

第 102 回日本精神神経学会総会

教育講演

精神疾患の脳画像の進歩

笠井 清登 (東京大学医学部附属病院精神神経科)

1. はじめに

脳画像・神経生理学的手法の進歩により、精神疾患の脳病態の解明研究が急速に発展してきている。また、近赤外線分光鏡 (near-infrared spectroscopy; NIRS) などの非侵襲的で簡便な装置の台頭により、脳画像を研究ツールとしてだけでなく、客観的な診断や治療などの臨床に応用する試みの機運も高まっている。その一方で、神経画像の倫理的側面が議論されるようになってきていることも重要な動向である。本稿は、精神疾患として統合失調症、ストレス性精神障害、広汎性発達障害を例にとり、MRI、事象関連電位 (event-related potentials; ERPs), 脳磁図 (magnetoencephalography; MEG), NIRS などの脳画像・神経生理学的手法を用いた病態解明研究や臨床応用や倫理的側面について最近の知見を概説することを目的としている。

2. 統合失調症

統合失調症の脳機能障害は、認知、情動、意欲 (内発性) の領域すべてに及び、それぞれ前頭・側頭・頭頂皮質、辺縁系、内側前頭前皮質を中心とした神経ネットワーク異常に対応するとまとめられるようになってきている。その中で、ヘッセル回 (Heschl's gyrus; ほぼ一次聴覚野に相当) や側頭平面 (planum temporale; 聴覚連合野や異感覚連合野 (ウェルニケ領域) の一部を含む) を含み聴覚受容や聴覚性言語処理に重要な役

割を果たしている上側頭回 (superior temporal gyrus; STG) の異常は、統合失調症の主要な症状である幻聴や思考障害の基盤として重要と考えられており、病態生理上最も注目すべき部位のひとつである。

われわれは、統合失調症における STG の機能・構造異常とその進行性変化を明らかにするために、精神疾患の脳病態研究においてこれまで独立に用いられてきた ERP と MRI 体積計測を組み合わせて用いた。すなわち、統合失調症患者を対象として、聴覚皮質機能のプロブである聴覚性ミスマッチ陰性電位 (auditory mismatch negativity; MMN) と聴覚皮質灰白質体積の相関解析を行った。

聴覚性 MMN は、被験者が音刺激を無視している条件で、逸脱刺激に対する ERP から標準刺激に対する ERP を引いた差分波形から同定され、聴覚皮質における感覚記憶過程を反映するとされる。なお MMN は、ERP だけでなく MEG を用いても計測可能であり、mismatch 磁場 (magnetic mismatch field; MMF) とよばれる。統合失調症患者を対象として MMN を測定した研究は、1991 年の Shelley らにはじまり、現在まで数十の報告がある。このように MMN が統合失調症の病態研究に広く利用されている要因には、1) 統合失調症における振幅減衰の再現性が高い、2) 特別なタスクを被験者に課さずに測定でき、注意、動機付けなどの影響を受けにくい、3) 発

生源が聴覚皮質（および前頭前野）にほぼ限局しているため、異常の解剖学的意義付けがしやすい、4) 発生機構に興奮性アミノ酸神経伝達の関与が明らかにされているため、統合失調症のグルタミン酸系異常仮説に合致し、異常の生化学的意義付けがしやすい、などが挙げられる。純音刺激に対する MMN の発生源はヘシェル回近傍であるとされている。したがって、もし統合失調症の病初期に上側頭回の進行性変化が存在するなら、初回入院時点からの MMN 振幅とヘシェル回の灰白質体積の経時的変化の間に有意な相関が見られることが予測された。

そこでわれわれは、初発統合失調症患者・初発感情障害患者・健常者を対象として、初発時点と 1.5 年後の 2 度にわたって純音刺激 MMN 振幅と 3 次元 MRI によるヘシェル回灰白質体積と計測し、それらの関連を検討した [Kasai, et al., 2003a; Salisbury, et al., in press]。その結果、統合失調症群において、1.5 年間の MMN 振幅の減少度と左側ヘシェル回灰白質体積の進行性減少度が有意な正の相関を示した。これらの結果は、統合失調症の病初期において、ヘシェル回の構造・機能の進行性変化が起こっていることの証拠と考えられた。この進行性異常の神経生物学的基盤は明らかでないが、MMN の発生における NMDA 受容体の関与から考えると、グルタミン酸ニューロンと GABA ニューロンの recurrent inhibition 回路が use-dependent に過興奮をきたし、target neuron に対する細胞傷害が引き起こされ、一過性のアポトーシスが生じているという説が提唱されている。こうした統合失調症の進行性脳病態仮説は、動物実験研究などによって証明していく必要があるものの、統合失調症の早期治療に重要な手がかりを与えている。Lieberman らは、統合失調症の初発時からの全脳灰白質体積の進行性減少が haloperidol 投与群で顕著に見られ、olanzapine 投与群では見られないことを示している。また、統合失調症における上側頭回の低賦活が NMDA 受容体の glycine binding site に結合してアゴニスト作用をもたらす d-

cycloserine の投与によって、改善するという fMRI の報告がある。今後、統合失調症の治療薬開発の試みとして、NMDA 受容体の増強やアポトーシスの抑制などが注目される可能性がある。

3. ストレス性精神障害

ストレス性精神障害のモデルとなる心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は、心理的な要因をきっかけに起こる精神障害であることから、心因性精神障害に分類されてきた。しかし近年の神経画像技術の発達により、PTSD 患者に脳機能・構造の異常が存在することが明らかとなった。また、大事件・大災害後の PTSD の発症率はおおむね数～数十パーセントであり、同じ外傷体験に曝露されても PTSD になる個人・ならない個人がいることから PTSD に至る脆弱性因子の存在が示唆されてきたが、それに対応する脳基盤が存在することも明らかとなってきた。本節ではまず、神経画像計測を用いた臨床研究を紹介し、PTSD の脳病態の中心として内側前頭皮質・辺縁系の異常が浮き彫りにされていることを述べる。次に、PTSD における脳障害が PTSD に至る脆弱性因子か、心的外傷に曝露された後の獲得性因子かについて、双生児を対象とした MRI 研究などの知見を用いて論じる。

1990 年代から、1.5 テスラの 3 次元 MRI を用いた脳体積計測が普及したこともあいまって、PTSD における脳構造異常の検討が進められてきた。主に注目されたのは、ストレスによるコルチゾール放出の標的部位として動物実験の成果の蓄積が多く、陳述記憶の形成・想起に重要な役割を果たす海馬であった。1995 年の Bremner らの報告にはじまり、多くの海馬体積減少所見が報告された。このように、ほとんどの構造 MRI 研究が海馬に注目する一方、PET、ファンクショナル MRI (fMRI) 研究からは、前部帯状回を含む内側前頭皮質と扁桃体に関心が集中している。すなわち、PTSD の中心的な病態仮説は、内側前頭皮質の機能不全のため、扁桃体の活性を制御できず、恐怖条件付けの消去不全が起こるとするも

のである。こうした背景からわれわれは、構造MRIについても海馬のみならず、内側前頭皮質をはじめとする他の領域を全脳にわたって検索することが重要と考えた。われわれは、1995年に東京で起こった地下鉄サリン事件の被害者の協力を得て、事件5~6年後に3次元MRIを計測した。MRI解析には、全脳にわたって自動的に脳体積異常部位を描出するvoxel-based morphometry (VBM) を用いて、PTSD患者(N=9)と、同一事件被害者でPTSDを呈さなかった健常者(N=16)の比較を行った。その結果、PTSD患者群において、前部帯状回尾側部の灰白質体積が有意に減少しており、PTSD重症度と有意に相関することを見出した[Yamasue, et al., 2003]。また、軸索線維走行を鋭敏に反映するdiffusion tensor imagingを用いて同じサンプルにおける検討を行ったところ、PTSD患者群において、非患者群に比べて構造解析で見出した前部帯状回直下の白質(带状束)に有意な拡散異方性の異常が存在することを見出した[Abe, et al., 2006]。さらに、前部帯状回の体積減少は、選択的注意機能を反映する事象関連電位成分P300振幅の減衰とも有意な相関を認めた[Araki, et al., 2005]。これらの結果は地下鉄サリン事件被害者PTSD患者における前部帯状回の構造・機能異常が示唆しており、PTSDの病態生理に前部帯状回を含む内側前頭皮質の異常が重要であるとする仮説を支持するものである。

過去のPTSD患者のMRI研究で認められた海馬体積減少は、動物実験におけるコルチゾールによる海馬傷害の知見を援用して、ストレスがコルチゾール上昇を引き起こし、細胞傷害をもたらした結果であると解釈されてきた。しかし、PTSDにおいてグルココルチコイド受容体は高感受性であるものの、コルチゾールレベルはむしろ低値であることから、過剰なコルチゾールによる細胞傷害では説明困難である。われわれはベトナム戦争帰還兵のPTSD一卵性双生児を対象とした3次元MRI研究を行い、PTSDにおける海馬体積減少が脆弱性因子か発症後の変化かを検討

した[Gilbertson, et al., 2002]。その結果、PTSD患者(N=12)とその健常双生児(N=12)ではいずれも、非PTSDベトナム戦争帰還兵(N=23)とその健常双生児(N=23)に比べて有意に海馬体積が小さかった。さらに、PTSD患者の臨床的重症度(CAPS得点)は、患者自身の海馬体積と負の相関を示すのみならず、外傷体験をもたない健常同胞の海馬体積とも負の相関を示した。この結果は、PTSD患者における海馬体積減少が、PTSDへの脆弱性を表現していることを示唆するものである。一方、PTSD患者の海馬体積減少が、SSRIやフェニトインの服用によって5%程度可逆的に増大したとする報告がある。このように、PTSD患者における海馬体積減少を非可逆的な脆弱性因子のみとしてとらえるのではなく、薬理的・非薬理的介入によって可逆的に改善する可能性があるか、またその神経生物学的機序を解明することによって、治療法の開発につなげることが期待される。

以上のように、近年進歩の著しい脳画像手法を駆使することにより、PTSDの脳皮質病態における内側前頭皮質と辺縁系の中心的役割が明らかになってきた。一方、ストレス脆弱性の脳基盤について、ここ数年のaffective neuroscienceは多大な知見をもたらしている。なかでもCaspiらは、ヒトコホートの前向き縦断研究において、5-HTT多型と幼少期の虐待・ストレスイベントへの暴露の組み合わせでうつ病の発症が規定されるとしており、ストレス性精神障害の発症に対する遺伝・環境相互作用を明瞭に示している。内側前頭皮質・辺縁系の神経発達異常が遺伝・養育環境の相互作用によって規定され、ストレス脆弱性の基盤となるという仮説は、PTSDを含む不安・うつ病スペクトラム障害の多くに当てはまる可能性がある。PTSDを含む不安・うつ病スペクトラム障害における遺伝的素因と環境要因の時期依存性や質的特徴を選り分けていくことが、ストレス脆弱性の脳基盤の統合的解明に資するであろう。

4. 広汎性発達障害

自閉症、アスペルガー障害などの広汎性発達障害は、近年その増加が目され、教育現場、社会からもその病態解明への期待が大きい。自閉症の本態は社会的相互関係の障害であると考えられており、いわゆる「社会性脳」を構成する、下前頭回（ブローカ野を含む；ミラーニューロン回路として注目）、上側頭溝（視線認知などの社会的認知に重要）、内側前頭葉（前部帯状回、眼窩前頭回を含む）、扁桃体、紡錘状回（顔認知に重要）などの機能・構造異常に注目が集まっている。

われわれは、成人アスペルガー障害の一卵性双生児一致例のVBM研究において、前頭前野、紡錘状回、上側頭回の灰白質体積減少が共通しており、扁桃体の体積減少は、うつ病を合併する双生児においてのみ認めることを見出した [Yamasue, et al., 2005]。このことは、広汎性発達障害における社会性回路の異常を示唆するとともに、扁桃体については広汎性発達障害の本態そのものに関わる可能性は低く、自閉症の扁桃体仮説は再考が必要であると考えられた。またわれわれは、MEGを用いたMMF研究において、自閉症成人では左聴覚皮質における音素刺激MMFの反応潜時が健常者に比べて有意に延長することを見出した [Kasai, et al., 2005]。さらにNIRSを用いた検討により、自閉症成人においては語流暢性課題施行時の前頭前野賦活が健常者より有意に低いことを見出している [Kuwabara, et al., in press]。NIRSは、頭蓋骨を透過する800 nm付近の近赤外光を用い、酸素化/還元ヘモグロビンの変化量を吸収スペクトルの差により測定するもので、非侵襲的で長時間連続測定可能、時間分解能が高く（ミリ秒単位）リアルタイムで変化を追える、装置がコンパクトでフィールドでの測定も可能、低ランニングコストなどの特徴から、精神疾患の臨床検査としての応用が期待される。

5. 中間表現型としての利用

これまでの精神疾患遺伝子の関連研究は、遺伝子多型と、診断・症候などの表現型を直接結び付

けようとするため、有意な結果を示す研究とそれを否定する研究が相次ぐことが繰り返されてきた。このため、より客観的な生物学的指標である神経画像を中間表現型と位置付け、遺伝子多型と神経画像の関連を検討しようとする研究がNIHのWeinbergerらを中心にここ数年急速に発展している。われわれは、以下に述べる音素刺激MMNと近赤外線スペクトロスコピーで計測した前頭葉賦活を中間表現型として利用した予備的検討を開始している。

われわれは、統合失調症における音素刺激を用いたMMN/MMFが純音刺激MMN/MMFより異常が強いことを見出した [Kasai, et al., 2002; 2003b]。また、純音刺激MMN/MMFの発生源がヘシェル回近傍なのに対し、音素刺激MMN/MMFの発生源はそれより後方の側頭平面付近に求められることが知られていることに一致して、統合失調症患者において音素刺激MMF強度が側頭平面灰白質体積と有意な正の相関を示すことを見出した [Yamasue, et al., 2004]。そこで、音素刺激MMFを中間表現型として、metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) 遺伝子 rs274622 多型（統合失調症患者において、Cを持つ個人がTを持つ個人に比べてolanzapineによる陰性症状の改善が有意に大きいとされる多型）との関連を検討したところ、健常成人男性において、Cを持つ個人はTTを持つ個人に比べて両側の音素刺激MMF強度が有意に大きいことを示した。

NIRSを用いて測定した語流暢性課題施行時の前頭葉酸素化ヘモグロビン変化を中間表現型として、前頭葉ドーパミン代謝に重要な役割を持つcatechol O-methyltransferase (COMT) 遺伝子多型との関連を検討した。その結果、COMT val158met 多型のmetを持つ統合失調症患者は、val/valを持つ患者に比べて前頭葉酸素化ヘモグロビン変化量が有意に大きかった。この結果は、COMT val158met 多型のmetを持つ統合失調症患者はvalを持つ患者に比べてolanzapine投与による前頭葉機能の改善が大きいという過去の報

告と一致するものであり、NIRS の計測によって COMT の遺伝子多型や薬物療法への反応性を予測できる可能性を示唆するものである。

6. 病態研究から臨床応用へ

われわれは、統合失調症を対象とした社会生活技能訓練 (social skills training ; SST) による社会生活技能の獲得を、ベースラインにおける認知機能指標が予測するかどうかを検討している。ベースラインの認知機能評価として、音素刺激 MMN を測定した。Liberman らの開発した服薬自己管理モジュールを 12 週間施行し、池淵、安西らの開発したロールプレーテストを用いて社会生活技能を評価した。その結果、MMN の振幅が高いほど 12 週間後の社会生活技能の改善度が大きいことが示された [Kawakubo, et al., in press]。このことは、音素刺激 MMN が統合失調症の SST による社会生活技能改善を予測する認知機能指標として有望であることを示唆する。

Sakamoto ら [2005] は fMRI を用いて、連続する中性的映像刺激の間に外傷的映像刺激 (刃物による刺傷, 火事, 救急外来などの画像) を被験者の視覚閾下の短時間のみ提示し, その際の脳血流変化を計測した。その結果, 健常群 (N=16) では外側前頭部, 頭頂皮質などに賦活を認めたのに対し, 交通事故, 性犯罪被害者などからなる PTSD 患者群 (N=16) では海馬傍回から海馬にかけて有意な賦活を認めた。健常群と PTSD 群の比較で, PTSD 群におけるサブリミナル・トラウマ刺激に対する海馬傍回の賦活が有意に健常群より強いことが確認された。この結果は, PTSD 患者において, サブリミナル・トラウマ関連刺激に対して無意識下に辺縁系の過活性が起こっていることを示唆するものである。こうしたパラダイムは, fMRI という物理的に非侵襲的な方法を用いていることに加え, 心理的にも非侵襲的であるため, PTSD の診断や治療効果判定などに臨床応用される可能性を持つものと考えられる。

7. 神経画像の倫理

近年急速に発展を遂げている神経画像法は, ヒトの脳活動を捉え, 可視化できることから, 専門家ではない人がメディアなどを通じてそうした所見を目にした際, さまざまな誤解が生じる恐れが指摘されている。たとえば, 論文等の図で見られる機能画像所見は, 複数被験者のデータの加算によって得られたものであり, 個人に適用できるかどうかはわからないこと, こうした画像データは多くの二次的計算処理の結果得られたものであり, 実際の脳の活動そのものを捉えた写真ではないこと, 多くの画像研究は少数の被験者群を対象として得られた結果であり, 他の研究で再現されるかどうかは確実ではないこと, など, 魅力的なカラー絵とは裏腹にさまざまな限界があることを合わせて伝えていく必要があるとの指摘がある。

文 献

- 1) Abe, O., Yamasue, H., Kasai, K., et al.: Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 146: 231-242, 2006
- 2) Araki, T., Kasai, K., Yamasue, H., et al.: Association between lower P300 amplitude and smaller anterior cingulate cortex volume in patients with posttraumatic stress disorder: a study of victims of Tokyo subway sarin attack. *Neuroimage*, 25: 43-50, 2005
- 3) Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., et al.: Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5: 1242-1247, 2002
- 4) Kasai, K., Nakagome, K., Itoh, K., et al.: Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia: a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry*, 159: 546-553, 2002
- 5) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al.: Progressive decrease of left Heschl's gyrus & planum temporale gray matter volume in schizophrenia. A longitudinal MRI study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 766-775, 2003a

- 6) Kasai, K., Yamada, H., Kamio, S., et al. : Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr Res*, 59 : 159-172, 2003b
- 7) Kasai, K., Hashimoto, O., Kawakubo, Y., et al. : Delayed automatic detection of change in speech sounds in adults with autism: a magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol*, 116 : 1655-1664, 2005
- 8) Kawakubo, Y., Kasai, K., Rogers, M.A., et al. : Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res*, in press
- 9) Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., et al. : Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders : a near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res*, in press
- 10) Sakamoto, H., Fukuda, R., Okuaki, T., et al. : Parahippocampal activation evoked by masked traumatic images in posttraumatic stress disorder : a functional MRI study. *Neuroimage*, 26 : 813-821, 2005
- 11) Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., et al. : Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, in press
- 12) Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., et al. : Anterior cingulate gray matter volume reduction demonstrated with voxel-based analysis of MRI in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 : 9039-9043, 2003
- 13) Yamasue, H., Yamada, H., Yumoto, M., et al. : Abnormal association between phonetic mismatch and planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage*, 22 : 720-727, 2004
- 14) Yamasue, H., Ishijima, M., Abe, O., et al. : Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger's disorder discordant for comorbid depression. *Neurology*, 65 : 491-492, 2005
-