

脳 MRI 画像を用いた統合失調症の connectivity 解析

笹本 彰彦, 宮田 淳, 久保田 学, 村井 俊哉

統合失調症の脳形態の研究は MRI の登場により飛躍的な発展を遂げ、近年では多種のモデリティーを用いた解析が行われている。従来は灰白質が研究の中心であったが、最近ではネットワークの障害という観点から白質の病理に注目し、疾患の生物学的基盤を探索しようとする試みがなされている。白質の形態学的評価については、拡散テンソル画像 (DTI) データにおける拡散指標を用いることで白質線維統合性の評価が可能になった。従来こういった手法には被験者間の脳のマッチングや複数の線維の交差部位の解析など技術的な課題があったが、それらも克服がなされてきている。筆者らは DTI データを用いて、探索的な手法である tract-based spatial statistics (TBSS) により統合失調症患者群で健常対照群よりも広範な白質経路で統合性が低下していることを報告した。また白質統合性の指標となる異方性比率 (FA) は、全脳レベルで患者群が有意に低下しており両半球の皮質灰白質厚と有意な相関を示したこと、また局所レベルでも従来統合失調症で病理的関連が示唆されていた視床-皮質経路の 1 つである右視床-眼窩前頭皮質経路で FA が有意に低下しており、関連する右前頭極、右前外側頭眼窩前頭皮質の皮質厚と有意な相関を示した。筆者らの知見は、統合失調症における白質と灰白質の病理が互いに強く関連することを示唆するもので、近年解明されつつある分子遺伝学的な知見にも矛盾しないものである。

<索引用語：統合失調症, DTI, 脳画像, 白質, connectivity>

はじめに

統合失調症は従来、生物学的基盤が不明である内因性精神病として歴史的に扱われ、その生物学的基盤を巡って、長年多方面からの探索が行われてきた。その中核の 1 つを担う脳形態の研究は、以前は死後脳でのみ可能であったが、画像技術の進展、特に MRI (magnetic resonance image) の登場により、飛躍的な発展を遂げた。近年では高解像度 MRI やその複数のモデリティーにより、微細かつ精密な形態的異常の検出が可能となっている。

MRI 画像を用いた定量的解析手法は、当初は主に皮質・皮質下の灰白質の形態評価に用いられ、統合失調症患者では前頭前皮質、上・中側頭葉、視床や基底核領域などにおける体積減少が報告さ

れてきた^{10,19)}。このように複数の領域にわたる変化が認められることから、統合失調症では皮質・皮質下灰白質を結ぶネットワークの connectivity が障害されているのではないかとする仮説が提唱されている (disconnection hypothesis)。当初この仮説は機能的な障害を中心に考えられていたが⁸⁾、次第に解剖学的なレベルでの障害が想定されるようになってきた^{7,14)}。このような背景から、近年では統合失調症の生物学的基盤の 1 つとして、脳の connectivity を担う白質の病理に注目が集まっている。

白質の評価については、一般に拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI) が用いられている。DTI データでは、水分子の拡散運動の大きさや方向を MRI 信号に反映させ、拡散指標に

よって白質線維統合性の評価を行うことで、マクロな形態には現れにくい白質線維の微細構造の異常を検出することができる。拡散の指標は単位画素 (voxel) あたり楕円体のモデルを想定し、三次元の直交するベクトルのスカラー量 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) を使って求める。拡散指標にはいくつかあるが、頻用されるのは異方性比率 (fractional anisotropy : FA) であり次のように定義される。

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

FA は分子の拡散が一方向のみの場合には 1 となり、逆にランダムに拡散する場合は 0 となるので、FA は 0~1 の範囲内の値をとる。通常の神経線維では、水分子はミエリンや軸索の存在により線維に沿った方向に拡散しやすく、FA 値が 1 に近くなる。逆に FA 値が小さいほど白質の統合性が低下していると評価される。

こういった拡散指標を単位画素ごとに比較することで全脳的・自動的に異常を検出ことができ、白質線維の異常を探索的に検討することができるようになった (tract-based spatial statistics : TBSS)。そして従来困難であった被験者間の脳をマッチさせる手法も後述するように考案されている。また特定の白質線維を評価するために、神経線維束を三次元的に再構成するトラクトグラフィという手法も開発されている。この手法では従来、複数の線維が交差する領域では目標の線維束の抽出が困難であったが、それを克服する方法も考案されている。

このように DTI データによる白質統合性の定量評価法の技術進歩により、一定の精度をもって白質統合性が評価できるようになってきた。特定の脳領域の巣症状として帰着することができない統合失調症の病態が connectivity の異常という観点から明らかになりつつあるといえる。本稿では上記の手法を用い、白質の病理に注目して行った筆者らの研究について紹介したい。

I. 統合失調症における白質統合性の異常

DTI データを用いた TBSS 解析により、対照群と比較し患者群の白質統合性が変化した領域の探索が可能である。TBSS 解析は次のように行う。DTI データを FSL (画像解析ソフト) 上²⁰⁾で変換を行い、b=0 画像 (同時に撮像される T2 強調画像) にあわせ、渦電流や頭部の動きを補正し、各被験者の FA 画像を作成する。各被験者の FA 画像は標準脳に変換し、skeleton と称する全被験者共通の主要白質領域を抽出する。その skeleton 上に各被験者の FA 値を投射することで、各 voxel ごとに FA 値の群間差が解析できる。

筆者らは、統合失調症群 35 名と年齢、性別、教育歴をマッチさせた同数の健常群を対象として TBSS 解析を行った。撮像は 3.0 Tesla の MRI にて 81 方向の DTI を使用した。群間差は ANCOVA モデルを用い年齢・性別の要因を除外し多重比較補正を行った。その結果、統合失調症群では対照群に比べて両側の鉤状束、上縦束、上後頭前頭束、脳梁部分など全脳の広範な領域において FA 値が有意に低下していた¹⁸⁾(図 1)。これは統合失調症患者で鉤状束、上縦束、脳梁など広い範囲で脳白質領域の統合性が低下しているという先行研究^{5,12,16)}に矛盾しないものである。

II. 白質統合性の低下と灰白質形態異常との関連

統合失調症患者では白質統合性が広い領野で低下しているが、こういった白質統合性の低下が、これまでよく知られている灰白質の形態異常とどのような関連をもっているのかはあまりわかっていなかった。統合失調症候補遺伝子には双方の異常に関連するものが知られていることから、両者の病理が密接に関連するのではないかという仮説のもと、筆者らは全脳レベルと視床皮質経路に領域を絞って検討を行った。なお、灰白質の形態評価は、皮質灰白質の厚みを指標として用いた。皮質厚は表面積の影響を受けないため体積よりも鋭敏に形態異常を反映するとされる⁴⁾。皮質厚の測定は、画像解析ソフト FreeSurfer 上で 3D-MPRAGE 画像を用いて、脳表面を多角形に分割

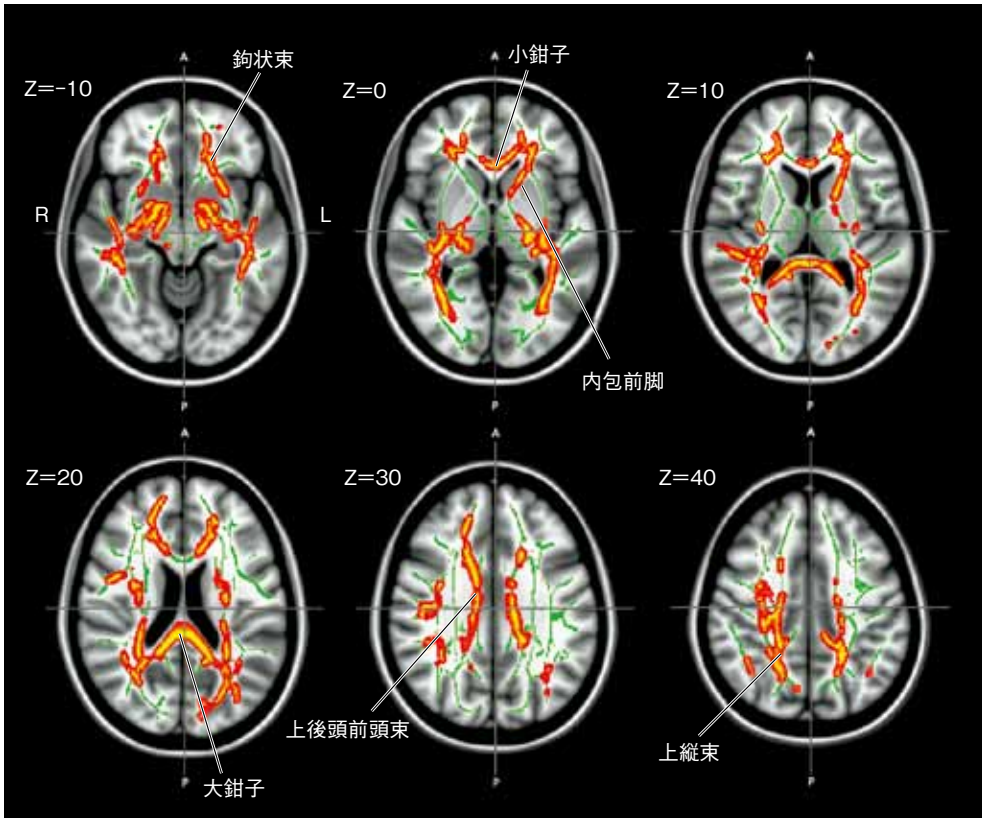


図1 統合失調症群における白質統合性の低下領域

緑の部分は各被験者の脳を変換し抽出した共通の主要白質領域 (いわゆる skeleton), 赤で囲まれた黄色の部分が、統合失調症群で健常対照群と比べて fractional anisotropy が低下している領域 (tract-based spatial statistics 解析, $p < 0.01$, threshold-free cluster enhancement) (Sasamoto, et al., 2013¹⁸) を改変)

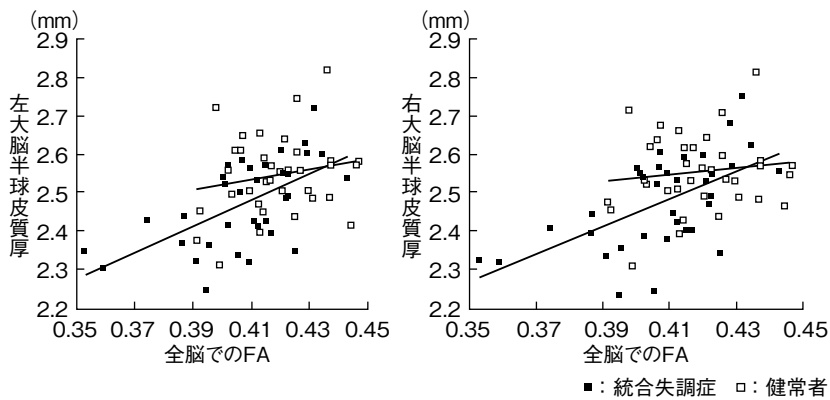


図2 全脳での FA 値と左右大脳半球の皮質厚の関連

統合失調症で白質統合性と皮質厚の間に中等度の相関があることがわかる。
 左大脳半球 (統合失調症群: $r = 0.587$, $p < 0.001$, 健常群: $r = 0.199$, $p = 0.25$), 右大脳半球 (統合失調症群: $r = 0.580$, $p < 0.001$, 健常群: $r = 0.127$, $p = 0.47$) (Sasamoto, et al., 2013¹⁸) を改変)

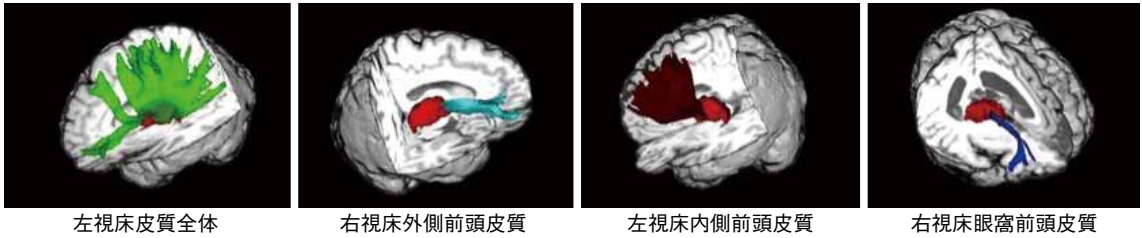


図3 確率論的トラクトグラフィで描出した視床皮質経路
赤が視床, その他の色がそれぞれの白質経路に対応する (Kubota, et al., 2013¹³)を改変)

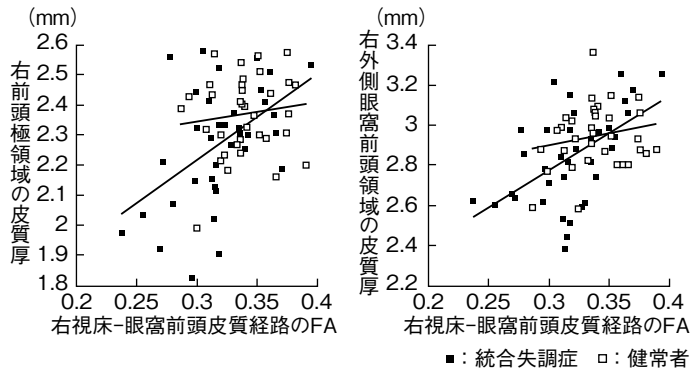


図4 右視床-眼窩前頭皮質経路の FA 値と右前頭極領域および右外側眼窩前頭領域の皮質厚の関連
右前頭極領域 (統合失調症群: $r=0.493$, $p=0.002$, 健常群: $r=0.129$, $p=0.45$), 右外側眼窩前頭領域 (統合失調症群: $r=0.531$, $p=0.001$, 健常群: $r=0.200$, $p=0.24$) (Kubota, et al., 2013¹³)を改変)

した各頂点と灰白質・白質境界部分の最短距離を厚みとして算出している。詳細な理論は Dale ら (1999)³, Fischl ら (1999)⁶を参照されたい。

1. 全脳レベル

まず上記と同じ被験者群を用いて, skeleton 上の平均 FA を患者群と健常群で比較した結果, 患者群で平均 FA 値の有意な低下が認められた [健常群 0.419 (SD 0.149), 患者群 0.408 (SD 0.196), $p=0.010$]. また左右両半球の平均の灰白質皮質厚は, 患者群で健常群に比べて有意に菲薄化していた [左半球: 健常群 2.549 (SD 0.105), 患者群 2.478 (SD 0.115), $p=0.008$; 右半球: 健常群 2.553 (SD 0.099), 患者群 2.475 (SD 0.123), $p=0.005$,

単位は mm].

次に, 各被験者群で skeleton 上の平均 FA と半球ごとの皮質厚の相関を調べた結果, 患者群では双方とも有意な相関を示した (図 2). これらは統計学的特性を除外しても有意性を保った. 一方, 健常群においては有意な相関を認めなかった¹⁸⁾.

2. 視床皮質経路での白質と灰白質の病理の関連

それでは, 局所に絞った領域では白質統合性と灰白質の厚みがどのように関連しているのであろうか. 筆者らは, 上記とほぼ同じ被験者集団 (統合失調症群 37 名と健常群 36 名) に対して, これまで死後脳研究で病的な関連が示唆されてい

た¹⁵⁾視床-皮質経路に焦点をあてて探索した。

白質の視床-皮質経路の描出には、神経線維束を三次元的に再構成する確率論的トラクトグラフィ (probabilistic tractography)¹²⁾を用いた。これはFA画像の各voxel内で一定の閾値内のFA値とそのベクトル方向を継ぎ合わせ、特定の神経線維を推定していく手法である。近年同じvoxel内の推定線維の方向を1方向ではなく複数方向まで計算に入れることで部分的に複数の線維が交差していても、ある程度正確に描出することが可能となった²⁾。

筆者らは視床と前頭皮質を関心領域 (region of interest: RoI) として、視床皮質経路を左右大脳半球全体、視床外側前頭皮質経路、視床内側前頭皮質経路、視床眼窩前頭皮質経路に分けて描出した (図3)。各経路の平均FA値を算出し群間差を求めた結果、右視床-眼窩前頭皮質経路で患者群の有意な低下を認めた [健常群 0.340 (SD 0.025), 患者群 0.320 (SD 0.033), $p=0.005$]。患者群でこの経路のFA値と関連を示す皮質厚領域を全脳で探索したところ、右前頭極皮質、右外側眼窩前頭皮質が有意な相関を示した (図4)。これらは偏相関にて統計学的特性を除外しても有意性を保った。一方健常群では有意な相関は認められなかった¹³⁾。

Ⅲ. 考 察

このように白質の研究はMRI撮像手法や解析法の進展により、線維統合性の変化という視点から捉えることが可能になった。上記のように統合失調症群では健常群に比べ広範に白質統合性が低下、すなわちconnectivityが広く障害されていることが示唆される。こういったconnectivityの障害は、皮質菲薄化に代表される灰白質の病理的变化と、全脳でも局所でも密に関連しているようで、健常者では認められない疾患特異的な生物学的基盤をもつと考えられる。

本研究は画像研究であるため、白質と灰白質病理の密接な関連にどのような疾患基盤が存するのかが推測の域を出ない。しかし統合失調症に関わ

る分子遺伝学的な知見には本研究の結果に矛盾しないものが知られている。例えば統合失調症候補遺伝子のDISC1やNeuregulin1は、ErbB familyのシグナル異常を引き起こし、オリゴデンドロサイトの減少、ミエリン化の異常から白質の病理的变化に関連すると考えられ^{17,21)}、一方でこれらの遺伝子がNMDA受容体の変異に関わり、皮質の特定の層における錐体細胞の樹状突起棘密度の減少などのシナプスの異常を惹起し、菲薄化にも関連すると推測される^{9,11)}。このようなカスケードによって、画像で検出可能なレベルの白質と灰白質の病理的变化が引き起こされたとも推察される。これらの解明には今後の研究の進展が期待される。

おわりに

白質のconnectivity研究においては、今後さらに、異常が指摘されている領野からの投射線維や各領域間の個別の線維連絡についての解明が期待されよう。そして構造と疾患特有の症状や認知機能との関連の解明も臨床的な観点から重要である。将来、さらに多面的な視点から統合失調症の生物学的基盤の解明が俟たれるところである。

なお本研究は京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得たうえで実施された。また以下の科研費および助成金を利用して実施した。科学研究費補助金基盤研究B (23390290) (村井); 科学研究費補助金基盤S (22220003) (村井); 科学研究費補助金新学術領域研究 (研究領域提案型) (23118004) (村井); 科学研究費補助金若手研究 (B) (23791329) (宮田); 田辺三菱製薬株式会社; 上原記念生命科学財団; ニューロクリアティブ研究会 (NPO); 武田科学振興財団; 統合失調症研究会。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., et al.: Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*, 6; 750-757, 2003
- 2) Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Jbabdi, S., et al.: Probabilistic diffusion tractography with multiple

fibre orientations : what can we gain? *Neuroimage*, 34 ; 144-155, 2007

3) Dale, A. M., Fischl, B., Sereno, M. I.: Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9 ; 179-194, 1999

4) Ehrlich, S., Brauns, S., Yendiki, A., et al.: Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull*, 38 ; 1050-1062, 2012

5) Ellison-Wright, I., Bullmore, E.: Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108 ; 3-10, 2009

6) Fischl, B., Sereno, M. I., Dale, A. M.: Cortical surface-based analysis. II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9 ; 195-207, 1999

7) Friston, K. J.: The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*, 30 ; 115-125, 1998

8) Frith, C. D., Friston, K. J., Herold, S., et al.: Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry*, 167 ; 343-349, 1995

9) Glantz L. A., Lewis, D. A.: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 ; 65-73, 2000

10) Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., et al.: Regional deficits in brain volume in schizophrenia : a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162 ; 2233-2245, 2005

11) Kolluri, N., Sun, Z., Sampson, A. R., et al.: Lamina specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162 ; 1200-1202, 2005

12) Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., et al.: A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41 ; 15-30, 2007

13) Kubota, M., Miyata, J., Sasamoto, A., et al.: Thalamocortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70 ; 12-21, 2013

14) McGlashan, T. H., Hoffman, R. E.: Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, 57 ; 637-648, 2000

15) Lewis, D. A.: Is there a neuropathology of schizophrenia? recent findings converge on altered thalamic-prefrontal cortical connectivity. *Neuroscientist*, 6 ; 208-218, 2000

16) Miyata, J., Yamada, M., Namiki, C., et al.: Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 119 ; 232-239, 2010

17) Roy, K., Murtie, J. C., El-Khodori, B. F., et al.: Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104 ; 8131-8136, 2007

18) Sasamoto, A., Miyata, J., Kubota, M., et al.: Global association between cortical thinning and white matter integrity reduction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, doi : 10.1093/schbul/sbt030 [Epub ahead of print]

19) Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., et al.: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 ; 1-52, 2001

20) Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., et al.: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 (Suppl. 1) ; S208-S219, 2004

21) Takahashi, N., Sakurai, T., Davis, K. L., Buxbaum, J. D.: Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 93 ; 13-24, 2011

Connectivity Analyses of White Matters in Schizophrenia

Akihiko SASAMOTO, Jun MIYATA, Manabu KUBOTA, Toshiya MURAI

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Investigation of brain morphology in schizophrenia has improved by the advance of magnetic resonance imaging (MRI). Recently, pathology of white matter has been extensively investigated from the viewpoint of disconnection hypotheses of schizophrenia. Diffusion tensor imaging (DTI) technique enables us to evaluate the integrity of white matter tracts, using indices including fractional anisotropy (FA). The authors revealed that the integrity of white matter is decreased in widespread regions, compared with healthy controls. The mean FA value of the whole white matter skeleton was significantly lower and correlated with global mean cortical thicknesses in schizophrenia. And in the regional level, the mean FA value of the right thalamo-orbitofrontal pathway was significantly lower and correlated with the thicknesses of the right frontal polar and lateral orbitofrontal cortices in schizophrenia. The corresponding correlation was not found in healthy subjects. These findings, corroborating recent molecular genetic and post-mortem findings, suggest the intertwined nature of gray and white matter pathology of schizophrenia.

<Authors' abstract>

<**Key words** : schizophrenia, DTI, brain imaging, white matter, connectivity>
