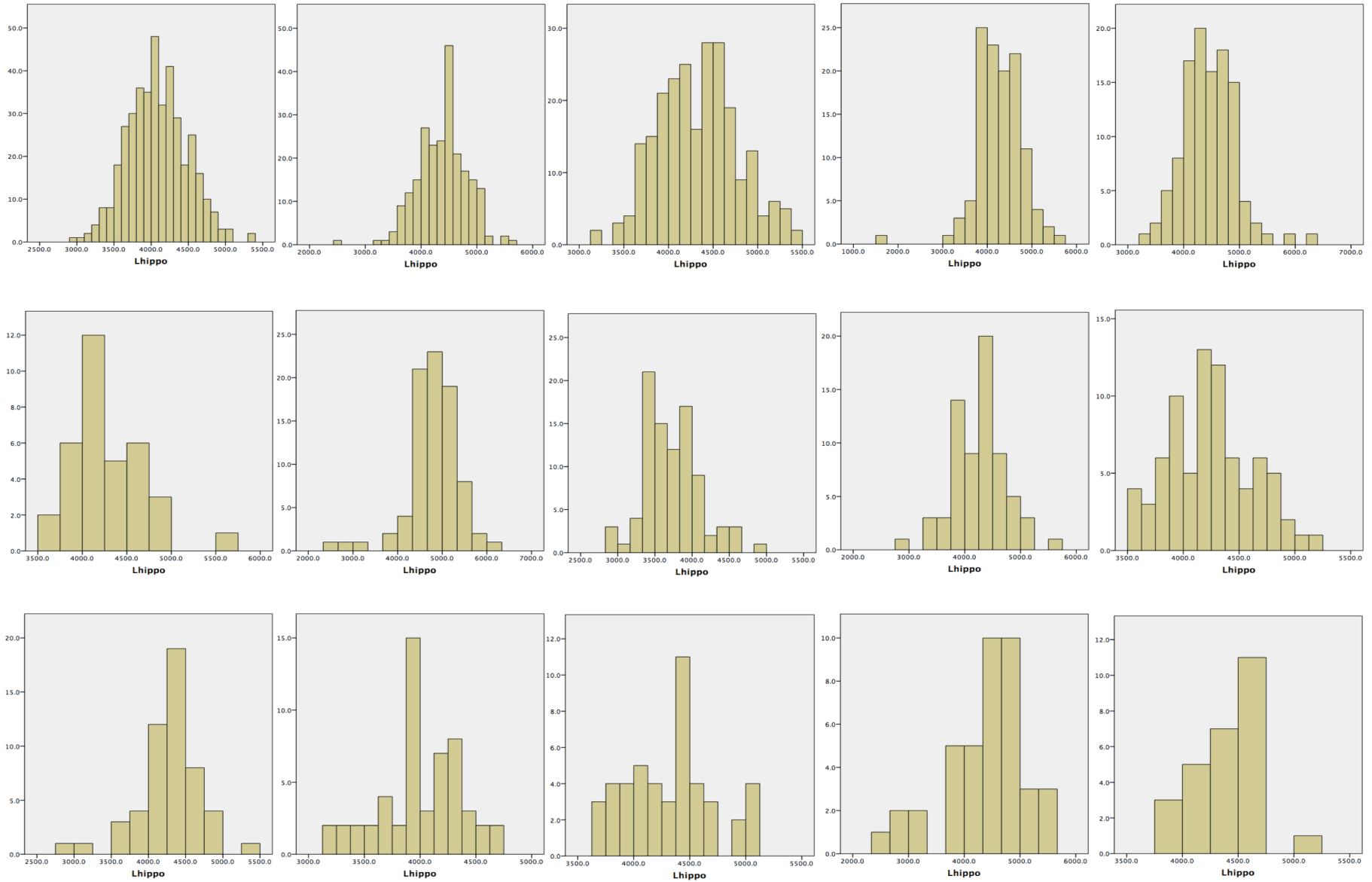


図2(b) 右海馬

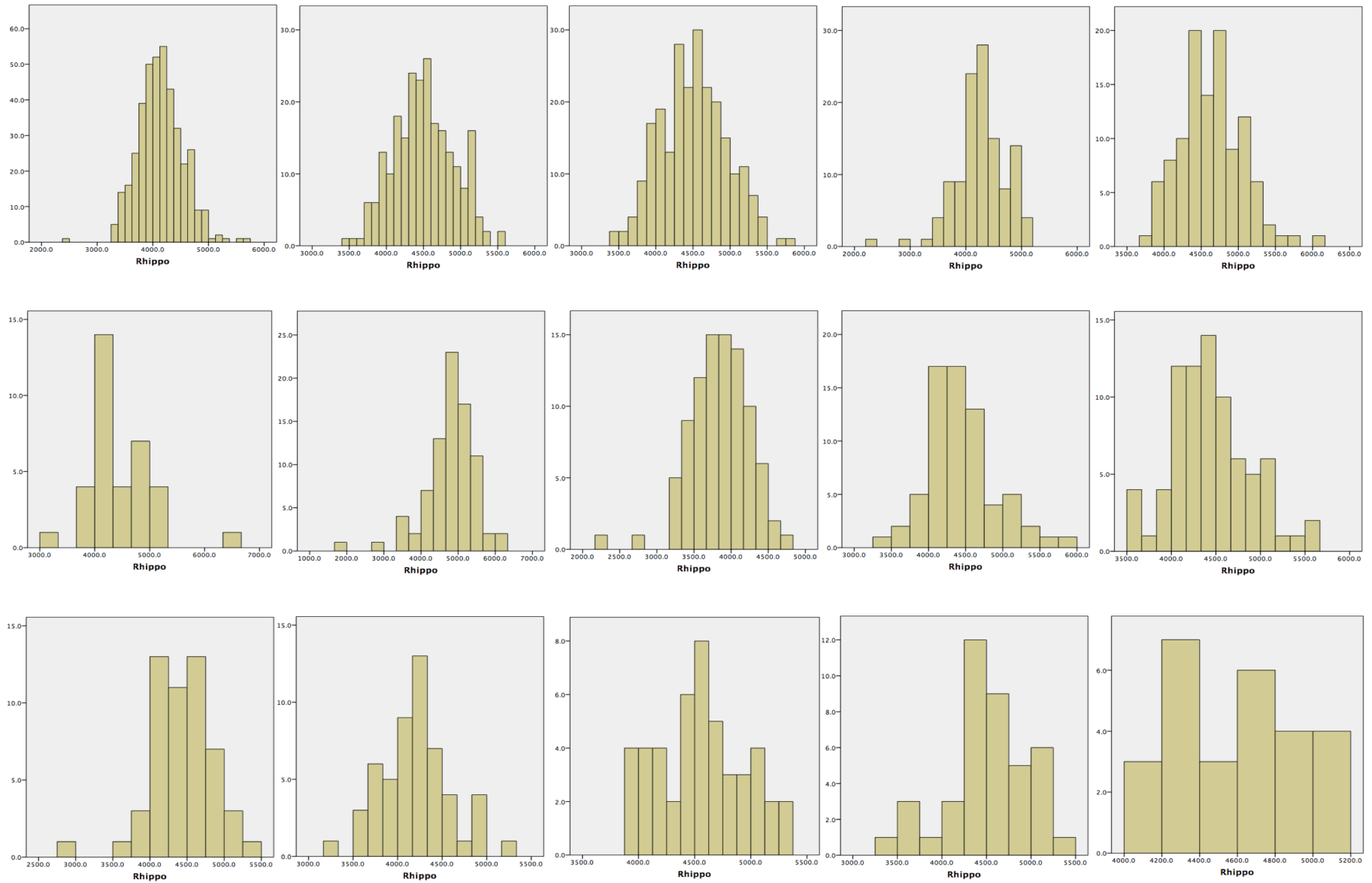


图2(c) 左扁桃体

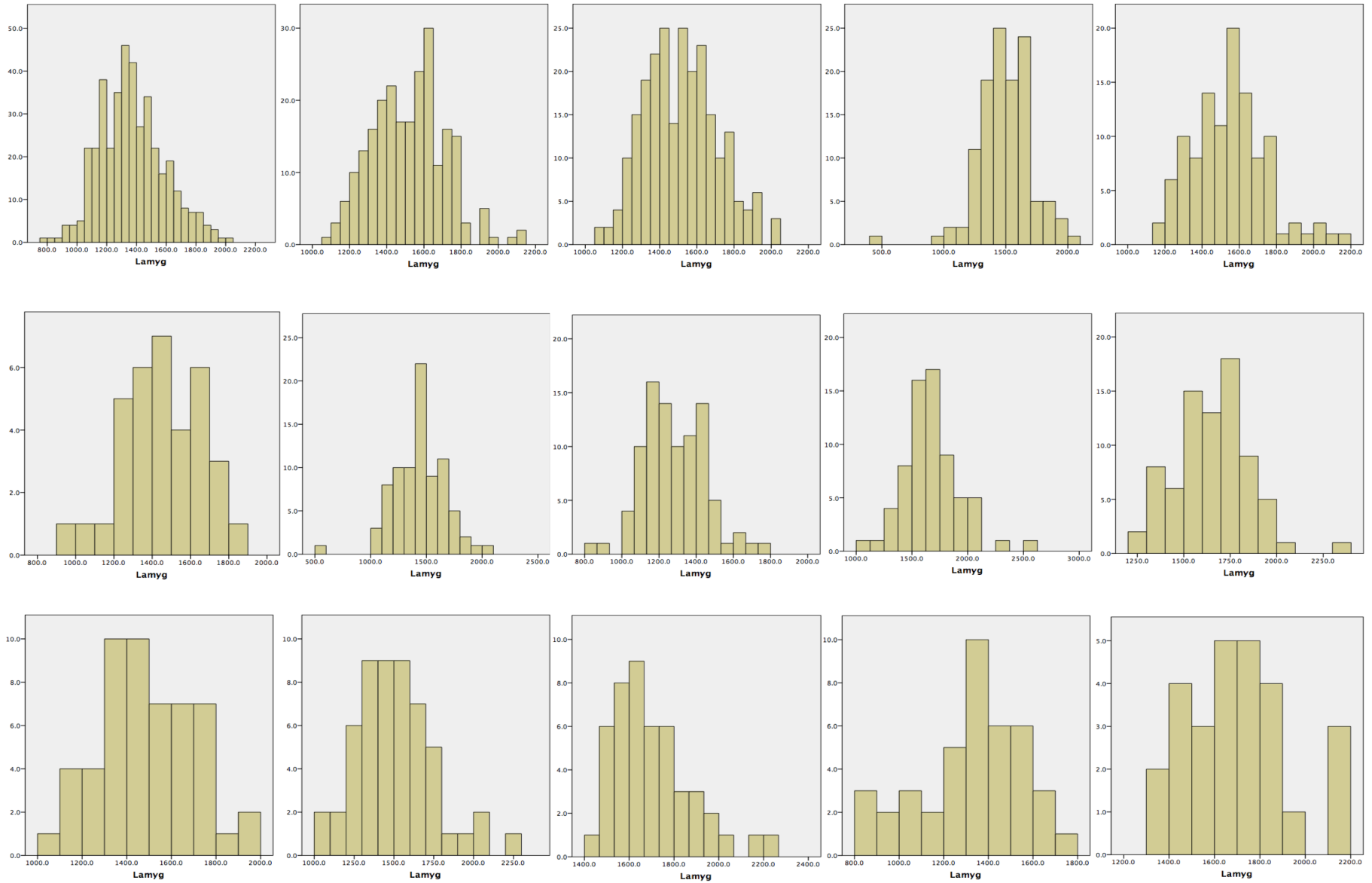


图2(d) 右扁桃体

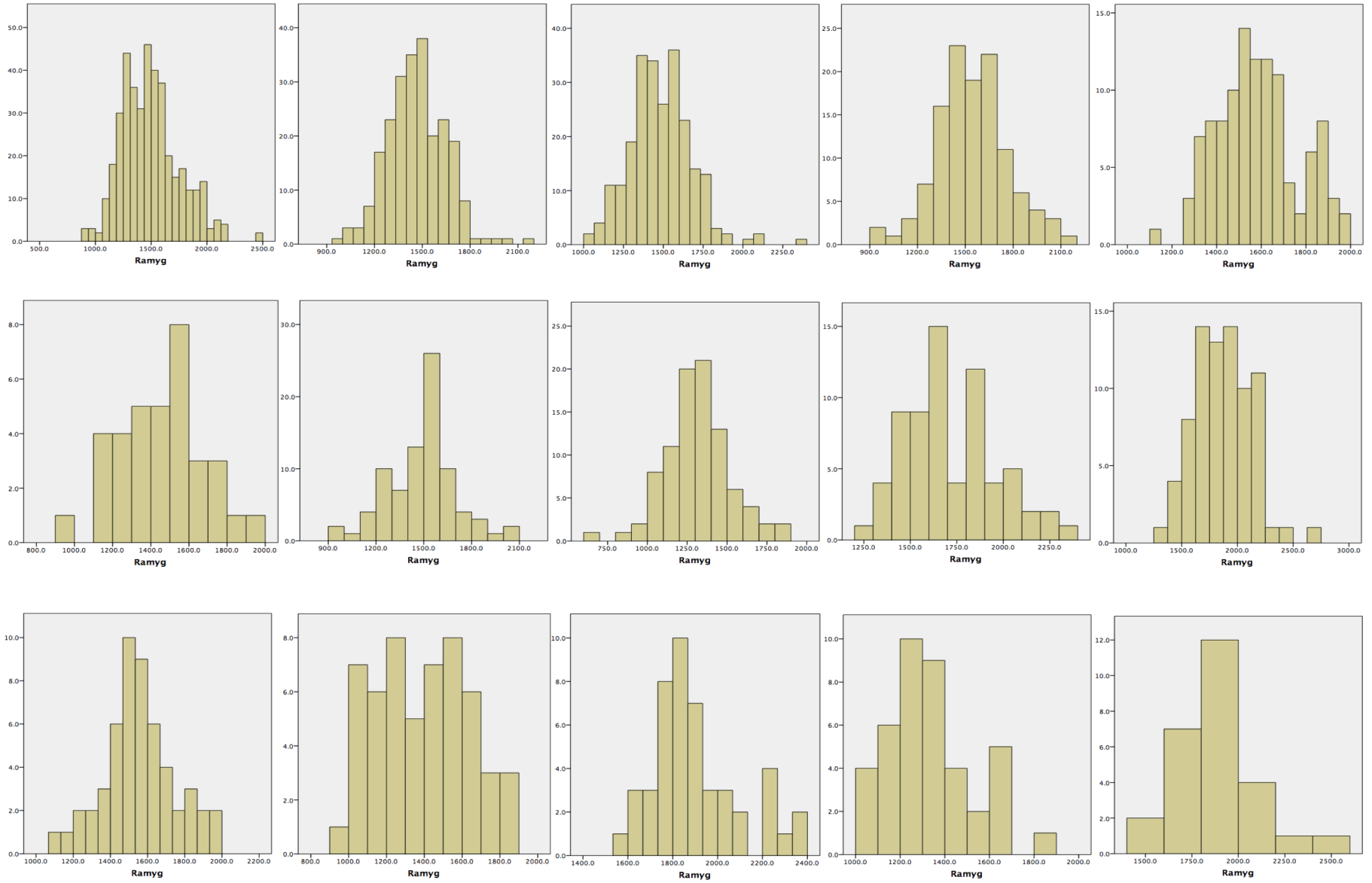


図2(e) 左視床

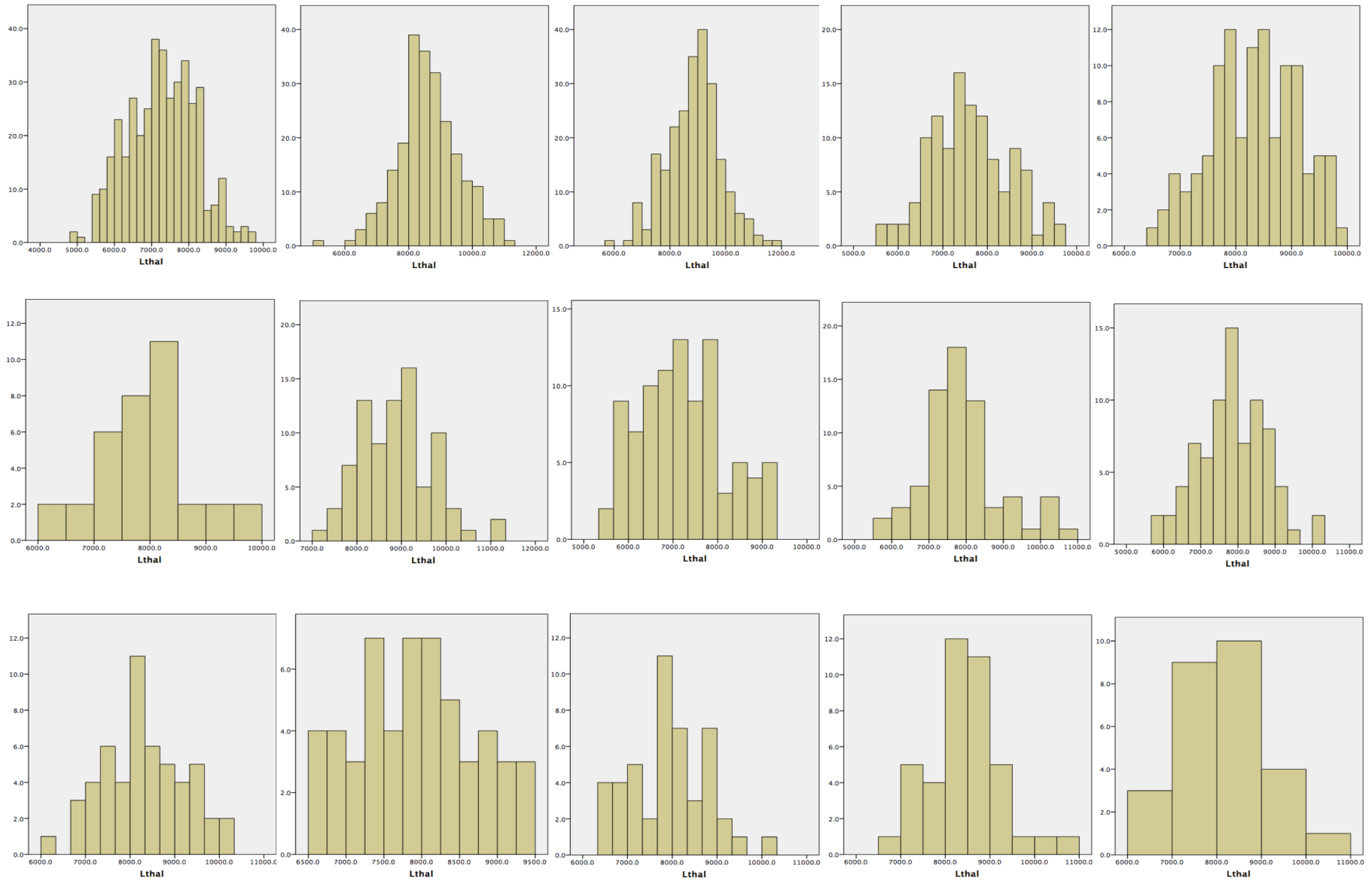


図2(f) 右視床

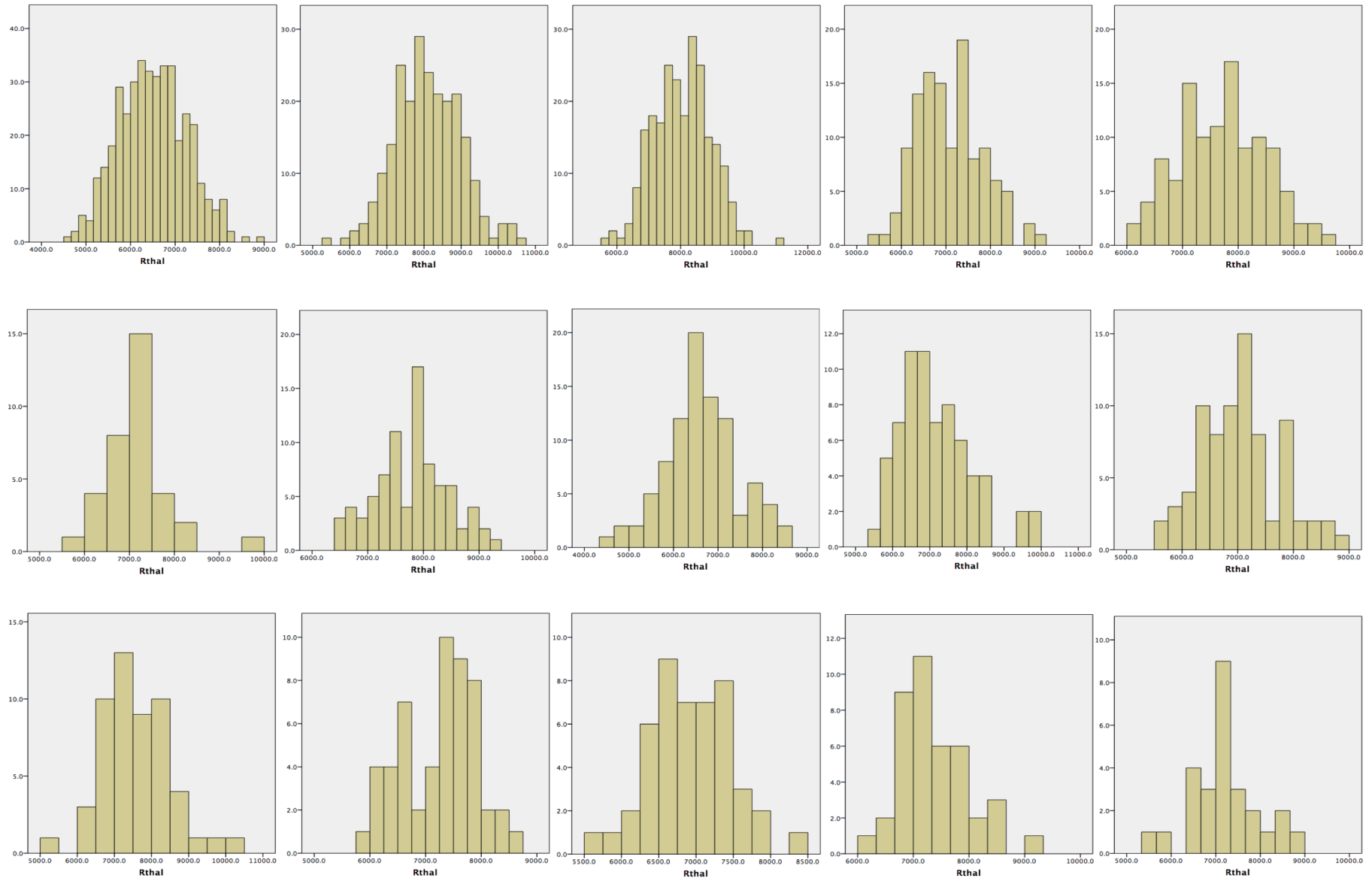


図2(g) 左側坐核

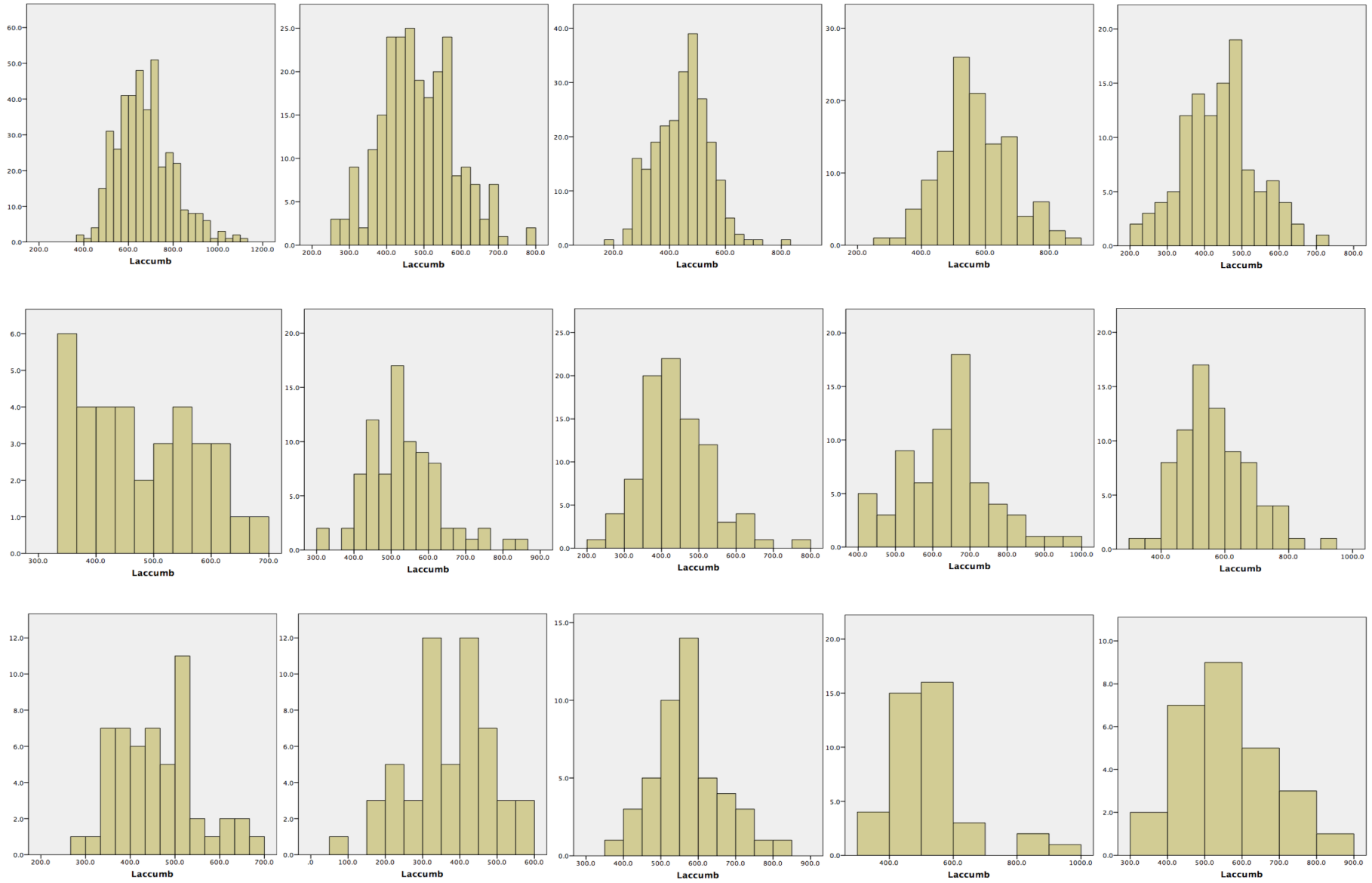


図2(h) 右側坐核

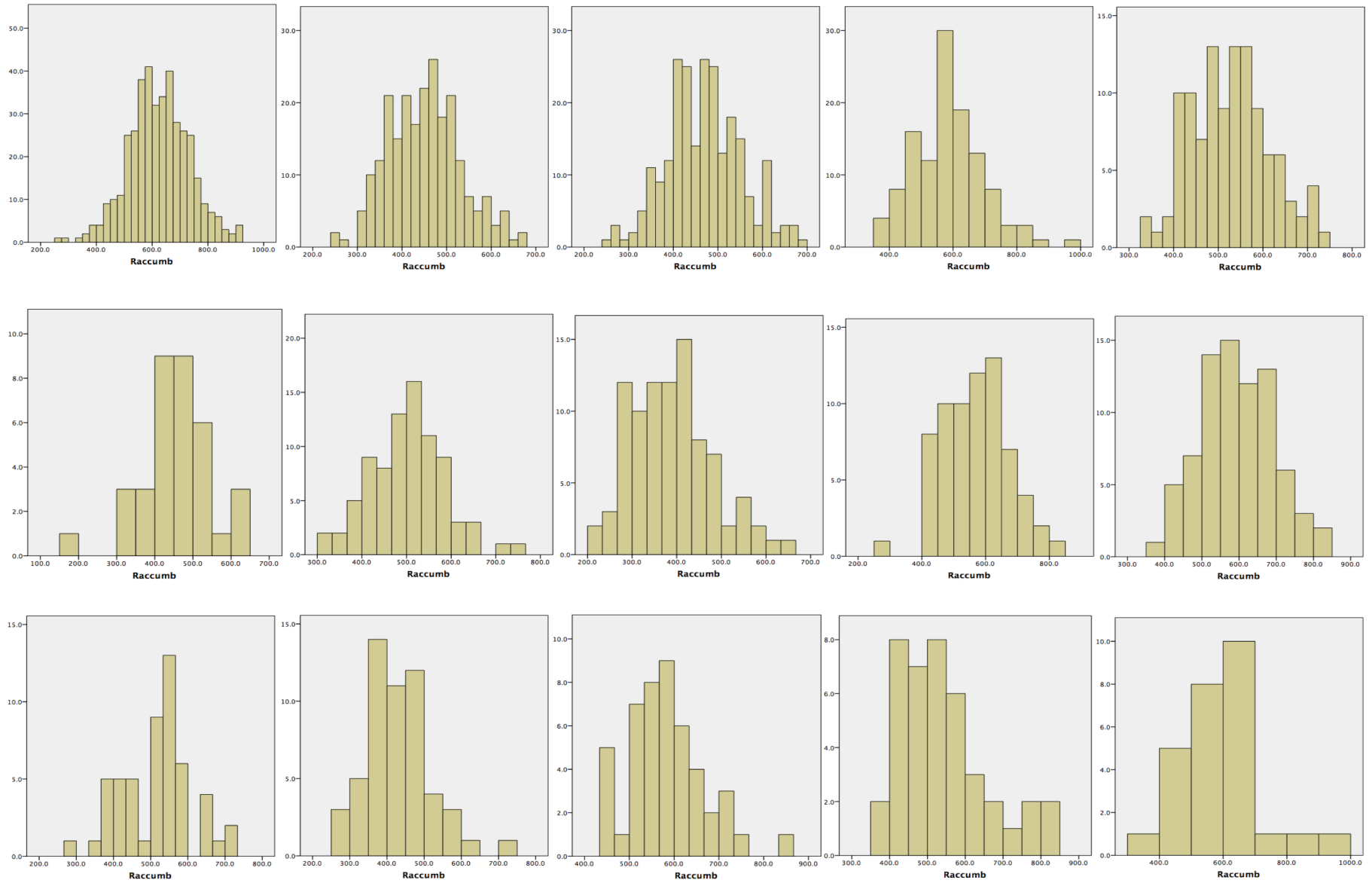


図2(i) 頭蓋内容積

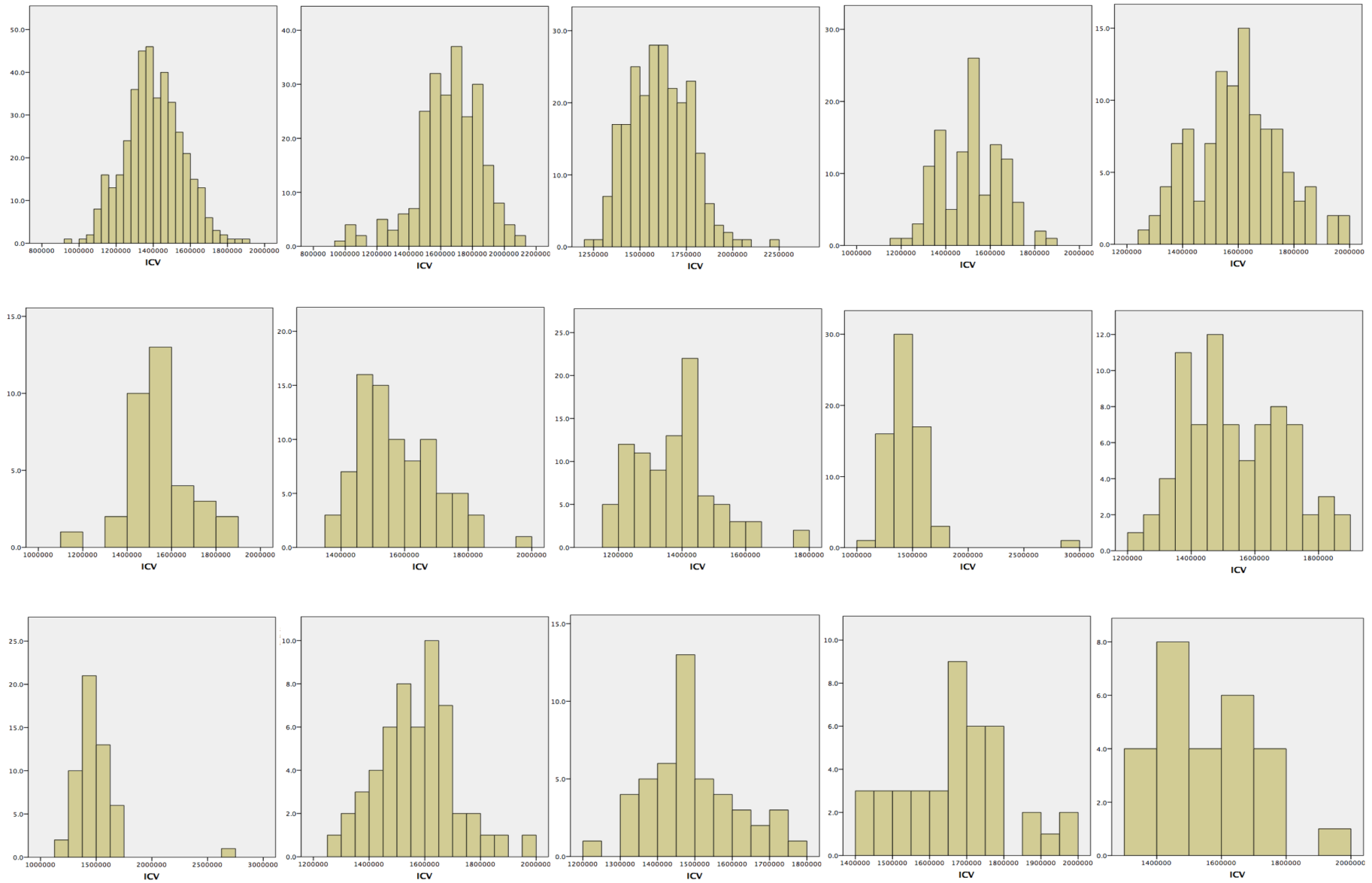


图2(j) 左尾状核

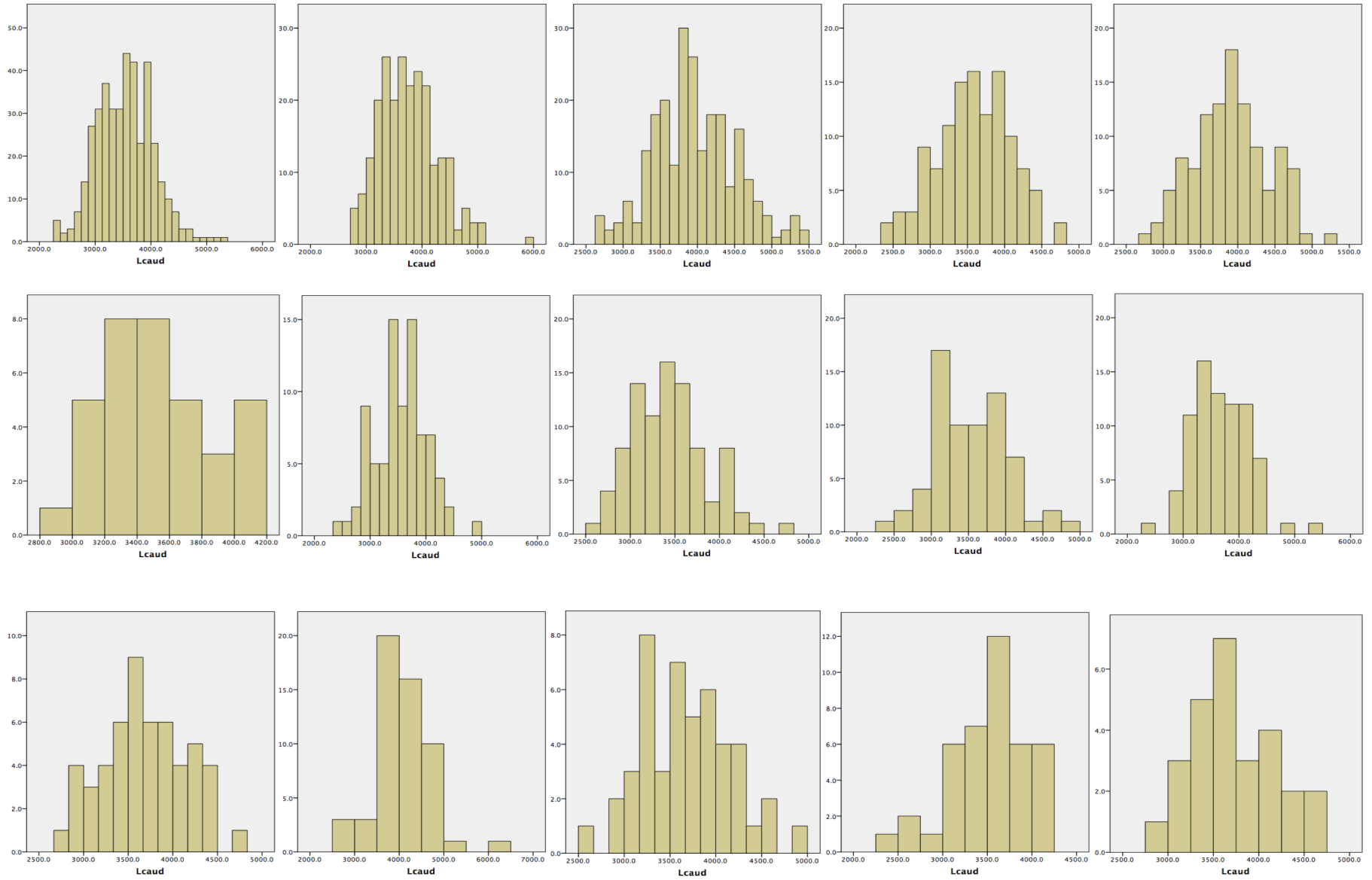


图2(k) 右尾状核

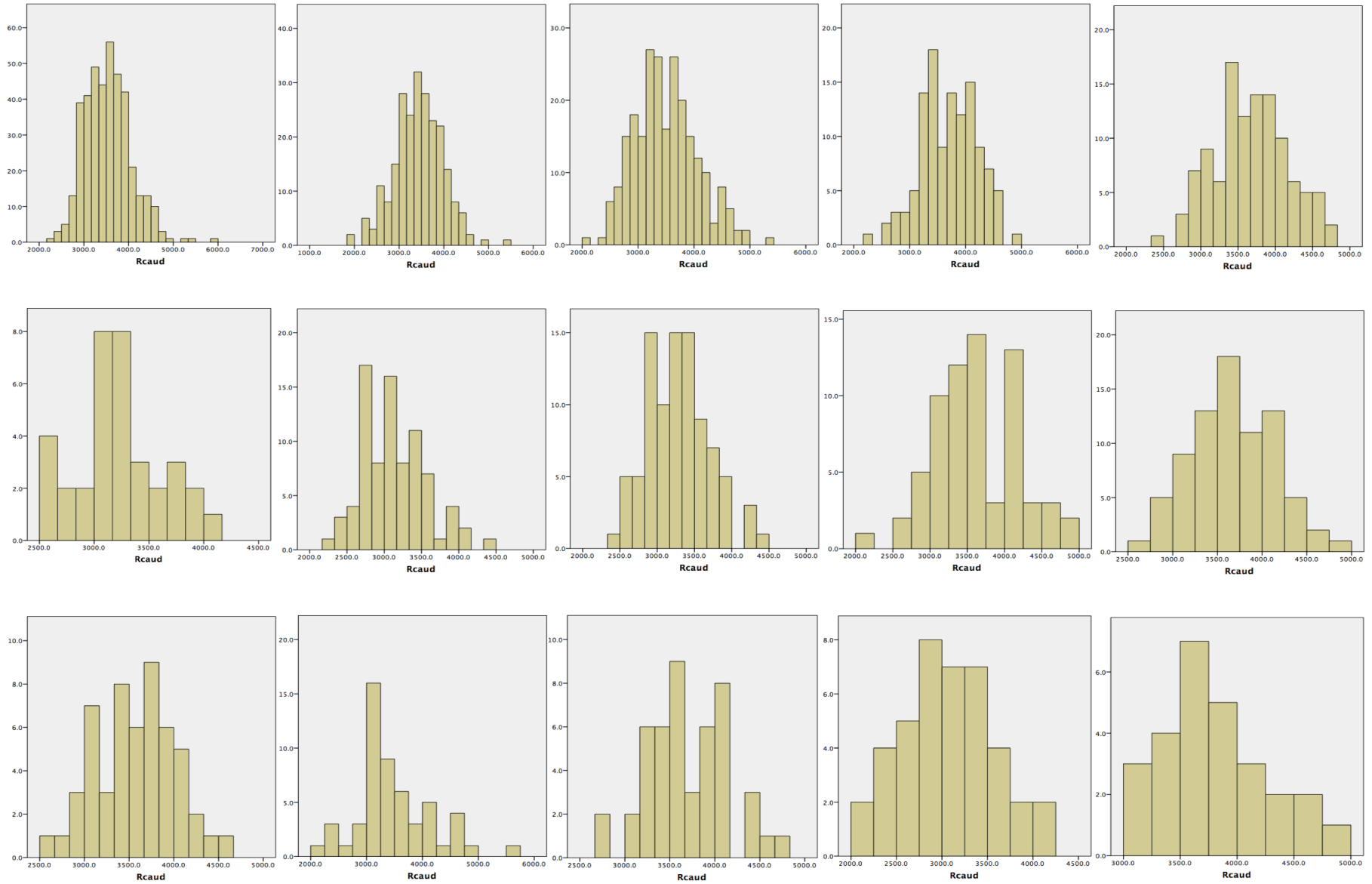


図2(I) 左被殻

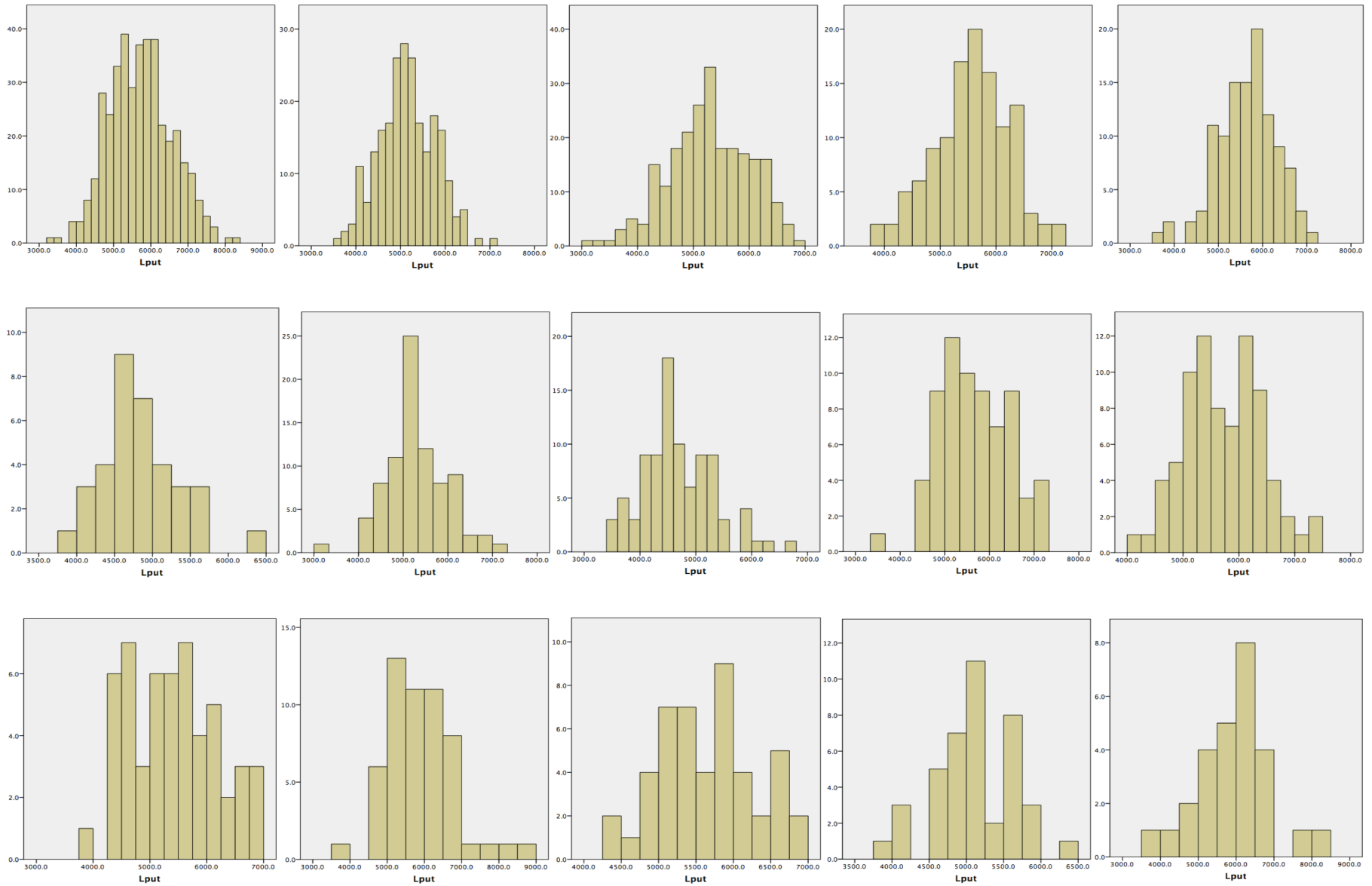


図2(m) 右被殻

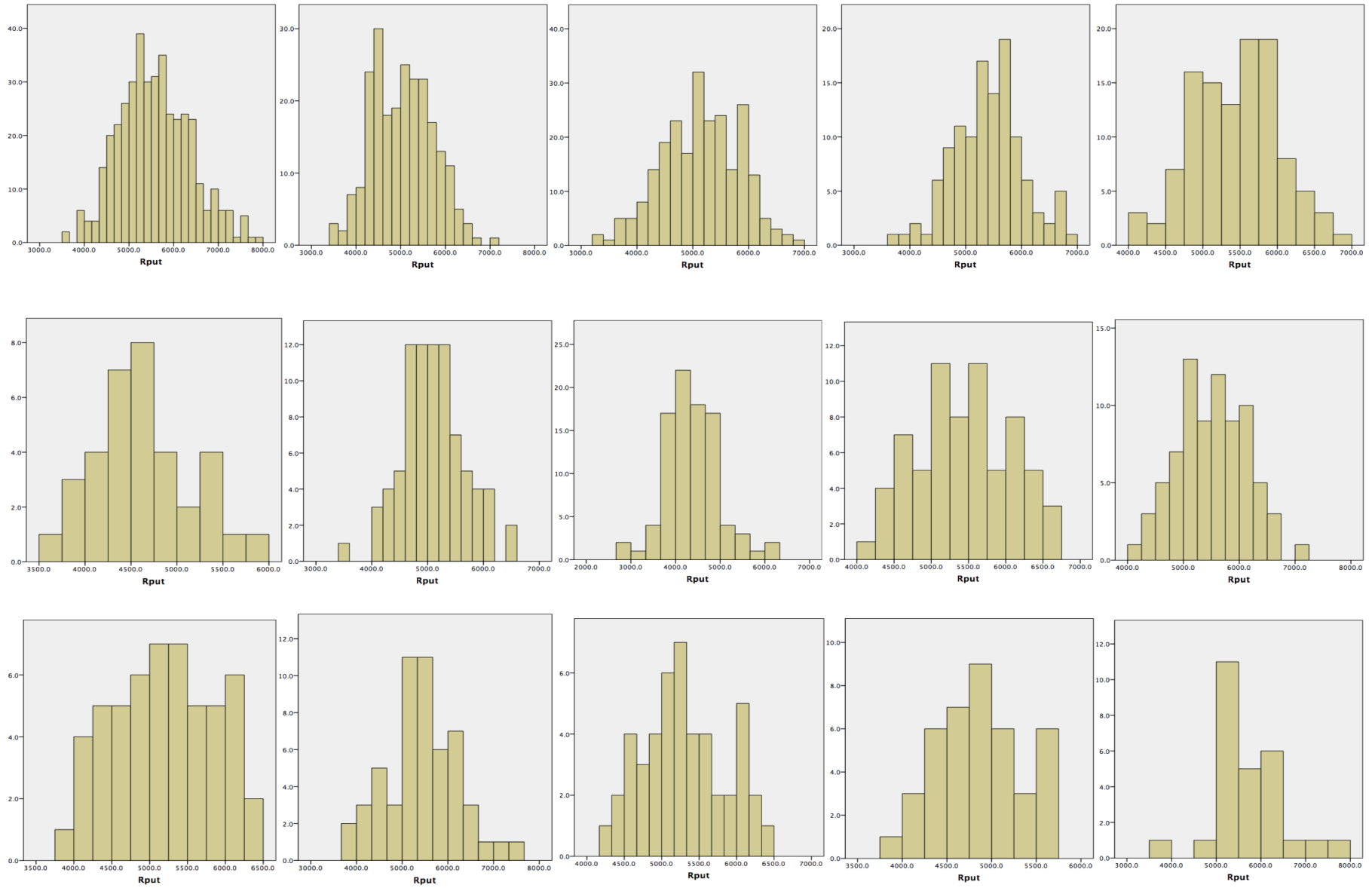


图2(n) 左淡蒼球

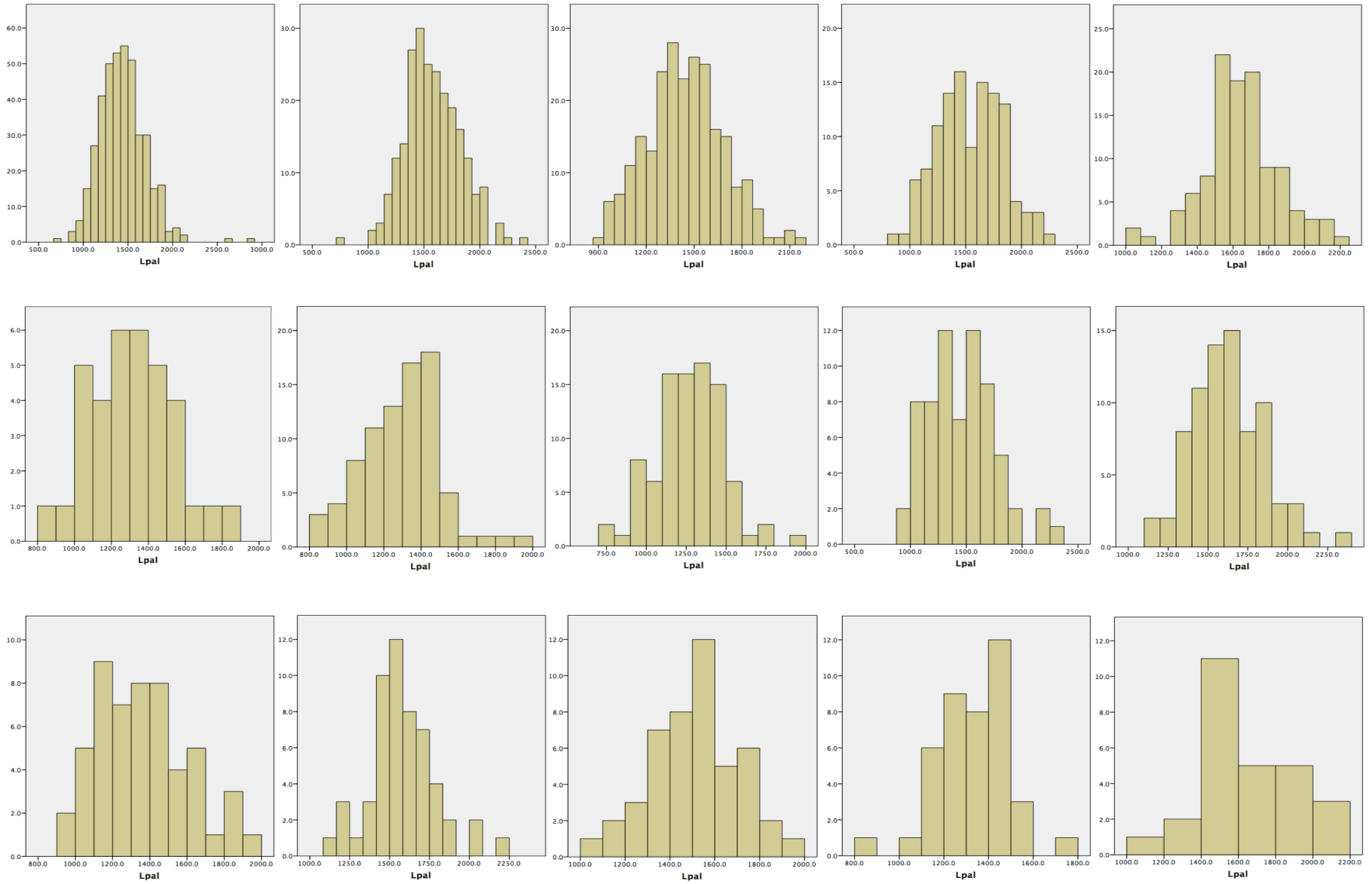


图2(o) 右淡蒼球

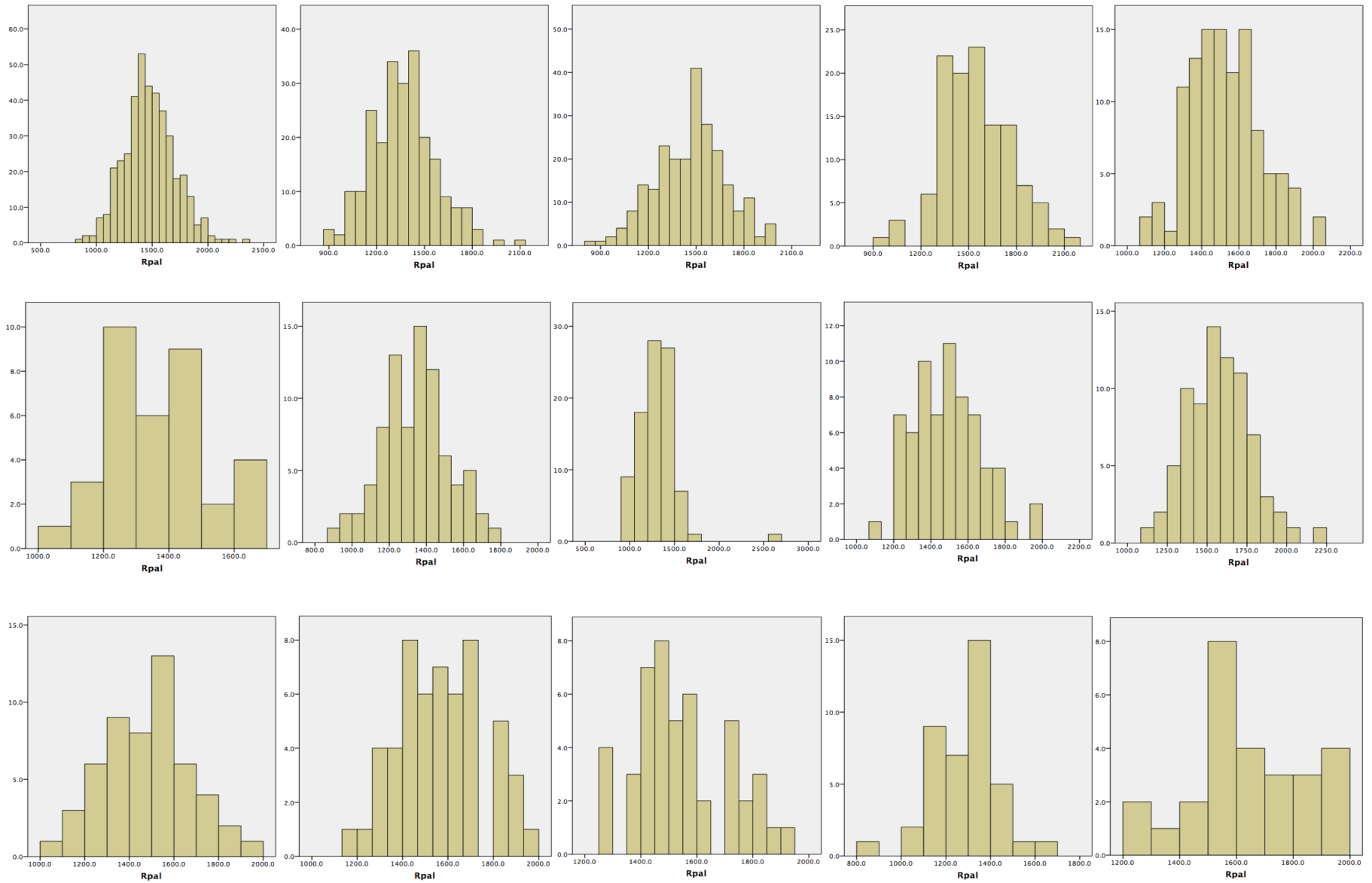


図2(p) 左側脳室

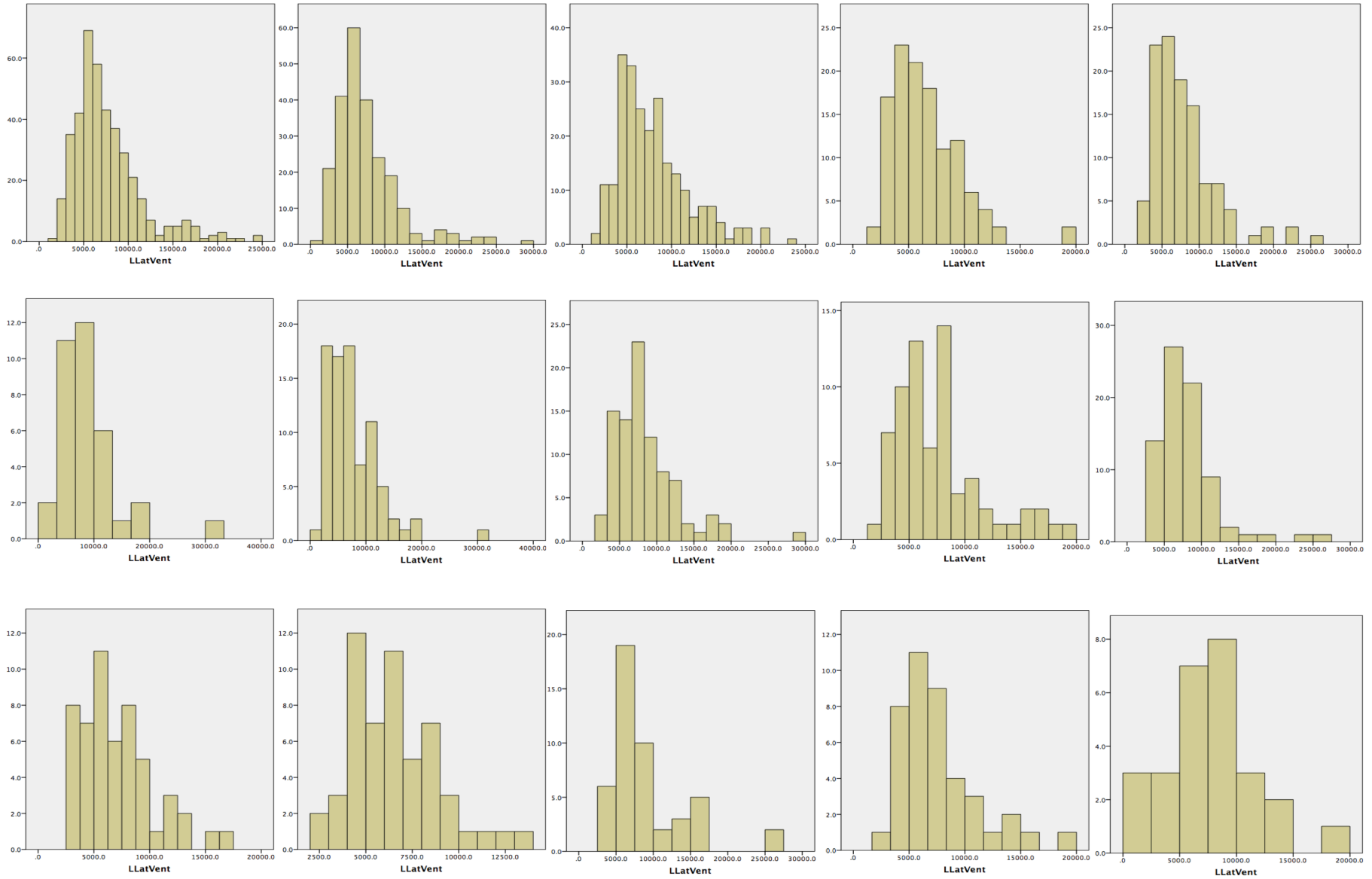


図2(q) 右側脳室

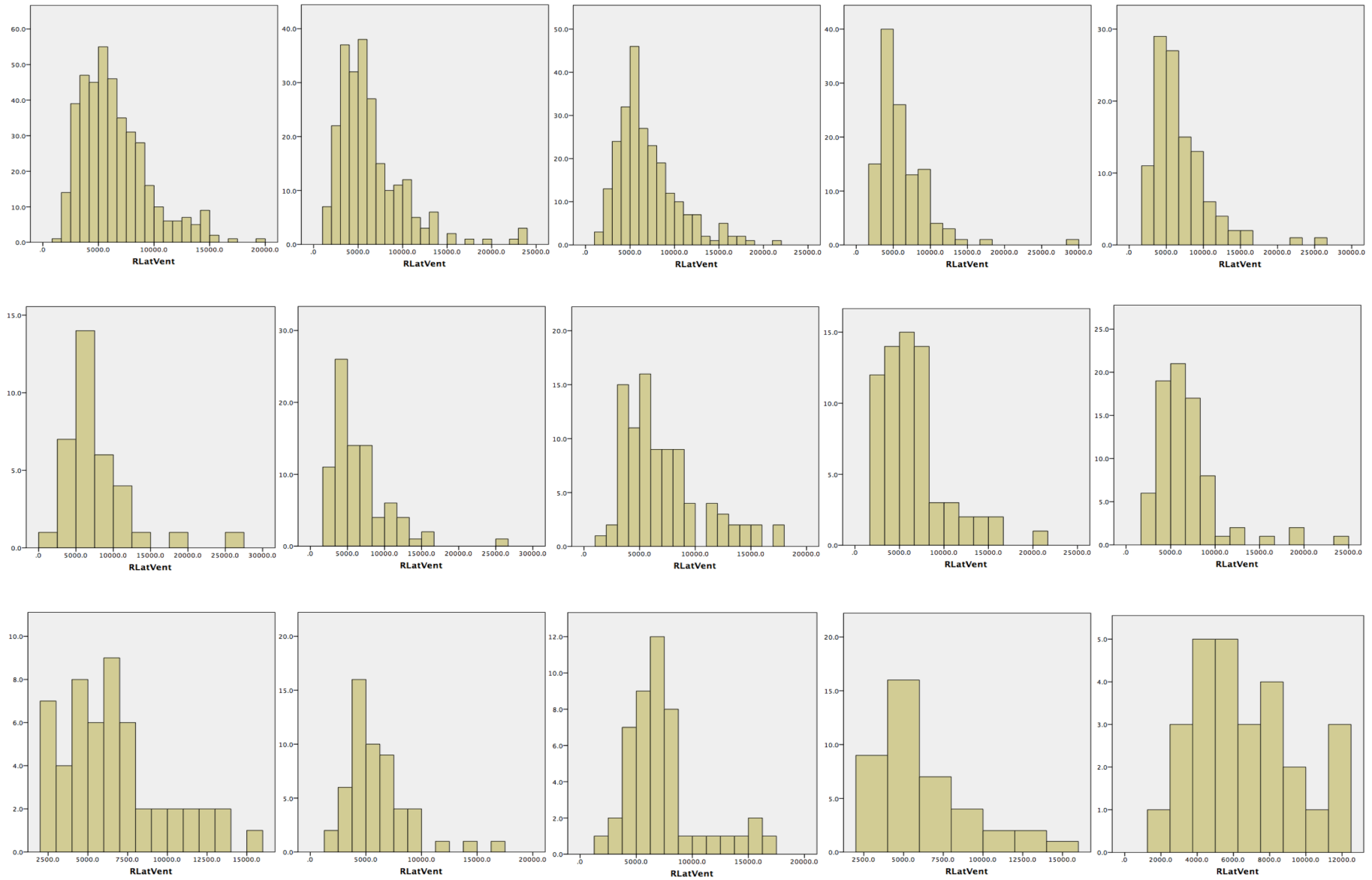


図 2 (a) - (q) 健常者における，領域体積の分布グラフ．(a)左海馬，(b)右海馬，(c)左扁桃体，(d)右扁桃体，(e)左視床，(f)右視床，(g)左側坐核，(h)右側坐核，(i)頭蓋内容積，(j)左尾状核，(k)右尾状核，(l)左被殻，(m)右被殻，(n)左淡蒼球，(o)右淡蒼球，(p)左側脳室，(q)右側脳室．各図のサンプルは，下表のように並んでいる．

01. Osaka_A	02. Tokyo_A	03. Osaka_B	04. Toyama_A	05. Kyoto
06. Hokkaido	07. Tokyo_B	08. Yamaguchi	09. Nagoya_A	10. Kyushu_A
11. Kanazawa-med	12. UOEH	13. Yaesu_A	14. Tokyo_C	15. Kyushu_B

図3(a) 左海馬

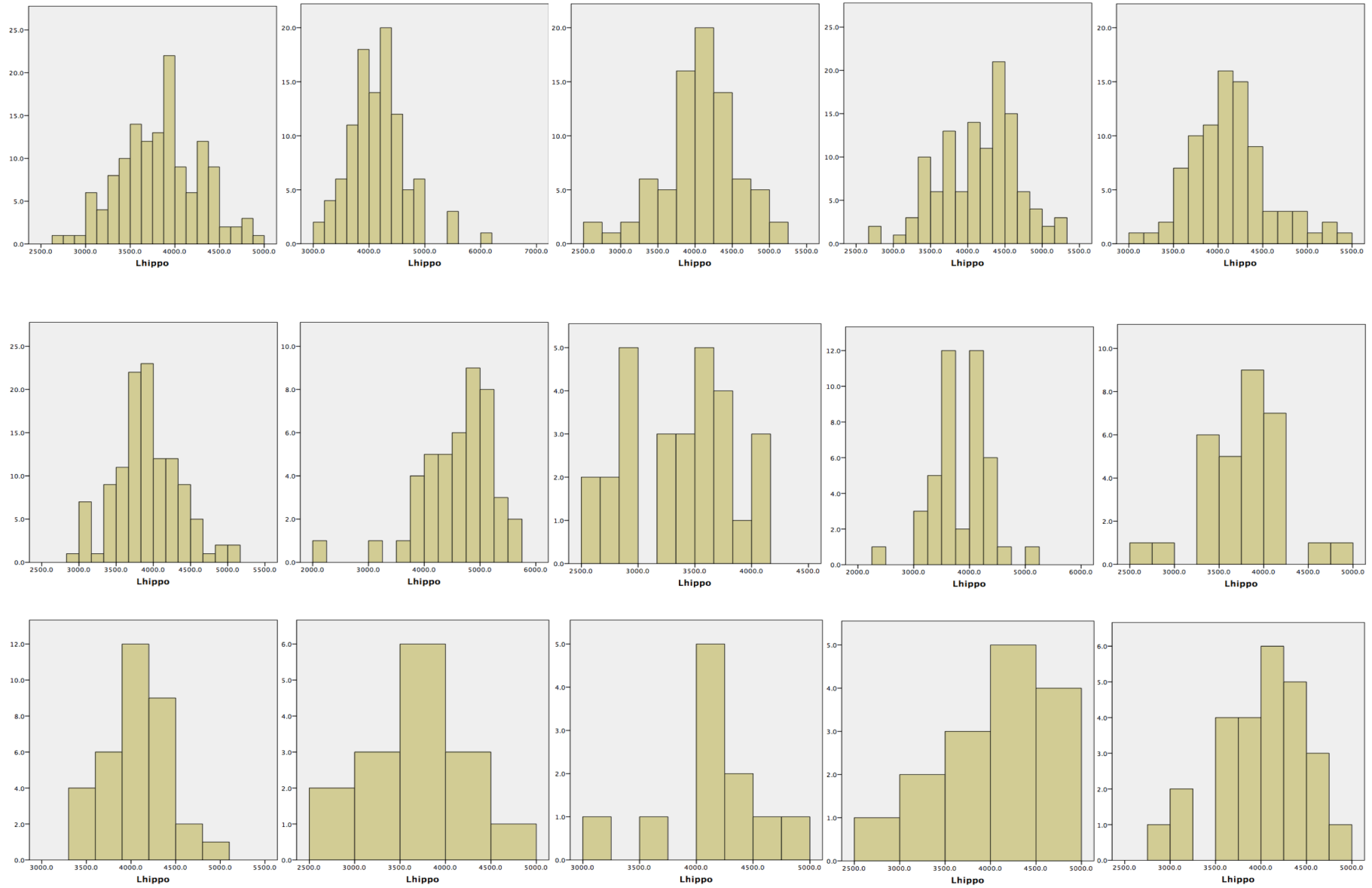


図3(b) 右海馬

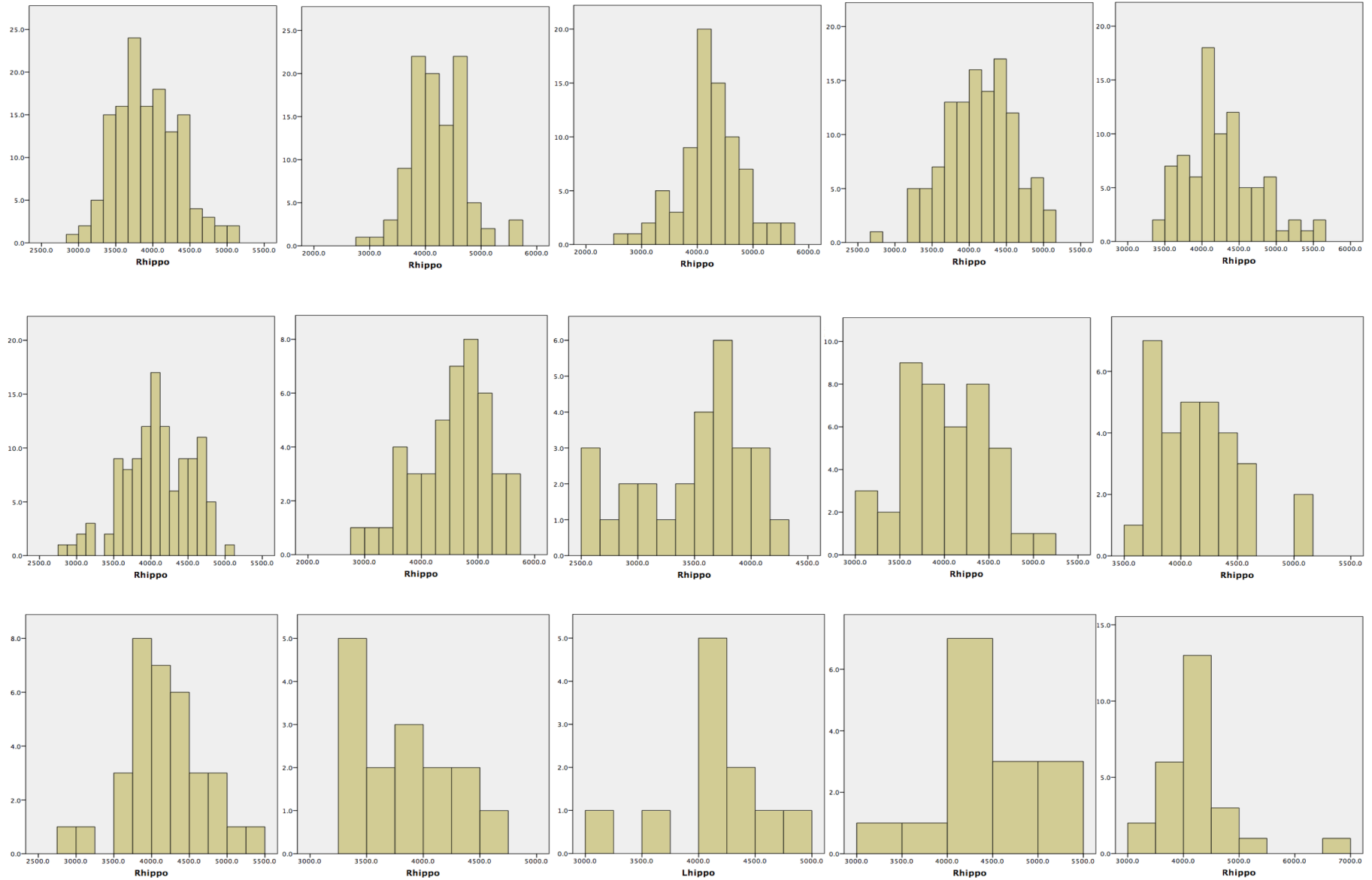


图3(c) 左扁桃体

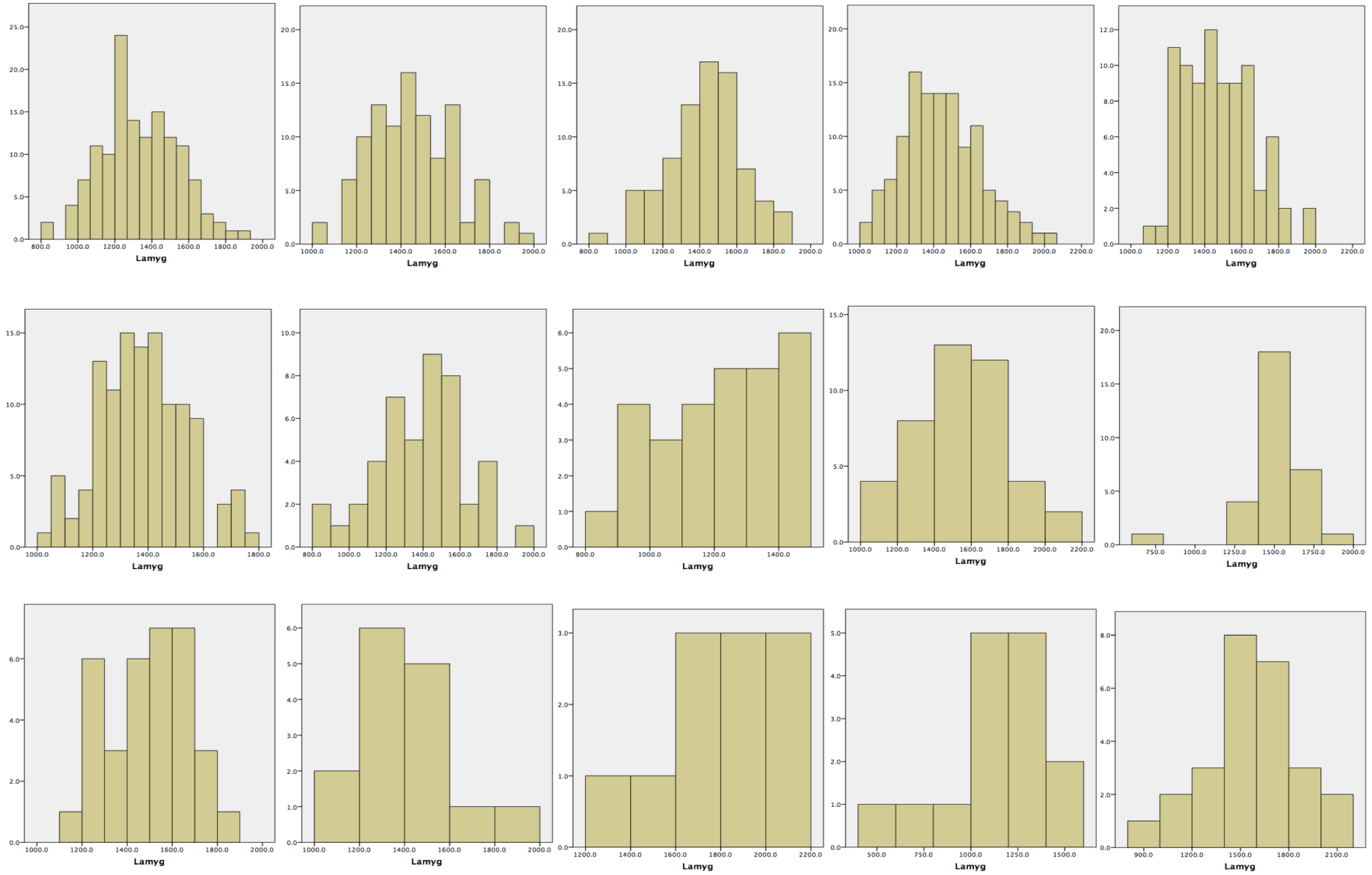


图3(d) 右扁桃体

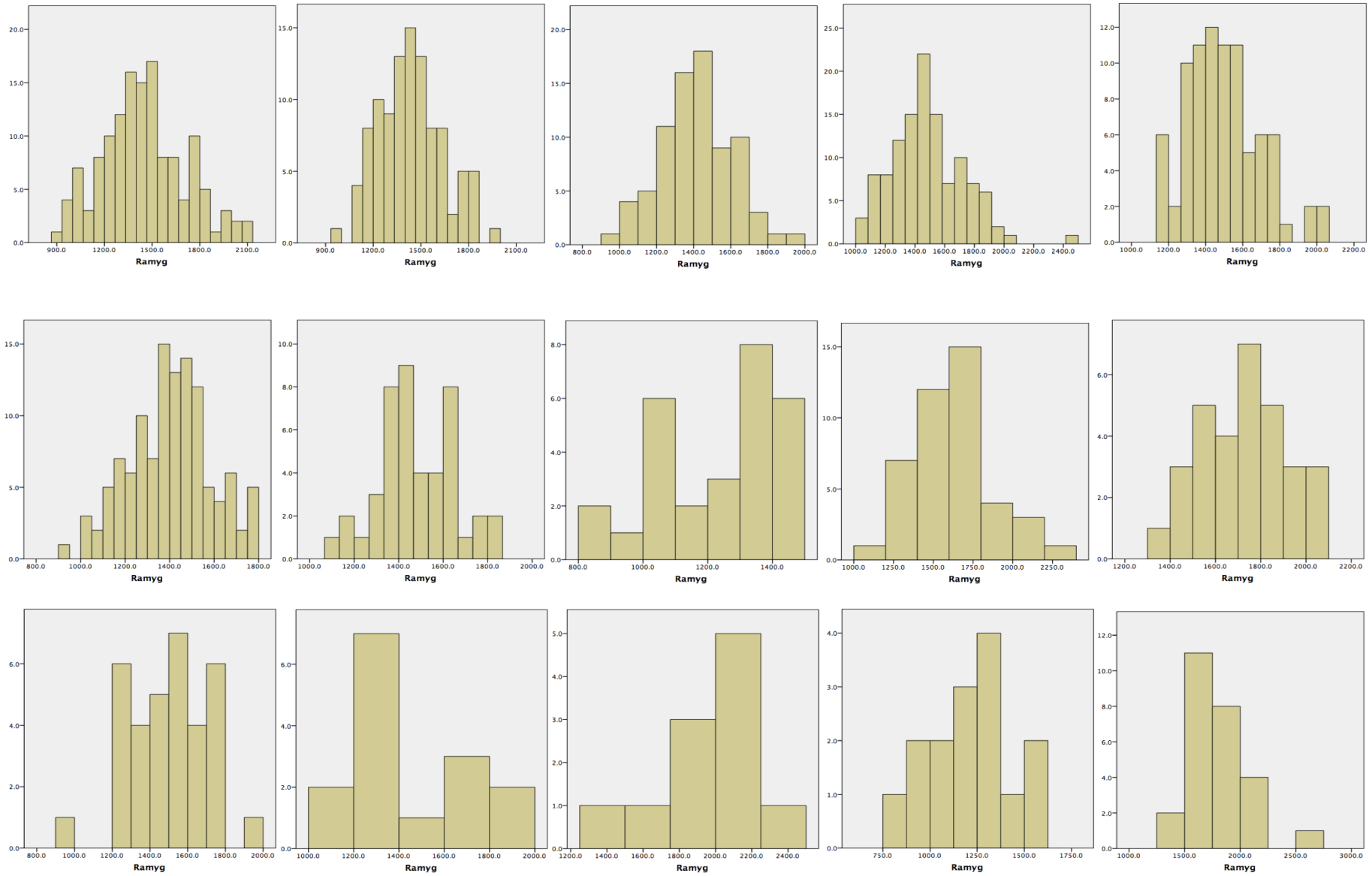


図3(e) 左視床

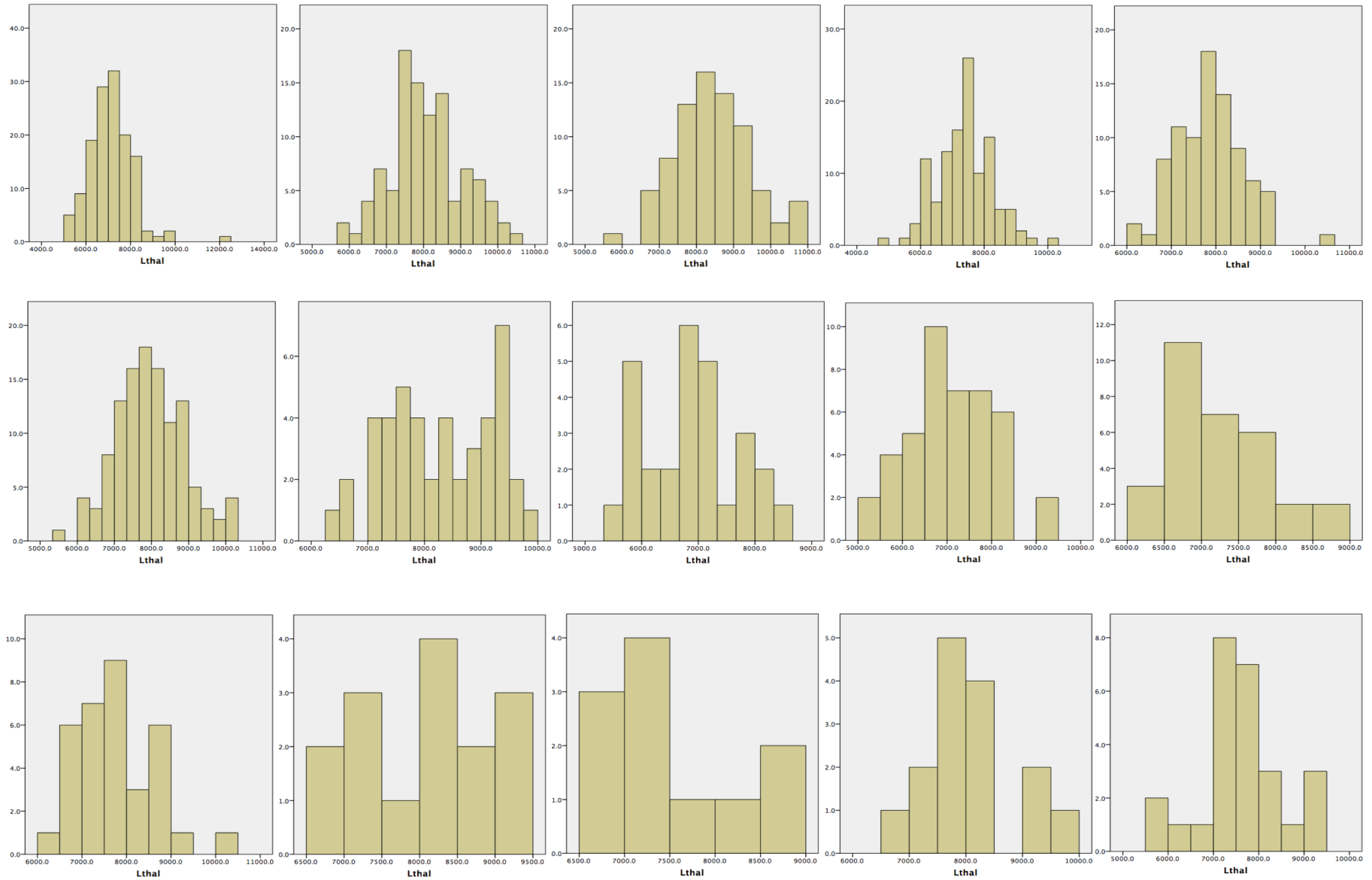


図3(f) 右視床

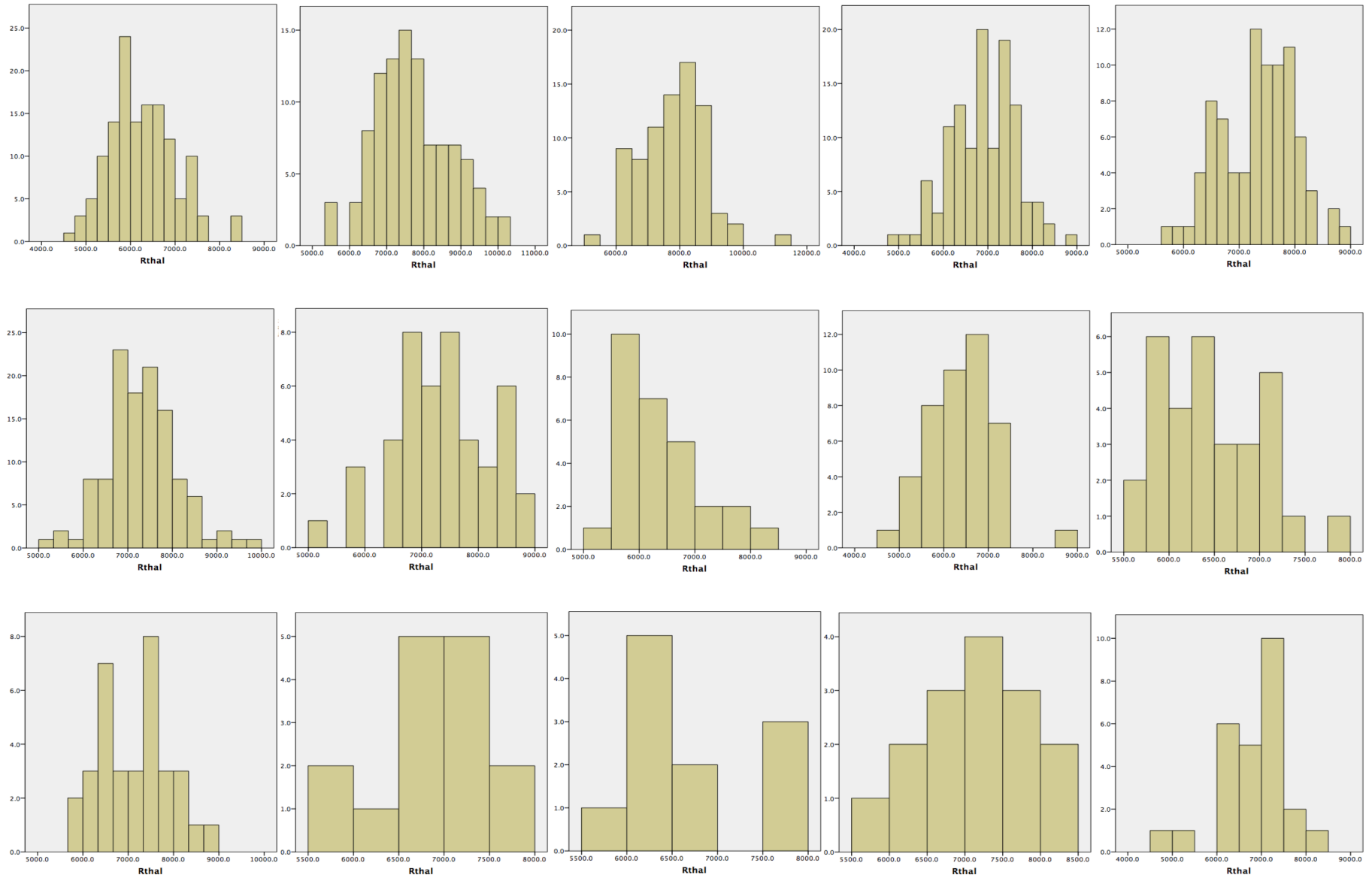


図3(g) 左側坐核

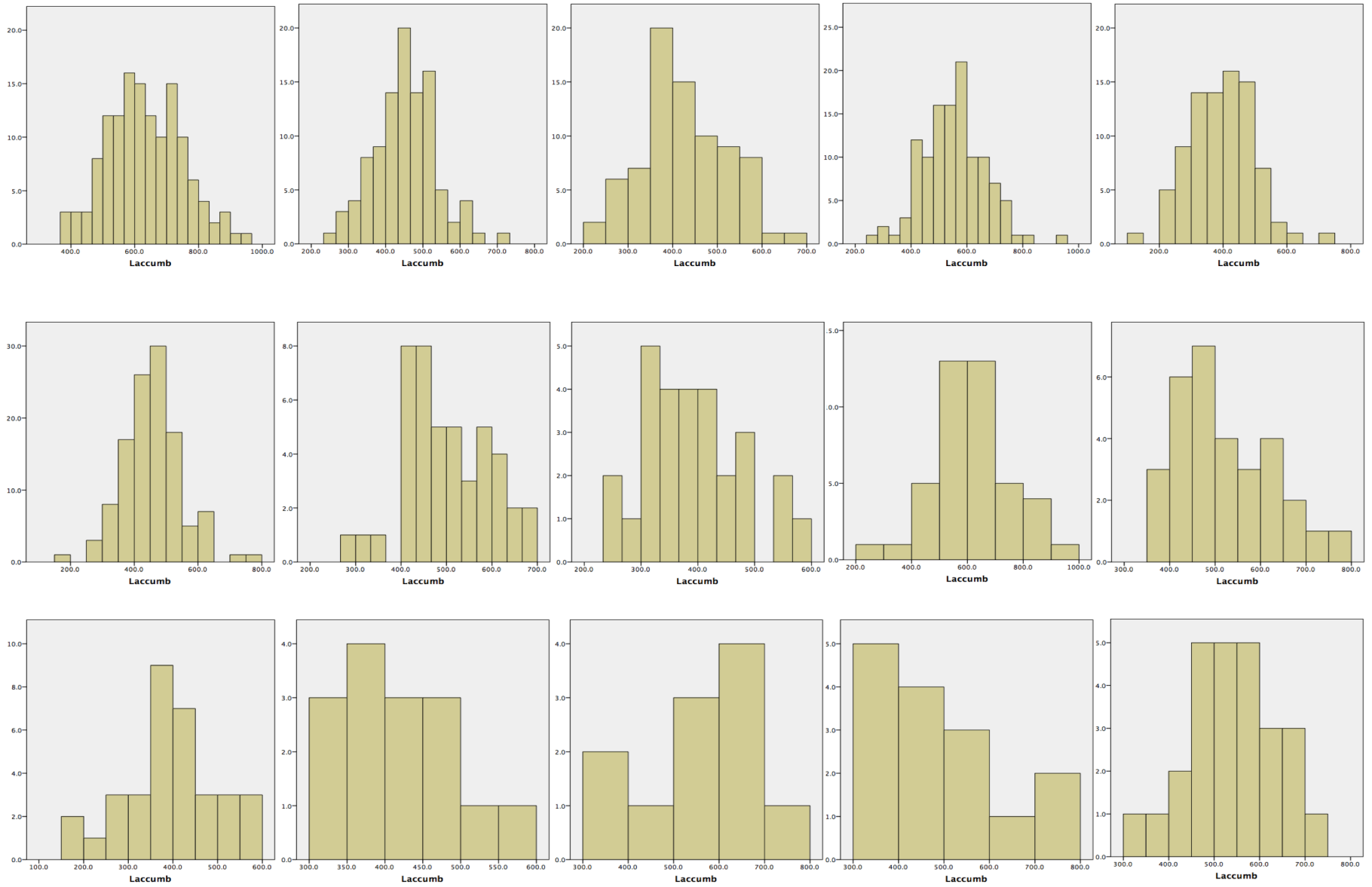


図3(h) 右側坐核

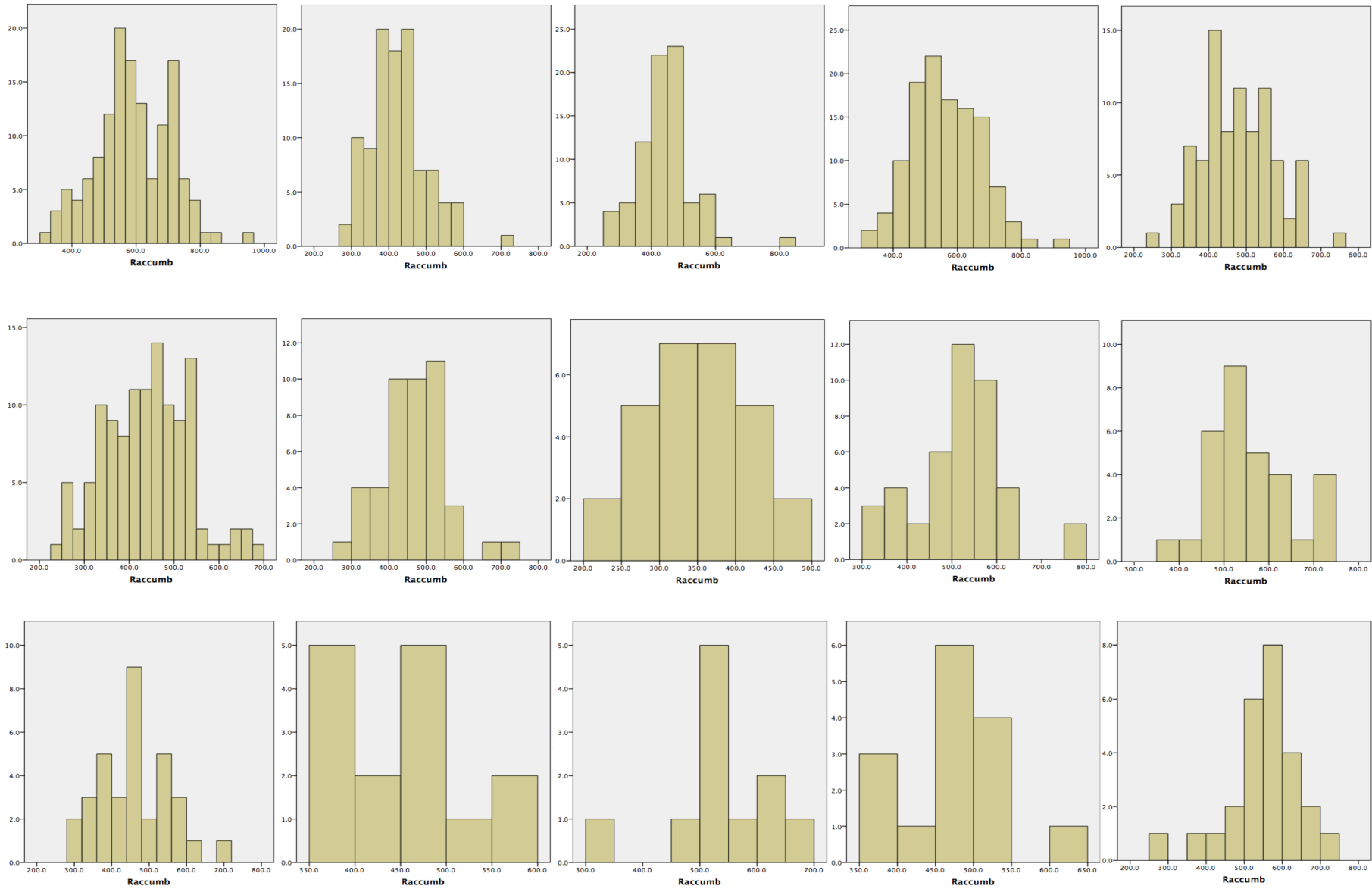


図3(i) 頭蓋内容積

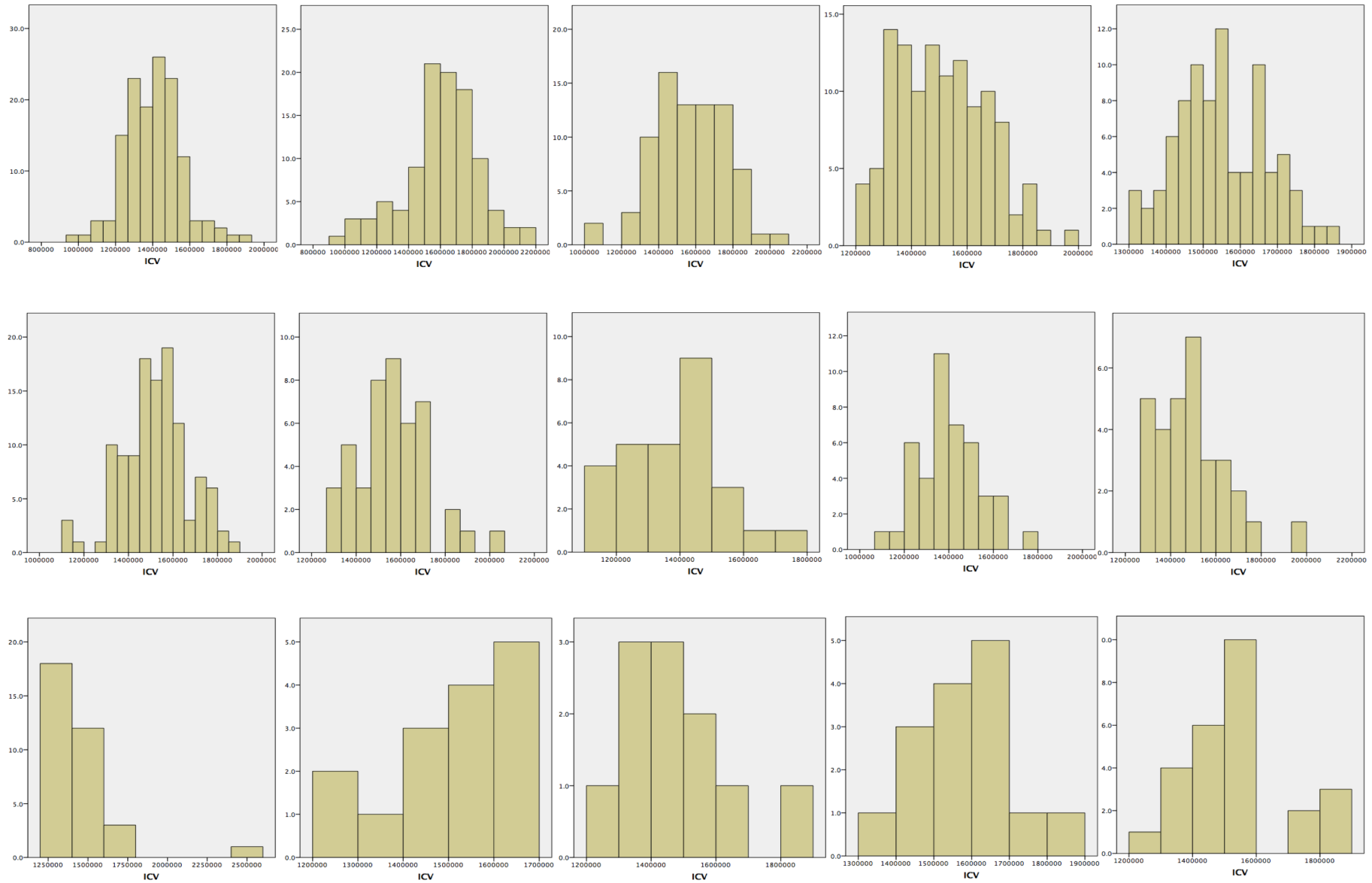


图3(j) 左尾状核

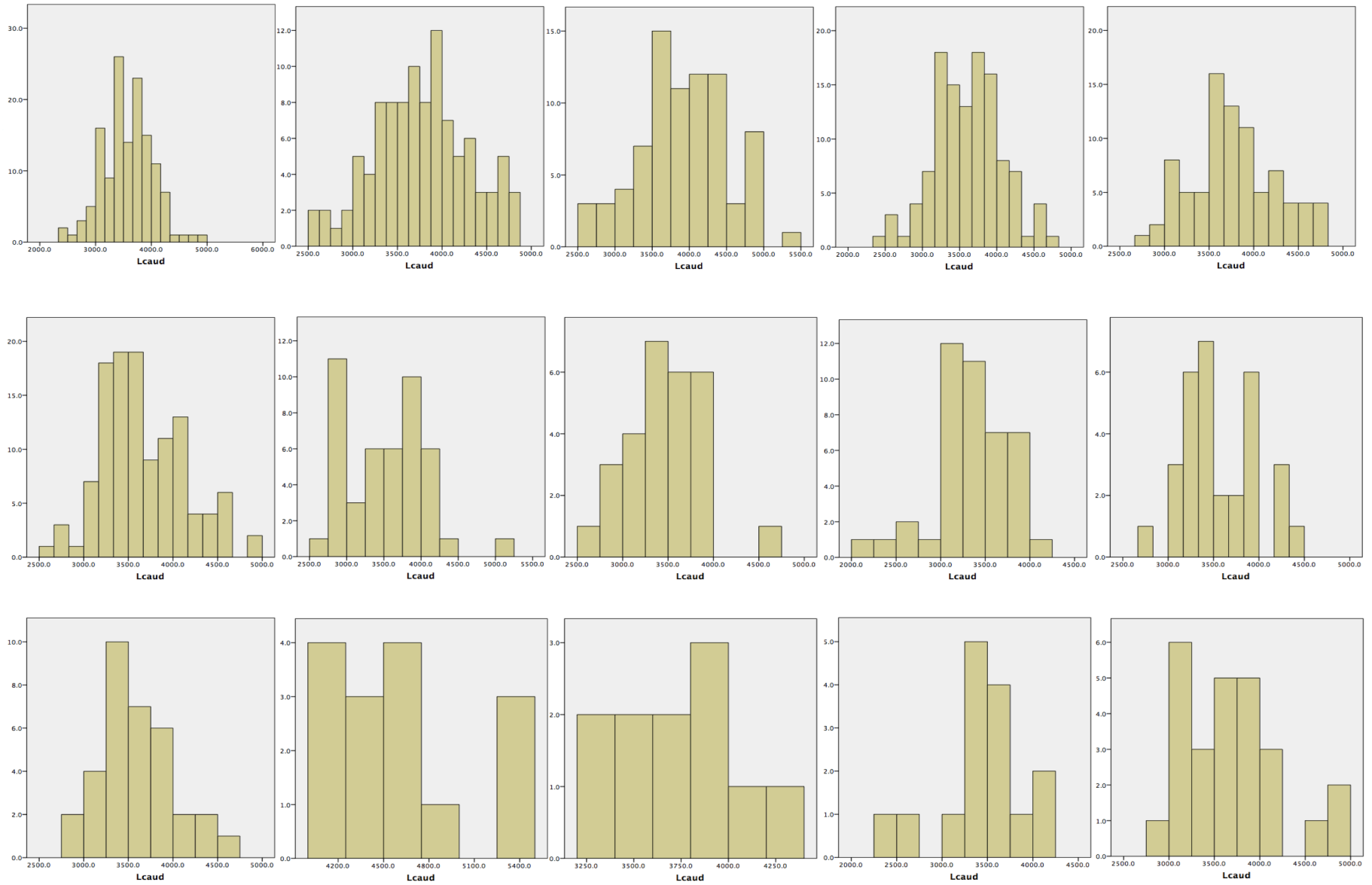


图3(k) 右尾状核

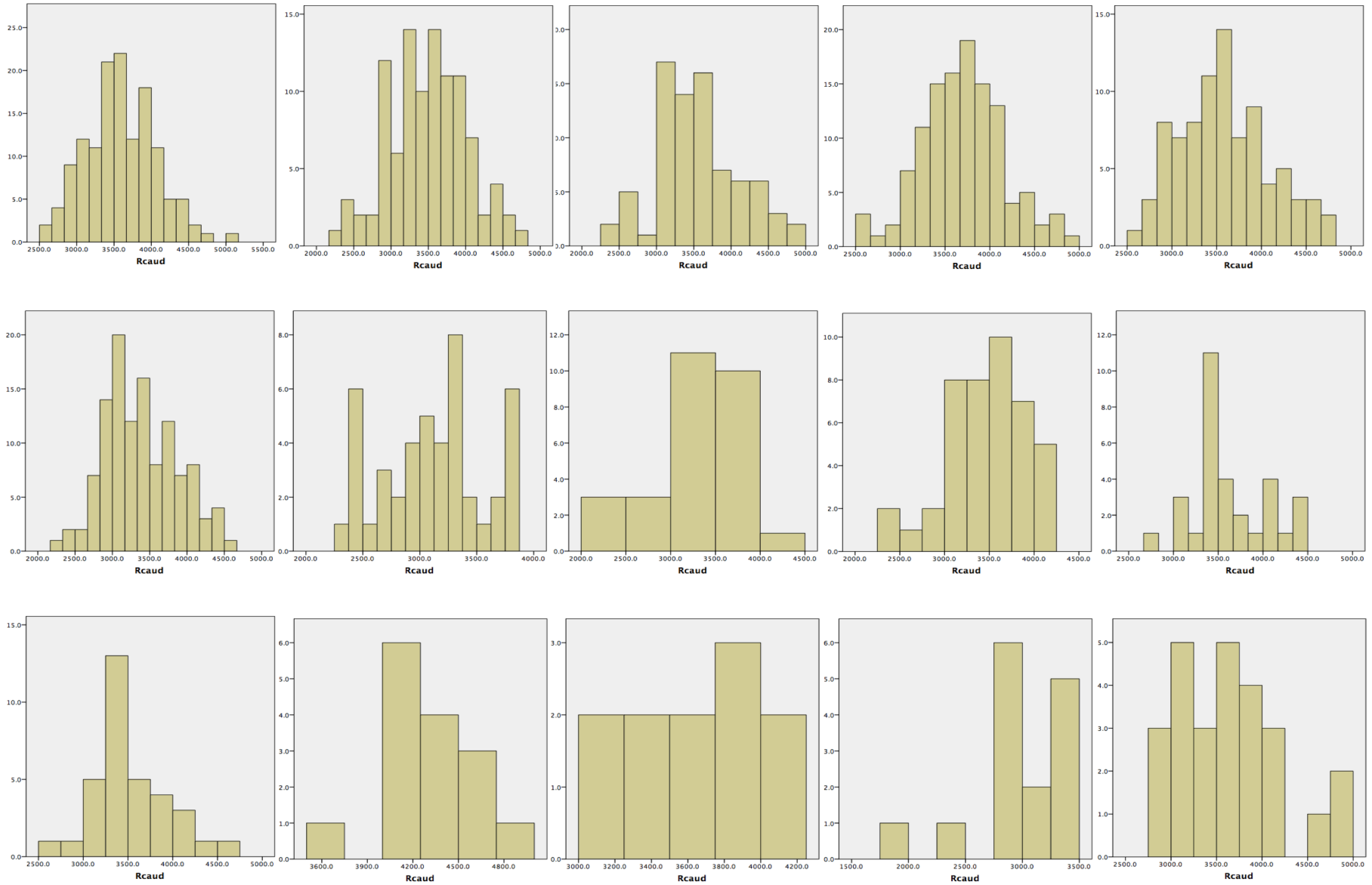


图3(I) 左被殻

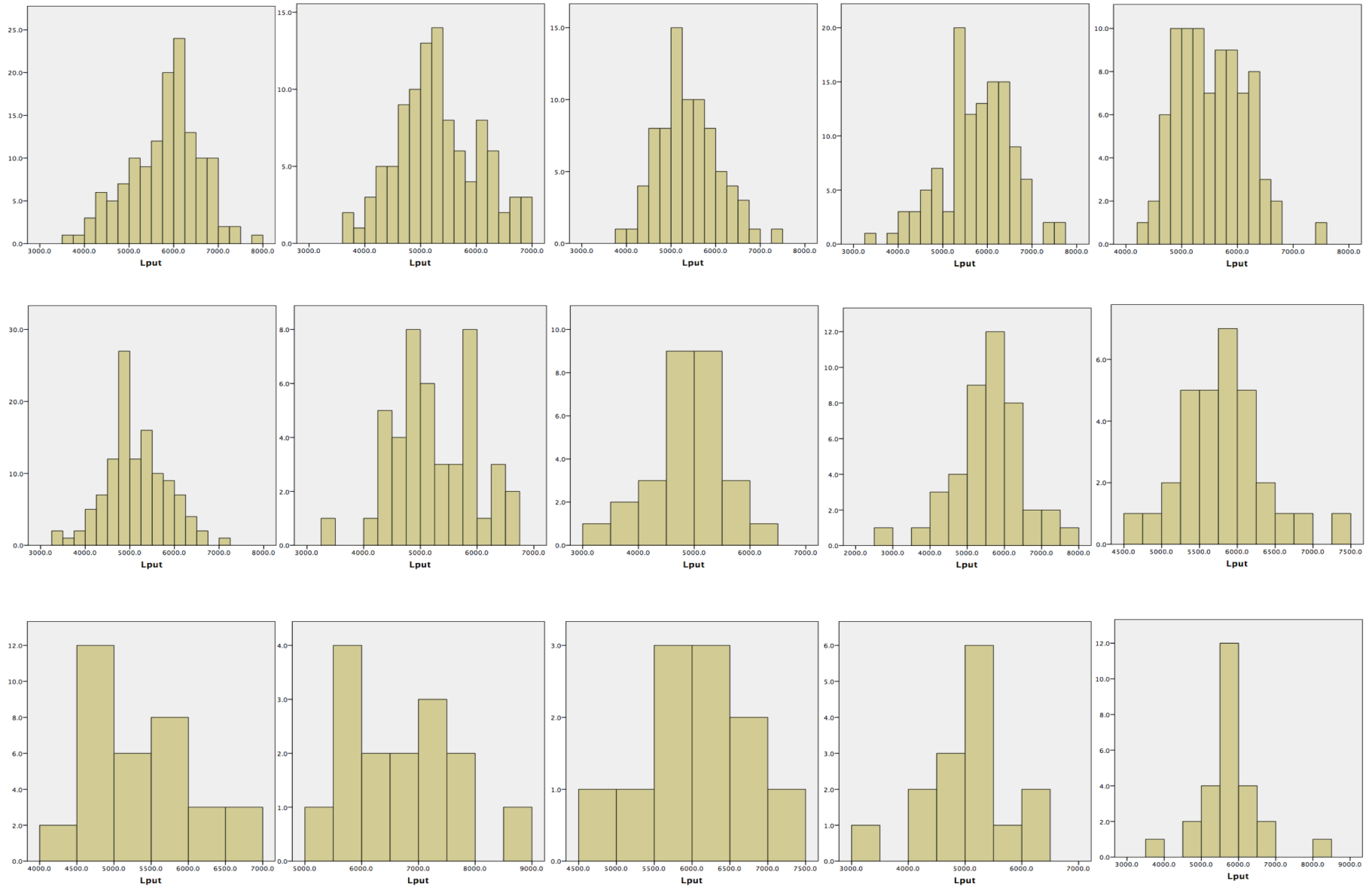


図3(m) 右被殻

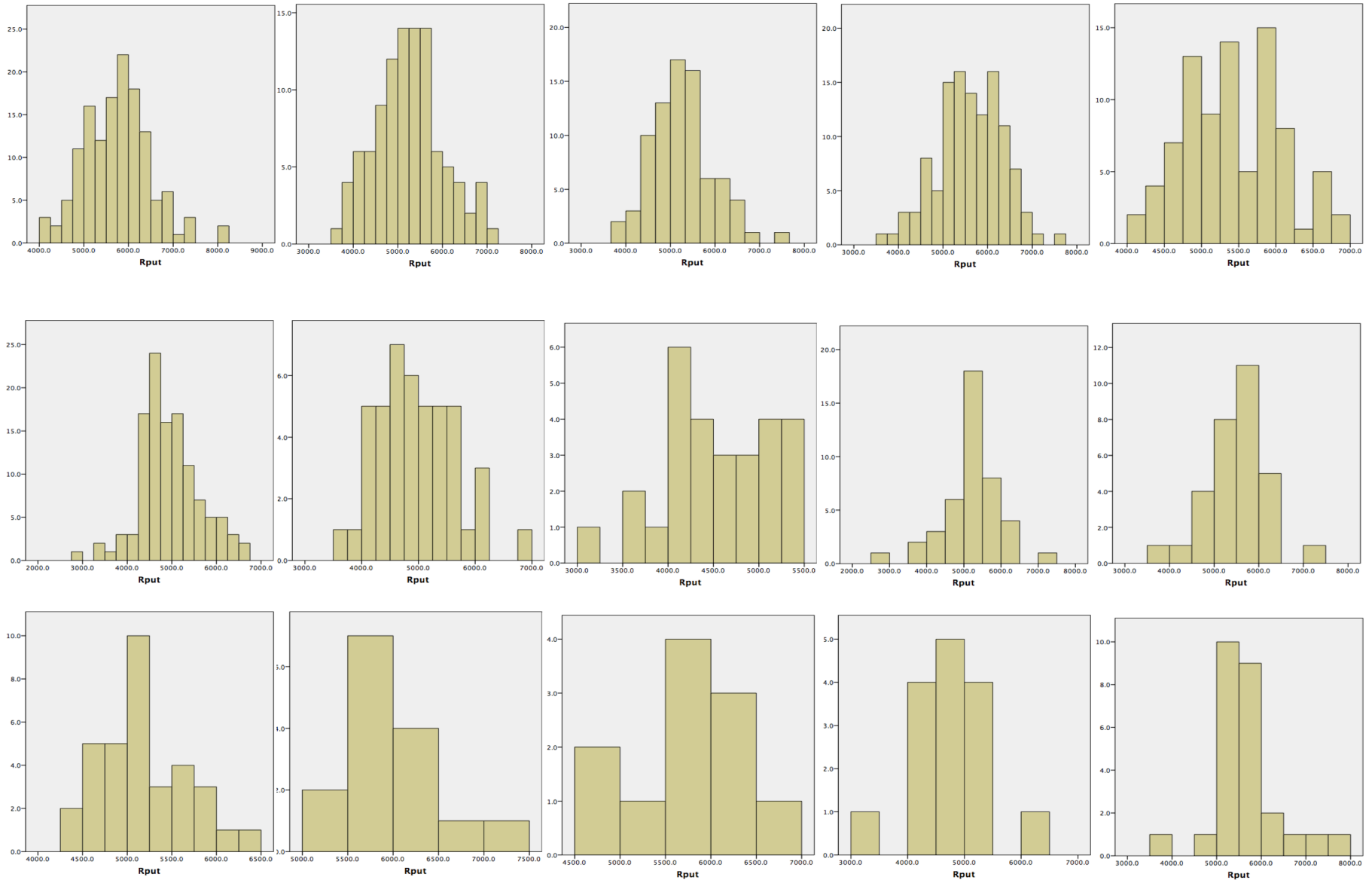


图3(n) 左淡蒼球

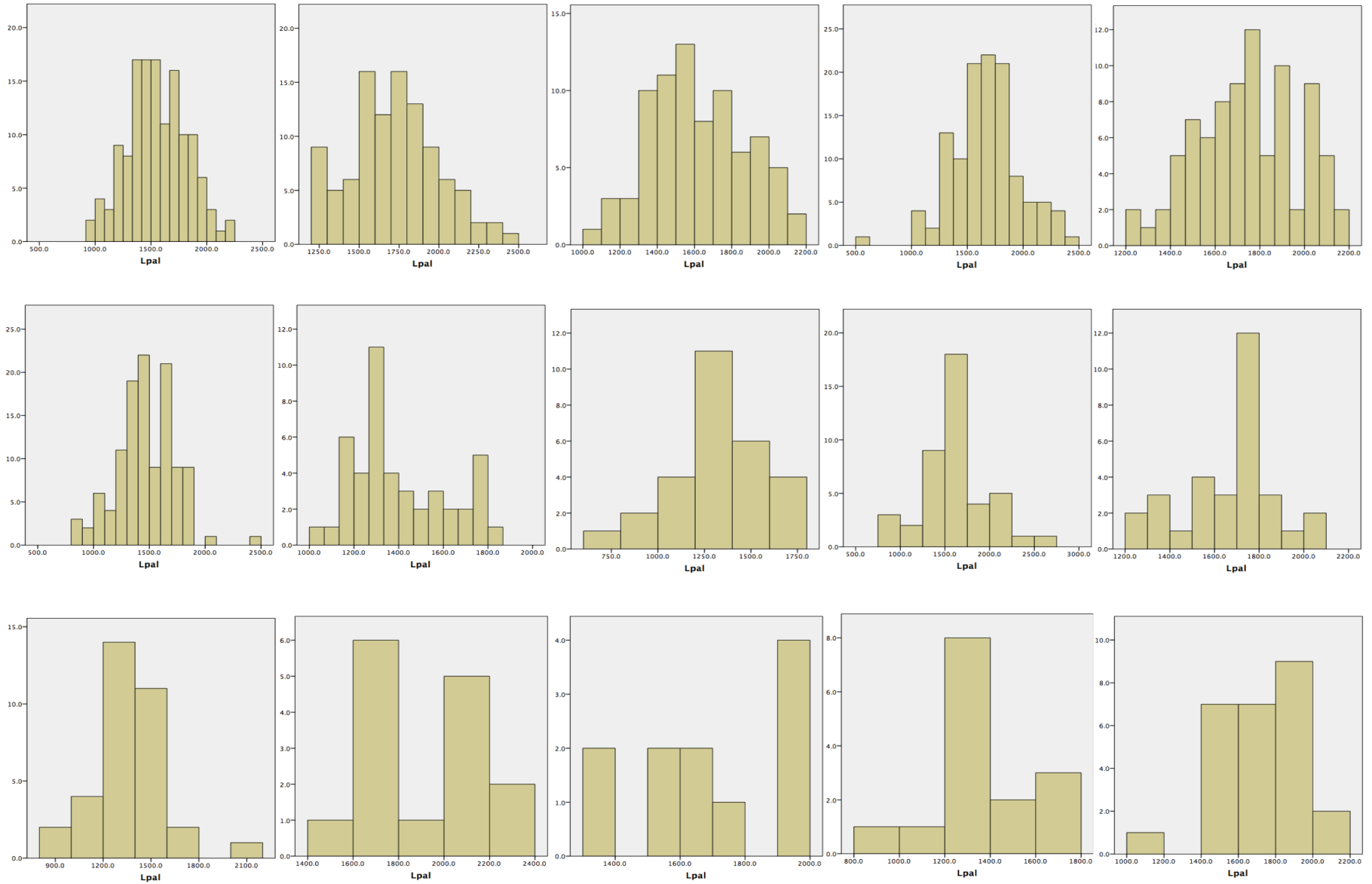


图3(o) 右淡蒼球

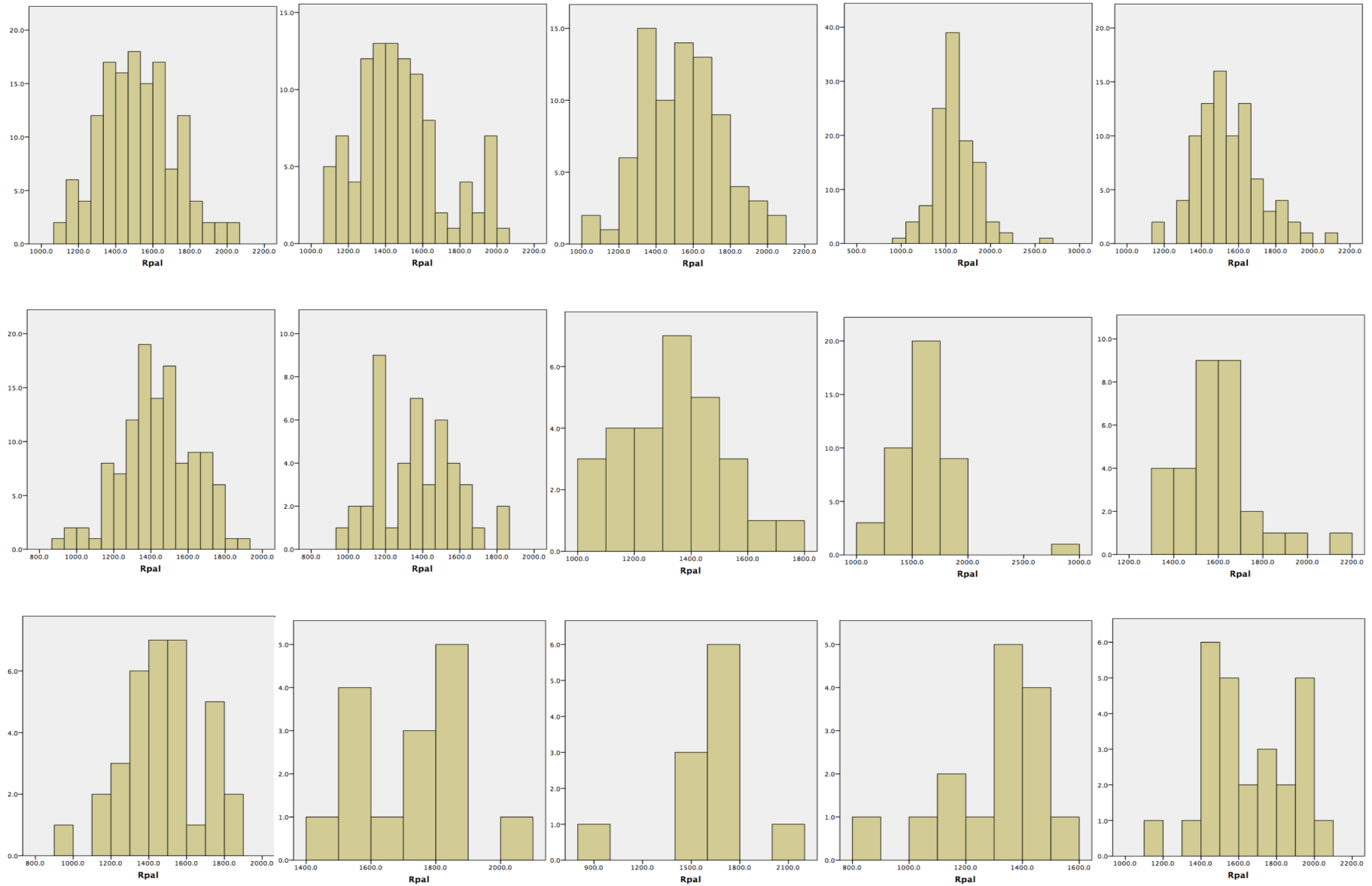


図3(p) 左側脳室

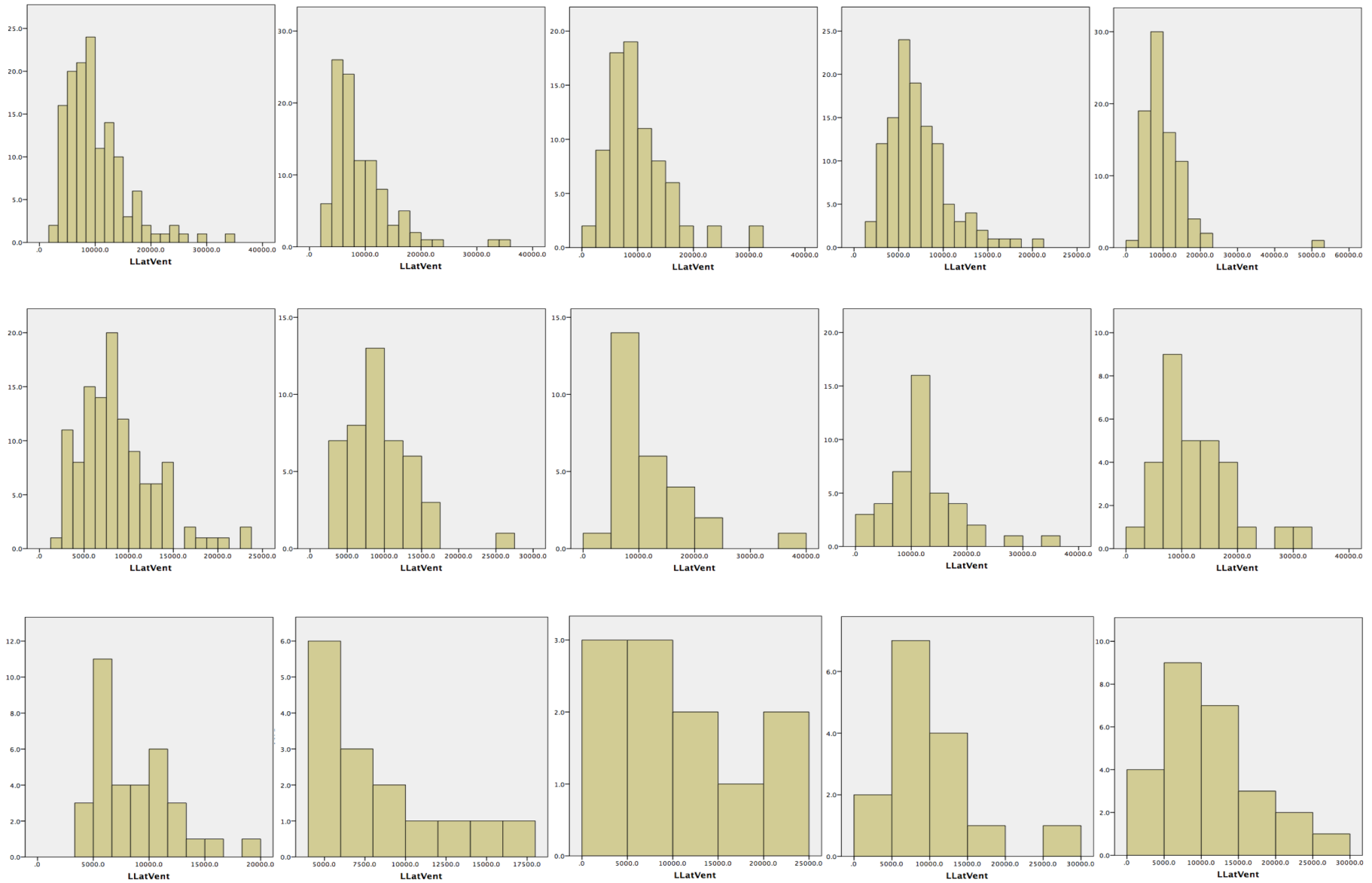


图3(q) 右側腦室

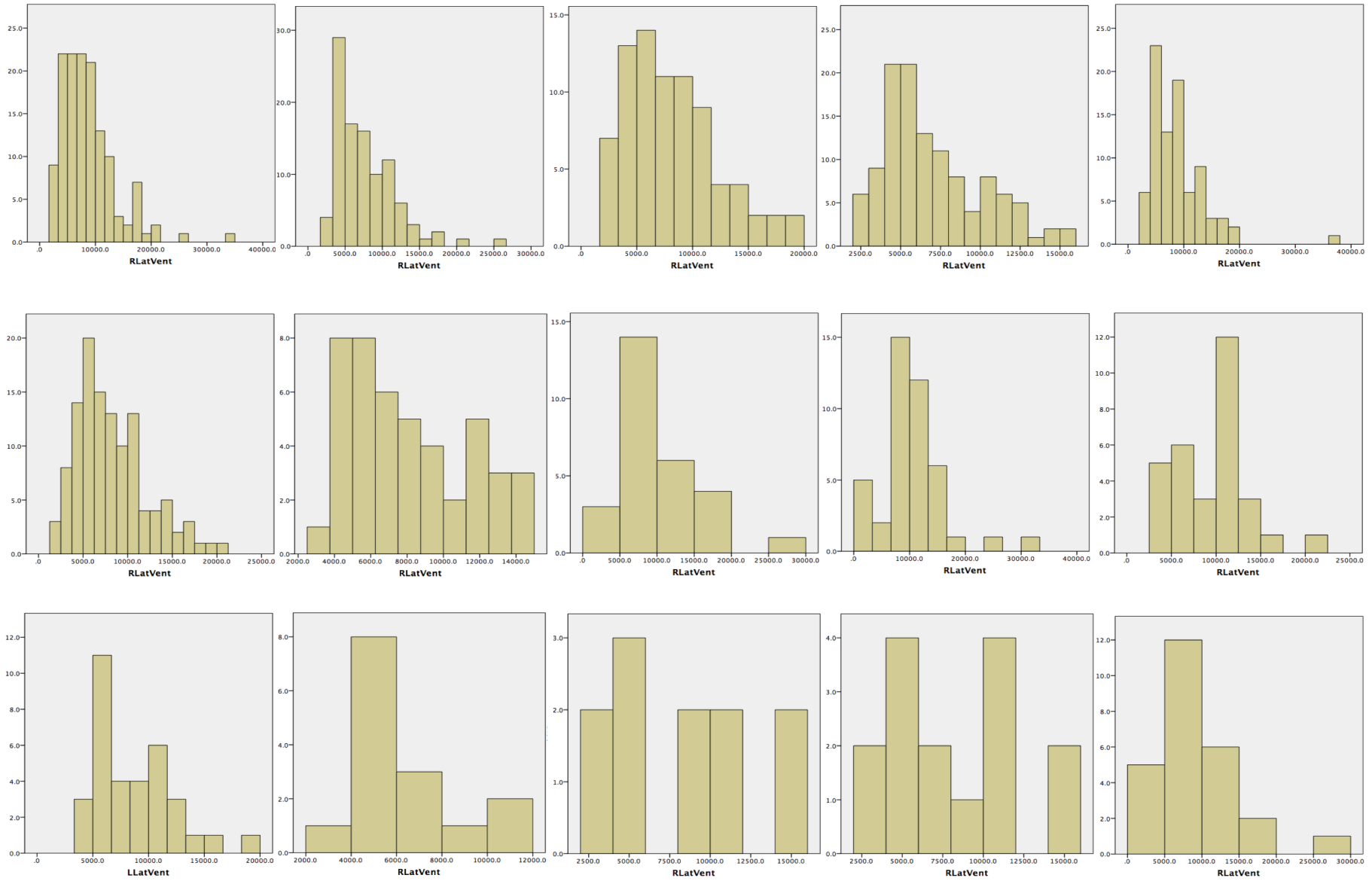


図 3 (a) - (q) 統合失調症患者における，領域体積の分布グラフ．(a)左海馬，(b)右海馬，(c)左扁桃体，(d)右扁桃体，(e)左視床，(f)右視床，(g)左側坐核，(h)右側坐核，(i)頭蓋内容積，(j)左尾状核，(k)右尾状核，(l)左被殻，(m)右被殻，(n)左淡蒼球，(o)右淡蒼球，(p)左側脳室，(q)右側脳室．各図のサンプルは，下表のように並んでいる．

01. Osaka_A	02. Tokyo_A	03. Osaka_B	04. Toyama_A	05. Kyoto
06. Hokkaido	07. Tokyo_B	08. Yamaguchi	09. Nagoya_A	10. Kyushu_A
11. Kanazawa-med	12. UOEH	13. Yaesu_A	14. Tokyo_C	15. Kyushu_B

表 4 に、van Erp らの研究[67]と本研究のサブグループのサンプル数が比較されている。

ENIGMA-SZ (van Erp らの研究)			COCORO (本研究)		
下位群	N (健常者)	N (統合失調症)	下位群	N (健常者)	N (統合失調症)
AMC	170	206	Osaka_A	404	136
CLING	323	49	Tokyo_A	233	102
Dublin	227	57	Osaka_B	237	79
Edinburgh	20	16	Toyama_A	118	117
FBIRN	177	186	Kyoto	111	85
Galway	74	80	Hokkaido	35	117
HMS	55	46	Tokyo_B	83	45
HUBIN	104	96	Yamaguchi	91	28
MCIC	165	158	Nagoya_A	68	43
NU	93	108	Kyushu_A	78	31
Olin	559	329	Kanazawa-med	53	34
PAFIP	81	148	UOEH	54	15
TOP	305	219	Yaesu_A	47	11
UMCU	116	159	Tokyo_C	41	15
UPENN	193	177	Kyushu_B	27	26

表 4 van Erp らの研究と本研究の、下位群のサンプルサイズの比較。

2.4 統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化

すべての線形回帰分析において SPSS version 19.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) を使用し、すべてのメタ解析において Review Manager version 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen) と Metasoft ソフトウェア[96] を使用した。統計学的有意性の定義には、第 1 種の過誤率 (p 値) を 0.05 に設定した。さらに、多重比較により生じる第 1 種の過誤を減少するため、ボンフェローニ補正を適用した。はじめに、大脳皮質下領域構造の体積の平均と標準偏差を、プロトコルおよび診断グループごとに計算した。次に、各プロトコルにおける、領域体積の群間差を求めた。大脳皮質下領域構造の体積の群間差は、年齢、性別、頭蓋内容積を共変量として含む、単変量線形回帰分析にて求めた。頭蓋内容積の群間差については、性別と年齢のみを回帰分析における共変量として含めた。最後に、各領域の体積の群間差のメタ解析を施行した。各プロトコルにおける群間差と標準誤差を、変量効果モデルのメタ解析に投入し、全体の群間差と標準誤差を得た。各領域に対して、全体の群間コントラストから、効果量 (Cohen's d) を計算した。本研究は、ENIGMA 統合失調症ワーキンググ

ループ (ENIGMA-SZ) の van Erp らの研究で用いられた解析方法に従った[77].

2.5 大脳皮質下領域構造体積の側性

各領域の体積の側性を評価するため、(左-右) / (左+右) の比で定義される、側性指標 (Laterality Index, LI) を用いた。LI は、脳構造の側性を評価する際によく用いられている指標である[45, 56, 97]。LI は、-1 から 1 まで値が変化しうるものであり、LI が正の値の場合は左優位の非対称性を意味する。

はじめに、プロトコルおよび診断グループごとに、大脳皮質下領域構造の体積の LI の平均と標準偏差を計算した。平均の LI がゼロと有意に差があるかどうかを調べるため、1 サンプルの t 検定を施行した。次に、各診断グループにおける LI のメタ解析を、別々に施行した。各プロトコルにおける LI の平均と標準誤差を、変量効果モデルのメタ解析に投入し、各群における全体の平均 LI を求めた。LI は効果量に類似した特徴を持つ。すなわち、両者ともにゼロを参照し基準としている。(したがって、LI 自体をメタ解析することが可能である。) 診断グループと脳領域ごとに、全体から LI の Cohen's d 効果量を計算した。

3 番目に、性別、年齢を共変量として含めた単変量線形回帰を用いて、プロトコルごとの LI の群間差を求めた。4 番目に、LI の群間差のメタ解析を施行した。各プロトコルにおける LI の群間差とその標準誤差を、変量効果モデルのメタ解析に投入し、全体の LI の群間差を求めた。LI の群間差の Cohen's d 効果量を、全体の群間差から計算した。van Erp らの研究[77]と類似の方法で、G*Power version 3.1.9.2[98]を用いて、80%の検定力と片側検定有意水準 0.05 にてその効果量を見出すのに必要なサンプルサイズを予測すべく、検定力分析を施行した。

最後に、追加の解析として、FMRIB Software Library (FSL) version 5.0.8 に含まれる FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>)を用いて、全自動で画像解析を施行し、解析結果より計算した LI の群間差のメタ解析を施行した[99]。なぜなら、FreeSurfer で計算された大脳皮質下領域構造の体積の LI が、FSL による計算結果と異なる可能性があるからである[100]。FIRST では、トレーニングデータセット由来の、あらかじめ用手的にラベルされ MNI152 空間にアフィン変換された画像データを用い、以下の画像処理を自動的に実行する。被験者画像は、まずは MNI152 テンプレートに変換される。次に、変換後の被験者画像に対して、

トレーニングセット由来の解剖学的情報を有する構造モデル（メッシュ）を当てはめる。この過程では、アクティブ形状外見モデルを利用するが、それをベイズの枠組みの中に配置し、形状と信号強度の間の確率関係が十分に抽出できるようにしている。最後に、境界補正を施行する。なお、主解析の対象となった 2564 名の被験者（1680 名の健常者と 884 名の健常者）のうち、29 名の被験者（18 名の健常者と 11 名の統合失調症患者）が FSL による処理の失敗を認めた。その後、分割が適切に施行されない画像を除外するため、各分割画像を視覚的に点検した。58 名の被験者（35 名の健常者と 23 名の統合失調症患者）が、この取り組みにより除外された。計 2477 名（1627 名の健常者と 1850 名の統合失調症患者）が追加解析の対象となった。

3. 結果

3.1 統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化

プロトコルおよび診断グループごとの領域体積の平均と標準偏差を表 5 に示す。また、各プロトコルにおける領域体積の群間差を調べた結果を表 6 に示す。

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
			Osaka_A	Tokyo_A	Osaka_B	Toyama_A	Kyoto	Hokkaido	Tokyo_B	Yamaguchi	Nagoya_A	Kyushu_A	Kanazawa-med	UOEH	Yaesu_A	Tokyo_C	Kyushu_B
Lhippo	HC	Mean	4080.3	4379.2	4330.9	4279.2	4463.4	4263.9	4797.3	3730.9	4233.0	4243.4	4273.6	4010.1	4329.2	4384.6	4435.4
		SD	397.8	432.8	443.1	496.8	472.5	408.1	578.3	379.3	459.3	381.2	420.7	363.2	387.7	735.1	312.7
	SZ	Mean	3838.1	4166.7	4059.8	4154.1	4128.6	3913.7	4591.9	3368.1	3836.1	3802.0	4061.1	3716.9	4130.4	4040.1	4028.6
		SD	454.9	516.4	513.2	514.3	444.0	429.4	660.4	448.4	507.2	431.9	350.9	528.9	441.7	629.8	487.9
Rhippo	HC	Mean	4138.4	4503.6	4509.1	4269.6	4644.9	4484.5	4807.5	3852.0	4447.8	4448.5	4455.5	4209.0	4563.8	4519.2	4579.2
		SD	400.2	409.7	443.6	461.4	425.3	557.7	673.3	395.7	453.8	436.0	413.6	389.3	384.8	473.6	334.5
	SZ	Mean	3923.9	4234.7	4253.9	4131.9	4265.8	4085.0	4533.2	3486.3	4007.1	4153.3	4153.0	3854.8	4346.1	4387.4	4278.6
		SD	431.6	473.1	577.5	466.2	481.1	456.6	689.5	495.4	485.1	377.0	514.4	395.5	422.5	539.5	693.5
Lamyg	HC	Mean	1369.7	1520.1	1514.0	1494.4	1544.8	1461.4	1439.5	1283.3	1676.3	1652.2	1494.8	1509.7	1709.0	1326.4	1702.2
		SD	216.9	197.1	196.4	218.4	202.3	210.4	225.4	166.1	257.5	192.9	210.7	246.0	176.7	240.7	219.8
	SZ	Mean	1332.1	1446.5	1430.3	1443.7	1478.6	1383.1	1387.0	1216.8	1556.9	1511.6	1494.2	1388.8	1783.4	1137.4	1575.7
		SD	205.7	188.2	208.9	210.4	191.2	159.2	248.5	180.4	254.1	210.3	174.1	219.1	237.0	294.2	266.4
Ramyg	HC	Mean	1495.7	1464.4	1480.5	1543.4	1584.0	1453.5	1487.6	1313.0	1719.5	1873.4	1556.4	1394.2	1904.7	1336.3	1876.7
		SD	261.0	181.5	193.8	218.2	181.4	216.0	211.8	207.5	242.1	254.4	194.1	242.5	199.3	187.7	228.1
	SZ	Mean	1444.2	1437.4	1420.8	1488.3	1496.7	1403.1	1482.0	1230.8	1634.8	1726.5	1499.7	1441.1	1957.6	1232.3	1792.2
		SD	262.1	200.8	196.4	242.7	201.7	184.9	170.7	183.1	249.2	187.2	206.5	249.7	287.1	230.9	282.5
Lthal	HC	Mean	7274.8	8621.6	8856.6	7610.8	8325.2	7950.5	8880.1	7218.1	7904.9	7859.7	8353.8	7926.4	7932.5	8438.6	8107.1
		SD	917.9	962.9	973.8	879.6	789.5	867.9	820.0	955.2	1052.5	914.4	931.0	789.0	857.1	821.9	953.4

Rthal	SZ	Mean	7134.5	8068.7	8450.8	7397.4	7854.5	7961.4	8262.5	6882.2	7065.6	7255.6	7784.7	8098.6	7514.7	8068.1	7631.6
		SD	962.5	977.8	1024.0	865.8	762.2	926.6	941.5	838.5	927.4	731.0	876.7	839.1	673.6	828.3	923.6
	HC	Mean	6497.8	8099.7	8052.1	7086.3	7705.5	7152.0	7811.4	6643.3	7146.8	7062.1	7597.6	7247.3	6939.9	7389.3	7205.0
		SD	757.8	898.0	897.5	742.6	773.4	682.5	647.1	825.8	975.6	727.0	900.0	669.9	545.8	612.1	765.0
Laccumb	SZ	Mean	6272.6	7726.2	7795.4	6896.2	7347.7	7294.9	7361.6	6391.0	6390.6	6497.0	7145.2	6903.2	6692.5	7105.6	6826.0
		SD	738.7	1020.2	1006.8	742.3	663.1	792.1	839.5	707.9	721.4	578.0	747.1	658.9	726.1	701.0	731.3
	HC	Mean	672.8	484.4	446.7	567.0	440.5	478.2	531.4	438.8	635.8	572.0	460.9	373.0	571.5	527.0	570.8
		SD	125.7	99.6	95.9	110.7	99.7	100.4	98.3	94.3	119.2	111.1	91.2	109.9	93.3	125.6	122.5
Raccumb	SZ	Mean	633.1	453.6	430.2	553.3	396.1	458.1	503.6	393.3	620.8	526.1	398.5	424.5	562.7	490.6	538.5
		SD	117.9	83.7	95.0	112.2	100.7	91.2	95.6	89.5	141.8	107.7	110.9	75.8	136.5	133.9	93.6
	HC	Mean	624.8	451.3	468.2	587.3	526.9	454.4	503.5	389.9	571.3	595.1	516.9	431.2	581.9	547.8	592.9
		SD	108.1	81.4	83.8	107.0	88.5	93.2	84.3	90.4	103.2	98.9	93.2	87.0	83.0	119.2	111.9
ICV	SZ	Mean	591.3	426.5	443.2	563.2	478.8	438.9	467.9	351.6	516.2	561.4	461.9	446.3	541.3	468.9	549.2
		SD	117.2	77.3	86.1	108.7	98.0	93.7	93.6	67.8	104.6	88.1	95.5	63.0	93.7	64.6	88.5
	HC	Mean	1402451.6	1656352.9	1606695.4	1513301.2	1596602.0	1539985.4	1575190.4	1379430.2	1448697.8	1540808.8	1482874.2	1570372.8	1495138.5	1673045.1	1555741.9
		SD	153946.4	202756.0	163234.9	137593.2	155248.1	137501.9	122233.5	127139.9	228104.0	157703.0	200776.8	136568.2	116725.5	138137.1	151624.5
Lcaud	SZ	Mean	1403342.2	1607319.3	1564056.5	1510530.7	1551170.8	1519283.2	1568286.0	1384550.7	1399384.0	1491476.1	1450835.0	1506980.0	1479324.5	1582670.0	1543424.2
		SD	152407.2	238637.9	191985.9	162965.9	120843.7	147167.9	166316.0	145449.2	134495.1	153533.8	209655.3	128159.6	163409.9	124917.5	159505.5
	HC	Mean	3533.7	3761.8	3962.7	3585.7	3911.4	3521.1	3555.3	3433.9	3520.7	3679.7	3687.2	4065.6	3689.3	3535.5	3735.4
		SD	497.7	522.9	556.8	491.5	501.0	334.8	466.1	423.4	504.6	493.5	463.1	563.6	488.4	430.5	449.0
	SZ	Mean	3571.4	3772.3	3934.4	3618.3	3783.2	3659.7	3522.2	3460.4	3344.7	3568.6	3598.1	4600.4	3749.9	3460.0	3677.1

		SD	445.2	531.4	586.8	457.0	482.7	470.7	526.7	422.4	427.9	382.8	403.8	478.9	325.6	441.6	535.8
Rcaud	HC	Mean	3539.4	3432.2	3496.9	3698.6	3678.5	3227.6	3126.6	3284.7	3613.0	3675.4	3575.2	3480.1	3694.7	3055.5	3791.0
		SD	509.9	542.1	568.7	504.8	504.1	390.9	422.4	424.8	537.7	482.8	432.4	662.6	440.8	503.3	467.0
	SZ	Mean	3599.0	3495.6	3559.3	3709.3	3588.7	3379.3	3114.4	3288.7	3455.4	3628.6	3538.9	4318.1	3667.4	2967.2	3675.2
		SD	471.2	519.7	570.3	460.4	507.3	489.5	440.3	511.8	456.7	427.6	418.3	344.1	361.2	453.3	572.4
Lput	HC	Mean	5720.2	5153.2	5282.4	5565.2	5638.1	4858.2	5293.7	4689.6	5661.6	5741.6	5409.5	5889.4	5666.5	5100.6	5931.5
		SD	839.1	630.5	729.9	700.9	657.9	504.8	682.7	648.1	787.4	685.9	775.9	895.3	631.3	554.1	953.8
	SZ	Mean	5799.8	5322.3	5394.9	5762.7	5542.5	5148.8	5232.6	4826.8	5604.3	5801.0	5369.2	6643.8	6071.4	5087.3	5753.0
		SD	805.5	735.9	682.6	792.9	612.7	680.6	713.6	595.6	961.3	559.6	681.8	940.7	717.9	704.1	735.8
Rput	HC	Mean	5574.0	5043.4	5141.1	5406.8	5440.9	4624.6	5098.7	4394.4	5446.4	5513.5	5193.0	5427.2	5306.0	4862.3	5743.6
		SD	792.3	680.7	694.0	627.4	573.8	510.1	554.7	620.5	643.8	630.9	667.7	790.7	568.0	468.6	737.0
	SZ	Mean	5747.2	5246.4	5273.4	5598.3	5426.9	4943.4	4975.5	4512.5	5226.6	5569.8	5176.6	5975.5	5734.4	4782.2	5639.4
		SD	743.3	755.4	687.0	731.9	651.4	676.1	667.4	574.3	758.8	641.4	513.7	513.8	683.4	631.8	765.6
Lpal	HC	Mean	1439.1	1579.3	1443.8	1541.0	1646.8	1315.1	1294.9	1273.6	1463.7	1632.5	1360.8	1585.3	1513.1	1328.8	1640.7
		SD	256.4	247.3	242.2	290.9	215.0	216.0	206.2	218.2	302.6	229.3	243.8	206.4	196.6	155.9	260.7
	SZ	Mean	1554.4	1723.2	1612.8	1664.8	1748.6	1467.5	1403.0	1328.6	1615.9	1675.1	1375.5	1918.3	1694.6	1363.8	1738.8
		SD	261.9	275.8	257.7	300.5	225.8	260.2	210.4	248.3	373.2	201.4	224.4	229.4	225.0	219.6	216.3
Rpal	HC	Mean	1478.0	1369.4	1469.5	1549.3	1527.0	1376.2	1338.8	1299.0	1489.7	1578.0	1481.5	1570.5	1549.7	1287.0	1646.2
		SD	229.0	200.9	218.7	215.0	192.4	156.4	177.6	221.5	183.8	200.0	195.7	188.3	169.0	142.3	196.0
	SZ	Mean	1517.2	1478.9	1542.6	1606.5	1546.6	1432.0	1370.6	1336.2	1619.7	1595.9	1469.7	1707.8	1577.6	1307.0	1651.4
		SD	196.9	228.4	211.5	237.5	170.7	195.8	208.3	190.6	294.7	179.5	204.1	156.6	286.9	174.4	232.9

LLatVent	HC	Mean	7607.2	7494.9	7945.6	6534.4	7900.4	9067.2	7605.0	8496.0	7642.0	8118.5	7146.0	6566.4	9031.3	7545.2	7728.3
		SD	3864.4	4332.6	3993.5	3080.0	4283.1	5653.8	4597.1	4276.3	3953.2	4090.9	3305.1	2447.7	5071.5	3566.8	3908.8
	SZ	Mean	10152.5	9195.1	9948.3	7228.1	10253.2	8801.5	9596.1	11818.7	12046.8	12582.2	8687.5	8161.2	10408.8	9668.9	11031.6
		SD	5328.1	5518.0	5530.0	3384.5	6199.1	4249.6	4360.4	7471.2	6366.4	6936.9	3642.8	4173.1	6552.2	5763.8	6404.8
RLatVent	HC	Mean	6442.6	6389.5	6917.1	6119.4	6854.3	7775.2	6505.8	7102.1	6535.7	6764.0	6591.9	6012.2	7352.5	6251.4	6662.5
		SD	3090.5	3848.6	3477.0	3403.5	3763.0	4792.7	3779.3	3586.5	3685.6	3674.3	3227.5	2800.8	3307.0	2919.7	2982.3
	SZ	Mean	8743.9	7689.8	8254.1	6987.0	8723.2	8159.8	8088.6	10137.5	10373.2	9566.2	7847.6	6429.8	8329.5	8043.2	9205.4
		SD	4948.7	3970.9	4181.0	3119.6	4860.1	3974.4	3285.1	5620.2	5708.0	4090.3	3317.8	2592.8	4255.6	4067.7	5644.4

表 5 組み入れられた各プロトコルにおける, FreeSurfer で計算された大脳皮質下構造領域体積の, 平均値および標準偏差 (単位: mm³). 略語: L, 左; R, 右; hippo, 海馬; amyg, 扁桃体; thal, 視床; accumb, 側坐核; ICV, 頭蓋内容積; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; LatVent, 側脳室; HC, 健常者; SZ, 統合失調症; Mean, 平均値; SD, 標準偏差.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		Osaka_A	Tokyo_A	Osaka_B	Toyama_A	Kyoto	Hokkaido	Tokyo_B	Yamaguchi	Nagoya_A	Kyushu_A	Kanazawa-med	UOEH	Yaesu_A	Tokyo_C	Kyushu_B
Lhippo	Beta	-248.2	-170.3	-197.5	-114.2	-232.9	-441.2	-179.2	-336.4	-296.2	-365.3	-176.4	-245.6	-200.5	-372.6	-401.2
	SE	34.9	46.9	49.5	56.5	57.2	76.7	107.4	74.3	87.9	71.5	83.2	117.8	118.9	230.5	102.4
Rhippo	Beta	-222.6	-227.4	-173.5	-127.9	-277.6	-460.0	-259.6	-339.3	-369.7	-222.0	-251.8	-265.6	-253.3	-130.3	-279.0
	SE	33.2	42.9	49.7	50.2	53.3	87.7	116.1	80.2	87.0	69.4	95.7	100.7	110.4	149.1	127.5
Lamyg	Beta	-51.6	-49.6	-47.9	-44.2	-10.2	-98.8	-47.7	-55.7	-94.9	-99.4	22.9	-51.5	68.9	-149.3	-117.1
	SE	16.6	18.1	19.9	22.9	22.0	27.2	38.2	32.2	47.9	36.3	40.6	60.7	59.0	79.3	51.2
Ramyg	Beta	-68.9	-7.9	-25.7	-49.7	-40.2	-81.6	-6.6	-66.8	-53.0	-85.2	-25.3	66.6	52.1	-54.6	-78.2
	SE	20.9	18.2	19.7	23.9	21.9	31.6	32.5	39.0	45.8	38.4	37.3	57.0	68.6	61.2	53.8
Lthal	Beta	-120.5	-467.4	-228.5	-201.2	-247.0	-165.5	-565.3	-180.5	-570.4	-319.7	-427.2	247.7	-381.0	-48.2	-411.9
	SE	66.6	82.0	94.9	82.3	84.7	154.6	133.5	138.2	170.3	127.1	171.0	191.8	267.0	215.5	171.7
Rthal	Beta	-211.1	-281.3	-77.0	-172.3	-146.1	11.2	-406.5	-106.9	-461.0	-354.2	-319.4	-206.0	-197.4	-3.5	-334.2
	SE	50.4	77.1	86.2	73.1	75.4	120.9	107.3	119.0	143.3	99.8	149.6	150.9	165.7	157.7	137.2
Laccumb	Beta	-42.2	-25.5	-3.8	-10.2	-30.5	-43.8	-19.7	-29.4	-6.3	-33.3	-57.8	8.3	5.3	-22.0	-20.8
	SE	10.2	9.7	10.9	13.7	14.1	17.4	17.4	16.2	24.9	23.4	20.7	28.2	33.0	40.0	27.9
Raccumb	Beta	-31.7	-21.0	-14.4	-20.9	-31.4	-48.3	-26.4	-23.9	-31.3	-21.6	-47.1	-15.1	-42.7	-76.7	-43.9
	SE	9.1	8.4	9.6	13.4	12.2	17.6	14.4	14.3	18.9	19.5	19.3	21.1	26.6	35.0	26.4
ICV	Beta	-19641.6	-37568.3	-17845.7	527.4	-36100.8	-39474.0	990.3	22820.7	-51859.1	14089.4	-29.1	-9043.5	-41404.2	-74925.8	-37599.9
	SE	12194.4	19668.3	17642.9	15802.6	16598.9	26412.5	21809.2	22858.6	37923.4	22526.1	41854.3	31995.7	37294.5	32986.8	34031.4

Lcaud	Beta	45.7	63.5	68.5	39.9	4.2	95.3	6.7	66.6	-64.0	7.5	-62.0	485.5	99.9	133.5	24.5
	SE	34.6	46.0	57.5	52.0	55.5	74.5	85.1	80.8	83.9	78.9	87.2	152.9	139.5	101.4	99.1
Rcaud	Beta	64.7	119.8	155.8	20.8	42.5	139.6	23.2	30.1	-21.3	45.2	-6.0	684.7	6.4	132.1	-16.8
	SE	36.8	47.9	59.7	51.4	56.3	80.6	74.3	89.9	87.2	84.2	85.0	164.8	125.4	120.2	109.6
Lput	Beta	68.4	211.7	249.2	221.1	85.4	152.7	-3.8	215.7	161.2	257.2	9.3	740.1	420.5	92.3	-137.6
	SE	61.6	61.5	66.6	81.0	74.7	109.9	120.6	113.4	159.7	114.7	139.8	243.9	174.4	174.8	197.9
Rput	Beta	156.6	250.8	264.2	214.7	144.0	156.4	-67.1	194.5	-17.6	271.1	61.0	403.0	420.2	49.4	-114.9
	SE	53.6	64.1	61.8	70.3	72.0	109.9	94.9	103.9	119.1	105.1	100.9	184.1	180.1	141.8	162.1
Lpal	Beta	113.2	156.8	206.3	132.4	148.4	89.2	128.5	51.5	228.9	94.8	31.4	303.8	159.4	77.5	95.3
	SE	20.1	23.1	26.9	36.0	27.3	45.9	34.9	44.1	58.5	43.2	52.7	56.8	60.0	50.8	55.8
Rpal	Beta	37.8	117.3	110.7	63.2	63.0	24.1	54.0	31.7	126.9	76.4	8.9	138.4	19.1	49.4	23.3
	SE	17.2	20.7	22.2	25.6	21.3	34.3	30.0	41.9	45.9	33.8	42.5	51.8	56.9	44.4	39.5
LLatVent	Beta	2503.0	2351.5	2236.1	643.8	2370.4	2492.4	1655.3	2327.2	3663.0	4469.2	1695.4	2581.0	1850.4	3771.9	3824.7
	SE	362.7	486.3	511.0	367.6	672.4	785.1	803.4	971.0	942.3	1053.9	726.5	805.4	1555.4	1141.1	1116.5
RLatVent	Beta	2259.5	1810.2	1546.8	821.5	1899.2	2880.3	1223.7	2047.6	3227.4	2531.0	1388.7	1435.7	1109.4	3012.5	2929.6
	SE	313.3	404.6	418.0	376.2	538.1	726.6	635.9	755.0	856.1	763.1	669.4	753.5	1048.4	865.6	937.0

表 6 診断ダミー変数（健常者 = 0, 統合失調症 = 1）の、年齢・性別・頭蓋内容積で調整した各皮質下領域構造体積に対する回帰 β 係数, および年齢・性別で調整した頭蓋内容積に対する回帰 β 係数 (単位: mm³). 略語: L, 左; R, 右; hippo, 海馬; amyg, 扁桃体; thal, 視床; accumb, 側坐核; ICV, 頭蓋内容積; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; LatVent, 側脳室; Beta, β 係数; SE, 標準誤差.

領域体積の群間差のメタ解析を施行したところ、健常者と比較して統合失調症患者では、両側の海馬、扁桃体、視床、側坐核の体積と頭蓋内容積が有意に減少し、両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室の体積が有意に増加していた（表 7）。

	β 係数 (mm ³)	標準誤差 (mm ³)	Cohen's <i>d</i>	95%信頼区間	Z スコア	P 値	<i>I</i> ²
Lhippo	-249.3	24.2	-0.49	(-0.59 - -0.40)	-10.3	7.2×10^{-25}	41
Rhippo	-241.5	20.4	-0.48	(-0.56 - -0.40)	-11.9	2.0×10^{-32}	24
Lamyg	-50.8	9.4	-0.22	(-0.30 - -0.14)	-5.4	5.5×10^{-8}	30
Ramyg	-38.9	8.6	-0.15	(-0.22 - -0.09)	-4.5	5.6×10^{-6}	15
Lthal	-274.5	47.6	-0.26	(-0.34 - -0.17)	-5.8	8.2×10^{-9}	55
Rthal	-212.6	31.3	-0.21	(-0.28 - -0.15)	-6.8	1.1×10^{-11}	30
Laccumb	-24.7	4.3	-0.18	(-0.24 - -0.12)	-5.8	8.2×10^{-9}	5
Raccumb	-26.9	3.6	-0.22	(-0.28 - -0.17)	-7.4	1.0×10^{-13}	0
ICV	-17852.8	5859.4	-0.10	(-0.16 - -0.03)	-3.0	2.3×10^{-3}	6
Lcaud	45.3	17.2	0.09	(0.02 - 0.15)	2.6	8.5×10^{-3}	2
Rcaud	71.5	24.1	0.13	(0.05 - 0.22)	3.0	3.0×10^{-3}	38
Lput	164.9	32.8	0.21	(0.13 - 0.29)	5.0	4.8×10^{-7}	32
Rput	162.1	30.9	0.21	(0.13 - 0.29)	5.2	1.6×10^{-7}	38
Lpal	134.4	14.8	0.49	(0.38 - 0.60)	9.1	1.3×10^{-19}	56
Rpal	65.7	10.3	0.29	(0.20 - 0.38)	6.4	1.6×10^{-10}	39
LLatVent	2370.7	270.8	0.52	(0.40 - 0.64)	8.8	2.1×10^{-18}	55
RLatVent	1875.0	185.3	0.49	(0.40 - 0.59)	10.1	4.6×10^{-24}	32

表 7 診断ダミー変数（健常者 = 0, 統合失調症 = 1）の各皮質下領域構造体積に対する回帰 β 係数の、メタ解析結果。各プロトコルにおける β 係数と標準誤差は表 6 に示されているが、これらをメタ解析に投入して全体の効果量と標準誤差を得た。正の値の β 係数/Cohen's *d*/Z スコアは、統合失調症患者で健常者よりも体積が大きいことを意味する。略語：L, 左；R, 右；hippo, 海馬；amyg, 扁桃体；thal, 視床；accumb, 側坐核；ICV, 頭蓋内容積；caud, 尾状核；put, 被殻；pal, 淡蒼球；LatVent, 側脳室。

患者群-健常者群の効果量が最も大きく減少していたのは左海馬であり ($d = -0.49, p = 7.2 \times 10^{-25}$), 最も大きく増加していたのは左側脳室であった ($d = 0.52, p = 2.1 \times 10^{-18}$). 研究の対象とした各脳構造は, 左尾状核 ($d = 0.09, p = 8.5 \times 10^{-3}$) と右尾状核 ($d = 0.13, p = 3.0 \times 10^{-3}$) を除き, 保守的なボンフェローニ補正の閾値である $p < 2.9 \times 10^{-3}$ ($0.05/17$) においても, 群間差を認めた. 各領域の左右半球の体積は類似の傾向を示した. 大脳皮質下領域構造の体積の群間差の効果量と標準誤差を **図 4** に示した. この図では, ENIGMA-SZ の van Erp らの研究結果と COCORO の本研究結果を合わせている[77]. I^2 指標は, 効果量の異質性を示す値であるが, ゼロから中程度(範囲: 0-56%)であった. 各プロトコルにおける群間差を, **図 5 (a)-(q)** に示した.

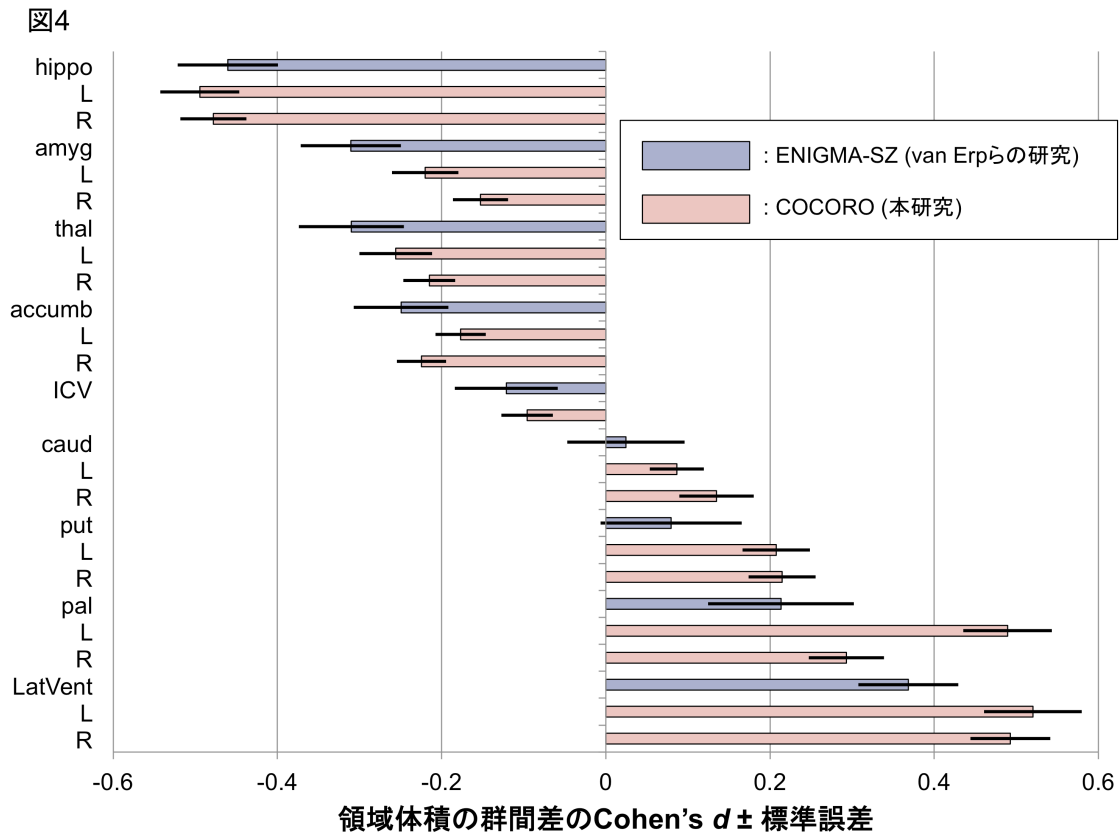


図 4 統合失調症患者および健常者の、大脳皮質下領域構造体積の群間差の、メタ解析により得られる全体の効果量 (Cohen's d) \pm 標準誤差。ENIGMA-SZ コンソーシアムの van Erp らの結果 (青色) と COCORO の本研究の結果 (ピンク色) を合わせている。性別、年齢、頭蓋内容積で調整した、大脳皮質下領域構造体積の群間差と、性別、年齢で調整した頭蓋内容積の群間差を、メタ解析に投入し、全体の群間差を計算した。対応する森林プロットを、図 5 (a) - (q) に示した。全体の効果量は、全体の群間差を全体の標準偏差で除した比率として、計算した。正の値の効果量は、統合失調症患者で健常者よりも体積が大きいことを意味する。略語: L, 左; R, 右; hippo, 海馬; amyg, 扁桃体; thal, 視床; accumb, 側坐核; ICV, 頭蓋内容積; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; LatVent, 側脳室。

図5(a) 左海馬

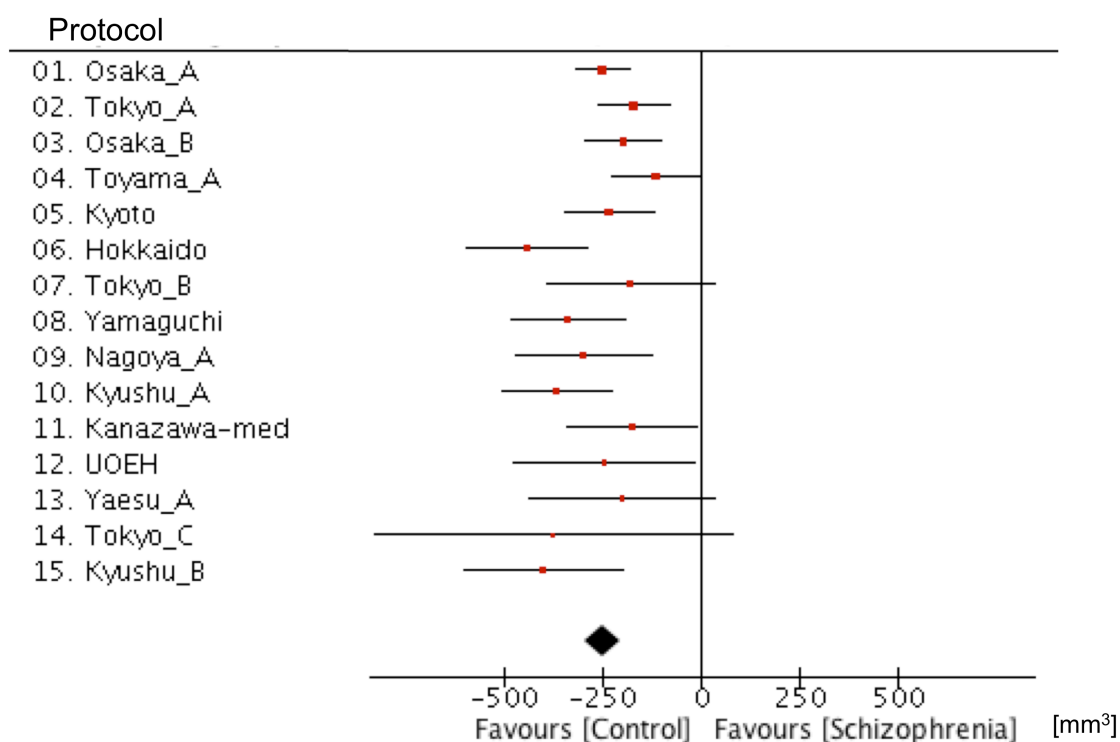


図5(b) 右海馬

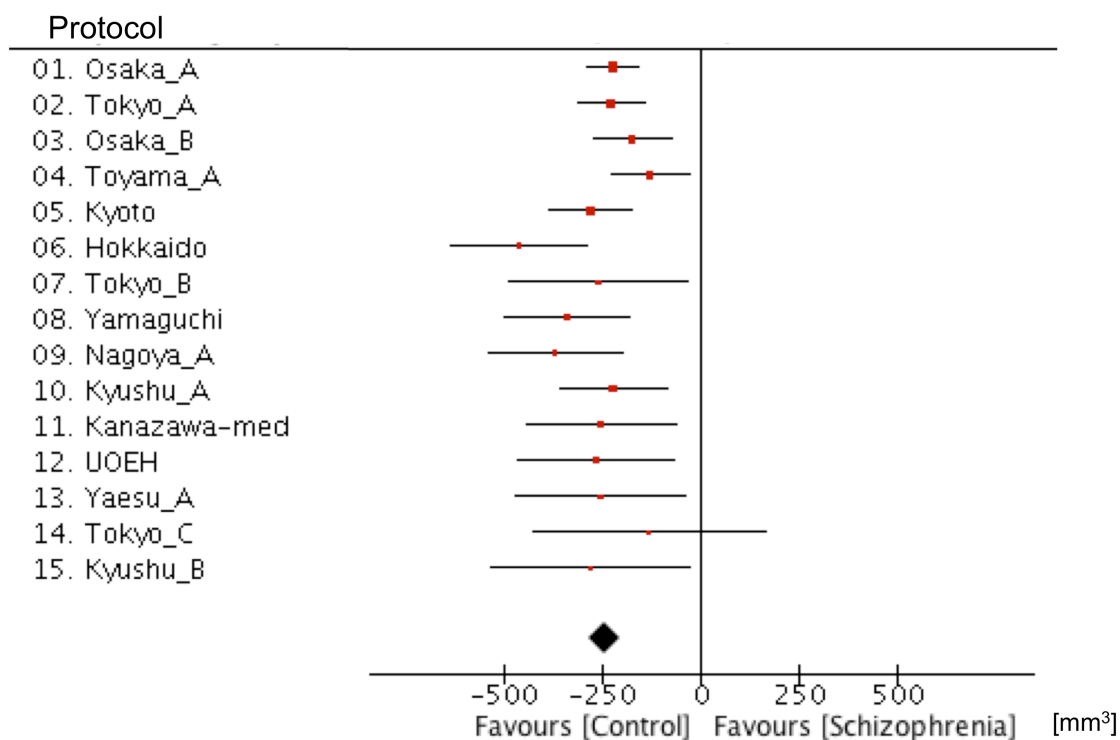


图5(c) 左扁桃体

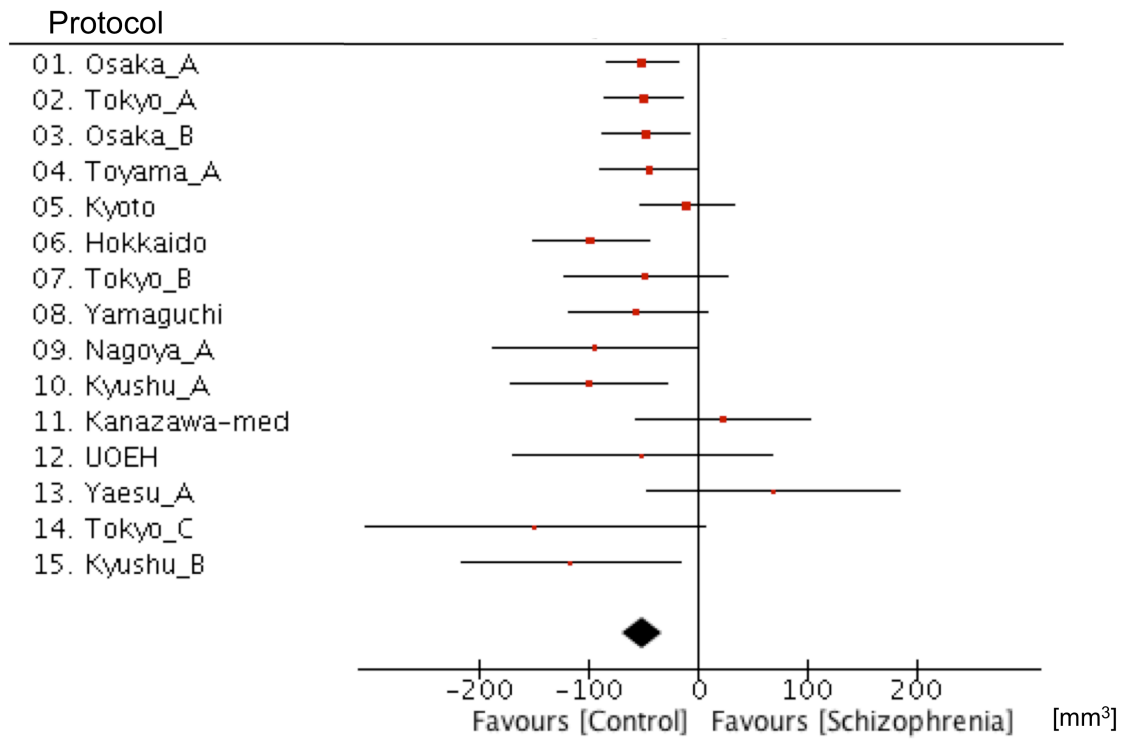


图5(d) 右扁桃体

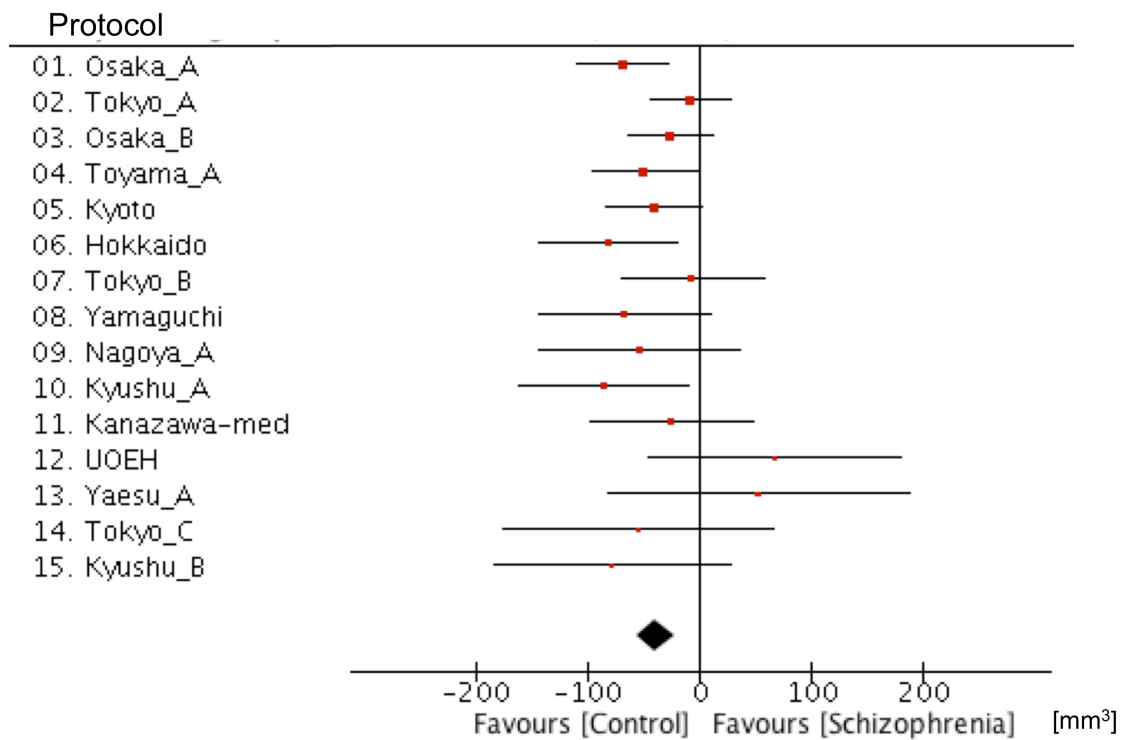


図5(e) 左視床

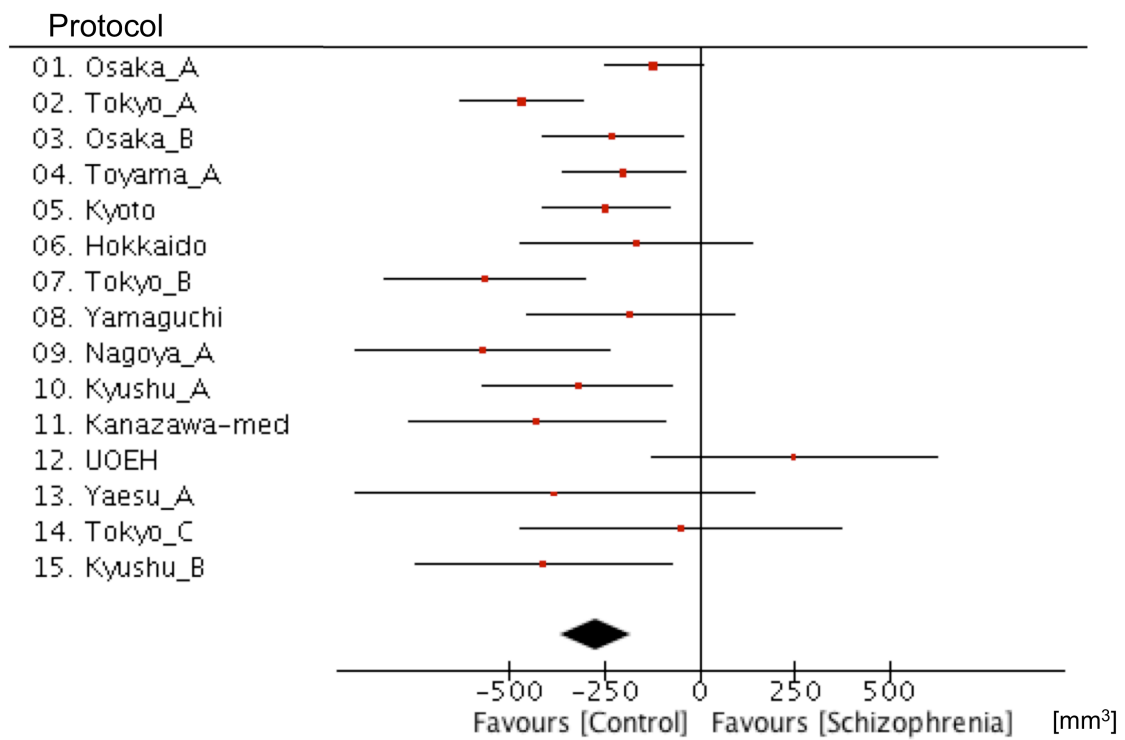


図5(f) 右視床

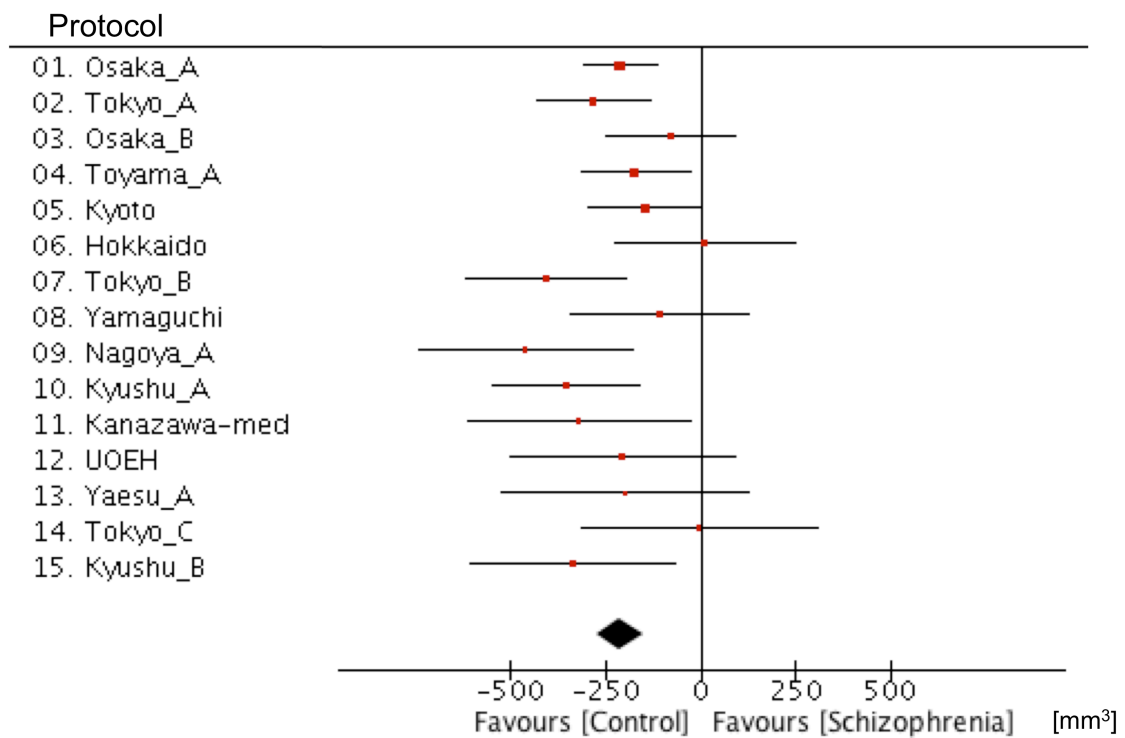


図5(g) 左側坐核

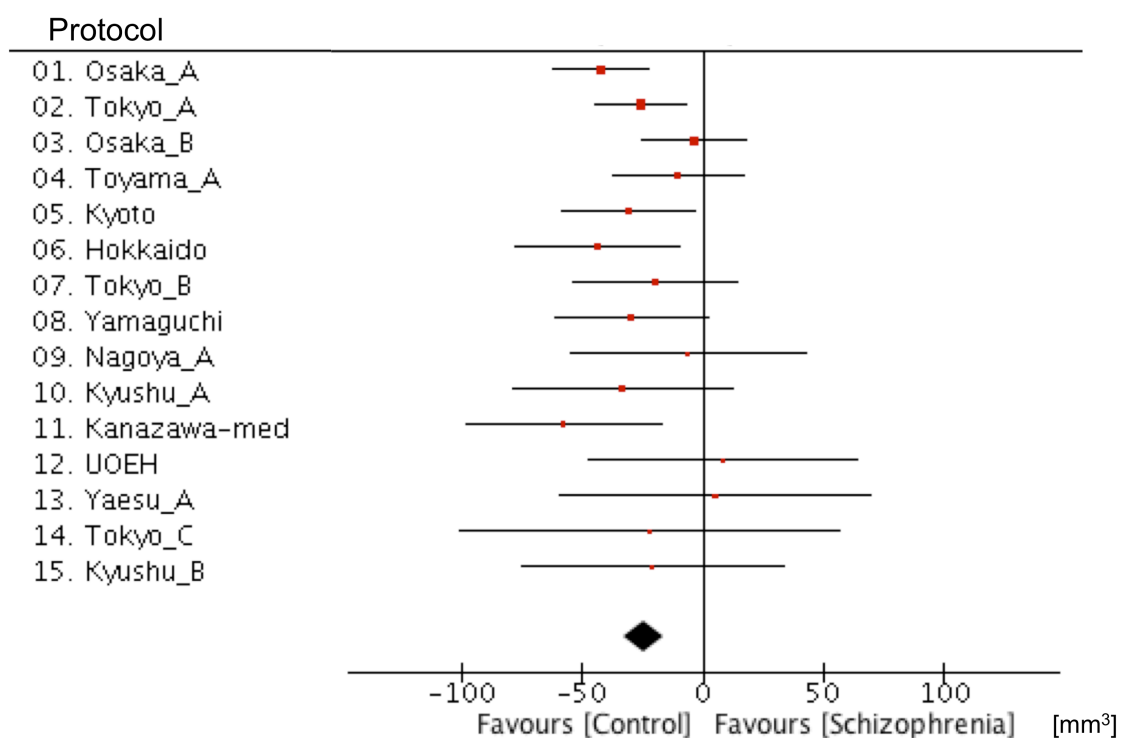


図5(h) 右側坐核

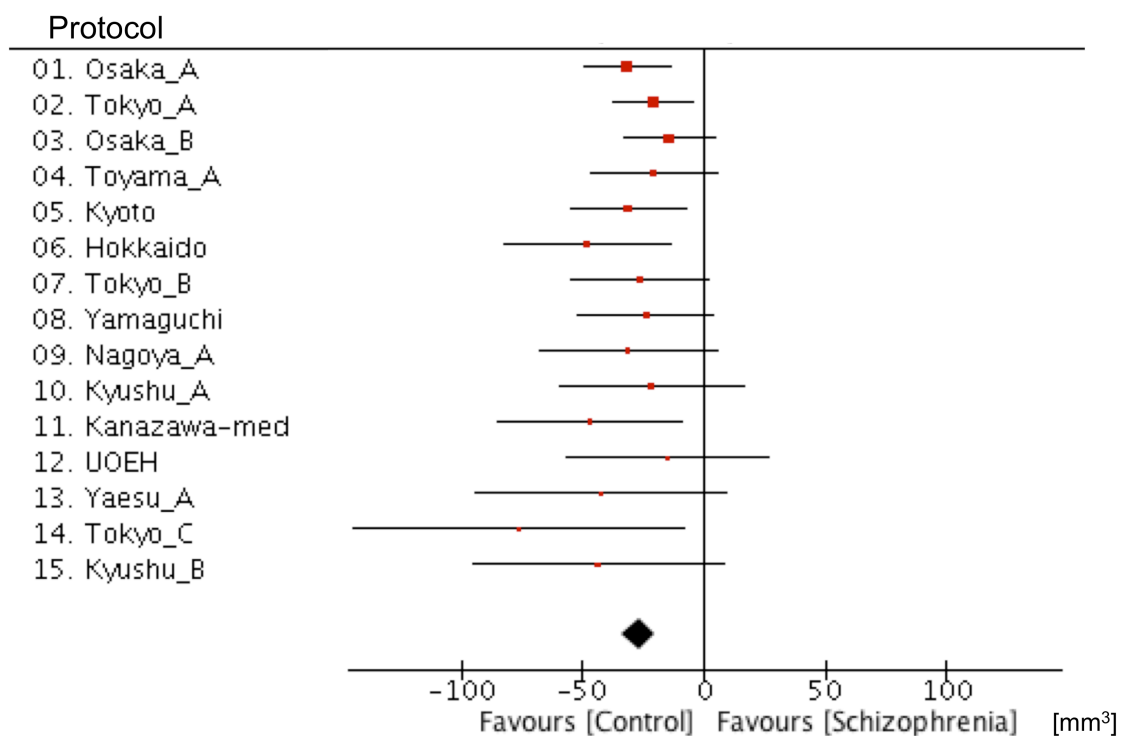


図5(i) 頭蓋内容積

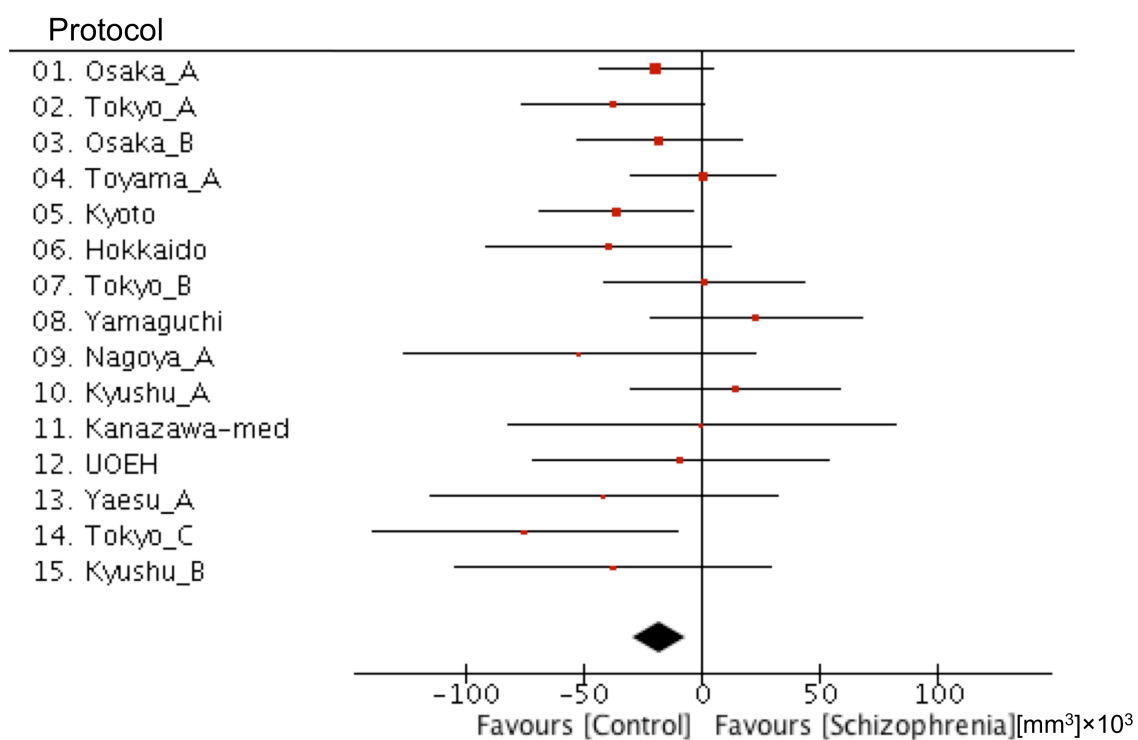


図5(j) 左尾状核

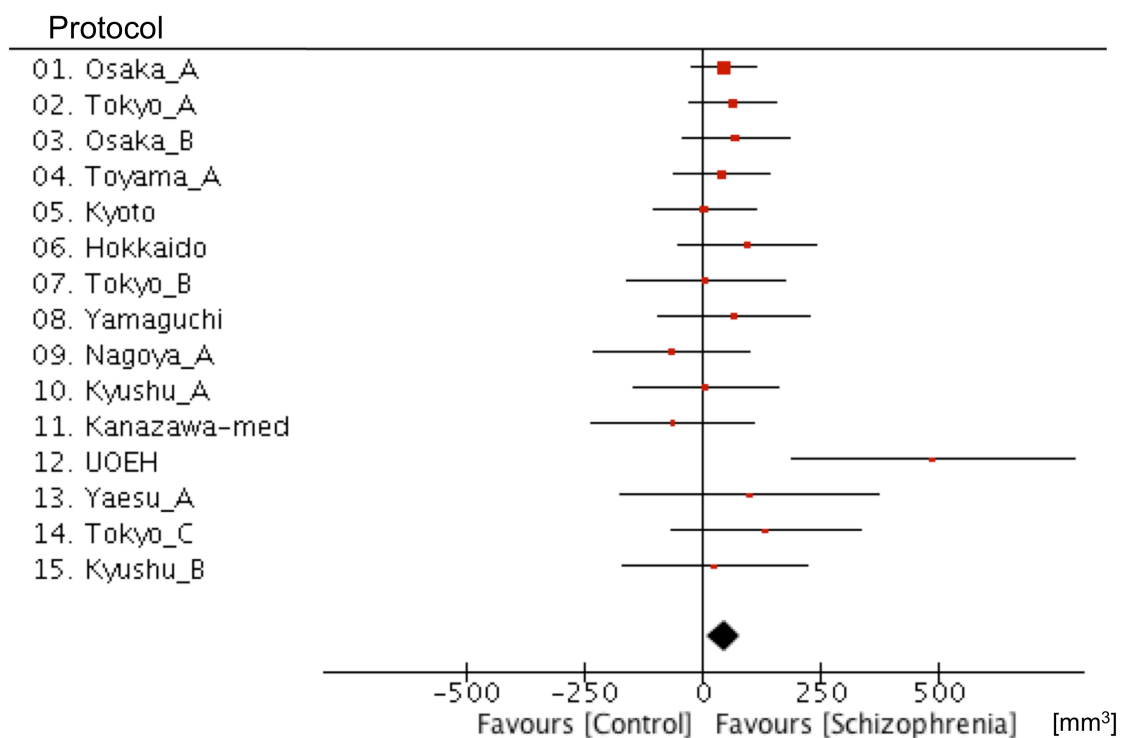


图5(k) 右尾状核

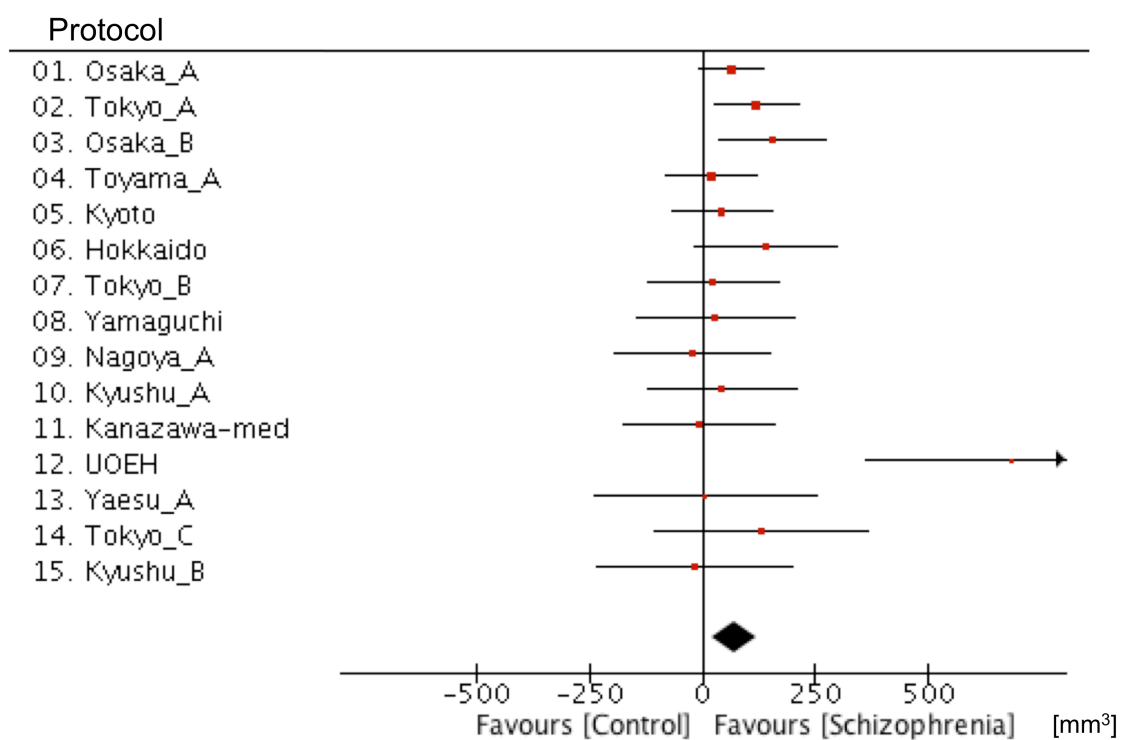


图5(l) 左被壳

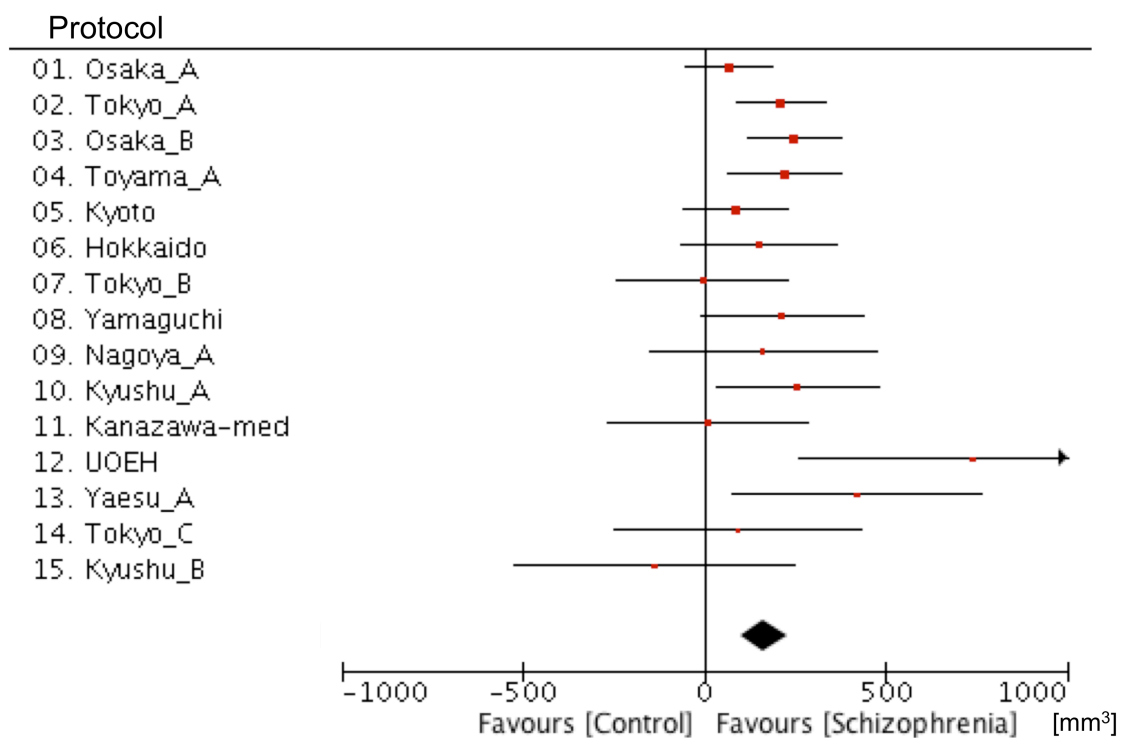


図5(m) 右被殻

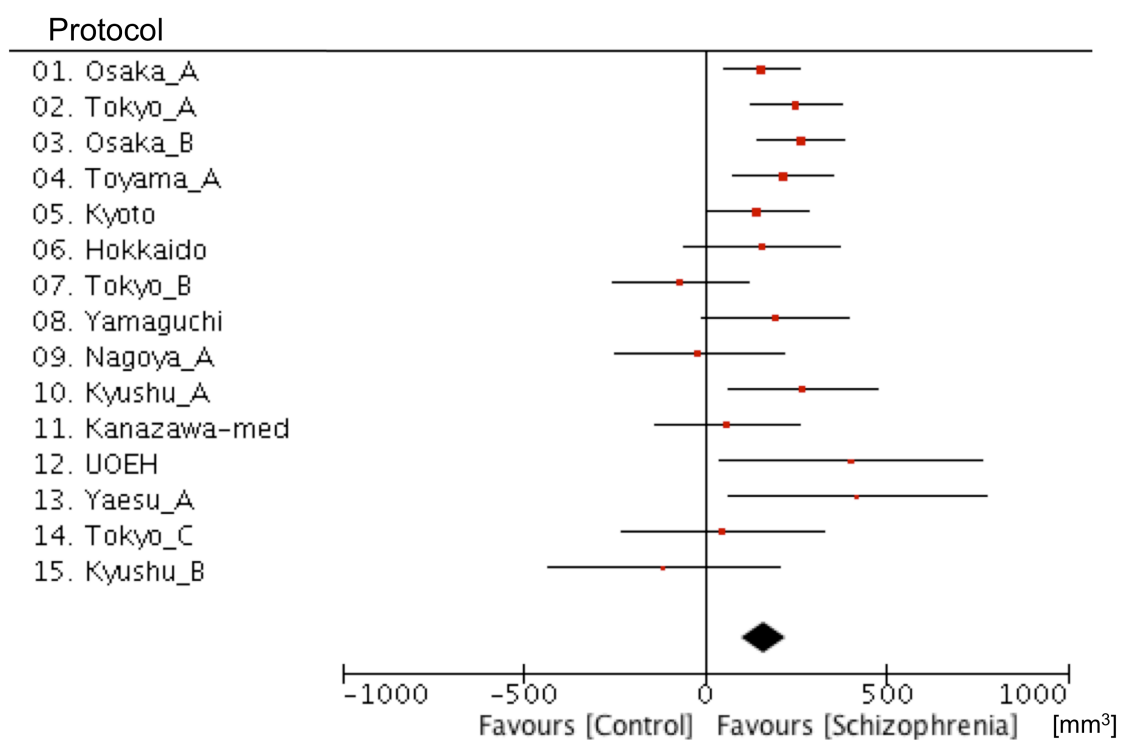


図5(n) 左淡蒼球

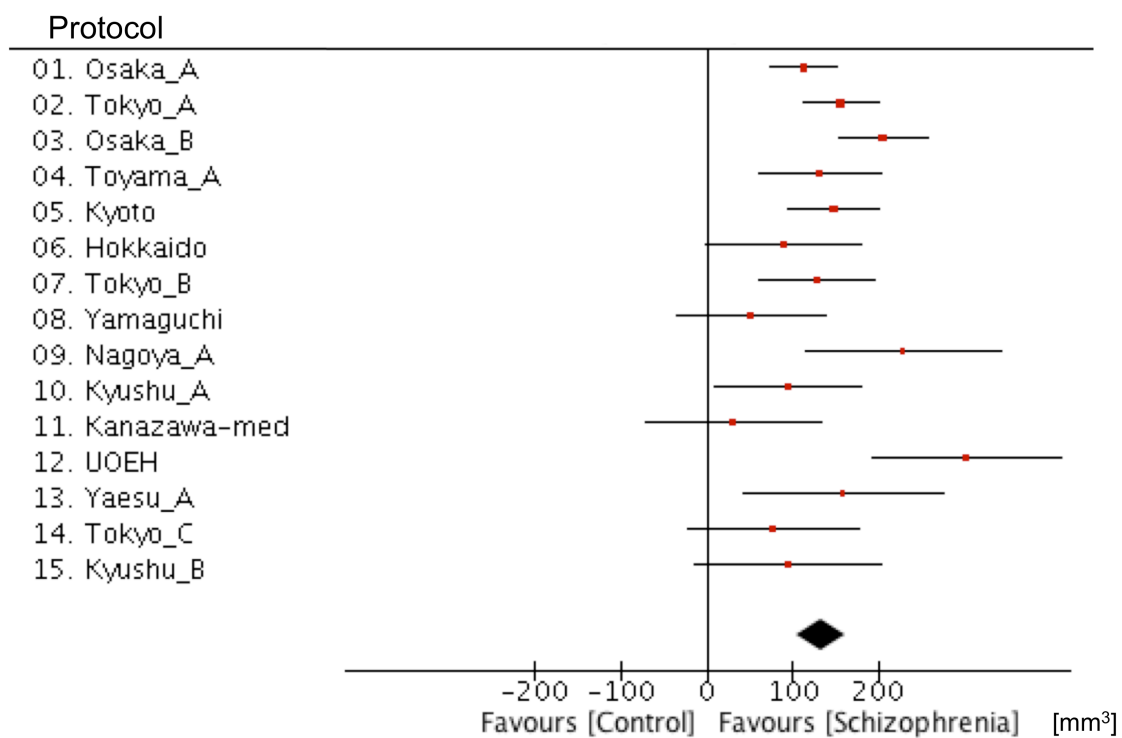


图5(o) 右淡蒼球

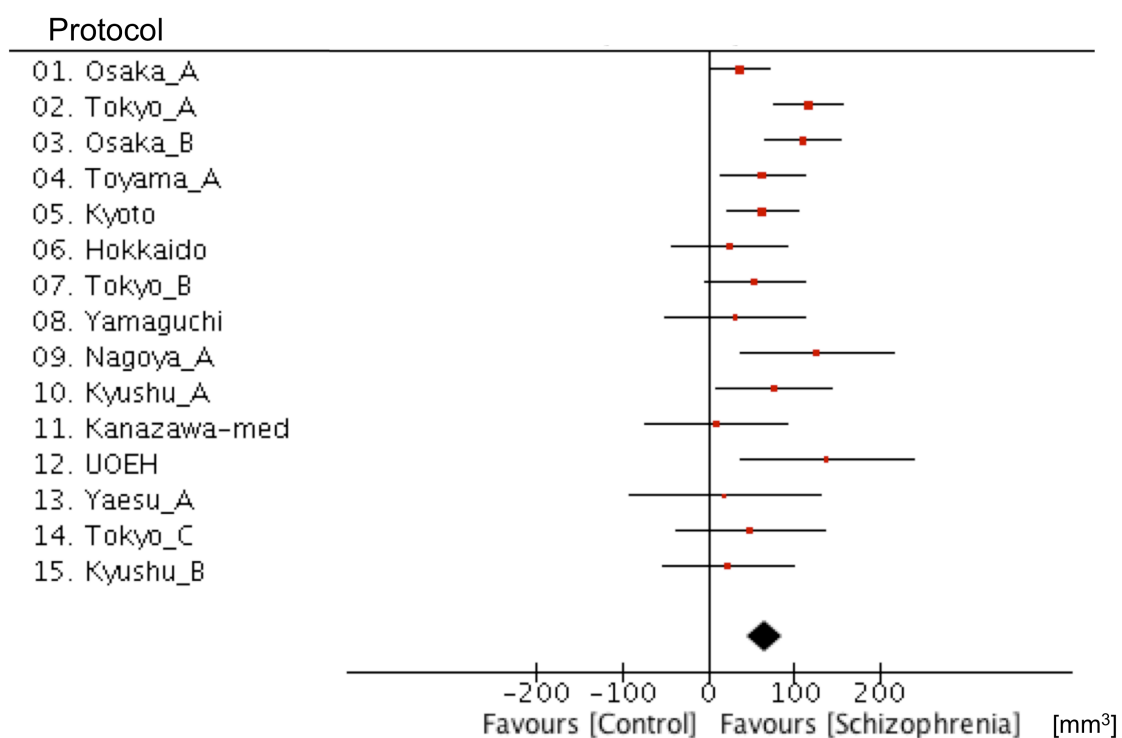


图5(p) 左側腦室

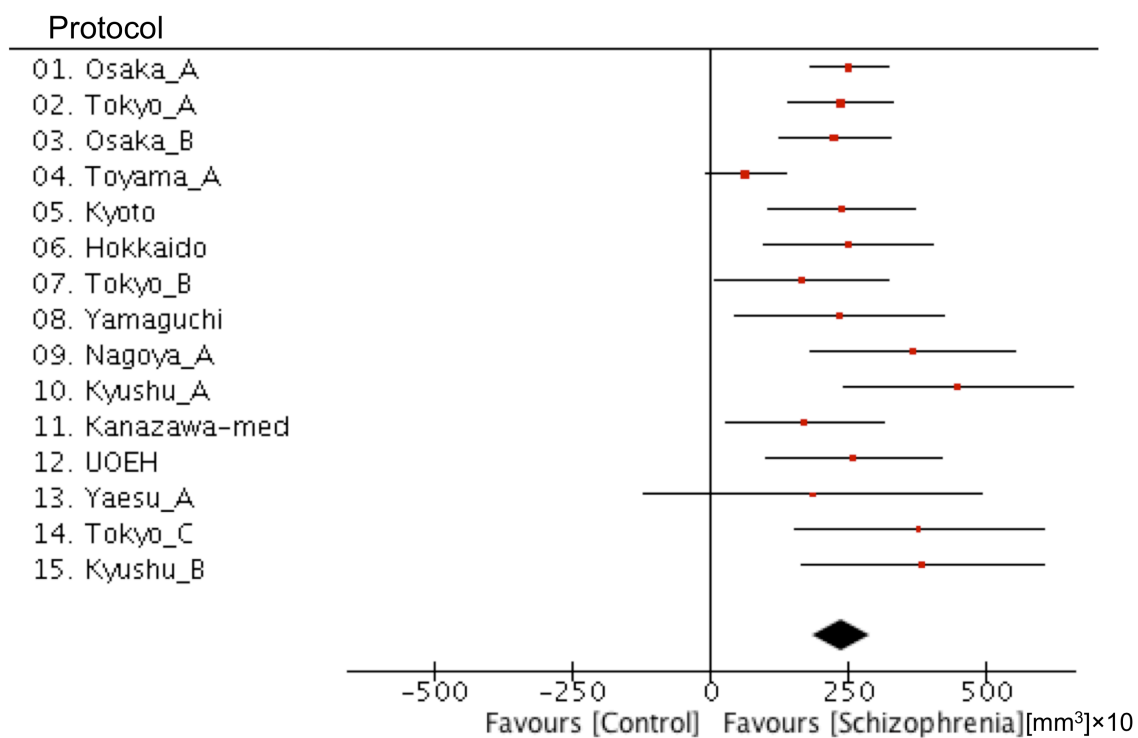


図5(q) 右側脳室

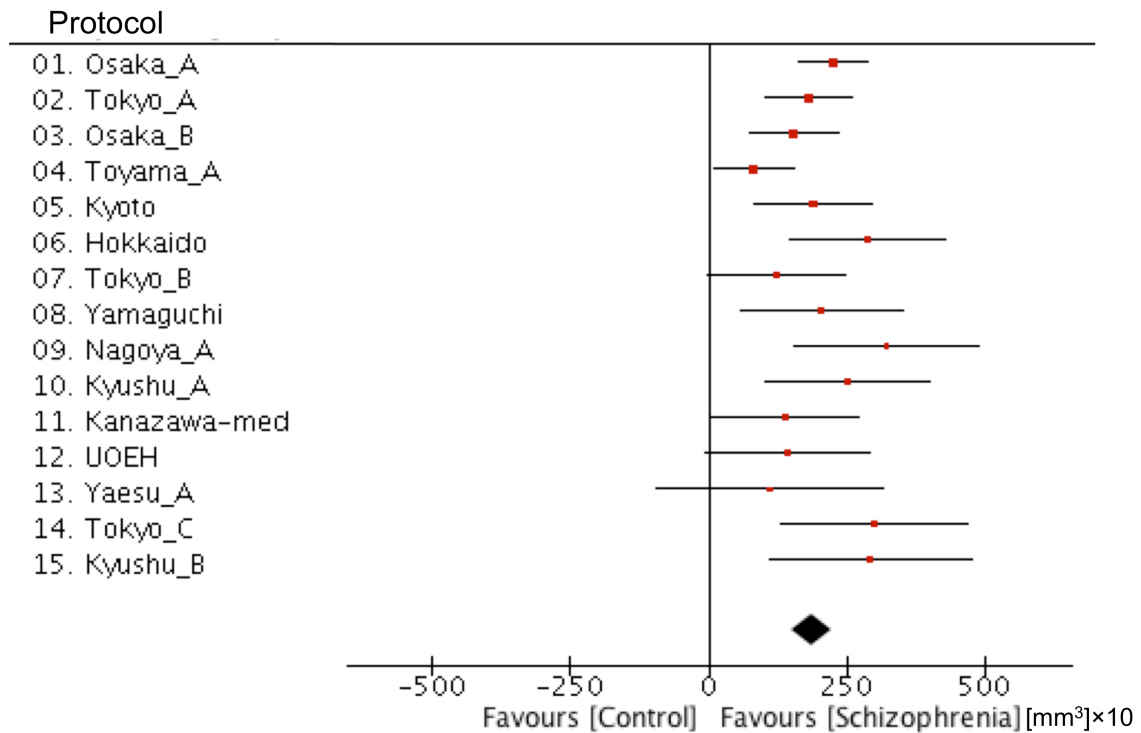


図 5 (a) - (q) 組み入れられた 15 全てのプロトコルにおける, 診断ダミー変数 (健常者 = 0, 統合失調症 = 1) の, 年齢・性別・頭蓋内容積で調整した各皮質下領域構造体積に対する回帰 β 係数, および年齢・性別で調整した頭蓋内容積に対する回帰 β 係数を評価した森林プロット. (a)左海馬 ($\beta = -249.3$, β の標準誤差 = 24.2, $Z = -10.3$, $p = 7.2 \times 10^{-25}$), (b)右海馬($\beta = -241.5$, β の標準誤差 = 20.4, $Z = -11.9$, $p = 2.0 \times 10^{-32}$), (c)左扁桃核($\beta = -50.8$, β の標準誤差 = 9.4, $Z = -5.4$, $p = 5.5 \times 10^{-8}$), (d)右扁桃核($\beta = -38.9$, β の標準誤差 = 8.6, $Z = -4.5$, $p = 5.6 \times 10^{-6}$), (e)左視床($\beta = -274.5$, β の標準誤差 = 47.6, $Z = -5.8$, $p = 8.2 \times 10^{-9}$), (f)右視床($\beta = -212.6$, β の標準誤差 = 31.3, $Z = -6.8$, $p = 1.1 \times 10^{-11}$), (g)左側坐核($\beta = -24.7$, β の標準誤差 = 4.3, $Z = -5.8$, $p = 8.2 \times 10^{-9}$), (h)右側坐核($\beta = -26.9$, β の標準誤差 = 3.6, $Z = -7.4$, $p = 1.0 \times 10^{-13}$), (i)頭蓋内容積($\beta = -17852.8$, β の標準誤差 = 5859.4, $Z = -3.0$, $p = 2.3 \times 10^{-3}$), (j)左尾状核($\beta = 45.3$, β の標準誤差 = 17.2, $Z = 2.6$, $p = 8.5 \times 10^{-3}$), (k)右尾状核($\beta = 71.5$, β の標準誤差 = 24.1, $Z = 3.0$, $p = 3.0 \times 10^{-3}$), (l)左被殻($\beta = 164.9$, β の標準誤差 = 32.8, $Z = 5.0$, $p = 4.8 \times 10^{-7}$), (m)右被殻($\beta = 162.1$, β の標準誤差 = 30.9, $Z = 5.2$, $p = 1.6 \times 10^{-7}$), (n)左淡蒼球($\beta = 134.4$, β の標準誤差 = 14.8, $Z = 9.1$, $p = 1.3 \times 10^{-19}$), (o)右淡蒼球($\beta = 65.7$, β の標準誤差 = 10.3, $Z = 6.4$, $p = 1.6 \times 10^{-10}$), (p)左側脳室($\beta = 2370.7$, β の標準誤差 = 270.8, $Z = 8.8$, $p = 2.1 \times 10^{-18}$), (q)右側脳室($\beta = 1875.0$, β の標準誤差 = 185.3, $Z = 10.1$, $p = 4.6 \times 10^{-24}$).

3.2 大脳皮質下領域構造体積の側性

プロトコルおよび診断グループごとの領域体積の LI の平均と標準偏差を、表 8 に示す.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
			Osaka_A	Tokyo_A	Osaka_B	Toyama_A	Kyoto	Hokkaido	Tokyo_B	Yamaguchi	Nagoya_A	Kyushu_A	Kanazawa-med	UOEH	Yaesu_A	Tokyo_C	Kyushu_B
thal	HC	Mean	0.056	0.031	0.048	0.035	0.039	0.052	0.064	0.041	0.050	0.053	0.048	0.044	0.065	0.066	0.058
		SD	0.036	0.029	0.037	0.045	0.025	0.040	0.034	0.041	0.052	0.033	0.043	0.031	0.038	0.032	0.030
	SZ	Mean	0.063	0.022	0.041	0.034	0.033	0.043	0.058	0.036	0.049	0.055	0.042	0.079	0.059	0.063	0.055
		SD	0.042	0.029	0.040	0.045	0.031	0.029	0.033	0.037	0.034	0.025	0.039	0.030	0.022	0.040	0.028
LatVent	HC	Mean	0.081	0.084	0.067	0.037	0.068	0.078	0.066	0.092	0.084	0.095	0.048	0.055	0.082	0.088	0.059
		SD	0.128	0.133	0.123	0.156	0.113	0.100	0.144	0.094	0.098	0.111	0.109	0.099	0.127	0.136	0.090
	SZ	Mean	0.082	0.079	0.090	0.014	0.079	0.040	0.078	0.066	0.085	0.114	0.049	0.098	0.078	0.087	0.091
		SD	0.104	0.115	0.116	0.142	0.120	0.114	0.101	0.096	0.120	0.107	0.119	0.119	0.133	0.105	0.092
caud	HC	Mean	-0.001	0.047	0.064	-0.015	0.031	0.045	0.064	0.023	-0.012	0.000	0.015	0.081	-0.002	0.075	-0.007
		SD	0.030	0.041	0.042	0.043	0.031	0.035	0.043	0.030	0.026	0.033	0.024	0.048	0.021	0.053	0.030
	SZ	Mean	-0.004	0.039	0.051	-0.013	0.027	0.041	0.061	0.028	-0.016	-0.008	0.009	0.031	0.012	0.079	0.001
		SD	0.028	0.036	0.036	0.024	0.028	0.035	0.044	0.040	0.028	0.021	0.026	0.038	0.014	0.047	0.021
put	HC	Mean	0.013	0.012	0.013	0.014	0.017	0.025	0.017	0.033	0.018	0.020	0.019	0.041	0.033	0.023	0.014
		SD	0.041	0.029	0.035	0.034	0.031	0.034	0.044	0.038	0.039	0.030	0.036	0.036	0.033	0.040	0.035
	SZ	Mean	0.004	0.008	0.012	0.014	0.011	0.021	0.025	0.034	0.032	0.021	0.017	0.050	0.029	0.030	0.010
		SD	0.046	0.024	0.029	0.030	0.029	0.033	0.039	0.036	0.035	0.026	0.034	0.062	0.020	0.035	0.031
pal	HC	Mean	-0.015	0.070	-0.010	-0.007	0.037	-0.026	-0.019	-0.011	-0.015	0.016	-0.046	0.004	-0.013	0.016	-0.004
	SD	0.060	0.060	0.074	0.078	0.048	0.061	0.061	0.083	0.087	0.045	0.068	0.062	0.045	0.044	0.054	

accumb	SZ	Mean	0.009	0.075	0.020	0.014	0.060	0.009	0.012	-0.007	-0.007	0.023	-0.035	0.057	0.041	0.019	0.027
		SD	0.062	0.048	0.068	0.080	0.054	0.056	0.055	0.092	0.111	0.051	0.053	0.040	0.067	0.063	0.057
	HC	Mean	0.036	0.033	-0.027	-0.019	-0.095	0.026	0.026	0.060	0.053	-0.022	-0.058	-0.086	-0.011	-0.020	-0.021
		SD	0.071	0.080	0.092	0.096	0.083	0.095	0.086	0.086	0.074	0.077	0.070	0.138	0.064	0.121	0.089
amyg	SZ	Mean	0.035	0.030	-0.018	-0.010	-0.100	0.023	0.038	0.052	0.088	-0.036	-0.085	-0.027	0.012	0.010	-0.010
		SD	0.075	0.078	0.095	0.099	0.100	0.079	0.089	0.092	0.085	0.074	0.106	0.087	0.090	0.122	0.071
	HC	Mean	-0.043	0.018	0.011	-0.017	-0.013	0.003	-0.018	-0.009	-0.014	-0.061	-0.021	0.041	-0.054	-0.008	-0.049
		SD	0.063	0.046	0.049	0.077	0.040	0.043	0.083	0.065	0.054	0.042	0.056	0.079	0.036	0.094	0.038
hippo	SZ	Mean	-0.038	0.004	0.003	-0.014	-0.006	-0.006	-0.038	-0.006	-0.025	-0.069	0.000	-0.017	-0.045	-0.049	-0.066
		SD	0.058	0.044	0.047	0.062	0.049	0.041	0.075	0.069	0.058	0.078	0.057	0.052	0.036	0.160	0.052
	HC	Mean	-0.007	-0.014	-0.020	0.000	-0.021	-0.024	0.001	-0.016	-0.025	-0.023	-0.021	-0.024	-0.027	-0.020	-0.016
		SD	0.032	0.037	0.027	0.056	0.027	0.032	0.087	0.041	0.033	0.032	0.032	0.041	0.029	0.091	0.021
SZ	Mean	-0.012	-0.009	-0.023	0.002	-0.016	-0.021	0.007	-0.016	-0.023	-0.045	-0.009	-0.021	-0.026	-0.043	-0.028	
	SD	0.038	0.030	0.033	0.039	0.033	0.029	0.080	0.048	0.037	0.041	0.043	0.056	0.020	0.093	0.044	

表 8 組み入れられた各プロトコルにおける，大脳皮質下構造領域体積の側性指標（Laterality index, LI）の平均値および標準偏差。側性指標は，（左-右）／（左+右）の比で定義された。LI は，-1 から 1 までの値を取りうる。正の LI 値は，左優位非対称性を示す。略語：thal, 視床；LatVent, 側脳室；caud, 尾状核；put, 被殻；pal, 淡蒼球；accumb, 側坐核；amyg, 扁桃体；hippo, 海馬；HC, 健常者；SZ, 統合失調症；Mean, 平均値；SD, 標準偏差。

診断グループごとに LI のメタ解析を施行した (表 9 および図 6). 健常者と統合失調症患者の LI は, 視床($d = 1.32, d = 1.26$), 側脳室($d = 0.59, d = 0.62$), 尾状核 ($d = 0.57, d = 0.53$), 被殻 ($d = 0.55, d = 0.52$)において有意に正の値を, 海馬($d = -0.42, d = -0.41$), 扁桃核 ($d = -0.25, d = -0.36$)において有意に負の値を示した.

これらの領域における両群の LI は, 健常者の扁桃核の LI を除いて, ボンフェローニ補正の閾値 $p < 6.3 \times 10^{-3}$ ($0.05/8$)をクリアした. 両群の側坐核の LI は, ゼロとの差は有意でなかった ($d = -0.08, d = 0.00$). 淡蒼球の LI は, 健常者ではゼロとの有意差を認めなかったが ($d = -0.02, p = 0.90$), 統合失調症では有意傾向にて正の値を示した($d = 0.31, p = 1.0 \times 10^{-2}$). プロトコルごとの健常者と統合失調症患者における LI を, それぞれ図 7 (a)-(h)および図 8 (a)-(h)に示した.

(a)							
	平均	標準誤差	Cohen's <i>d</i>	95%信頼区間	Z スコア	<i>p</i> 値	<i>I</i> ²
thal	0.050	0.003	1.32	(1.16 - 1.48)	16.0	6.4×10^{-58}	92
LatVent	0.074	0.004	0.59	(0.53 - 0.65)	18.0	3.2×10^{-72}	42
caud	0.027	0.007	0.57	(0.26 - 0.88)	3.6	3.4×10^{-4}	99
put	0.020	0.002	0.55	(0.44 - 0.66)	9.8	1.4×10^{-22}	80
pal	-0.001	0.009	-0.02	(-0.25 - 0.22)	-0.1	0.90	97
accumb	-0.008	0.012	-0.08	(-0.33 - 0.17)	-0.6	0.52	97
amyg	-0.016	0.008	-0.25	(-0.48 - -0.01)	-2.0	4.1×10^{-2}	97
hippo	-0.018	0.002	-0.42	(-0.52 - -0.32)	-8.3	1.2×10^{-16}	81
(b)							
	平均	標準誤差	Cohen's <i>d</i>	95%信頼区間	Z スコア	<i>p</i> 値	<i>I</i> ²
thal	0.048	0.004	1.26	(1.06 - 1.46)	12.5	7.7×10^{-36}	91
LatVent	0.073	0.007	0.62	(0.50 - 0.73)	10.3	7.5×10^{-25}	67
caud	0.022	0.007	0.53	(0.22 - 0.84)	3.3	9.2×10^{-4}	98
put	0.018	0.002	0.52	(0.39 - 0.65)	7.7	1.4×10^{-14}	77
pal	0.022	0.008	0.31	(0.07 - 0.54)	2.6	1.0×10^{-2}	94
accumb	0.000	0.012	0.00	(-0.24 - 0.24)	0.0	0.98	94
amyg	-0.022	0.005	-0.36	(-0.54 - -0.18)	-4.0	6.5×10^{-5}	88
hippo	-0.017	0.003	-0.41	(-0.55 - -0.27)	-5.9	4.3×10^{-9}	79

表 9 (a)健常者および(b)統合失調症患者における，側性指標 (Laterality index, LI) のメタ解析結果. 各プロトコルにおける LI の平均値と標準誤差がメタ解析に投入され，全体の平均値と標準誤差が得られた. 正の値の平均/Cohen's *d*/Z スコアは，左優位非対称性を示す. 略語: thal, 視床; LatVent, 側脳室; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; accumb, 側坐核; amyg, 扁桃体; hippo, 海馬.

図6

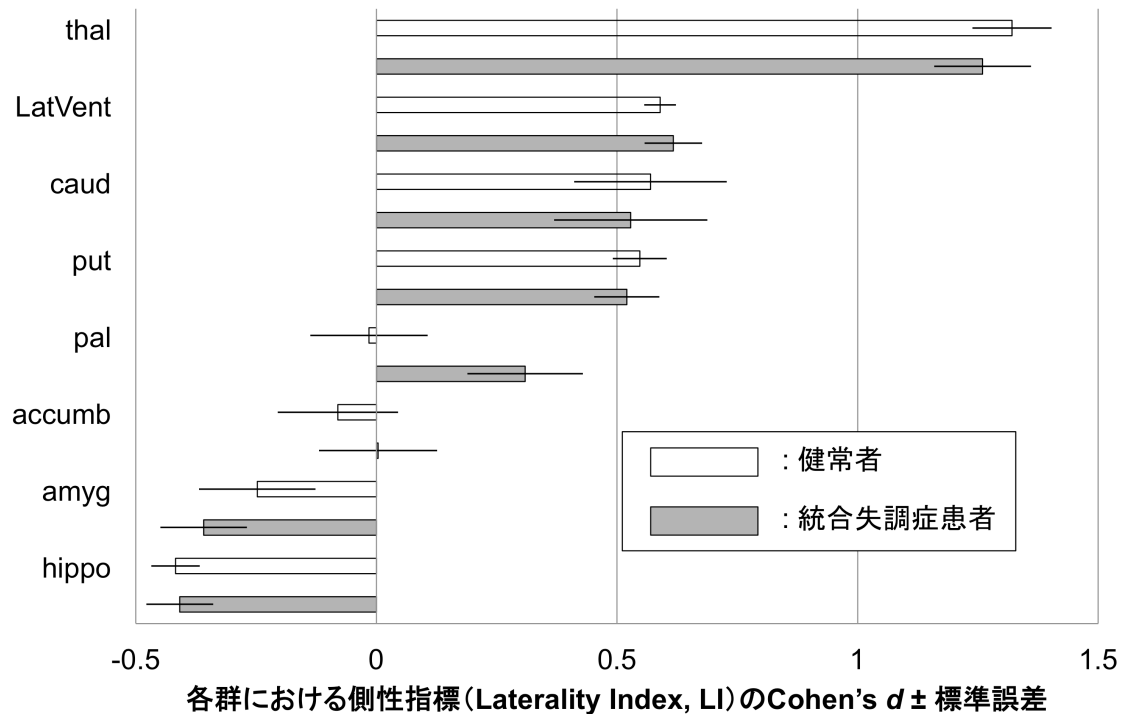


図 6 健常者（白色）および統合失調症患者（灰色）における，大脳皮質下領域構造体積の側性指標（Laterality Index, LI）の，メタ解析により得られる群内の全体の効果量（Cohen's d ） \pm 標準誤差. LIは，（左-右）／（左+右）の比で定義された. 各群において，LIの平均値とその標準誤差をメタ解析に投入し，全体の平均を計算した. 対応する森林プロットを，図 7 (a) - (q)と図 8 (a) - (q)に示した. LIの全体の効果量は，LIの全体の平均値を全体の標準偏差で除した比率として，計算した. 正の値の効果量は，左優位の非対称性を意味する. 略語: thal, 視床; LatVent, 側脳室; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; accumb, 側坐核; amyg, 扁桃体, hippo, 海馬.

図7(a) 視床

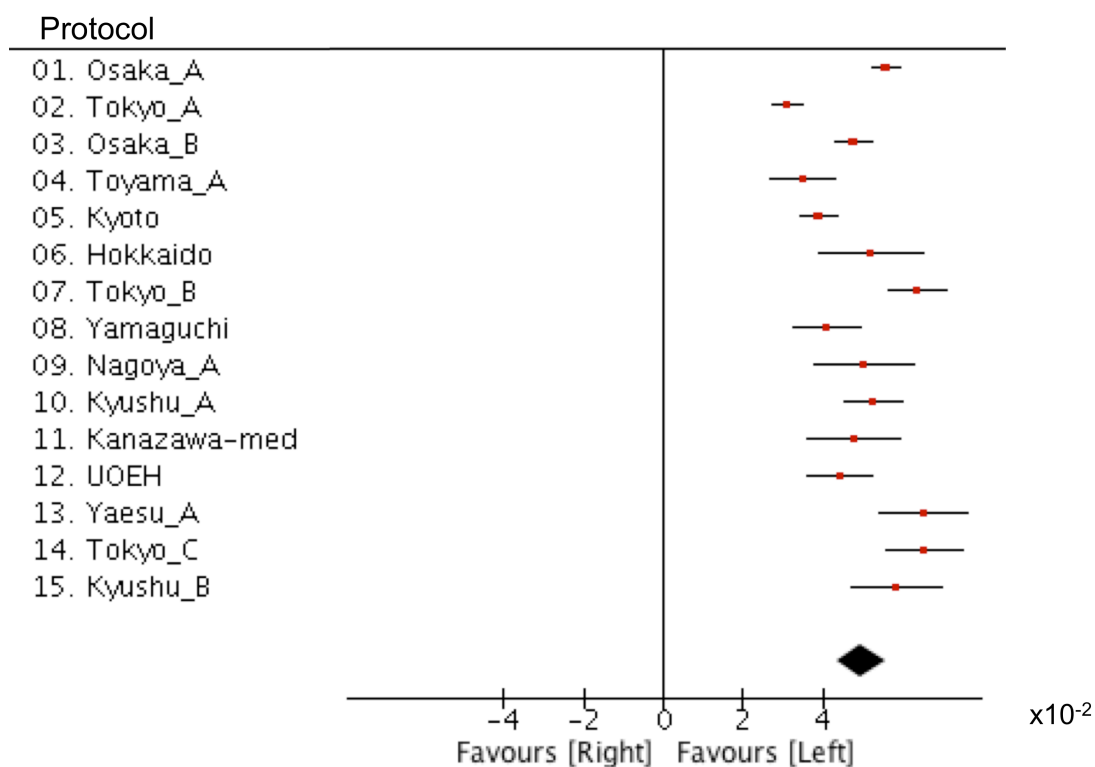


図7(b) 側脳室

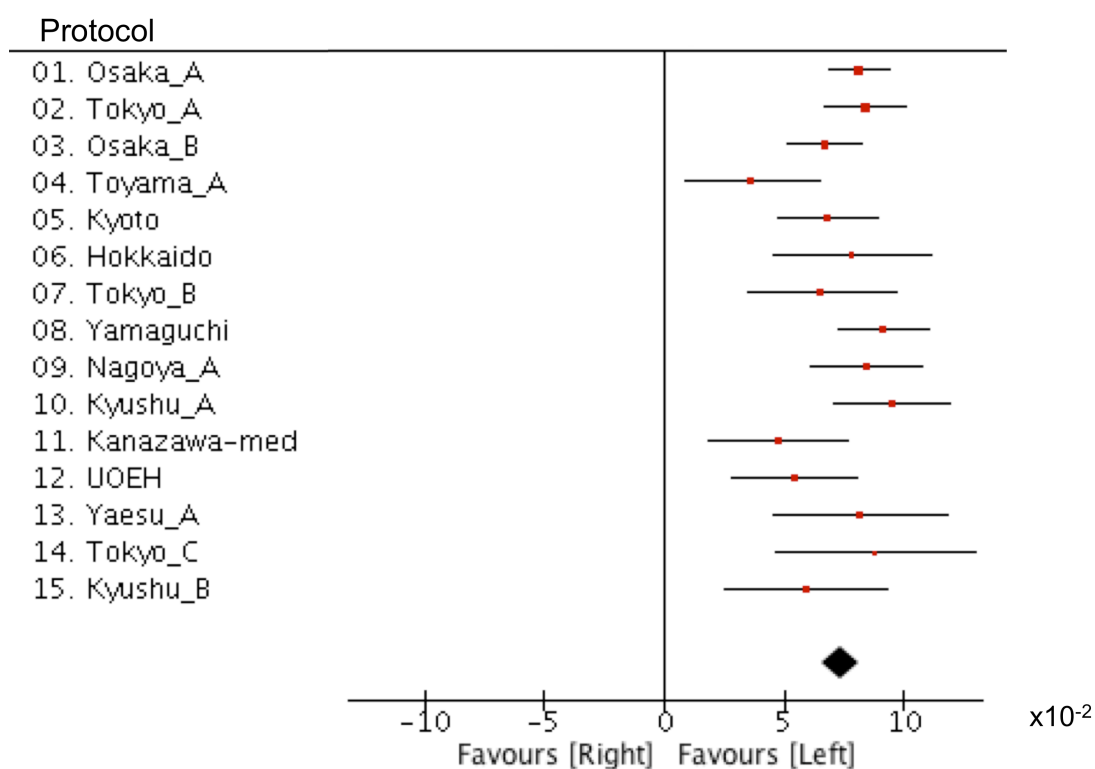


图7(c) 尾状核

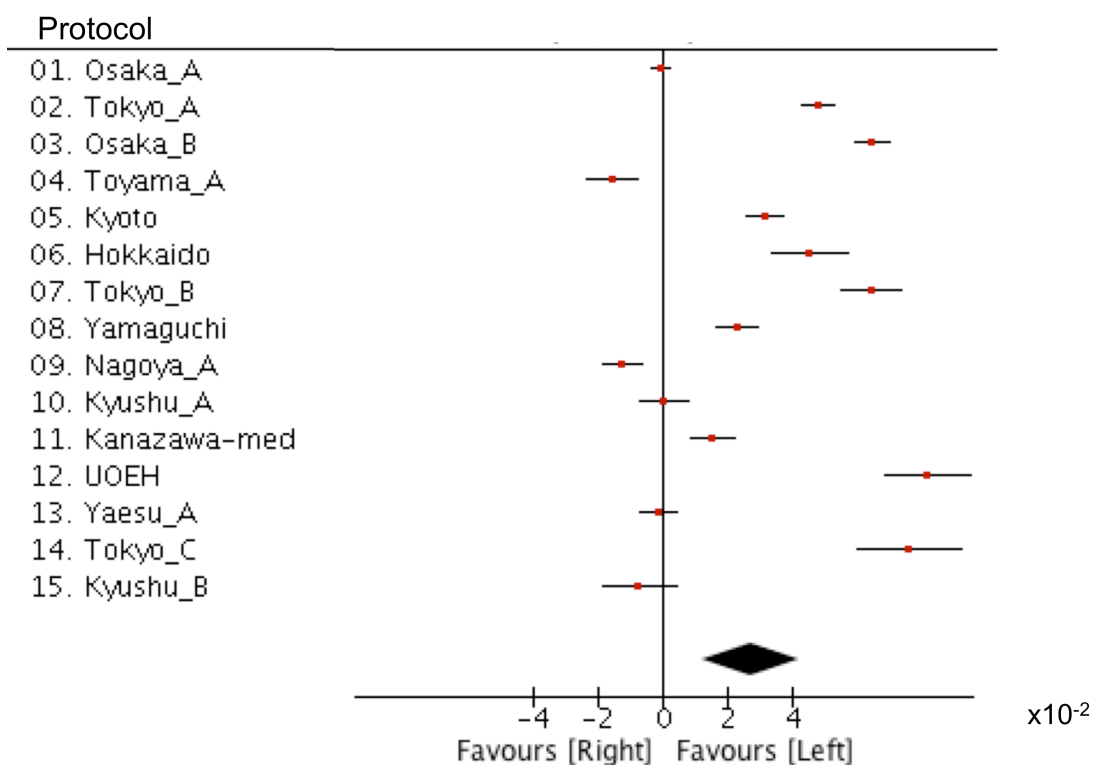


图7(d) 被殻

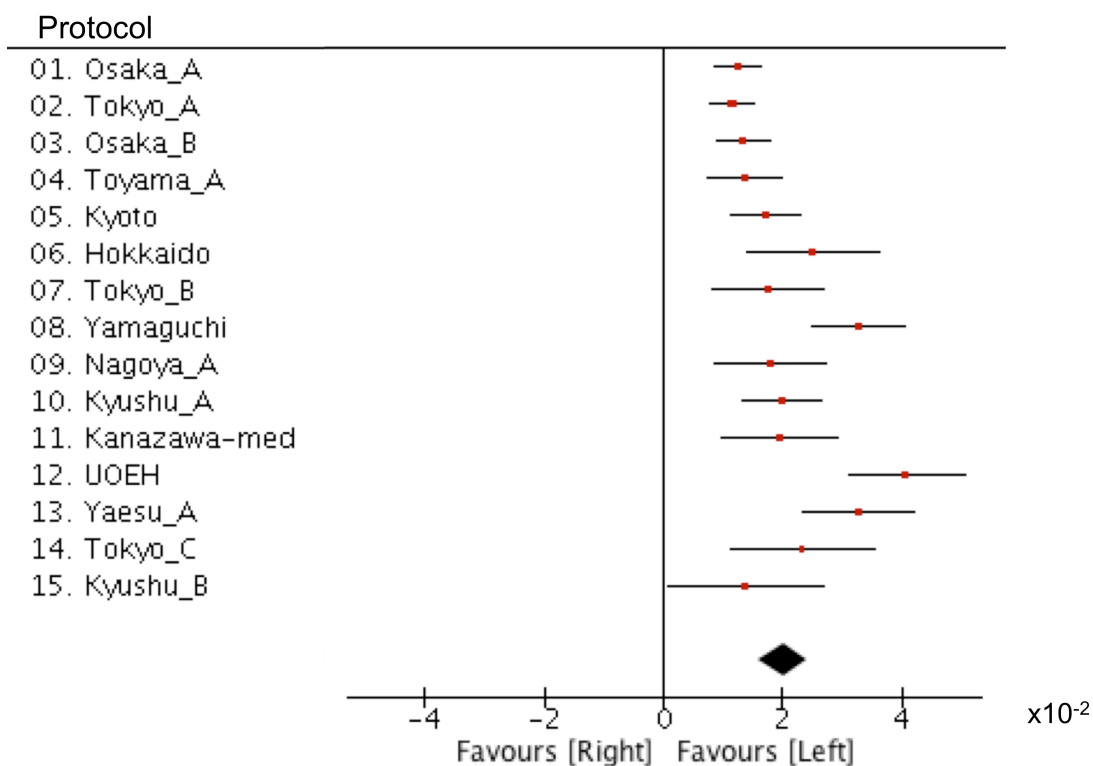


図7(e) 淡蒼球

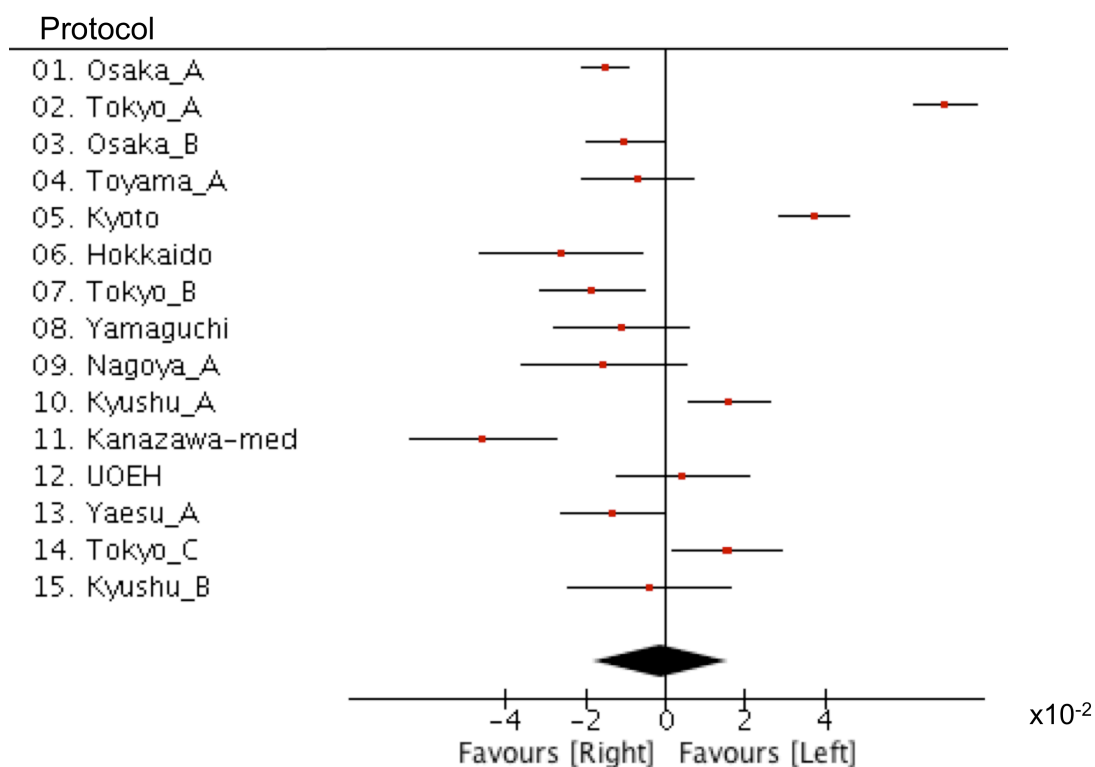


図7(f) 側坐核

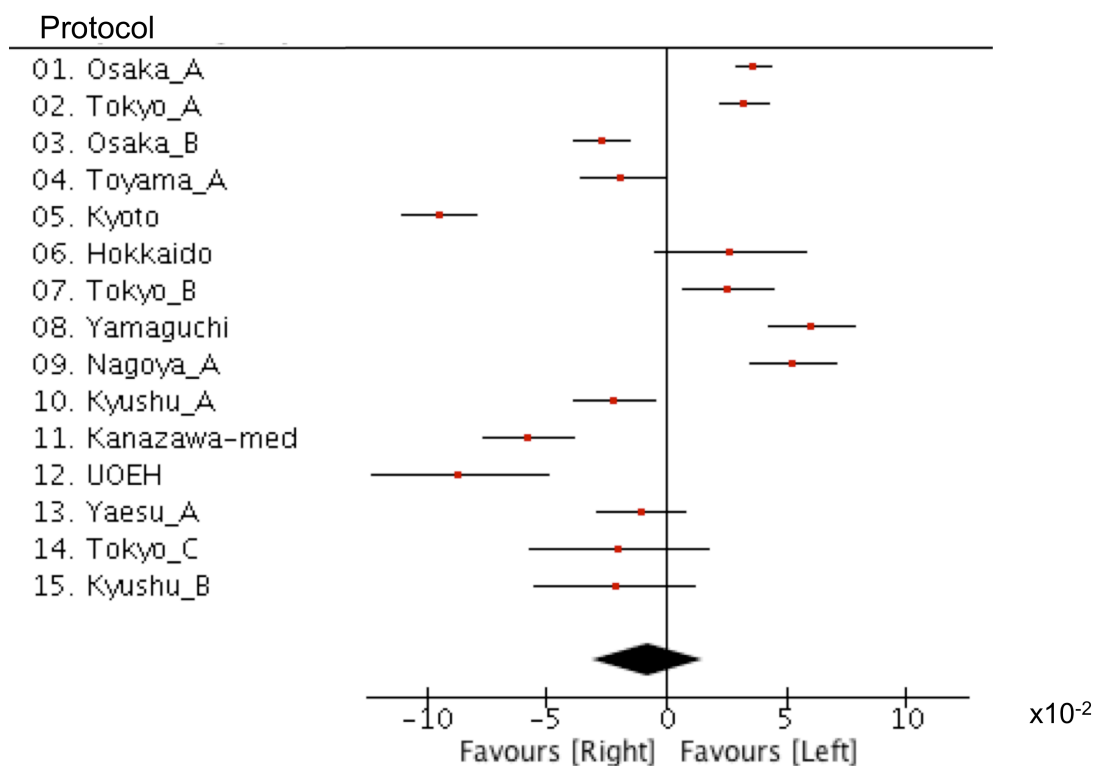


图7(g) 扁桃体

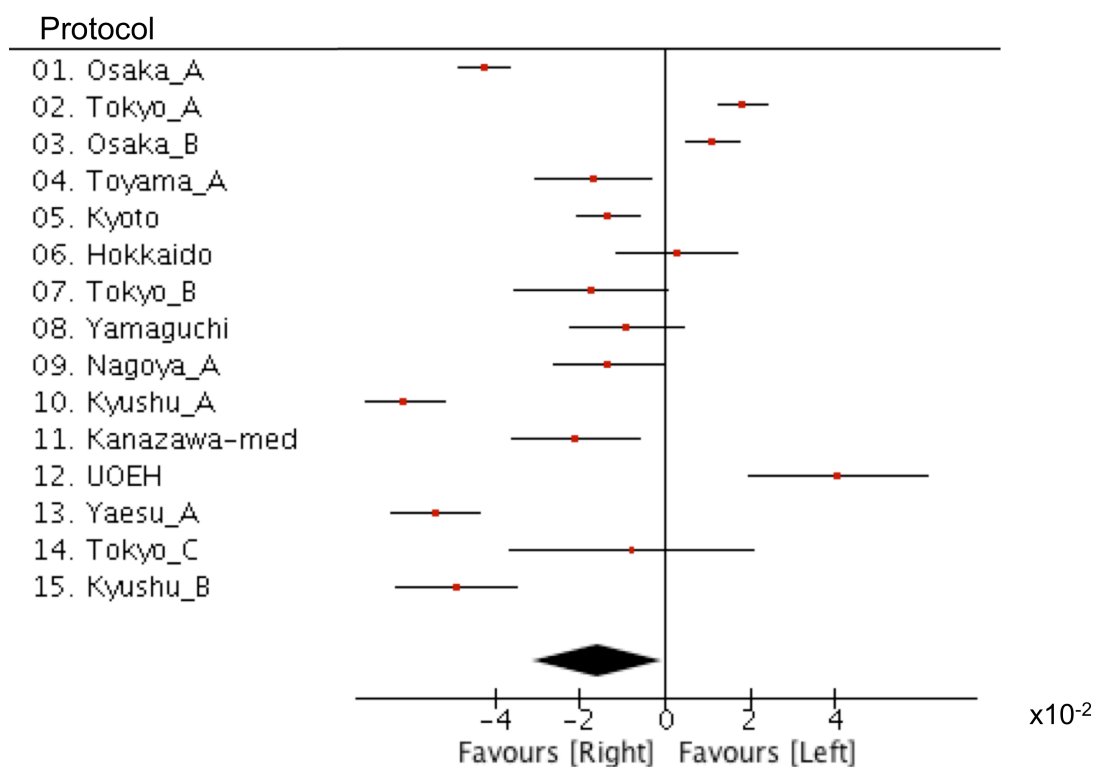


图7(h) 海馬

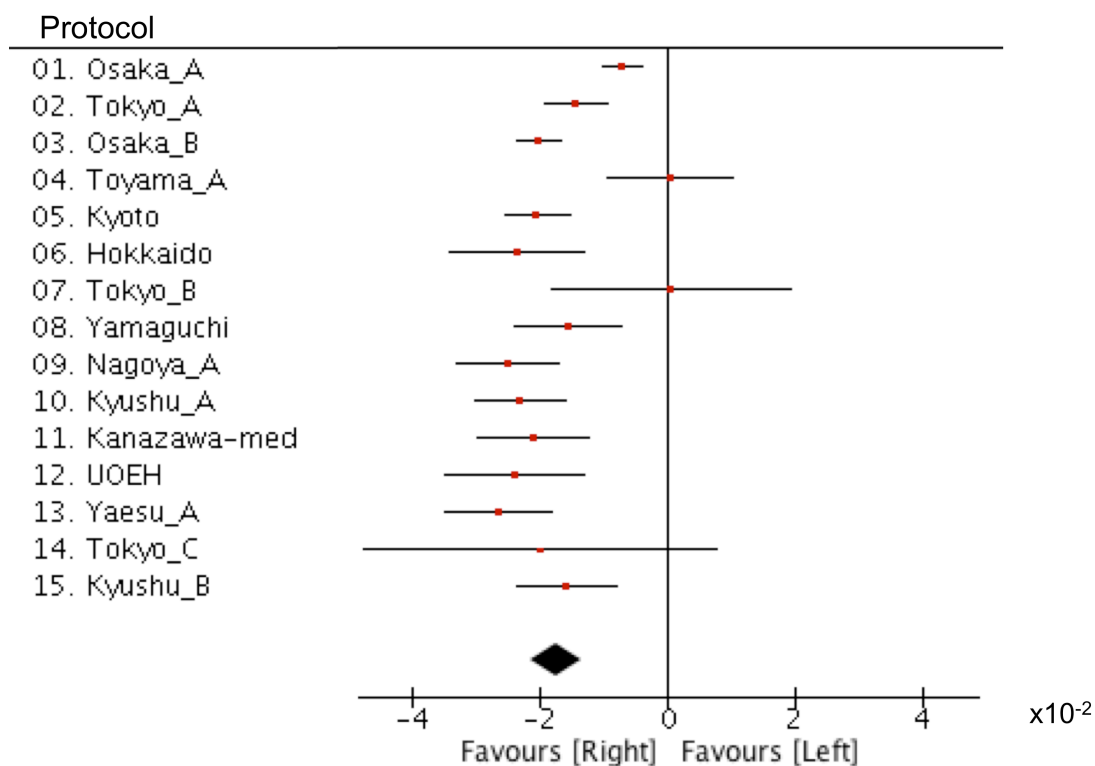


図 7 (a) - (h) 健常者における, 組み入れられた 15 全てのプロトコルの, 側性指標 (Laterality Index, LI) の森林プロット. 側性指標は, (左-右) / (左+右) の比で定義された. (a)視床 (平均 = 0.050, 標準誤差 = 0.003, $Z = 16.0$, $p = 6.4 \times 10^{-58}$), (b)側脳室 (平均 = 0.074, 標準誤差 = 0.004, $Z = 18.0$, $p = 3.2 \times 10^{-72}$), (c)尾状核 (平均 = 0.027, 標準誤差 = 0.007, $Z = 3.6$, $p = 3.4 \times 10^{-4}$), (d)被殻 (平均 = 0.020, 標準誤差 = 0.002, $Z = 9.8$, $p = 1.4 \times 10^{-22}$), (e)淡蒼球 (平均 = -0.001, 標準誤差 = 0.009, $Z = -0.1$, $p = 0.90$), (f)側坐核 (平均 = -0.008, 標準誤差 = 0.012, $Z = -0.6$, $p = 0.52$), (g)扁桃核 (平均 = -0.016, 標準誤差 = 0.008, $Z = -2.0$, $p = 4.1 \times 10^{-2}$), (h)海馬 (平均 = -0.018, 標準誤差 = 0.002, $Z = -8.3$, $p = 1.2 \times 10^{-16}$).

図8(a) 視床

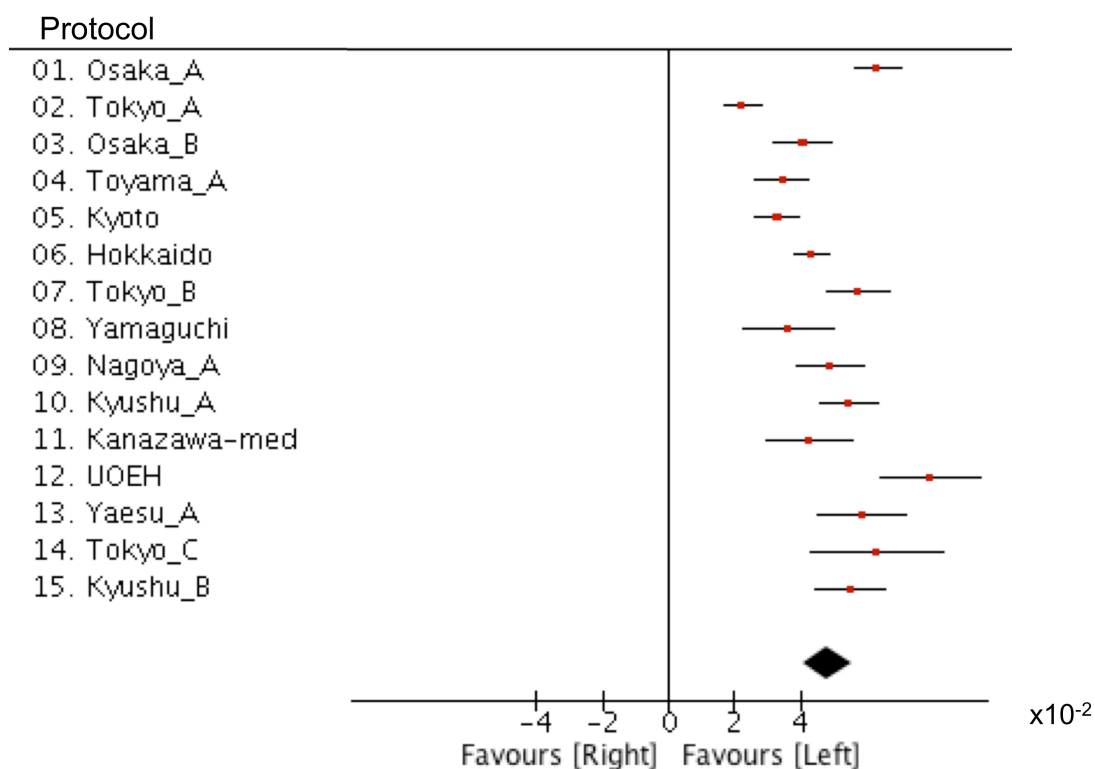


図8(b) 側脳室

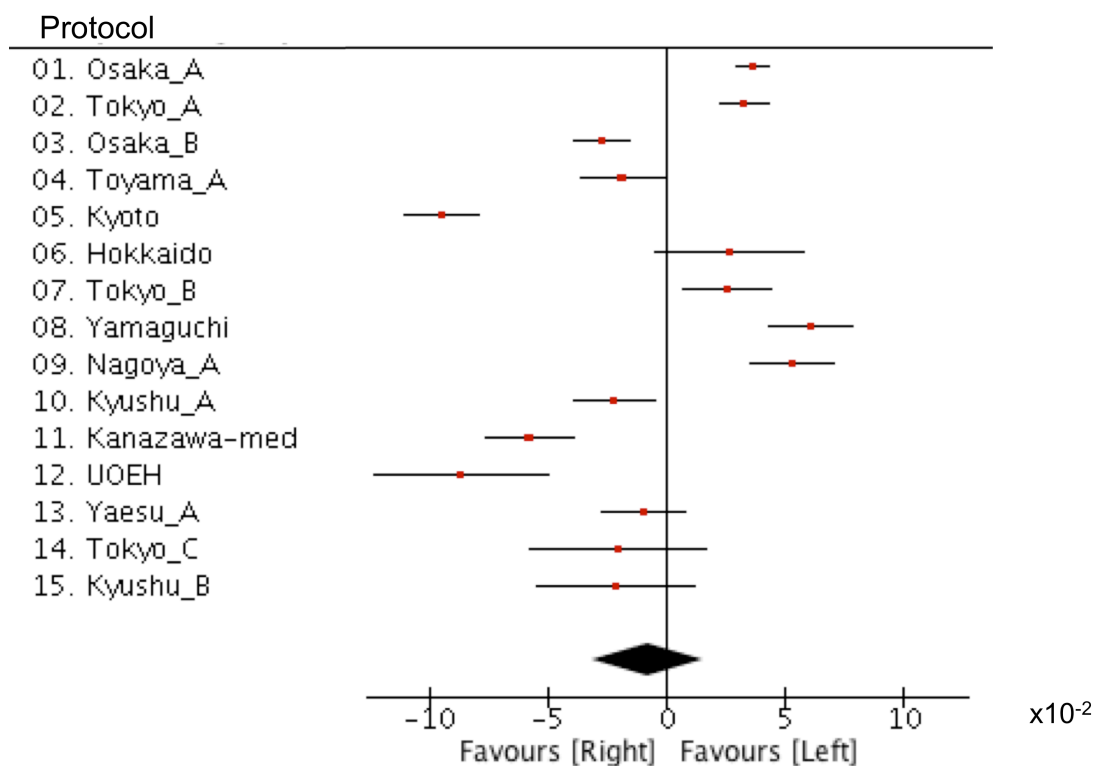


図8(c) 尾状核

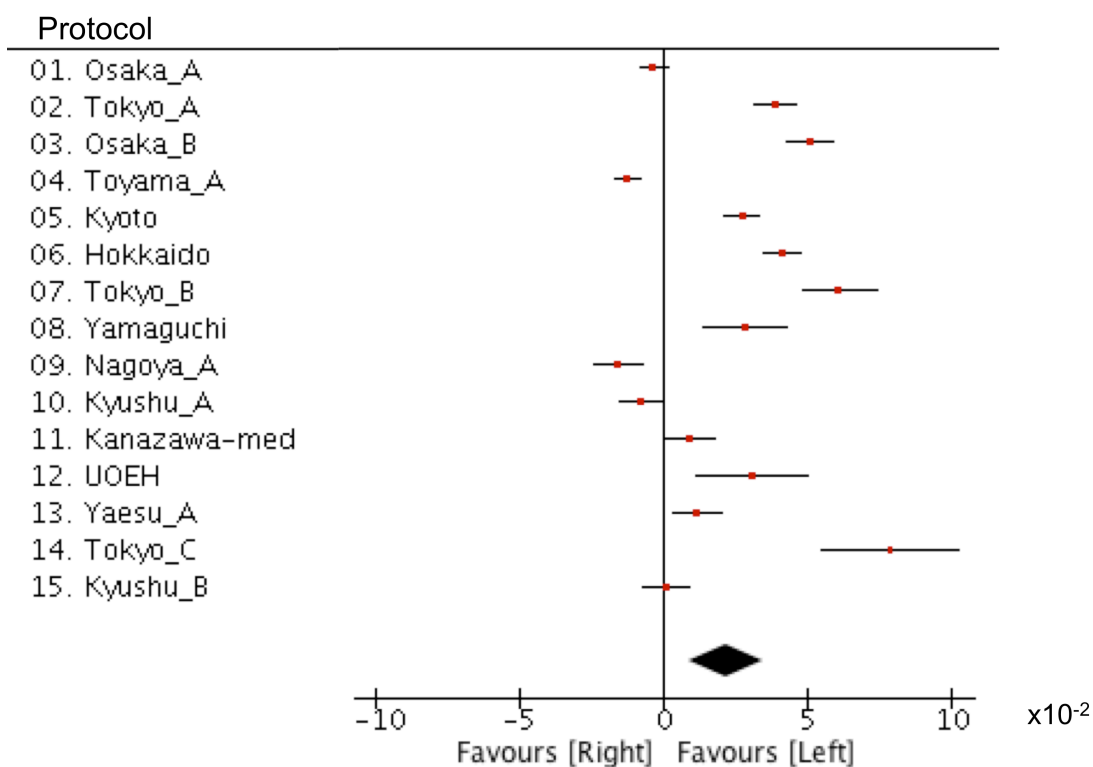


図8(d) 被殻

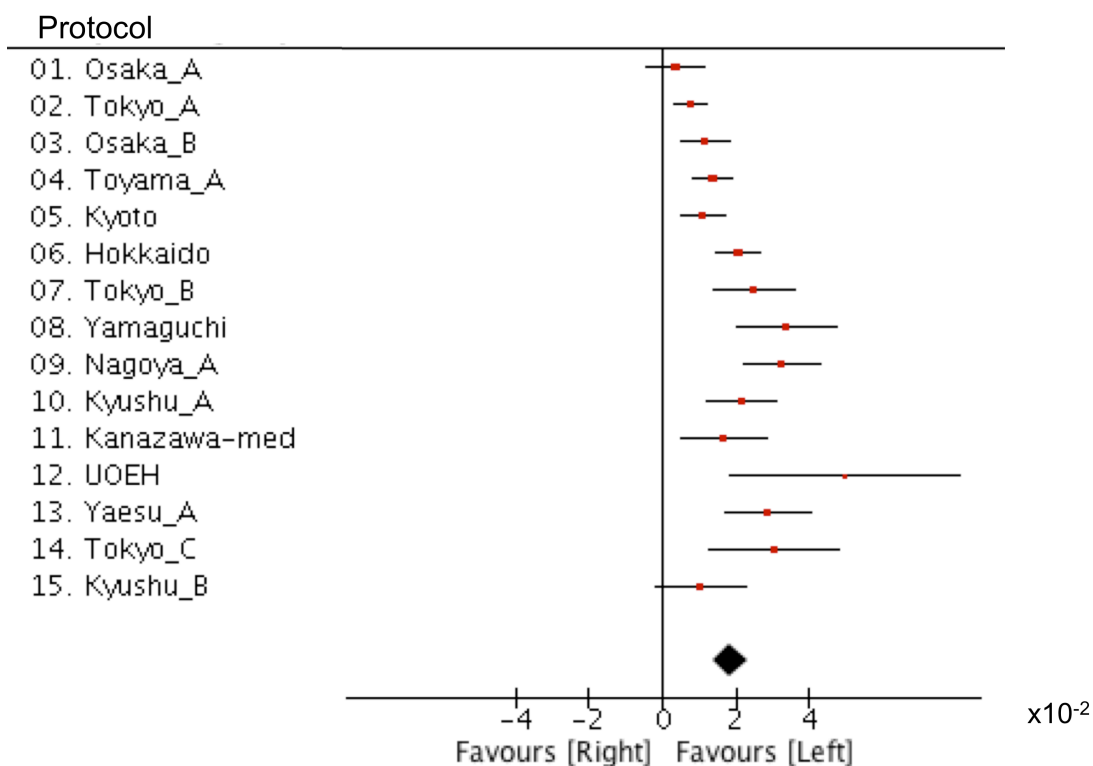


図8(e) 淡蒼球

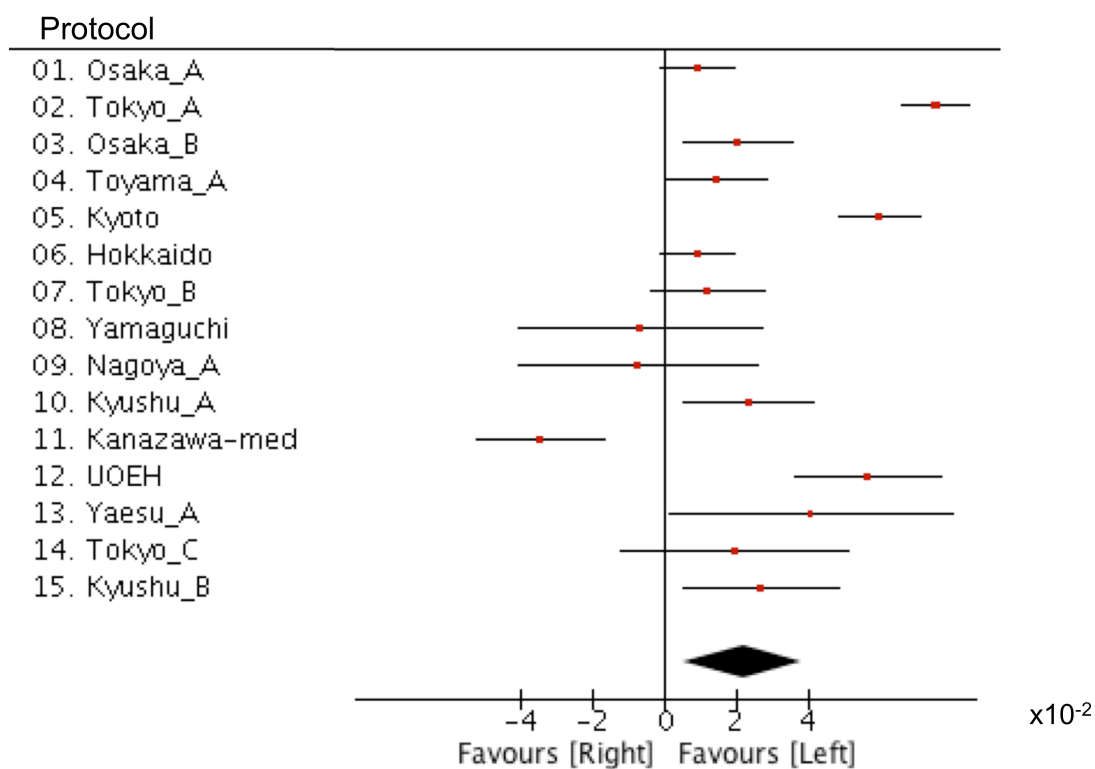


図8(f) 側坐核

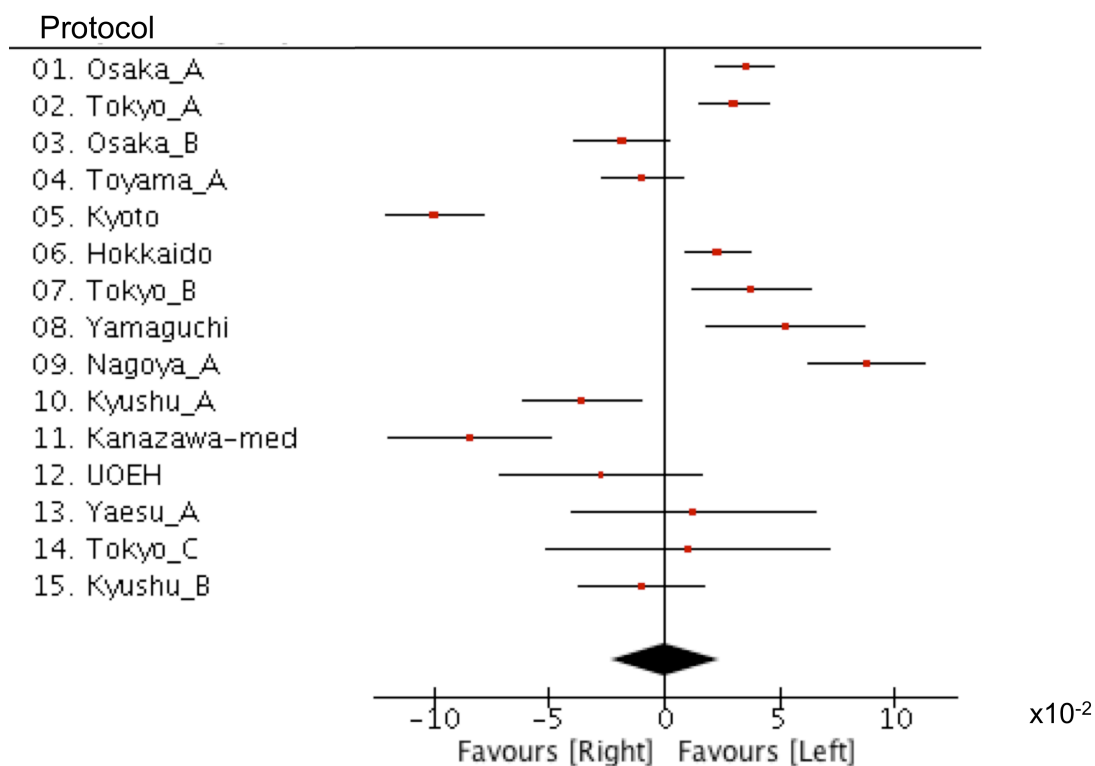


図8(g) 扁桃体

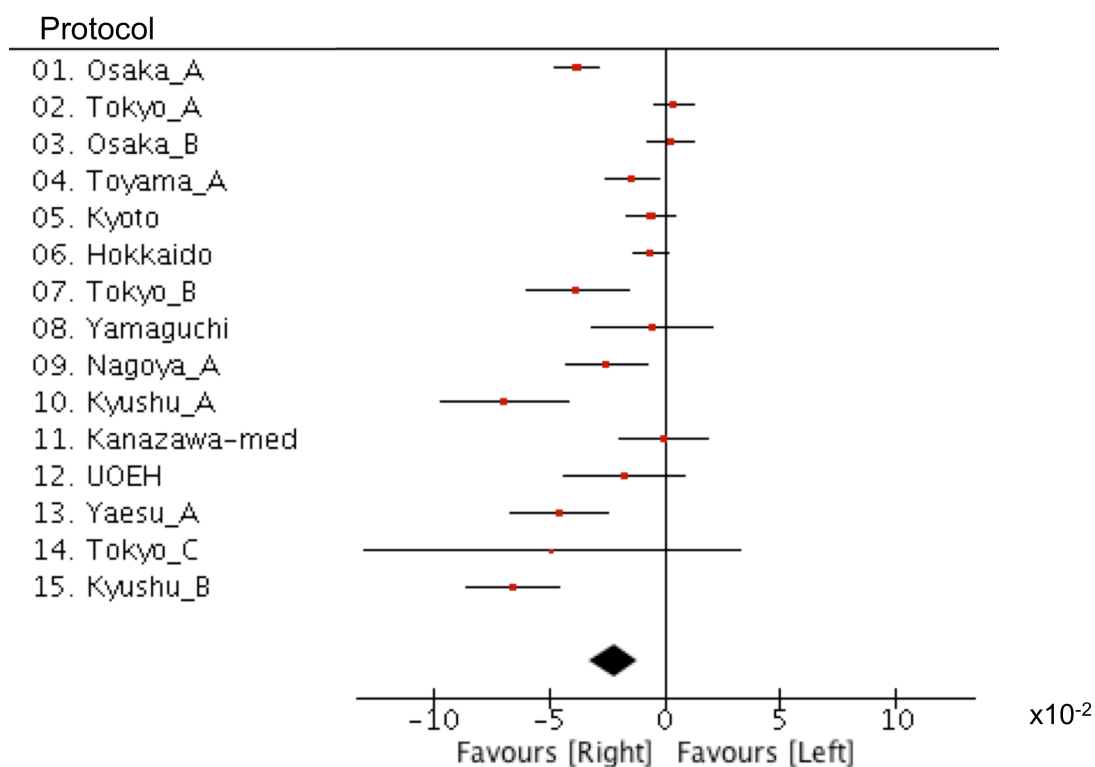


図8(h) 海馬

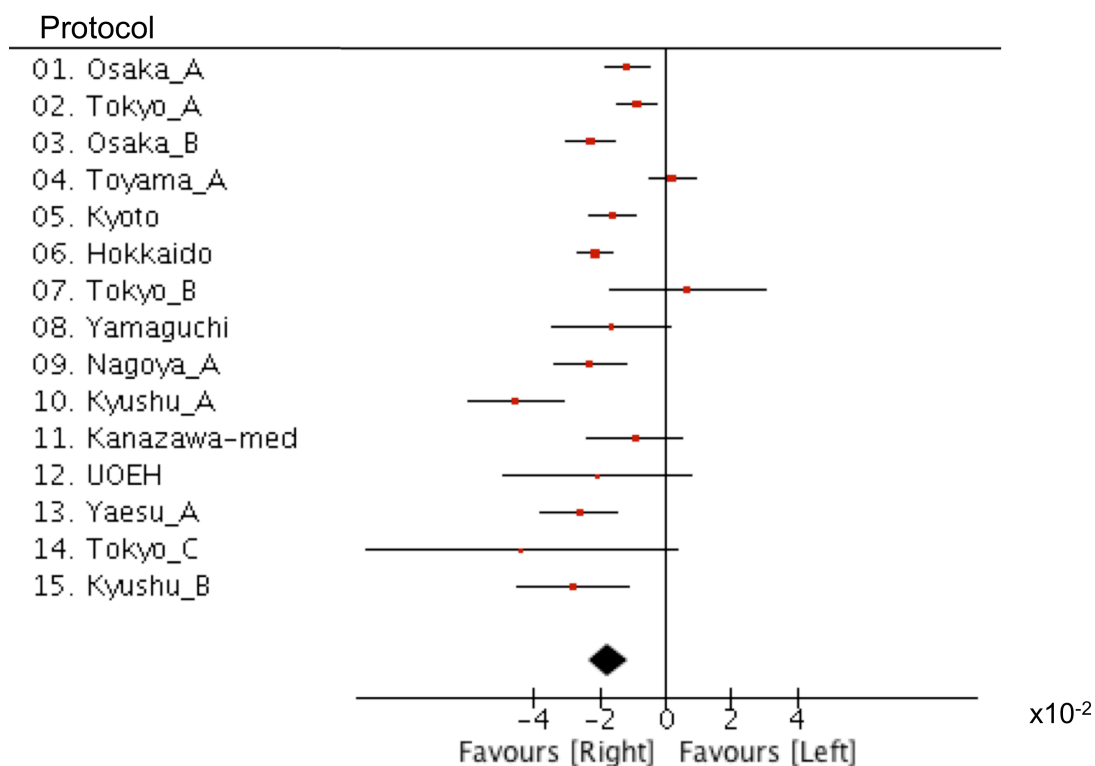


図 8 (a) - (h) 統合失調症患者における, 組み入れられた 15 全てのプロトコルの, 側性指標 (laterality index) の森林プロット. 側性指標は, (左-右) / (左+右) の比で定義された. (a)視床 (平均 = 0.048, 標準誤差 = 0.004, $Z = 12.5$, $p = 7.7 \times 10^{-36}$), (b)側脳室 (平均 = 0.073, 標準誤差 = 0.007, $Z = 10.3$, $p = 7.5 \times 10^{-25}$), (c)尾状核 (平均 = 0.022, 標準誤差 = 0.007, $Z = 3.3$, $p = 9.2 \times 10^{-4}$), (d)被殻 (平均 = 0.018, 標準誤差 = 0.002, $Z = 7.7$, $p = 1.4 \times 10^{-14}$), (e)淡蒼球 (平均 = 0.022, 標準誤差 = 0.008, $Z = 2.6$, $p = 1.0 \times 10^{-2}$), (f)側坐核 (平均 = 0.000, 標準誤差 = 0.012, $Z = 0.0$, $p = 0.98$), (g)扁桃核 (平均 = -0.022, 標準誤差 = 0.005, $Z = -4.0$, $p = 6.5 \times 10^{-5}$), (h)海馬 (平均 = -0.017, 標準誤差 = 0.003, $Z = -5.9$, $p = 4.3 \times 10^{-9}$).

プロトコルごとの LI の群間差を調べた (表 10) .また, LI の群間差のメタ解析を施行した (表 11 および図 9) . 淡蒼球の LI は, 統合失調症患者において健常者に比べ, 有意に高かった. (差の平均 = 0.021, $d = 0.30$, $p = 2.8 \times 10^{-11}$). 一方他の領域の LI は, 有意な群間差が認められなかった. プロトコルごとの LI の群間差を図 10 (a)-(h)に示した. 80%の検定力 (片側検定有意水準 0.05) を得るために各グループに必要なサンプルサイズは, 領域により 141 から 1016462 の範囲に及んだ.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		Osaka_A	Tokyo_A	Osaka_B	Toyama_A	Kyoto	Hokkaido	Tokyo_B	Yamaguchi	Nagoya_A	Kyushu_A	Kanazawa-med	UOEH	Yaesu_A	Tokyo_C	Kyushu_B
thal	Beta	0.008	-0.010	-0.008	-0.001	-0.005	-0.011	-0.006	-0.004	-0.004	0.006	-0.005	0.029	-0.006	-0.002	-0.004
	SE	0.004	0.003	0.005	0.006	0.004	0.007	0.006	0.009	0.009	0.007	0.009	0.009	0.012	0.010	0.008
LatVent	Beta	0.003	-0.005	0.022	-0.023	0.011	-0.046	0.014	-0.019	0.003	0.031	0.002	0.034	0.002	-0.005	0.028
	SE	0.012	0.015	0.016	0.020	0.017	0.024	0.025	0.020	0.022	0.024	0.025	0.032	0.041	0.039	0.025
caud	Beta	-0.002	-0.011	-0.014	0.003	-0.005	-0.007	-0.003	0.008	-0.006	-0.005	-0.007	-0.037	0.014	0.001	0.007
	SE	0.003	0.005	0.005	0.005	0.004	0.008	0.008	0.007	0.005	0.007	0.006	0.013	0.007	0.015	0.007
put	Beta	-0.008	-0.004	-0.002	0.000	-0.005	-0.002	0.007	0.000	0.015	-0.001	-0.006	0.021	-0.006	0.007	-0.001
	SE	0.004	0.003	0.004	0.004	0.004	0.007	0.008	0.008	0.008	0.006	0.008	0.013	0.010	0.012	0.009
pal	Beta	0.023	0.007	0.031	0.022	0.024	0.024	0.030	0.004	0.034	0.004	0.010	0.043	0.051	0.004	0.032
	SE	0.006	0.007	0.009	0.010	0.007	0.012	0.011	0.019	0.017	0.010	0.014	0.018	0.017	0.015	0.015
accumb	Beta	-0.004	-0.001	0.013	0.009	-0.005	0.008	0.011	-0.010	0.023	-0.014	-0.031	0.032	0.034	0.040	0.018
	SE	0.007	0.009	0.012	0.013	0.013	0.017	0.016	0.019	0.016	0.016	0.019	0.039	0.022	0.035	0.022
amyg	Beta	0.005	-0.014	-0.008	0.003	0.009	-0.003	-0.018	0.001	-0.013	-0.013	0.018	-0.039	0.008	-0.045	-0.016
	SE	0.006	0.005	0.006	0.009	0.006	0.009	0.015	0.015	0.011	0.012	0.013	0.021	0.012	0.035	0.012
hippo	Beta	-0.004	0.006	-0.003	0.002	0.005	0.000	0.007	-0.001	0.007	-0.022	0.010	-0.002	0.003	-0.027	-0.010
	SE	0.003	0.004	0.004	0.006	0.004	0.006	0.016	0.009	0.007	0.008	0.008	0.014	0.009	0.027	0.009

表 10 診断ダミー変数（健常者 = 0, 統合失調症 = 1）の、年齢・性別で調整した、側性指標（Laterality index, LI）に対する回帰 β 係数。略語：thal, 視床；LatVent, 側脳室；caud, 尾状核；put, 被殻；pal, 淡蒼球；accumb, 側坐核；amyg, 扁桃体；hippo, 海馬；Beta, β 係数；SE, 標準誤差。

	β 係数	標準 誤差	Cohen's d	95%信頼区間	N80	Z ス コア	p 値	I^2
thal	-0.002	0.002	-0.06	(-0.18 - 0.06)	3683	-0.9	0.35	51
LatVent	0.002	0.005	0.02	(-0.06 - 0.10)	30234	0.5	0.64	0
caud	-0.003	0.002	-0.08	(-0.17 - 0.02)	2156	-1.6	0.11	48
put	-0.002	0.001	-0.05	(-0.13 - 0.03)	4453	-1.3	0.20	1
pal	0.021	0.003	0.30	(0.21 - 0.39)	141	6.7	2.8×10^{-11}	21
accumb	0.003	0.004	0.03	(-0.05 - 0.10)	18218	0.7	0.49	0
amyg	-0.004	0.003	-0.06	(-0.16 - 0.04)	3348	-1.2	0.24	38
hippo	0.000	0.002	0.00	(-0.09 - 0.09)	1016462	-0.1	0.94	23

表 11 診断ダミー変数 (健常者 = 0, 統合失調症 = 1) の側性指標 (Laterality index, LI) に対する回帰 β 係数の, メタ解析結果. 各プロトコルにおける β 係数と標準誤差は表 10 に示されているが, これらをメタ解析に投入して全体の効果量と標準誤差を得た. 正の値の Beta/Cohen's d /Z スコアは, 統合失調症患者で健常者よりも LI が大きいことを意味する. 略語: thal, 視床; LatVent, 側脳室; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; accumb, 側坐核; amyg, 扁桃核; hippo, 海馬; N80, 80%の検定力 (片側検定有意水準 0.05) を得るために各グループに必要なサンプルサイズ.

図9

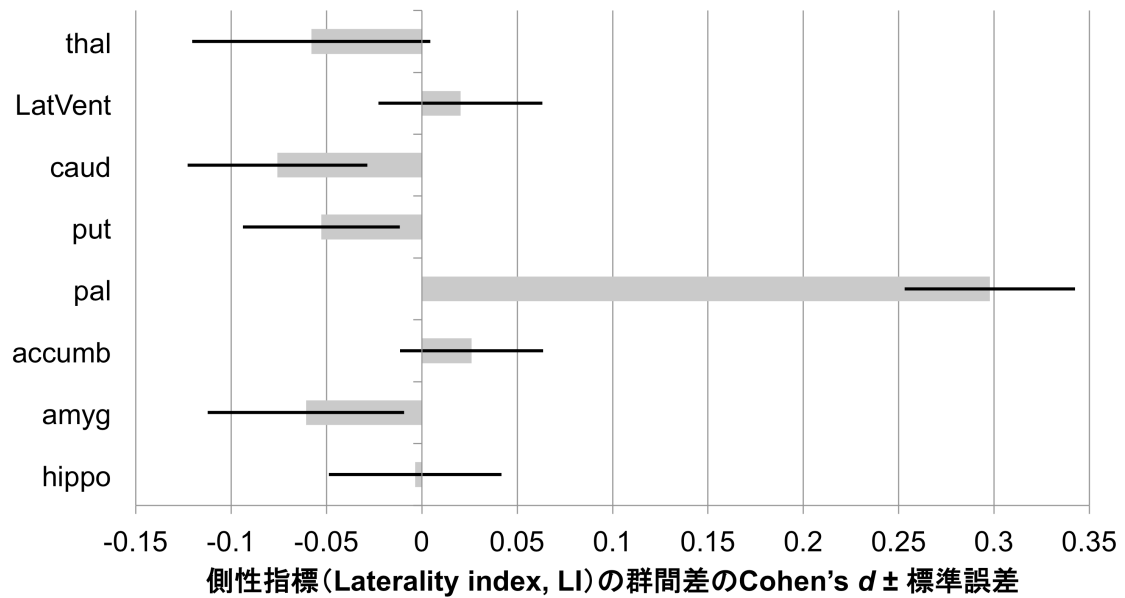


図 9 統合失調症患者と健常者との間の、大脳皮質下領域構造体積の側性指標 (Laterality index, LI) の差の、全体の効果量 (Cohen's *d*) ± 標準誤差. 年齢・性別で調整した LI の群間差がメタ解析に投入され、全体の群間差が得られた. 対応する森林プロットを図 10 (a) - (h) に示した. 全体の効果量は、全体の群間差を全体の標準偏差で除した比率として、計算した. 正の値の効果量は、統合失調症患者で健常者よりも LI が大きいことを意味する. 略語: thal, 視床; LatVent, 側脳室; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; accumb, 側坐核; amyg, 扁桃体; hippo, 海馬.

図10(a) 視床

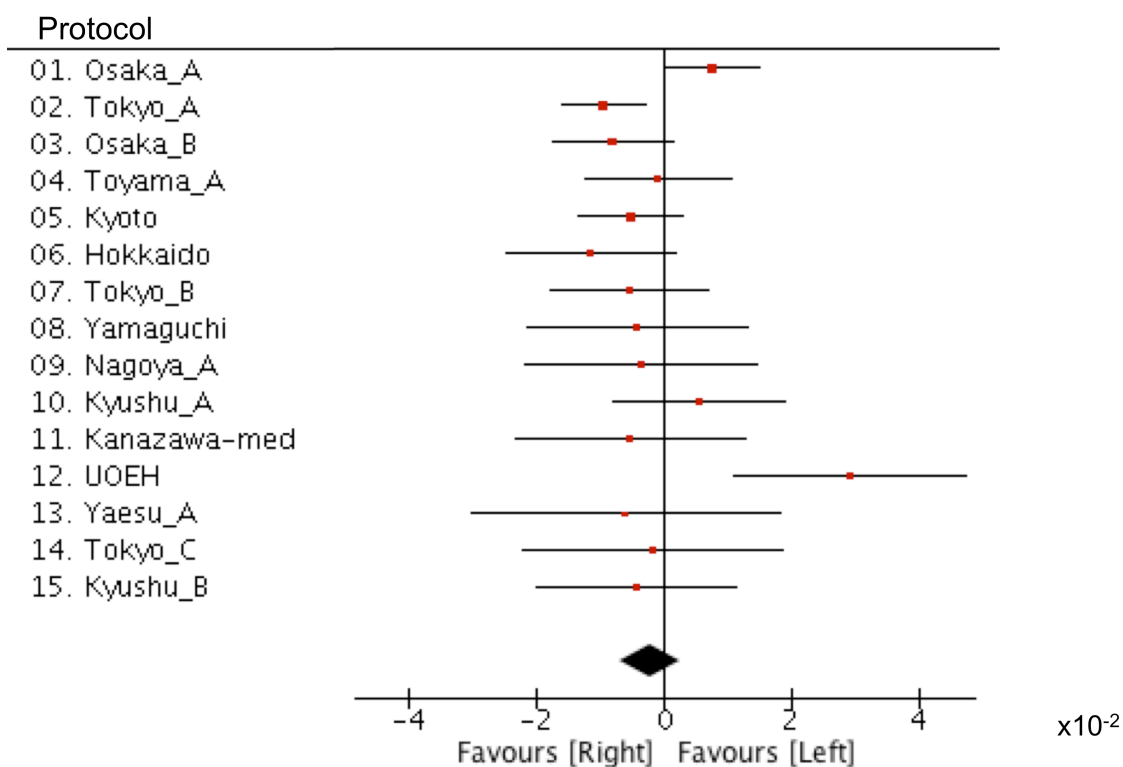


図10(b) 側脳室

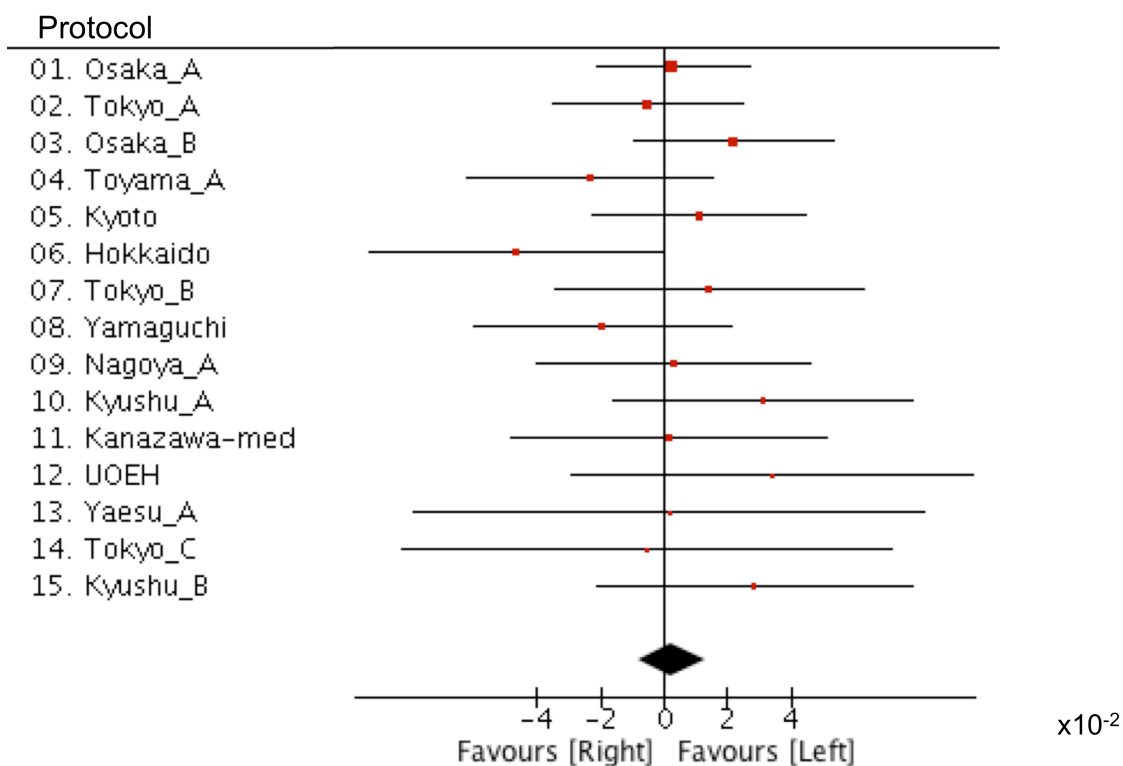


図10(c) 尾状核

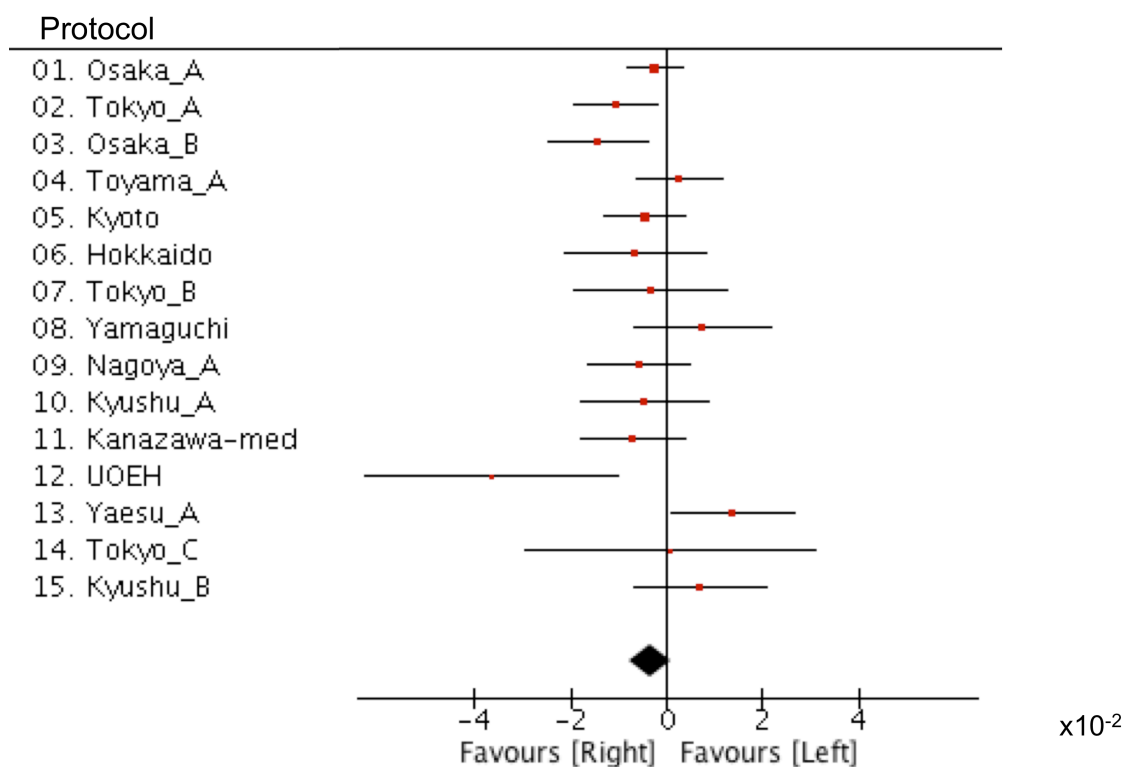


図10(d) 被殻

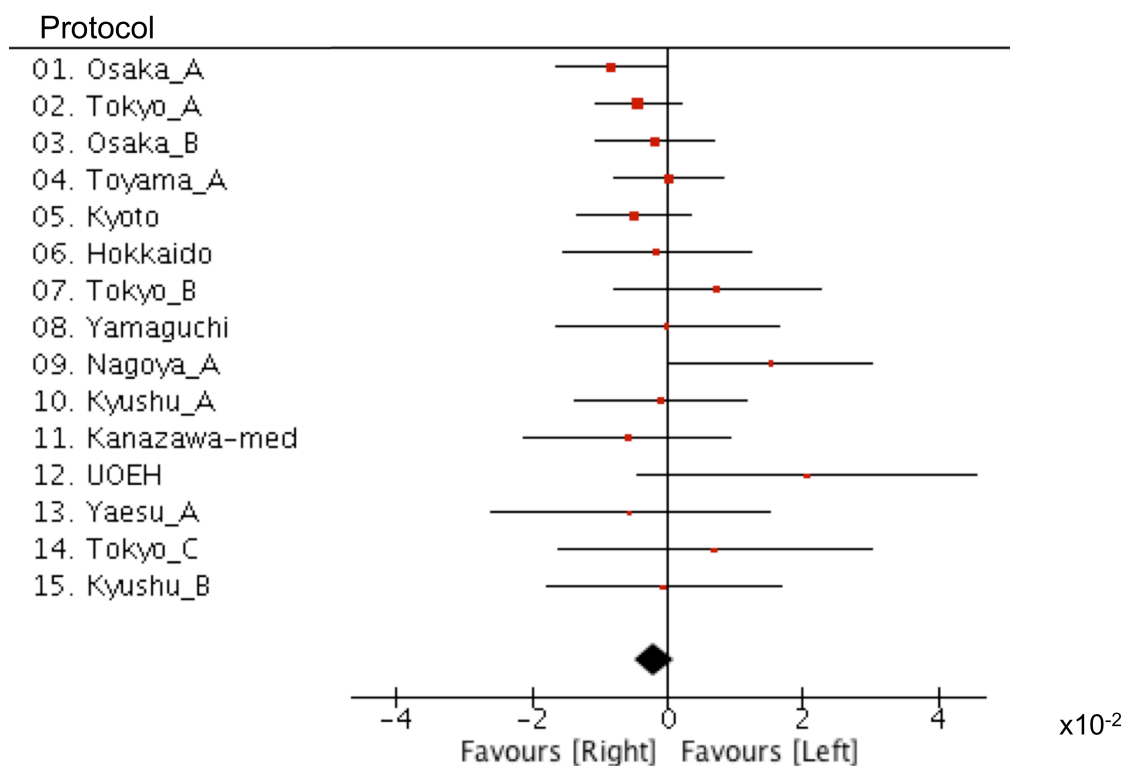


図10(e) 淡蒼球

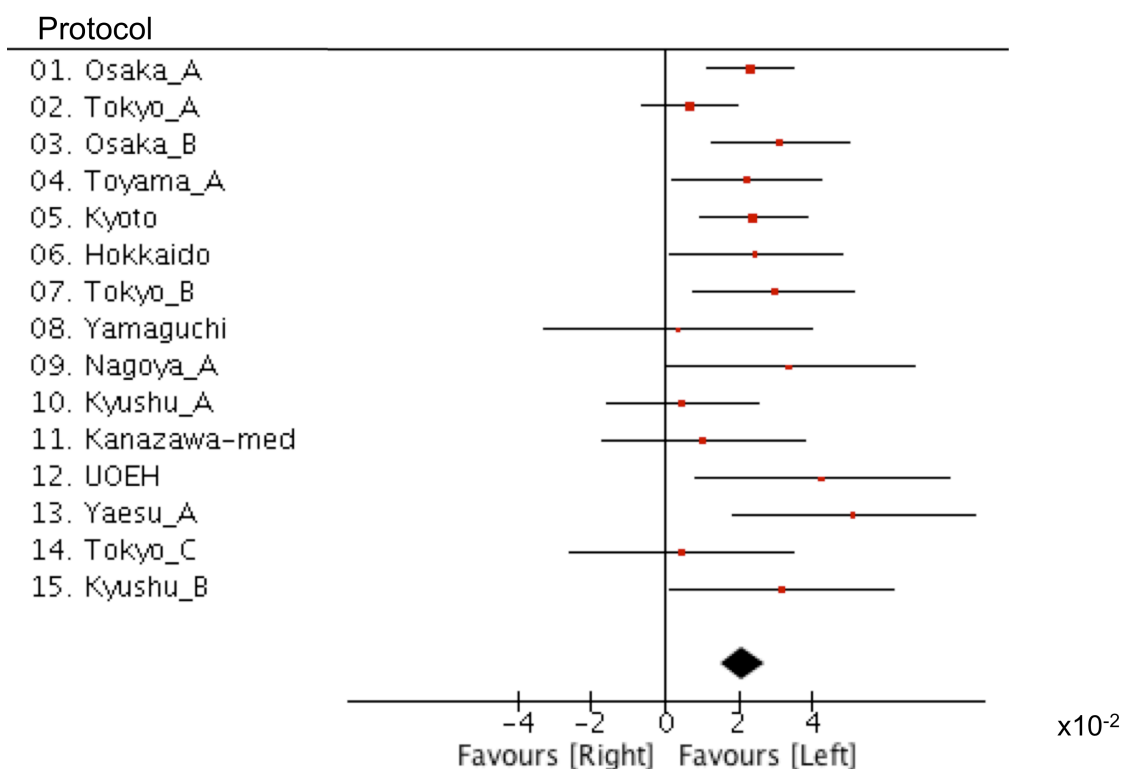


図10(f) 側坐核

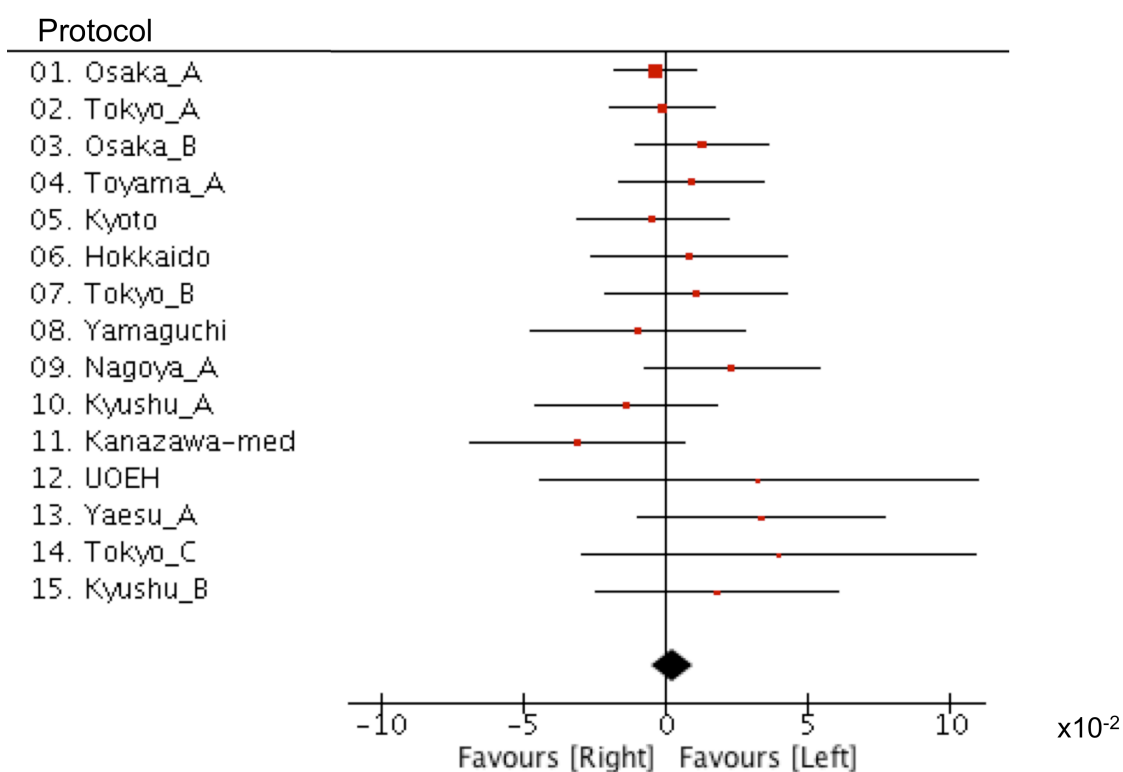


図10(g) 扁桃体

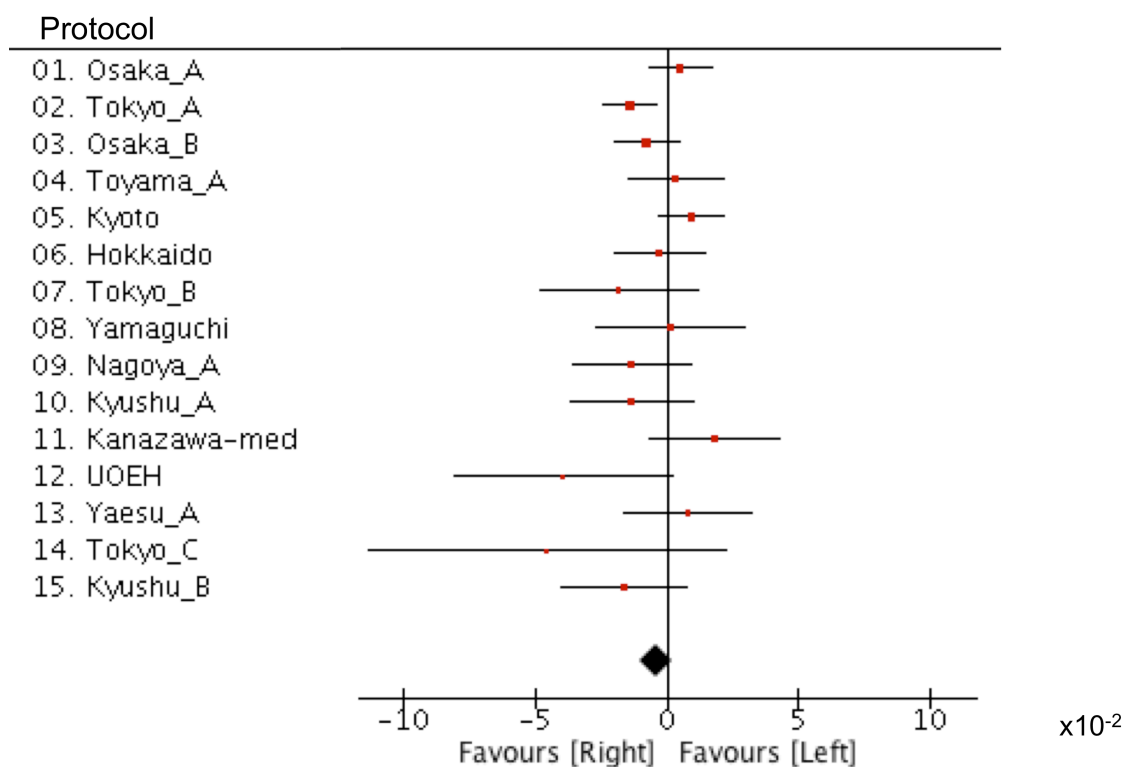


図10(h) 海馬

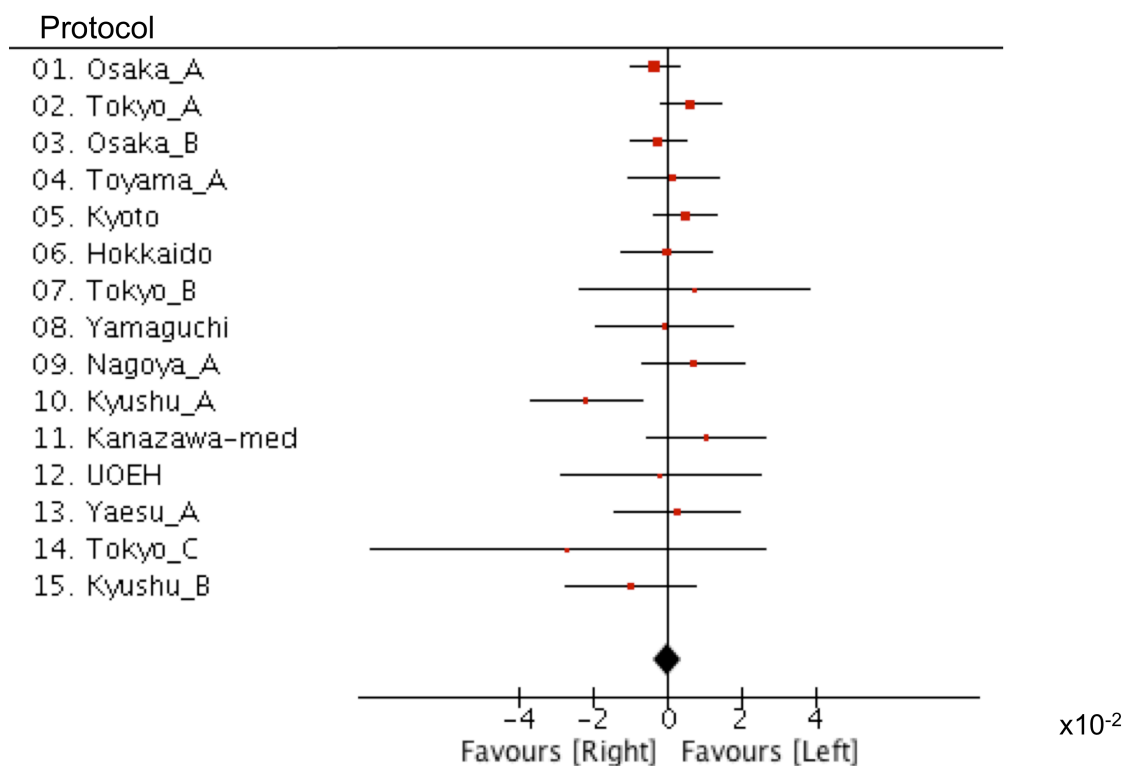


図 10 (a) - (h) 組み入れられた 15 全てのプロトコルにおける，診断ダミー変数（健常者 = 0，統合失調症 = 1）の，年齢・性別で調整した側性指標（Laterality index, LI）に対する回帰 β 係数，および年齢・性別で調整した頭蓋内容積に対する回帰 β 係数を評価した森林プロット．(a)視床 ($\beta = -0.002$, β の標準誤差 = 0.002, $Z = -0.9$, $p = 0.35$), (b)側脳室 ($\beta = 0.002$, β の標準誤差 = 0.005, $Z = 0.5$, $p = 0.64$), (c)尾状核 ($\beta = -0.003$, β の標準誤差 = 0.002, $Z = -1.6$, $p = 0.11$), (d)被殻 ($\beta = -0.002$, β の標準誤差 = 0.001, $Z = -1.3$, $p = 0.20$), (e)淡蒼球 ($\beta = 0.021$, β の標準誤差 = 0.003, $Z = 6.7$, $p = 2.8 \times 10^{-11}$), (f)側坐核 ($\beta = 0.003$, β の標準誤差 = 0.004, $Z = 0.7$, $p = 0.49$), (g)扁桃核 ($\beta = -0.004$, β の標準誤差 = 0.003, $Z = -1.2$, $p = 0.24$), (h)海馬 ($\beta = 0.000$, β の標準誤差 = 0.002, $Z = -0.1$, $p = 0.94$).

追加の解析として、FSL を用いて、LI の群間差のメタ解析を施行した。(図

11) .統合失調症における淡蒼球の LI は、健常者よりも有意に高かった (差の平均 = 0.009, $d = 0.20$, $p = 1.3 \times 10^{-8}$). 他の領域においては、LI の有意な群間差は認められなかった.

図11

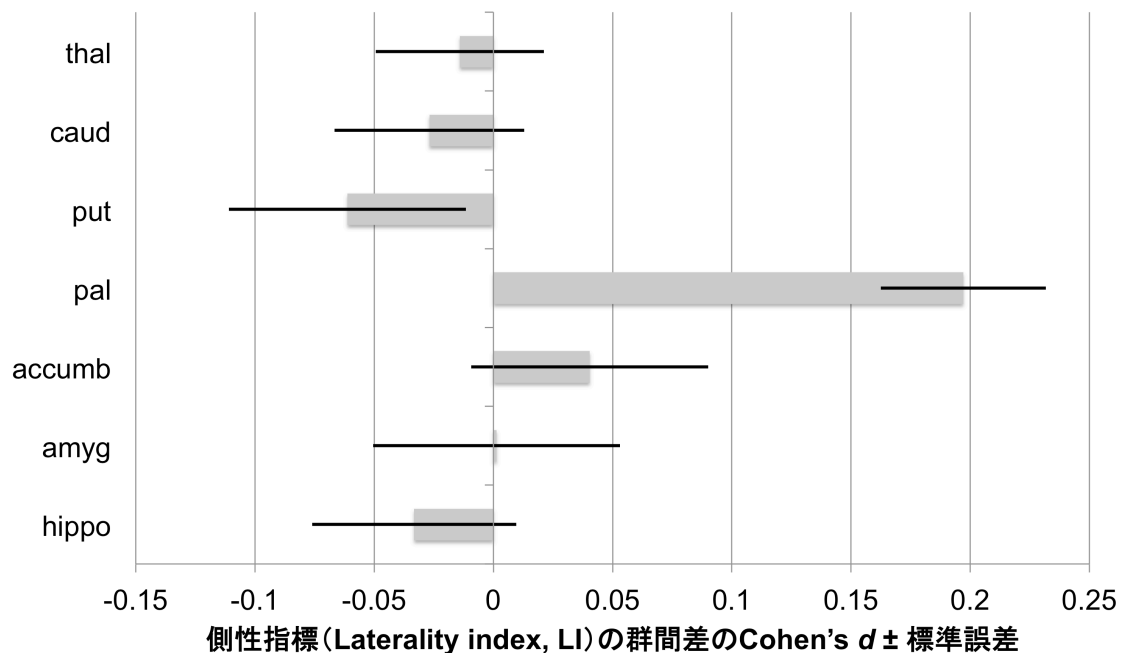


図 11 FSL-FIRST による処理で計算された、統合失調症患者と健常者との間の、大脳皮質下領域構造体積の側性指標 (Laterality index, LI) の差の、全体の効果量 (Cohen's d) \pm 標準誤差. 年齢・性別で調整した LI の群間差がメタ解析に投入され、全体の群間差が得られた. 全体の効果量は、全体の群間差を全体の標準偏差で除した比率として、計算した. 正の値の効果量は、統合失調症患者で健常者よりも LI が大きいことを意味する. 略語: thal, 視床; LatVent, 側脳室; caud, 尾状核; put, 被殻; pal, 淡蒼球; accumb, 側坐核; amyg, 扁桃体; hippo, 海馬.

4. 考察

4.1 統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化

本研究では，統合失調症患者において，両側の海馬，扁桃体，側坐核の体積および頭蓋内容積が健常者より小さく，両側の尾状核，被殻，淡蒼球，側脳室の体積が健常者より大きいことを示した．**表 12** は，過去の研究と本研究の両者における統合失調症の大脳皮質下領域構造の体積変化に関する研究のサンプルサイズとその結果を示している．

領域	研究	参加者数 (HC/SZ)	群間コン トラスト
Hippo	Haijma <i>et al</i> (2013) *	5141 (2654/2487)	HC > SZ
	van Erp <i>et al</i> (2015) *	4552 (2531/2021)	HC > SZ
Lhippo	Wright <i>et al</i> (2000) *	1298 (621/677)	HC > SZ
	Hulshoff Pol <i>et al</i> (2001)	317 (158/159)	HC > SZ
	Koutsouleris <i>et al</i> (2008)	352 (177/175)	HC > SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	Hartberg <i>et al</i> (2011)	309 (192/117)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
	Rhippo	Wright <i>et al</i> (2000) *	1298 (621/677)
Rhypo	Koutsouleris <i>et al</i> (2008)	352 (177/175)	HC > SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	Hartberg <i>et al</i> (2011)	309 (192/117)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
	Amyg	Haijma <i>et al</i> (2013) *	2205 (1186/1019)
Lamyg	van Erp <i>et al</i> (2015) *	4559 (2535/2024)	HC > SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	283 (137/146)	HC > SZ
Ramyg	Hulshoff Pol <i>et al</i> (2001)	317 (158/159)	HC > SZ
	Koutsouleris <i>et al</i> (2008)	352 (177/175)	HC > SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	283 (137/146)	HC > SZ
Thal	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
Lthal	Hulshoff Pol <i>et al</i> (2001)	317 (158/159)	HC > SZ
	Csernansky <i>et al</i> (2004)	117 (65/52)	HC > SZ
	Glahn <i>et al</i> (2008) *	2457 (1262/1195)	HC > SZ
	Haijma <i>et al</i> (2013) *	2519 (1351/1168)	HC > SZ
	van Erp <i>et al</i> (2015) *	4555 (2533/2022)	HC > SZ
Lthal	Wright <i>et al</i> (2000) *	210 (99/111)	n.s.
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC > SZ

	Hartberg et al (2011)	309 (192/117)	HC > SZ
	Bora et al (2011) *	4179 (2180/1999)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
Rthal	Wright et al (2000) *	210 (99/111)	n.s.
	Koutsouleris et al (2008)	352 (177/175)	HC > SZ
	Bora et al (2011) *	4179 (2180/1999)	HC > SZ
	Stegmayer et al (2014)	77 (34/43)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
Accumb	Haijma et al (2013) *	904 (478/426)	HC > SZ
	van Erp et al (2015) *	4553 (2535/2018)	HC > SZ
Laccumb	Rimol et al (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
Raccumb	Rimol et al (2010)	380 (207/173)	HC > SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC > SZ
Caud	Hokama et al (1995)	30 (15/15)	HC < SZ
	Haijma et al (2013) *	2255 (1154/1101)	n.s.
	van Erp et al (2015) *	4564 (2540/2024)	n.s.
Lcaud	Wright et al (2000) *	565 (257/308)	n.s.
	Mamah et al (2007)	124 (70/54)	HC < SZ
	Koutsouleris et al (2008)	352 (177/175)	HC > SZ
	Rimol et al (2010)	380 (207/173)	n.s.
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
Rcaud	Wright et al (2000) *	565 (257/308)	n.s.
	Hulshoff Pol et al (2001)	317 (158/159)	HC < SZ
	Mamah et al (2007)	124 (70/54)	HC < SZ
	Rimol et al (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
Put	Haijma et al (2013) *	1956 (1006/950)	n.s.
	van Erp et al (2015) *	4559 (2536/2023)	n.s.
LPut	Hokama et al (1995)	30 (15/15)	HC < SZ
	Wright et al (2000) *	320 (151/169)	n.s.
	Mamah et al (2007)	124 (70/54)	HC < SZ

	Glahn <i>et al</i> (2008) *	2457 (1262/1195)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
RPut	Hokama <i>et al</i> (1995)	30 (15/15)	HC < SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	320 (151/169)	n.s.
	Mamah <i>et al</i> (2007)	124 (70/54)	HC < SZ
	Glahn <i>et al</i> (2008) *	2457 (1262/1195)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	Hartberg <i>et al</i> (2011)	309 (192/117)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
Pal	Haijma <i>et al</i> (2013) *	1144 (634/510)	HC < SZ
	van Erp <i>et al</i> (2015) *	4553 (2538/2015)	HC < SZ
Lpal	Hokama <i>et al</i> (1995)	30 (15/15)	HC < SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	84 (48/36)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
Rpal	Hokama <i>et al</i> (1995)	30 (15/15)	HC < SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	84 (48/36)	HC < SZ
	Hulshoff Pol <i>et al</i> (2001)	317 (158/159)	HC < SZ
	Mamah <i>et al</i> (2007)	124 (70/54)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
LatVent	Haijma <i>et al</i> (2013) *	3153 (1558/1595)	HC < SZ
	van Erp <i>et al</i> (2015) *	4567 (2539/2028)	HC < SZ
LLatVent	Hartberg <i>et al</i> (2011)	309 (192/117)	HC < SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	1053 (496/557)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ
RLatVent	Hartberg <i>et al</i> (2011)	309 (192/117)	HC < SZ
	Wright <i>et al</i> (2000) *	1053 (496/557)	HC < SZ
	Rimol <i>et al</i> (2010)	380 (207/173)	HC < SZ
	本研究*	2564 (1684/880)	HC < SZ

表 12 統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の変化に関する先行研究および本研究の、サンプルサイズと結果.

* : メタ解析研究

略語 : L, 左 ; R, 右 ; hippo, 海馬 ; amyg, 扁桃体 ; thal, 視床 ; accumb, 側坐核 ; ICV, 頭蓋内容積 ; caud, 尾状核 ; put, 被殻 ; pal, 淡蒼球 ; LatVent, 側脳室 ; HC, 健常者 ; SZ, 統合失調症 ; n.s., 有意性なし.

本研究では、ENIGMA コンソーシアム[77]および Haijma ら[66]による別の大規模メタ解析研究の結果を再現した。この 2 つの先行研究はともに、統合失調症において、海馬、扁桃核、視床、側坐核、頭蓋内容積が健常群より小さく、淡蒼球、側脳室が健常群より大きいことを示している。さらに図 4 に示したように、本研究と van Erp らの研究[77]で得られた群間差の効果量の順序は、類似していた。統合失調症における尾状核と被殻の増大という本研究の結果は、これら 2 つの先行研究の結果と一致しない。この違いの理由の一つは、本研究のサンプルが人種的に単一であること、すなわち、被験者のほとんどが日本人であるからかもしれない。すなわち本研究では、人種による交絡がほとんどないため、人種による交絡が否定できない van Erp らの研究とは異なり、より確からしい結果を反映している可能性が高いと推測する[101]。また結果の違いは、MRI データの統計的解析の前に、品質管理と FreeSurfer での前処理などの、単一のパイプラインを使用したことにもよるかもしれない。なお、van Erp らの研究における患者群の平均年齢は 34 歳であり、本研究の患者群とほぼ同年齢であるため、研究間における結果の相違が年齢、そしておそらくは罹病期間に由来するものではないと推測する。また、先述した 2 つの論文とは対照的であるが、統合失

調症における尾状核と被殻の体積増大という本研究の結果は、多くの先行研究の結果に一致している。たとえば、Hokama らは、淡蒼球、被殻、尾状核の増大を報告している[102]。また、Glahn らは、両側被殻と右尾状核頭の増大を報告している[103]。また別の研究では、統合失調症における、尾状核体積と作動記憶との関連や、被殻体積と言語学習、警戒、高次実行機能との関連が報告されている[104]。Mamah らは、統合失調症における両側の尾状核および被殻の体積増大、および注意／警戒能力と尾状核および被殻体積との正の相関を示した[105]。さらには、Brandt と Bonelli の総説では、初回エピソード統合失調症における尾状核体積の減少と、慢性期統合失調症における尾状核および被殻の体積の増加が示されている[106]。こうした尾状核や被殻の体積増加が生じるメカニズムとして、尾状核および被殻からなる背側線条体にはドパミン D2 受容体が豊富に存在し、抗精神病薬による慢性的なドパミン D2 受容体の遮断により、D2 受容体の増殖が刺激され神経細胞や樹状突起が増大し、結果として体積増大につながるとする学説が、広く知られている[107]。統合失調症における尾状核と被殻の体積変化の解明には、さらなる研究が必要である。

4.2 健常者における大脳皮質下領域構造体積の側性

本研究では、いくつかの大脳皮質下領域構造における側性を明らかにした。はじめに、健常者において、側脳室、視床、尾状核、被殻の左優位の、海馬、扁桃体の右優位の非対称性を認めた。海馬、扁桃体体積に関しては、先行研究の結果とも一致し[45-48]、そのうちの一つはメタ解析の総説である[46]。本研究の結果は、視床[49]、尾状核[53-56]、被殻[57, 97]の体積の側性に関する先行研究の結果と異なるが、側脳室[50]、被殻[53, 56]、淡蒼球[57]、側坐核[47]の体積の側性に関する先行研究の結果と一致する。Pedraza らの研究[46]を除いて、これらの先行研究は多くとも 150 以下のサンプルサイズであり、サンプリングバイアスにより結果が変動した可能性がある。さらに、撮像機種による差異（ベンダ、磁場強度など）と画像処理バイアスが、これらの研究において、所見に影響を与えた可能性があるかもしれない。本研究で用いたようなメタ解析の方法は、こうした弱点を克服しうると考える。

4.3 健常者と統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性の類似性

次に、淡蒼球を除いて、大脳皮質下領域構造の体積の側性は、健常者と統合失調症患者とで、有意な差異が認められなかった。本研究の結果は、統合失調症と健常群の両者における海馬体積の右優位非対称性の類似パターンを示した先行研究と、一致している[45]。しかしながら、本研究が一部の先行研究と結果が異なることも、述べなければならない。Csernansky らは、健常者に比して統合失調症患者においては、右優位の非対称性が増大することを示した[35]。また Qiu らは、健常者で扁桃体の右優位非対称性を認め、統合失調症患者ではその非対称性が減少することを示した[47]。こうした研究間での結果の差異は、撮像機の違い、画像処理バイアス、サンプルサイズの違い、人種の多様性[101]などが原因である可能性があると、推測される。本研究は、統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性を大規模研究により特徴付けた、知りうる限り最初の研究である。

4.4 健常者と統合失調症における大脳皮質下領域構造体積の側性の相違性

3 番目に、本研究では、健常者と統合失調症との間に、淡蒼球体積の半球間側性の有意な差異が生じることを示した。淡蒼球では、健常者では非対称性を示さなかったが、統合失調症患者では左優位の非対称性を示した。本研究の結果とは逆に、一部の先行研究は、統合失調症において淡蒼球体積が右側のみで増大することを示している[105, 108]。しかし、これらの研究は淡蒼球の体積の側性あるいは左右の体積の直接比較しておらず、直接比較した先行研究は知りうる限りない。また van Erp らは補足結果の中で、統合失調症において左右両方の淡蒼球体積が同程度の効果量で増大することを示しており、おそらく彼らのデータセットでは、側性の群間差はないと推測される[77]。しかし彼らのデータセットは、画像の左右反転の可能性が本研究より高く、実際に領域の体積の側性を調べていない。従って、本研究の結果の方が彼らのデータセットよりも、結果の信頼性が高いと推測される。また本研究の結果がおそらくは、画像解析テクノロジーの技術的な落とし穴あるいは不安定性によるものではないということに、着目すべきである。なぜなら、FSL を用いた追加解析が FreeSurfer を用いた主解析と類似した結果を見出したからである。したがって、淡蒼球体積の側性の統合失調症-健常者間の差異は、頑健であると考えられる。

4.5 統合失調症における淡蒼球の変化

構造 MRI 以外の画像モダリティを用いた、統合失調症における左淡蒼球の異常に関する報告がいくつかある。ある陽電子放射断層撮影法（positron emission tomography, PET）研究では、健常者に比して統合失調症患者において左淡蒼球の血流が有意に高いことを示した[109]。また別の PET 研究では、統合失調症における、陰性症状の重症度と左淡蒼球外節の活動上昇との相関が示されている[110]。また、ある機能的 MRI（fMRI）研究では、手続き学習の間、統合失調症患者は左淡蒼球における活動の上昇を示した[111]。さらに、淡蒼球に関連するコネクティビティが統合失調症で変化することが、いくつかの先行研究で示されている。ある安静時 fMRI（resting-state fMRI）研究によれば、統合失調症において、淡蒼球の半球間接続が有意に変化し、両側淡蒼球の接続と罹病期間が負の相関を、両側淡蒼球の接続と処理速度とが正の相関をそれぞれ示した[112]。また、ある拡散テンソル撮像（diffusion tensor imaging, DTI）研究によると、両側淡蒼球における異方性比率の値が統合失調症患者で低く、淡蒼球の微小構造

の異常が示唆された[113]. したがって、統合失調症における淡蒼球の非対称性は、本研究で示されたような構造的な非対称性のみならず、機能的な非対称性や半球間接続の異常が関連し、病態形成に寄与している可能性が示唆される。

大脳基底核は、運動機能や報酬系における重要な役割を果たし[114, 115], 淡蒼球外節は大脳基底核のループサーキットにおける中心的な位置にある[116].

大脳基底核が、視床への投射を經由して大脳皮質活動を統制するために、調節システムを利用することが、これまで長く知られてきた[117]. 最近のマウス研究に

より、淡蒼球外節から前頭皮質への直接的な γ -アミノ酪酸 (GABA) 投射が示され、その投射は同側性で抗精神病薬に感受性があった[118]. これらの結果は、

統合失調症において、大脳基底核-前頭皮質間の構造的および機能的コネクティビティ (特に同側性) の変化が生じることを示唆する。統合失調症患者におい

て、背外側前頭前皮質の機能低下に至る GABA 作動性のインターニューロンの機能的変化が、同側性に生じている可能性がある[119]. なお、背外側前頭前皮

質の機能低下は、作動記憶などの高次実行機能の障害と密接に関連する[120].

したがって、統合失調症において、淡蒼球に関連する神経回路やコネクティビティのパターンの、側性の異常の存在することが示唆される。この仮説を解明

するには、さらなる研究が必要である。

4.6 本研究の限界

本研究の限界を以下に述べる。まずは、統合失調症患者において、処方薬剤が脳皮質下領域構造体積に影響を及ぼす可能性を、見過ごすことができない。辺縁系構造の体積と抗精神病薬の関連を報告した研究はほとんどないが[121]、いくつかの研究は抗精神病薬（特に定型抗精神病薬）による治療後に、脳基底核体積が増大したと報告している[122, 123]。一方、Ebdrup らの総説では、定型抗精神病薬は脳基底核領域の体積を増大させず、非定型抗精神病薬が脳基底核領域の体積を増大させることを示している[124]。最近のメタ解析研究によると、統合失調症患者において、抗精神病薬治療に関連する尾状核の縦断的体積変化は認められなかった[125]。したがって、統合失調症における、薬剤誘発性の脳皮質下領域構造体積の変化に関する結果は、まだ議論が続いており、一定の結論に至っていない。次に、いかなるメタ解析の結果も慎重に解釈する必要がある。なぜなら、特に研究間におけるサンプルサイズの差が大きい場合

や、研究内におけるサンプルサイズの群間差が大きい場合に、統計学的逆説（ユール・シンプソンの逆説）などの交絡の可能性があるためである[126]。実際、本研究のサンプルサイズは等しくないため、メタ解析の結果は不安定であるかもしれない。この問題に対しては、真の効果における異質性の、少なくとも一部を説明しうるモデレータ（研究レベルの調整変数）を含める混合効果モデルを用いることにより、サンプルサイズのばらつきによる影響を小さくできる可能性があり、今後検討されることを期待する[127]。また、LIの群間差を示した解析の結果（表 11）からは、異質性がある程度小さいこと、そして、淡蒼球については第 2 種の過誤を小さくするのに十分なサンプルサイズで解析していることを確認しており、表 11 の結果が信頼しうるものであると推測される。3 番目に、本研究では、大脳皮質下領域構造体積と臨床症状・罹病期間・利き手との関連を調べていない。本研究の参加機関のうちの一部のみが、これらの臨床情報の詳細を本研究に提供することが可能であったためである。ENIGMA コンソーシアムはすでに、臨床症状との関連を調べる研究プロジェクトを立ち上げており、彼らの研究結果が近い将来出版されることを期待する。統合失調症患者群の罹病期間については、van Erp らが被殻および淡蒼球の体積増加との正の

相関を示しており[77], 側性との関連解析が待たれる. また利き手については, 健常者において大脳皮質下領域構造の側性に影響を与えないことが, 最近の大規模研究により示されたが[128], 統合失調症患者における淡蒼球体積の非対称性と利き手との関連を探索する研究が, 今後施行されることを期待する. 4番目に, 透明中隔腔が大脳皮質下領域構造体積に及ぼす影響を差し引いて, 本研究の結果を解釈する必要がある. 大きい透明中隔腔は, 統合失調症スペクトラム障害において有意に率が高い[129]. しかしながら本研究では, 視覚的に確認できる透明中隔腔以外の器質的異常を全て除外していることから, 透明中隔腔を例外とはせずに解析対象外とした. また, FreeSurfer ソフトウェアで描出し体積を算出する構造物が側脳室自体やその周辺部位であるために, 透明中隔腔の存在が FreeSurfer による解析結果に影響を与える可能性を否定できないことも, 透明中隔腔を解析対象から除外した理由の一つである.

4.7 結論

本研究では, 統合失調症において, 両側の海馬, 扁桃体, 視床, 側坐核の体

積および頭蓋内容積が減少し、両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室の体積が増加することを示した。van Erp らが報告した統合失調症患者と健常者との大脳皮質下領域構造体積の群間差の効果量の順番は、よく再現され確認された[77]。さらに、健常者と統合失調症患者の両者における、視床、側脳室、尾状核、被殻の体積の左優位の非対称性と、扁桃核、海馬の右優位非対称性を示した。また、統合失調症に特異的な淡蒼球体積の左優位非対称性を示した。本研究結果は、統合失調症における、淡蒼球に関連する神経回路や神経接続性パターンの、側性の異常の可能性を示唆する。

5. 引用文献

1. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012;12:64.
2. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2006;15(12):873-9.
3. Kawashima Y, Ito T, Narishige R, Saito T, Okubo Y. The characteristics of serious suicide attempters in Japanese adolescents- comparison study between adolescents and adults. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):191.
4. Caqueo-Úrizar A, Gutiérrez-Maldonado J, Miranda-Castillo C. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: A literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7(1):84.
5. Chong HY, Teoh SL, Wu DB-C, Kotirum S, Chiou C-F, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:357-73.
6. Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: A mini review. *Neuropathology*.

2007;27(6):604-8.

7. Jernigan TL, Zatz LM, Moses JA, Jr., Berger PA. Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. I. Fluid volume. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):765-70.

8. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*. 2003;361(9354):281-8.

9. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):156-64.

10. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*.

2003;60(8):766-75.

11. Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo MS, Shenton ME, McCarley RW. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(7):773-83.

12. van Haren NEM, Pol HEH, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS. Progressive Brain Volume Loss in Schizophrenia Over the Course of the Illness: Evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008;63(1):106-13.

13. Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;125(1):21-9.

14. Hugdahl K, Loberg EM, Specht K, Steen VM, van Wageningen H, Jorgensen HA. Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal lobe. *Front Hum Neurosci*. 2007;1:6.

15. Benoit A, Bodnar M, Malla AK, Joober R, Lepage M. The Structural Neural

Substrates of Persistent Negative Symptoms in First-Episode of Non-Affective Psychosis: A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Psychiatry*. 2012;3:42.

16. Berge D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):431-9.

17. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2003;61(1):75-88.

18. Ando S, Yamaguchi S, Aoki Y, Thornicroft G. Review of mental-health-related stigma in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(7):471-82.

19. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(2):169-77.

20. van Schouwenburg MR, den Ouden HE, Cools R. The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *J Neurosci*. 2010;30(29):9910-8.

21. Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:16.

22. van Schouwenburg M, Aarts E, Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive control: distinct roles for the prefrontal cortex and the basal ganglia. *Curr Pharm Des.* 2010;16(18):2026-32.
23. Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2001;39(2):147-65.
24. O'Reilly RC, Frank MJ. Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia. *Neural Comput.* 2006;18(2):283-328.
25. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):7-21.
26. Cauda F, Cavanna AE, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani GC. Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: a combined functional connectivity and structure-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(10):2864-77.
27. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14(2):154-62.

28. Godsil BP, Kiss JP, Spedding M, Jay TM. The hippocampal–prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(10):1165-81.
29. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40 Suppl 2:S107-16.
30. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvag R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jr., Pung CJ, Jennings RG, Haukvik UK, Lange E, Nakstad PH, Melle I, Andreassen OA, Dale AM, Agartz I. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(1):41-50.
31. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):16-25.
32. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvag R, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):1122-30.

33. Koutsouleris N, Gaser C, Jager M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJ, Zetzsche T, Burgermeister B, Scheuerecker J, Born C, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2008;39(4):1600-12.
34. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yucel M, Velakoulis D, Pantelis C. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):46-57.
35. Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Thompson PA, Miller MI. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(5):896-902.
36. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jager M, Teipel SJ, Holzinger S, Frodl T, Preuss U, Schmitt G, Burgermeister B, Reiser M, Born C, Moller HJ. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):44-60.
37. Stegmayer K, Horn H, Federspiel A, Razavi N, Bracht T, Laimbock K, Strik

W, Dierks T, Wiest R, Muller TJ, Walther S. Ventral striatum gray matter density reduction in patients with schizophrenia and psychotic emotional dysregulation. *Neuroimage Clin.* 2014;4:232-9.

38. Ha TH, Youn T, Ha KS, Rho KS, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res.* 2004;132(3):251-60.

39. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(1):37-48.

40. Dax M. Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée (lu au Congrès Méridional tenu à Montpellier en 1836). *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie.* 1865;2:259-60.

41. Broca P. Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris.* 1865;6(1):377-93.

42. Sperry RW. Cerebral Organization and Behavior: The split brain behaves in many respects like two separate brains, providing new research possibilities. *Science.* 1961;133(3466):1749-57.

43. Sperry RW. Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. Schmitt F, Worden F, editors. Cambridge: MIT Press; 1974.
44. Ocklenburg S, Hirnstein M, Beste C, Gunturkun O. Lateralization and cognitive systems. *Front Psychol.* 2014;5:1143.
45. Wang L, Joshi SC, Miller MI, Csernansky JG. Statistical analysis of hippocampal asymmetry in schizophrenia. *Neuroimage.* 2001;14(3):531-45.
46. Pedraza O, Bowers D, Gilmore R. Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(5):664-78.
47. Qiu A, Wang L, Younes L, Harms MP, Ratnanather JT, Miller MI, Csernansky JG. Neuroanatomical asymmetry patterns in individuals with schizophrenia and their non-psychotic siblings. *Neuroimage.* 2009;47(4):1221-9.
48. Kallai J, Csatho A, Kover F, Makany T, Nemes J, Horvath K, Kovacs N, Manning JT, Nadel L, Nagy F. MRI-assessed volume of left and right hippocampi in females correlates with the relative length of the second and fourth fingers (the 2D:4D ratio). *Psychiatry Res.* 2005;140(2):199-210.

49. Deicken RF, Eliaz Y, Chosiad L, Feiwell R, Rogers L. Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;58(2-3):135-44.
50. Shenton ME, Kikinis R, McCarley RW, Metcalf D, Tieman J, Jolesz FA. Application of automated MRI volumetric measurement techniques to the ventricular system in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res.* 1991;5(2):103-13.
51. Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2001;178:344-51.
52. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Noguchi T, Togao O, Takayama Y, Nagao E, Kamano H, Hatakenaka M, Honda H. Volumetric asymmetry and differential aging effect of the human caudate nucleus in normal individuals: a prospective MR imaging study. *J Neuroimaging.* 2011;21(1):34-7.
53. Watkins KE, Paus T, Lerch JP, Zijdenbos A, Collins DL, Neelin P, Taylor J, Worsley KJ, Evans AC. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb Cortex.* 2001;11(9):868-77.

54. Raz N, Torres IJ, Acker JD. Age, gender, and hemispheric differences in human striatum: a quantitative review and new data from in vivo MRI morphometry. *Neurobiol Learn Mem.* 1995;63(2):133-42.
55. Ifthikharuddin SF, Shrier DA, Numaguchi Y, Tang X, Ning R, Shibata DK, Kurlan R. MR volumetric analysis of the human basal ganglia: normative data. *Acad Radiol.* 2000;7(8):627-34.
56. Wyciskiewicz A, Pawlak MA. Basal Ganglia Volumes: MR-Derived Reference Ranges and Lateralization Indices for Children and Young Adults. *Neuroradiol J.* 2014;27(5):595-612.
57. Gunning-Dixon FM, Head D, McQuain J, Acker JD, Raz N. Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(8):1501-7.
58. Crow TJ, Chance SA, Priddle TH, Radua J, James AC. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res.* 2013;210(3):1232-44.
59. Maher BA, Manschreck TC, Yurgelun-Todd DA, Tsuang MT. Hemispheric

asymmetry of frontal and temporal gray matter and age of onset in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998;44(6):413-7.

60. Ribolsi M, Daskalakis ZJ, Siracusano A, Koch G. Abnormal asymmetry of brain connectivity in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1010.

61. Cuzzocreo JL, Yassa MA, Verduzco G, Honeycutt NA, Scott DJ, Bassett SS. Effect of handedness on fMRI activation in the medial temporal lobe during an auditory verbal memory task. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(4):1271-8.

62. Westerhausen R, Kreuder F, Dos Santos Sequeira S, Walter C, Woerner W, Wittling RA, Schweiger E, Wittling W. Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004;21(3):418-26.

63. Dragovic M, Hammond G. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):410-9.

64. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation

meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1015-23.

65. Palaniyappan L, Balain V, Liddle PF. The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1249-56.

66. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1129-38.

67. Radua J, Mataix-Cols D. Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012;2:6.

68. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, Kieseppa T, Altshuler LL, Fornito A, Malhi GS, McIntosh AM, Yurgelun-Todd DA, Labar KS, Sharma V, MacQueen GM, Murray RM, McDonald C. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):326-35.

69. McInnes MD, Bossuyt PM. Pitfalls of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Imaging Research. *Radiology*. 2015;277(1):13-21.

70. Novak NM, Stein JL, Medland SE, Hibar DP, Thompson PM, Toga AW.

EnigmaVis: online interactive visualization of genome-wide association studies of the Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) consortium. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(3):414-8.

71. Jahanshad N, Kochunov PV, Sprooten E, Mandl RC, Nichols TE, Almasy L, Blangero J, Brouwer RM, Curran JE, de Zubicaray GI, Duggirala R, Fox PT, Hong LE, Landman BA, Martin NG, McMahon KL, Medland SE, Mitchell BD, Olvera RL, Peterson CP, Starr JM, Sussmann JE, Toga AW, Wardlaw JM, Wright MJ, Hulshoff Pol HE, Bastin ME, McIntosh AM, Deary IJ, Thompson PM, Glahn DC. Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: a pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *Neuroimage.* 2013;81:455-69.

72. Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad RE, Winkler AM, Toro R, Appel K, Bartecek R, Bergmann O, Bernard M, Brown AA, Cannon DM, Chakravarty MM, Christoforou A, Domin M, Grimm O, Hollinshead M, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Langan C, Lopez LM, Hansell NK, Hwang KS, Kim S, Laje G, Lee PH, Liu X, Loth E, Lourdusamy A, Mattingsdal M, Mohnke S, Maniega SM, Nho K, Nugent AC, O'Brien C, Papmeyer M, Putz B, Ramasamy A, Rasmussen J, Rijpkema

M, Risacher SL, Roddey JC, Rose EJ, Ryten M, Shen L, Sprooten E, Strengman E, Teumer A, Trabzuni D, Turner J, van Eijk K, van Erp TG, van Tol MJ, Wittfeld K, Wolf C, Woudstra S, Aleman A, Alhusaini S, Almasy L, Binder EB, Brohawn DG, Cantor RM, Carless MA, Corvin A, Czisch M, Curran JE, Davies G, de Almeida MA, Delanty N, Depondt C, Duggirala R, Dyer TD, Erk S, Fagerness J, Fox PT, Freimer NB, Gill M, Goring HH, Hagler DJ, Hoehn D, Holsboer F, Hoogman M, Hosten N, Jahanshad N, Johnson MP, Kasperaviciute D, Kent JW, Jr., Kochunov P, Lancaster JL, Lawrie SM, Liewald DC, Mandl R, Matarin M, Mattheisen M, Meisenzahl E, Melle I, Moses EK, Muhleisen TW, Nauck M, Nothen MM, Olvera RL, Pandolfo M, Pike GB, Puls R, Reinvang I, Renteria ME, Rietschel M, Roffman JL, Royle NA, Rujescu D, Savitz J, Schnack HG, Schnell K, Seiferth N, Smith C, Steen VM, Valdes Hernandez MC, Van den Heuvel M, van der Wee NJ, Van Haren NE, Veltman JA, Volzke H, Walker R, Westlye LT, Whelan CD, Agartz I, Boomsma DI, Cavalleri GL, Dale AM, Djurovic S, Drevets WC, Hagoort P, Hall J, Heinz A, Jack CR, Jr., Foroud TM, Le Hellard S, Macciardi F, Montgomery GW, Poline JB, Porteous DJ, Sisodiya SM, Starr JM, Sussmann J, Toga AW, Veltman DJ, Walter H, Weiner MW, Alzheimer's Disease

Neuroimaging I, Consortium E, Consortium I, Saguenay Youth Study G, Bis JC, Ikram MA, Smith AV, Gudnason V, Tzourio C, Vernooij MW, Launer LJ, DeCarli C, Seshadri S, Cohorts for H, Aging Research in Genomic Epidemiology C, Andreassen OA, Apostolova LG, Bastin ME, Blangero J, Brunner HG, Buckner RL, Cichon S, Coppola G, de Zubicaray GI, Deary IJ, Donohoe G, de Geus EJ, Espeseth T, Fernandez G, Glahn DC, Grabe HJ, Hardy J, Hulshoff Pol HE, Jenkinson M, Kahn RS, McDonald C, McIntosh AM, McMahon FJ, McMahon KL, Meyer-Lindenberg A, Morris DW, Muller-Myhsok B, Nichols TE, Ophoff RA, Paus T, Pausova Z, Penninx BW, Potkin SG, Samann PG, Saykin AJ, Schumann G, Smoller JW, Wardlaw JM, Weale ME, Martin NG, Franke B, Wright MJ, Thompson PM, Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis C. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet.* 2012;44(5):552-61.

73. Kochunov P, Jahanshad N, Sprooten E, Nichols TE, Mandl RC, Almasy L, Booth T, Brouwer RM, Curran JE, de Zubicaray GI, Dimitrova R, Duggirala R, Fox PT, Elliot Hong L, Landman BA, Lemaitre H, Lopez LM, Martin NG, McMahon KL, Mitchell BD, Olvera RL, Peterson CP, Starr JM, Sussmann JE, Toga AW, Wardlaw JM,

Wright MJ, Wright SN, Bastin ME, McIntosh AM, Boomsma DI, Kahn RS, den Braber A, de Geus EJ, Deary IJ, Hulshoff Pol HE, Williamson DE, Blangero J, van 't Ent D, Thompson PM, Glahn DC. Multi-site study of additive genetic effects on fractional anisotropy of cerebral white matter: Comparing meta and megaanalytical approaches for data pooling. *Neuroimage*. 2014;95:136-50.

74. Ashbrook DG, Williams RW, Lu L, Stein JL, Hibar DP, Nichols TE, Medland SE, Thompson PM, Hager R. Joint genetic analysis of hippocampal size in mouse and human identifies a novel gene linked to neurodegenerative disease. *BMC Genomics*. 2014;15:850.

75. Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M, Aribisala BS, Armstrong NJ, Bernard M, Bohlken MM, Boks MP, Bralten J, Brown AA, Chakravarty MM, Chen Q, Ching CR, Cuellar-Partida G, den Braber A, Giddaluru S, Goldman AL, Grimm O, Guadalupe T, Hass J, Woldehawariat G, Holmes AJ, Hoogman M, Janowitz D, Jia T, Kim S, Klein M, Kraemer B, Lee PH, Olde Loohuis LM, Luciano M, Macare C, Mather KA, Mattheisen M, Milaneschi Y, Nho K, Papmeyer M, Ramasamy A, Risacher SL,

Roiz-Santianez R, Rose EJ, Salami A, Samann PG, Schmaal L, Schork AJ, Shin J, Strike LT, Teumer A, van Donkelaar MM, van Eijk KR, Walters RK, Westlye LT, Whelan CD, Winkler AM, Zwieters MP, Alhusaini S, Athanasiu L, Ehrlich S, Hakobjan MM, Hartberg CB, Haukvik UK, Heister AJ, Hoehn D, Kasperaviciute D, Liewald DC, Lopez LM, Makkinje RR, Matarin M, Naber MA, McKay DR, Needham M, Nugent AC, Putz B, Royle NA, Shen L, Sprooten E, Trabzuni D, van der Marel SS, van Hulzen KJ, Walton E, Wolf C, Almasy L, Ames D, Arepalli S, Assareh AA, Bastin ME, Brodaty H, Bulayeva KB, Carless MA, Cichon S, Corvin A, Curran JE, Czisch M, de Zubicaray GI, Dillman A, Duggirala R, Dyer TD, Erk S, Fedko IO, Ferrucci L, Foroud TM, Fox PT, Fukunaga M, Gibbs JR, Goring HH, Green RC, Guelfi S, Hansell NK, Hartman CA, Hegenscheid K, Heinz A, Hernandez DG, Heslenfeld DJ, Hoekstra PJ, Holsboer F, Homuth G, Hottenga JJ, Ikeda M, Jack CR, Jr., Jenkinson M, Johnson R, Kanai R, Keil M, Kent JW, Jr., Kochunov P, Kwok JB, Lawrie SM, Liu X, Longo DL, McMahon KL, Meisenzahl E, Melle I, Mohnke S, Montgomery GW, Mostert JC, Muhleisen TW, Nalls MA, Nichols TE, Nilsson LG, Nothen MM, Ohi K, Olvera RL, Perez-Iglesias R, Pike GB, Potkin SG, Reinvang I, Reppermund S, Rietschel M,

Romanczuk-Seiferth N, Rosen GD, Rujescu D, Schnell K, Schofield PR, Smith C, Steen VM, Sussmann JE, Thalamuthu A, Toga AW, Traynor BJ, Troncoso J, Turner JA, Valdes Hernandez MC, van 't Ent D, van der Brug M, van der Wee NJ, van Tol MJ, Veltman DJ, Wassink TH, Westman E, Zielke RH, Zonderman AB, Ashbrook DG, Hager R, Lu L, McMahon FJ, Morris DW, Williams RW, Brunner HG, Buckner RL, Buitelaar JK, Cahn W, Calhoun VD, Cavalleri GL, Crespo-Facorro B, Dale AM, Davies GE, Delanty N, Depondt C, Djurovic S, Drevets WC, Espeseth T, Gollub RL, Ho BC, Hoffmann W, Hosten N, Kahn RS, Le Hellard S, Meyer-Lindenberg A, Muller-Myhsok B, Nauck M, Nyberg L, Pandolfo M, Penninx BW, Roffman JL, Sisodiya SM, Smoller JW, van Bokhoven H, van Haren NE, Volzke H, Walter H, Weiner MW, Wen W, White T, Agartz I, Andreassen OA, Blangero J, Boomsma DI, Brouwer RM, Cannon DM, Cookson MR, de Geus EJ, Deary IJ, Donohoe G, Fernandez G, Fisher SE, Francks C, Glahn DC, Grabe HJ, Gruber O, Hardy J, Hashimoto R, Hulshoff Pol HE, Jonsson EG, Kloszewska I, Lovestone S, Mattay VS, Mecocci P, McDonald C, McIntosh AM, Ophoff RA, Paus T, Pausova Z, Ryten M, Sachdev PS, Saykin AJ, Simmons A, Singleton A, Soininen H, Wardlaw JM, Weale ME, Weinberger DR, Adams HH,

Launer LJ, Seiler S, Schmidt R, Chauhan G, Satizabal CL, Becker JT, Yanek L, van der Lee SJ, Ebling M, Fischl B, Longstreth WT, Jr., Greve D, Schmidt H, Nyquist P, Vinke LN, van Duijn CM, Xue L, Mazoyer B, Bis JC, Gudnason V, Seshadri S, Ikram MA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, Consortium C, Epigen, Imagen, Sys, Martin NG, Wright MJ, Schumann G, Franke B, Thompson PM, Medland SE. Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*. 2015;520(7546):224-9.

76. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, Samann PG, Frodl T, Jahanshad N, Loehrer E, Tiemeier H, Hofman A, Niessen WJ, Vernooij MW, Ikram MA, Wittfeld K, Grabe HJ, Block A, Hegenscheid K, Volzke H, Hoehn D, Czisch M, Lagopoulos J, Hatton SN, Hickie IB, Goya-Maldonado R, Kramer B, Gruber O, Couvy-Duchesne B, Renteria ME, Strike LT, Mills NT, de Zubicaray GI, McMahon KL, Medland SE, Martin NG, Gillespie NA, Wright MJ, Hall GB, MacQueen GM, Frey EM, Carballedo A, van Velzen LS, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veer IM, Walter H, Schnell K, Schramm E, Normann C, Schoepf D, Konrad C, Zurowski B, Nickson T, McIntosh AM, Papmeyer M, Whalley HC, Sussmann JE, Godlewska BR, Cowen PJ, Fischer FH, Rose M, Penninx BW, Thompson PM, Hibar DP. Subcortical brain alterations in major

depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):806-12..

77. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547-53.

78. Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J, Sano N, Tanaka S, Aoyama H, Mimura M, Kamijima K. Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*.

2005;59(5):517-26.

79. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(9):1921-31.

80. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. *PLoS One*. 2012;7(1):e29780.

81. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(2):114-20.

82. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Kiribayashi M, Iike N, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Takahashi H, Morihara T, Ishii R, Tagami S, Iwase M, Okochi M, Kamino K, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. TATA box-binding protein gene is

associated with risk for schizophrenia, age at onset and prefrontal function. *Genes Brain Behav.* 2009;8(4):473-80.

83. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The impact of a genome-wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(8):1459-64.

84. Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Tochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N. Common variants at 1p36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl Psychiatry.* 2014;4:e472.

85. Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gonoji W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode

for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):124-31.

86. Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(5):1128-39.

87. Natsubori T, Hashimoto R, Yahata N, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Koike S, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. An fMRI study of visual lexical decision in patients with schizophrenia and clinical high-risk individuals. *Schizophr Res.* 2014;157(1-3):218-24.

88. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Clinical Version. Washington: American Psychiatric Press; 1997.

89. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders, Non-patient Edition. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1997.

90. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization; 1993.
91. Takada M, Kondo N, Hashimoto H. Japanese Study on Stratification, Health, Income, and Neighborhood: Study Protocol and Profiles of Participants. *Journal of Epidemiology*. 2014;24(4):334-44.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
93. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.
94. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, Wu C, Jiang J. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(4):1560-71.

95. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, Yang WJ, Fu XA. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85718.
96. Han B, Eskin E. Random-effects model aimed at discovering associations in meta-analysis of genome-wide association studies. *Am J Hum Genet*. 2011;88(5):586-98.
97. Abedelahi A, Hasanzadeh H, Hadizadeh H, Joghataie MT. Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by MRI: Effect of normal aging, gender and hemispheric differences. *Pol J Radiol*. 2013;78(3):7-14.
98. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
99. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56(3):907-22.
100. Guadalupe T, Zwiers MP, Teumer A, Wittfeld K, Vasquez AA, Hoogman M,

Hagoort P, Fernandez G, Buitelaar J, Hegenscheid K, Volzke H, Franke B, Fisher SE, Grabe HJ, Francks C. Measurement and genetics of human subcortical and hippocampal asymmetries in large datasets. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(7):3277-89.

101. Chee MW, Zheng H, Goh JO, Park D, Sutton BP. Brain structure in young and old East Asians and Westerners: comparisons of structural volume and cortical thickness. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(5):1065-79.

102. Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA, McCarley RW. Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res.* 1995;61(4):209-29.

103. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):774-81.

104. Laywer G, Nyman H, Agartz I, Arnborg S, Jonsson EG, Sedvall GC, Hall H. Morphological correlates to cognitive dysfunction in schizophrenia as studied with Bayesian regression. *BMC Psychiatry.* 2006;6:31.

105. Mamah D, Wang L, Barch D, de Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG. Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;89(1-3):59-71.
106. Brandt GN, Bonelli RM. Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(3-4):84-90.
107. Zampieri E, Bellani M, Crespo-Facorro B, Brambilla P. Basal ganglia anatomy and schizophrenia: the role of antipsychotic treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2014;23(4):333-6.
108. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(12):1118-25.
109. Early TS, Reiman EM, Raichle ME, Spitznagel EL. Left globus pallidus abnormality in never-medicated patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(2):561-3.
110. Galeno R, Molina M, Guirao M, Isoardi R. Severity of negative symptoms in schizophrenia correlated to hyperactivity of the left globus pallidus and the right

claustrum. A PET study. *World J Biol Psychiatry*. 2004;5(1):20-5.

111. Zedkova L, Woodward ND, Harding I, Tibbo PG, Purdon SE. Procedural learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):198-207.

112. Mwansisya TE, Wang Z, Tao H, Zhang H, Hu A, Guo S, Liu Z. The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;150(1):144-50.

113. Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(1):65-9.

114. Wichmann T, Delong MR. Deep-Brain Stimulation for Basal Ganglia Disorders. *Basal Ganglia*. 2011;1(2):65-77.

115. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):4-26.

116. Jaeger D, Kita H. Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience*. 2011;198:44-53.
117. Schroll H, Hamker FH. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:122.
118. Saunders A, Oldenburg IA, Berezovskii VK, Johnson CA, Kingery ND, Elliott HL, Xie T, Gerfen CR, Sabatini BL. A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature*. 2015;521(7550):85-9.
119. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(4):312-24.
120. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(2):114-24.
121. Panenka WJ, Khorram B, Barr AM, Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Honer WG. A longitudinal study on the effects of typical versus atypical antipsychotic drugs on hippocampal volume in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94(1-3):288-92.

122. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med.* 2009;39(11):1763-77.
123. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Borgwardt SJ. The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia?--a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2009;15(22):2535-49.
124. Ebdrup BH, Norbak H, Borgwardt S, Glenthøj B. Volumetric changes in the basal ganglia after antipsychotic monotherapy: a systematic review. *Curr Med Chem.* 2013;20(3):438-47.
125. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1680-91.
126. Rucker G, Schumacher M. Simpson's paradox visualized: the example of the rosiglitazone meta-analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:34.
127. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package.

Journal of Statistical Software. 2010;36(3):1-48.

128. Guadalupe T, Mathias SR, vanErp TG, Whelan CD, Zwiers MP, Abe Y, Abramovic L, Agartz I, Andreassen OA, Arias-Vasquez A, Aribisala BS, Armstrong NJ, Arolt V, Artiges E, Ayesa-Arriola R, Baboyan VG, Banaschewski T, Barker G, Bastin ME, Baune BT, Blangero J, Bokde AL, Boedhoe PS, Bose A, Brem S, Brodaty H, Bromberg U, Brooks S, Buchel C, Buitelaar J, Calhoun VD, Cannon DM, Cattrell A, Cheng Y, Conrod PJ, Conzelmann A, Corvin A, Crespo-Facorro B, Crivello F, Dannlowski U, de Zubicaray GI, de Zwarte SM, Deary IJ, Desrivieres S, Doan NT, Donohoe G, Dorum ES, Ehrlich S, Espeseth T, Fernandez G, Flor H, Fouche JP, Frouin V, Fukunaga M, Gallinat J, Garavan H, Gill M, Suarez AG, Gowland P, Grabe HJ, Grotegerd D, Gruber O, Hagenaars S, Hashimoto R, Hauser TU, Heinz A, Hibar DP, Hoekstra PJ, Hoogman M, Howells FM, Hu H, Hulshoff Pol HE, Huyser C, Ittermann B, Jahanshad N, Jonsson EG, Jurk S, Kahn RS, Kelly S, Kraemer B, Kugel H, Kwon JS, Lemaître H, Lesch KP, Lochner C, Luciano M, Marquand AF, Martin NG, Martinez-Zalacain I, Martinot JL, Mataix-Cols D, Mather K, McDonald C, McMahon KL, Medland SE, Menchon JM, Morris DW, Mothersill O, Maniega SM, Mwangi B,

Nakamae T, Nakao T, Narayanaswamy JC, Nees F, Nordvik JE, Onnink AM, Opel N, Ophoff R, Paillere Martinot ML, Papadopoulos Orfanos D, Pauli P, Paus T, Poustka L, Reddy JY, Renteria ME, Roiz-Santianez R, Roos A, Royle NA, Sachdev P, Sanchez-Juan P, Schmaal L, Schumann G, Shumskaya E, Smolka MN, Soares JC, Soriano-Mas C, Stein DJ, Strike LT, Toro R, Turner JA, Tzourio-Mazoyer N, Uhlmann A, Hernandez MV, van den Heuvel OA, van der Meer D, van Haren NE, Veltman DJ, Venkatasubramanian G, Vetter NC, Vuletic D, Walitza S, Walter H, Walton E, Wang Z, Wardlaw J, Wen W, Westlye LT, Whelan R, Wittfeld K, Wolfers T, Wright MJ, Xu J, Xu X, Yun JY, Zhao J, Franke B, Thompson PM, Glahn DC, Mazoyer B, Fisher SE, Francks C. Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex. *Brain Imaging Behav.* 2016 [Epub ahead of print].

129. Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Galvao-de Almeida A, Chagas MH, Ferrari MC, Filho AS, Zuardi AW, Prado DA, Busatto GF, McGuire PK, Hallak JE, Crippa JA. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2011;125(1):1-12.

6. 資料（倫理関係書類）

資料 5 A（説明文書）

研究参加者の皆様へ

研究課題

「磁気共鳴画像装置（Magnetic Resonance Imaging）で得られた脳画像と
臨床評価尺度のデータベース構築と多施設による共同運用」
へのご協力をお願い

1. この研究の概要

【研究課題】

磁気共鳴画像装置（Magnetic Resonance Imaging）で得られた脳画像と臨床評価尺度の
データベース構築と多施設による共同運用

【研究機関名および研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです：

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野
研究責任者 笠井 清登（教授）
担当業務 データ収集・匿名化・解析ならびに管理・解析プロトコルの標準化

【共同研究機関】

担当業務：データ収集・匿名化

- 医療法人社団豊智会・八重洲クリニック
- 東京大学進化認知科学研究センター

担当業務：データ管理・解析プロトコルの標準化、ならびにデータ解析

- 順天堂大学医学部放射線医学講座
- 昭和大学医学部精神医学教室
- 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学
- 日本医科大学精神医学教室
- 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学
- 国立精神・神経医療研究センター病院

担当業務：データ解析（匿名化された資料の解析が行われる場所）

- 科学技術振興機構 バイオサイエンスデータベースセンター
- 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
- 首都大学東京大学院人文科学研究科人間科学専攻言語科学分野
- 京都大学大学院工学研究科電気工学専攻生体医学講座
- 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
- 京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学
- 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門・精神神経医学
- 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科、同・精神医学教室
- 大阪大学社会経済研究所
- バイオテクノロジー開発技術研究組合
- ATR 脳情報通信総合研究所
- ATR 認知機構研究所
- 情報通信研究機構
- 東京大学保健センター精神科
- 東京大学総合文化研究科生命環境科学系認知行動科学
- 放射線医学総合研究所
- COCORO（認知ゲノム共同研究機構）参画機関
- 理化学研究所脳科学総合研究センター
- 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野
- 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学神経内科学
- 玉川大学脳科学研究所
- 生理学研究所
- 京都大学情報学研究科システム科学専攻論理生命学分野
- 慶應義塾大学医学部生理学
- 慶應義塾大学医学部精神神経科学
- 脳情報通信融合研究センター

【研究目的】

精神疾患の原因解明や、効果の高い新しい治療法の開発を目指した研究では、脳画像や血液 DNA などの研究資源が大きな役割を担っています。しかし、個別の研究グループが、これらのリソースを短期間に多数収集することは容易ではありません。

近年、精神医学分野の研究に真の飛躍をもたらすためには、このような研究リソースを今まで以上に充実させ、画一的に品質管理し、複数の研究機関で相互運用することが重要との認識が広まりつつあります。さらには、ヒトの精神疾患に関する研究の際に、他の霊長類のデータとの比較が重要であることが、認識されつつあります。

本研究では、その第一歩として、磁気共鳴画像装置 (MRI) で撮像されたヒトおよび霊長類 (マカク・マモセット) の脳画像とこれに付随する臨床情報を多数例収集したデータベースを構築し、今後、精神疾患に関して大規模な病態解明研究を創出・推進するために基盤整備を行うことを目指しています。

本研究を通して蓄積されたデータリソースは、個人情報の保護に十分留意しながら、外部機関が運営するデータベースに登録され、専門委員会による審査と使用承認を得た研究者間で共有されます。これらのデータベースが有効に活かされるよう、様々な専門家と連携しつつ、データの品質管理や解析環境・方法論等の標準化を目指しています。

【研究方法】

MRI 装置を用いて様々なタイプの脳画像を撮影します。撮影中は装置内で安静に過ごして頂くだけで結構です (所要時間・約 1 時間)。また MRI 検査の前後に、身体的・精神的状態を把握するための様々な臨床指標を記録します (所要時間・約 1 時間)。

本検査を通して得られたデータは、全ての個人情報が匿名化された後、厳重な管理下でデータベースに登録され、今後の精神医学研究のリソースとして活用されます。

2. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、検査担当者にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した資料 (試料) 等及び調べた結果を廃棄します。ただし、撤回のお申し出があった時点 (撤回日) で、解析、学会発表、論文投稿、データベースへの登録などがすでに行われていた場合、これらを修正することは困難なため、撤回日より前にさかのぼってデータを削除したり、解析、学会発表、論文投稿などの内容を修正したりはいたしませんので、あらかじめご了承ください。

3. 個人情報の保護

本研究で得られた結果は、他の関係する方々に漏えいすることがないように慎重に取り扱います。あなたから得た情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で厳重に保管されます (匿名化)。ただし、必要な場合には、当研究室においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることもできます。

4. 匿名化後のデータの扱いについて

本研究を通して取得されたデータリソースは、匿名化の作業が行われた後、文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク (包括脳ネットワーク)」、独立行政法人科学技術振興機構・ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」ならびに日本医療研究開発機構「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳プロジェクト)」を通して、①独立行政法人科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) ないしこれが指定する機関によって管理と運営が実施されるデータベース、②理化学研究所脳科学総合研究センター (理研 BSI) ないしこれが指定する機関によって管理・運営されるデータベース、③独立行政法人国立精神・神経医

療研究センター (NCNP) 脳病態統合イメージングセンター (IBIC) ないしこれが指定する機関によって管理・運営されるデータベース、④革新脳臨床研究グループデータリソースセンターないしこれが指定する機関によって管理・運営されるデータベース、ならびに⑤①②③④と同等の内容と機能を持ち東京大学医学部附属病院精神神経科 (東大精神神経科) によって管理と運営が実施されるデータベースに登録されます。これらのデータベースは、専門委員会の審査によって使用が承認された研究機関研究者の間で共有され、研究の目的で使用されます。共有を受ける対象の施設は原則として学術機関に限定され、あらかじめその施設の研究倫理審査委員会による研究内容の審査と承認を受けてから、当該データベースへのアクセスが認められます。なお、当該データベースが使用される際には、当研究室および共同研究機関で収集され当該データベースに登録されたヒトデータセットおよび霊長類 (マカク・マーモセット) データセットが、あわせて解析されることがあります。また、別途ご同意頂けた場合、同・専門委員会の承認を受けた本研究課題以外の脳画像バンク事業や、他研究機関の研究プロジェクトに対しても提供されます。さらに、別途ご同意頂けた場合、新たに付された符号との対応表を残さない匿名化により、完全に個人を識別できないようにした上で、自由に閲覧可能なデータリソースとして、東大精神神経科・包括脳ネットワーク・NBDC・理研 BSI・革新脳臨床研究グループデータリソースセンターないしこれらが指定する機関によって管理・運営されるデータベースに対して提供されます。

なお、本研究で取得されたデータリソースは、本文書 1 ページ目に記された共同研究機関の研究従事者によって収集された別のデータセット (本研究で構築されるデータベースには登録されないもの) と組み合わせられて解析されることがあります。この場合、該当する共同研究機関の倫理委員会承認が得られた上で、解析を実施するものとします。

5. 研究結果の公表

本研究や、本研究を通して構築されたデータベースを使用して行われた他の研究の成果が発表される場合は、あなたの氏名など個人情報は一切明らかにならない形で、学会、学術雑誌、データベース上等で公表されます。

6. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後の精神医学研究の発展 (病態解明や治療法の新規開発) に寄与することが期待されます。したがって、将来あなたへ治療面で利益をもたらす可能性があると考えられます。

本研究で使用されるMRI装置 (磁場強度・最大3テスラ) は、通常の医療目的で使用されているものと性能的に同等で、放射線に被曝したり、痛みを伴ったりすることのない、非侵襲的で安全な検査装置です。実施する検査内容は、日常的な診療でも行われるものや、日常的な診療への応用には至っていないが安全性の実績がある研究用検査で、特に甚大な危険性や不快感が懸念されるものではありません。稀にMRI検査室内で「磁場酔い (軽い立ちくらみ)」を経験する場合がありますが、これは短時間の安静ですぐに回復する程度のもので、万が一、身体的・精神的に不調となった場合は、お申し出によりいつでも検査を中断することが出来ます。緊急時には、立ち会いの医師によって必要な医療的判断・対応をさせていただきます。

7. 研究終了後の資料 (試料) 等の取扱方針

あなたからいただいた資料 (試料) 等は、本文書に記載された範囲内に限って使用されます。しかし、もしあなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料 (試料) 等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料 (試料) 等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学倫理委員会の承認を受けた上で用います。

8. あなたの費用負担

今回の研究に必要な費用について、あなたに負担を求めることはありません。

研究にご参加いただいたことによる、あなたへの謝金は 5,000 円 (交通費を含む) です。

もし、検査中に気分が悪くなるなどの問題が生じた場合には、あなたの健康保険の適用下で

適切な医療処置を行います。

9. 研究結果の開示

本研究で収集された脳画像は、放射線科医による読影を受け、異常所見の有無にかかわらず、結果をご報告致します。このことに同意できる方のみ、本研究にご参加下さい。ただし、今回の研究はあなたの身体の異常を検出するためのものではありません。全てのデータを専門家が確認するわけでもありません。従って、異常があれば必ず見つけられるというものではありません。以上の点をご理解の上、検査にご参加下さい。

10. その他

この研究は、東京大学倫理委員会の承認を受けて実施するものです。この研究に関する費用は、文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク(包括脳ネットワーク)」、同・新学術領域研究「精神機能の自己制御理解にもとづく思春期の人間形成支援学」、文部科学省・脳科学研究戦略推進プログラム(SRPBS)・BMI技術(DecNef)を応用した精神疾患の診断・治療システムの開発と臨床応用拠点の構築)、同・課題D(社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発研究開発拠点整備事業)、独立行政法人科学技術振興機構・ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」の研究開発課題「ヒト脳疾患画像データベース統合化研究」、厚生労働科学研究費補助金：難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(精神疾患関係分野)「MRIを用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究」、日本医療研究開発機構「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」、その他の委任経理金から拠出されています。

ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2016年8月25日

研究責任者：笠井 清登

連絡担当者：岡田 直大

東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

E-mail: database-project@umin.ac.jp

TEL: 03-5800-9263 / FAX: 03-5800-6894

同 意 書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題： 磁気共鳴画像装置 (Magnetic Resonance Imaging) で得られた脳画像と
臨床評価尺度のデータベース構築と多施設による共同運用

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について、担当者名
から説明を受け、以下の項目の内容について十分理解しました：

(□にチェック✓を入れて下さい)

- この研究の概要について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 個人情報の保護について
- 匿名化後のデータの公表について
- 研究結果の公表について
- 研究参加者にもたらされる利益及び不利益について
- 研究終了後の資料 (試料) 等の取扱方針について
- あなたの費用負担について
- 研究結果の開示について
- その他 (当該研究の倫理委員会による承認、研究費用の拠出元) について

以下①～④のそれぞれについて、「はい」または「いいえ」を○で囲んでお答え下さい：

① 私は、本研究の研究参加者になることに同意いたします。

はい いいえ

② 私に関わる資料 (試料) 等が、本研究課題の実施機関にて、将来、新たに計画・実施される研究のために長期間保存され、使用されることに同意いたします。

はい いいえ
(本研究終了後も保存) (本研究終了時に廃棄)

③ 私に関わる資料 (試料) 等が、本研究課題の実施機関にて、完全に個人を識別できないようにした匿名化ののち、自由に閲覧可能なデータリソースとして、使用されることに同意いたします。

はい いいえ
(自由閲覧可能とする) (自由閲覧可能としない)

④ 私に関わる資料 (試料) 等が、本研究課題以外の脳画像バンク事業や他研究機関にて実施される研究プロジェクトに対し、匿名化済みデータリソースとして提供されることに同意いたします。

はい いいえ
(提供してよい) (提供しない)

平成 年 月 日

氏名 (研究参加者本人または代諾者) (自署) _____

(代諾者の場合は、本人との関係) _____

7. 謝辞

精神疾患の理解と診断・治療の発展のためにご協力いただいた研究協力者の方々に心より深謝致します。

本研究の共同研究者であり，研究成果に多大なご支援・ご指導を頂いた福永雅喜先生，山下典生先生，越山太輔先生，山森英長先生，大井一高先生，安田由華先生，藤本美智子先生，渡邊嘉之先生，八幡憲明先生，根本清貴先生，藤野陽生先生，磯部昌憲先生，磯村周一先生，夏堀龍暢先生，成田尚先生，橋本直樹先生，宮田淳先生，小池進介先生，高橋努先生，山末英典先生，松尾幸治先生，鬼塚俊明先生，飯高哲也先生，川崎康弘先生，吉村玲児先生，渡邊義文先生，鈴木道雄先生，武田雅俊先生，尾崎紀夫先生，橋本亮太先生および笠井清登先生に，厚く御礼申し上げます。また，本研究において多大なるご指導・ご協力をいただいた，東京大学医学部附属病院精神神経科スタッフの皆様，森田健太郎先生，澤田欣吾先生にこの場を借りて御礼申し上げます。