

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 岡田直大

【序文】

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。統合失調症患者は大脳皮質および大脳皮質下領域構造の異常を有し、特徴的な症状や行動と密接に関連する。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、運動制御、感情などの原始的な機能と関連するが、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。

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。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せず、多数のコホートのメタ解析の有用性が示唆される。

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。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、海馬や扁桃体における右優位非対称性が共通して報告されているが、大脳基底核領域の側性に関する結論は一定しない。また、統合失調症における構造的側性の特徴が探索されているが、大規模な研究はこれまでほとんど施行されておらず、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。

これまでは従来型のメタ解析により、統合失調症における構造変化の全体的な傾向が評価されてきた。しかしながらこの方法では、含められる研究の研究デザイン、対象とする集団、病態、解析方法がしばしば異なるため、全体の効果が弱まる可能性がある。また、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も重要である。このような文脈において、ENIGMA コンソーシアムが、世界中の神経科学・遺伝学研究者により組織された。彼らの最近の研究では、15 のコホートから、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。

本研究では、ENIGMA コンソーシアムによって行われた研究とは完全に独立した研究として、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大規模多施設共同研究を施行した。本研究では新たに、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。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。

【方法】

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 名である。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、磁気共鳴画像（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。オリジナルの T1 強調画像を視覚的な点検により調べた。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、FreeSurfer ソフトウェアで処理した。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を得た。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。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。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。

各プロトコルにおける、大脳皮質下領域構造の体積の群間差を求めた。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、各プロトコルにおける体積の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、大脳皮質下領域構造体積の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。

各領域の体積の側性を評価するため、 $(\text{左}-\text{右}) / (\text{左}+\text{右})$ の比で定義される、側性指標（Laterality Index, LI）を用いた。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 *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。3 番目に、性別、年齢を共

変量として、プロトコルごとの LI の群間差を求めた。最後に、各プロトコルにおける LI の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、LI の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。

【結果】

大脳皮質下領域構造の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。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。

また、診断グループごとに LI のメタ解析を施行した。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 ($d = -0.42, d = -0.41$)、扁桃体 ($d = -0.25, d = -0.36$) 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、健常者の扁桃体の 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 LI の群間差を調べ、LI の群間差のメタ解析を施行した。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。

【考察】

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。本研究結果は、ENIGMA コンソーシアムにより報告された大脳皮質下領域構造の体積変化の効果量の順序を再現した。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、ENIGMA の結果と一致しないが、本研究のサンプルが人種的にほぼ単一であること、および、MRI データの品質管理と FreeSurfer での前処理に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。

さらには、健常者群と統合失調症群の両者における、視床、側脳室、尾状核、被殻体積の左優位非対称性、および、扁桃体、海馬体積の右優位非対称性を示した。また、統合失調症群に

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。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、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。本研究で示された、統合失調症における淡蒼球体積の左優位非対称性の所見は、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ものである。