

統合失調症の脳画像病態研究の現状と課題

松本 純弥^{✉1)}, 伊藤 颯姫¹⁾, 安田 由華^{1,2)}, 橋本 亮太¹⁾

統合失調症の脳画像所見は平均値と比較すると健常対照との間に有意な差があることは繰り返し報告されてきたが、その差は小さいため再現性に問題があった。その後の技術の進歩で大規模データを用いた解析が可能になり、小さな差異についても定量的に再現性をもって示されるようになった。これには多施設大規模研究が必要であり、国際的な ENIGMA コンソーシアムや、日本の生物学的精神医学研究コンソーシアムの COCORO が牽引して実施されている。大脳白質微細構造、大脳皮質構造、大脳皮質下構造について、ENIGMA では数千例規模で統合失調症の症例対照研究を実施し、COCORO ではさらに双極症、うつ病、自閉スペクトラム症も同時に解析する疾患横断的研究が行われてきた。大脳白質微細構造では ENIGMA で広範な領域に構造変化が同定され、COCORO では疾患横断的な異常と、統合失調症に特異的な異常が同定された。大脳皮質構造解析では ENIGMA では広範囲に大脳皮質厚が薄く、大脳皮質表面積も小さいことを明らかにし、COCORO では大脳皮質の菲薄化が統合失調症だけではなく双極症、うつ病においても認められ、そのパターンが類似していること、大脳皮質表面積では大脳皮質厚とはパターンが異なることが見出された。大脳皮質下領域では ENIGMA では海馬などの体積が小さいこと、側脳室などの体積が大きいことを報告し、COCORO の疾患横断研究では大脳皮質下体積データに基づいて4つの類型（脳バイオタイプ）が抽出された。そのなかの大脳辺縁系が非常に小さく認知・社会機能障害が重度である脳バイオタイプに関する新たな研究で、側脳室体積の大きさによる層別化に加えて、中等度以上の認知機能障害の有無を追加することで、脳波異常、統合失調症の診断、病的で稀なコピー数多型を高率に認める群が見出された。このように脳画像のデータ駆動型解析によって新しい精神医学的診断が見出されてきている。

索引用語

統合失調症, 脳神経画像, バイオタイプ, バイオマーカー

著者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部 2) 医療法人フォスター生きたる育む輝くメンタルクリニック
編 注：本特集は第121回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに橋本亮太（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部）を代表として企画された。

✉ E mail : junya.matsumoto@ncnp.go.jp

受 付 日 : 2025 年 11 月 27 日

受 理 日 : 2026 年 4 月 13 日

doi : 10.57369/pnj.26-097

はじめに

統合失調症の診断では、脳画像検査は器質性の脳疾患を除外するために行われる。したがって、脳画像所見がないことが統合失調症の条件となる。しかし、個々の症例では、明確な違いとは言えないものの軽微な脳画像上の変化があることが指摘されており、健常対照群と統合失調症群で平均値の差を比較すると有意な違いがあることが繰り返し報告されてきた。必然的に、その差は小さく、単施設の小規模な研究では再現性が乏しいものであった。そのため、国内外の多施設脳画像研究コンソーシアムで再現性を確保した大規模な脳 MRI 研究が行われるようになった。海外では多施設脳画像研究コンソーシアムである Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA)⁸⁾が牽引しており、日本の大規模な生物学的精神医学研究コンソーシアムとしては認知ゲノム共同研究機構 (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization: COCORO) が精神疾患の多施設大規模脳画像研究を牽引している³⁾。

本稿では ENIGMA や COCORO による統合失調症の多施設大規模脳構造画像研究を中心に紹介し、脳画像を用いたデータ駆動型のバイオマーカーによる客観的な精神科診断の可能性について紹介する。研究デザインとしてはそれぞれの研究は症例対照研究になるが、国際連携では倫理規則の違いなどがあり、データを直接共有できないこともある。そのうえ、脳画像の多施設研究では機種間差・施設間差を補正するハーモナイゼーション手法が大きな課題となる。ここで紹介する ENIGMA の多施設大規模研究では、データ共有の問題と施設間差の問題を同時に解決するためにメタ解析の手法でデータを統合している。COCORO では直接個々の症例のデータを共有したうえでハーモナイゼーション法としてはメタ解析の手法を用いている (メガ解析)。ENIGMA では各診断別の研究のあとに総説で個々の疾患別比較の効果サイズを論じているが、COCORO では個々の症例のデータを集めているうえ、診断ごとの研究ではなく、疾患横断的にまとめて症例対照研究を実施しているという強みがある。

1. 多施設大規模脳構造画像研究

大脳皮質下構造について、ENIGMA コンソーシアムの

症例対照研究では、15 コホートで、統合失調症 2,028 例と健常対照群 2,540 例の皮質下領域の体積について、統合失調症患者では、海馬、扁桃核、視床、側坐核の体積が正常より小さく、淡蒼球の体積が正常より大きかった⁹⁾。COCORO では、統合失調症 884 例と健常対照群 1,680 例の症例対照研究で統合失調症に特異的な淡蒼球体積の左方非対称性が報告されており⁵⁾、さらに統合失調症 1,500 例、双極症 235 例、うつ病 598 例、自閉スペクトラム症 193 例、健常対照群 3,078 例の合計 5,604 例の疾患横断的な症例対照研究の大規模解析で統合失調症、双極症、うつ病で側脳室体積の増大、統合失調症と双極症で海馬体積の減少、統合失調症特異的に扁桃核・視床・側坐核の体積減少と尾状核・被殻・淡蒼球の体積増大を認めた⁶⁾。さらに皮質下体積データに基づくクラスタリングを行い、データ駆動型の分類結果が認知機能・社会的機能をどの程度説明できるかを検討し、5,602 例が 4 つの類型 (脳バイオタイプ) に分類されることを新たに見出した。極端に小さい辺縁系を特徴とする脳バイオタイプ 1、中程度に小さい辺縁系の脳バイオタイプ 2、大きな基底核を特徴とする脳バイオタイプ 3、正常体積の脳バイオタイプ 4 で、なかでも脳バイオタイプ 1 は重度の認知・社会機能障害と関連し、脳バイオタイプ 2, 3 は軽度の障害と関連し、脳バイオタイプ 4 は正常な機能を示すことが報告された (図 1)。

大脳皮質構造 MRI 画像研究としては、統合失調症については、ENIGMA コンソーシアムでは統合失調症 4,474 例と健常対照群 5,098 例を多施設大規模症例対照研究で比較した¹⁰⁾。その結果、統合失調症患者は健常者に比べて皮質が広範囲に薄く、表面積も広範囲に小さいことが明らかになった。さらに COCORO では、統合失調症、双極症、うつ病、自閉スペクトラム症の疾患横断的な多施設大規模研究が行われた⁴⁾。大脳皮質厚は統合失調症、双極症、うつ病において菲薄化しておりそのパターンが類似していること、大脳皮質表面積では統合失調症、うつ病で小さく、自閉スペクトラム症も加えた 3 疾患で小ささのパターンが類似していることが統合失調症 1,426 例、双極症 237 例、うつ病 612 例、自閉スペクトラム症 206 例、健常対照群 3,068 例の合計 5,549 例の疾患横断的な症例対照研究の大規模脳構造 MRI 解析によって解明された (図 2)。

拡散テンソル画像の解析で大脳白質微細構造異常が解析できるが、ENIGMA コンソーシアムによる 29 施設が参加した国際多施設共同研究で統合失調症患者 1,963 例、健常対照群 2,359 例で症例対照研究が実施され¹⁾、統合失調症

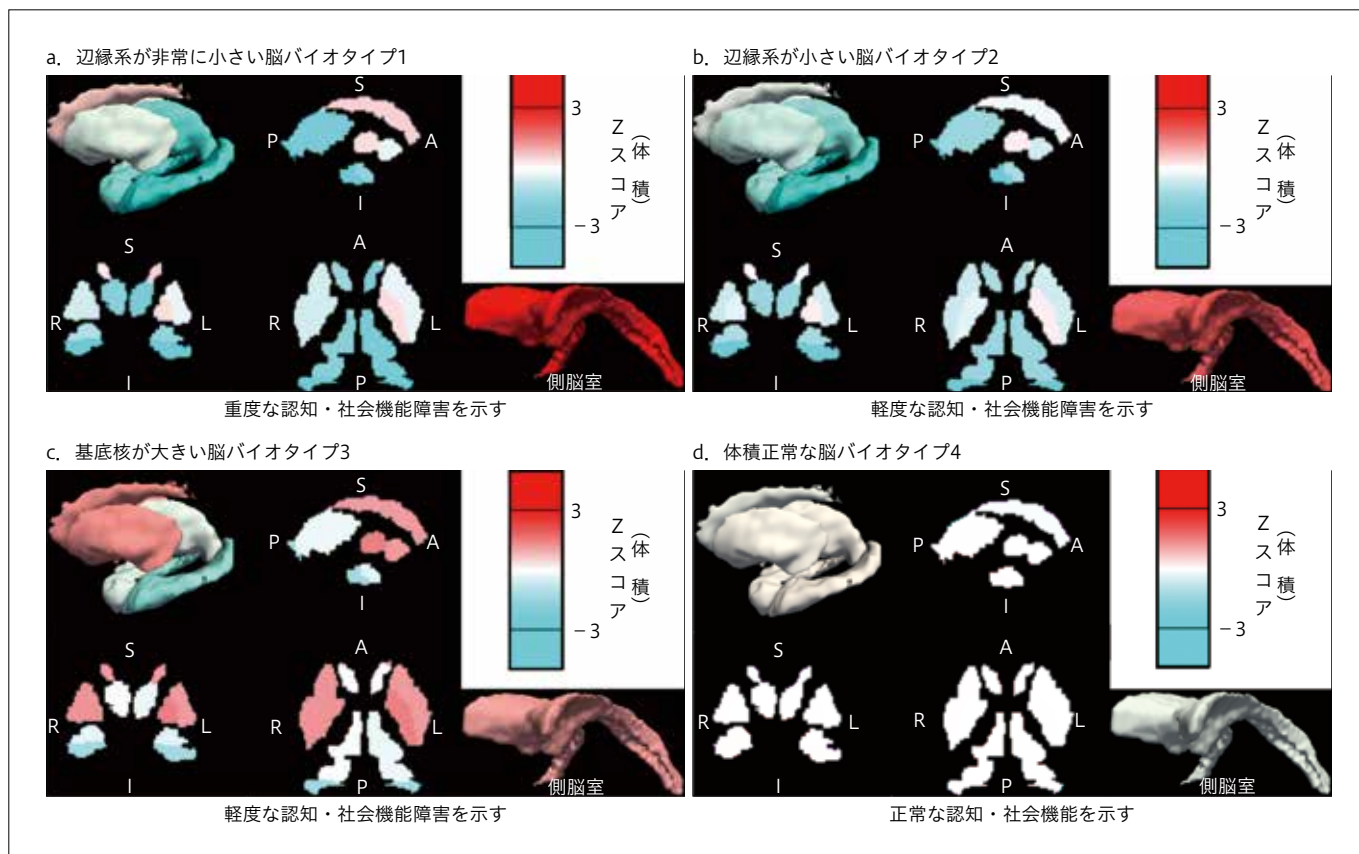


図1 MRIデータ駆動型の認知・社会機能と関連する脳バイオタイプ分類
4つの脳のバイオタイプにおける各皮質下領域の平均標準化容積の平均Zスコアをカラーで示している。
(文献5より改変引用)

において、前放線冠、脳梁を含む広範な領域に白質微細構造の変化が報告されている。COCOROでは12施設から統合失調症696例、双極症211例、自閉スペクトラム症126例、うつ病398例、健常対照群1,506例の合計2,937例の疾患横断的な症例対照研究で²⁾統合失調症、双極症、自閉スペクトラム症では、脳梁における白質微細構造の違いが共通していること、統合失調症と双極症においては、例えば脳弓や帯状束などの大脳辺縁系領域で、統合失調症群と双極症群に同程度の変化がみられること、統合失調症に特異的に鉤状束のような新皮質領域をつなぐ白質構造の変化がみられたことを報告している。一方、うつ病では健常対照群との有意な違いは認められなかった。

II. データ駆動型画像研究による客観的バイオマーカーに基づいた精神科診断の発見

COCOROでは客観的な評価基準を導入した新たな脳画像研究から、新しい精神科診断につながる研究を進めてい

るため、ここで紹介する^{11,12)}。前段の大脳皮質下構造画像研究で紹介したCOCOROの脳バイオタイプ研究⁶⁾に出てくる脳バイオタイプ1は、画像データという客観的なバイオマーカーにより層別化された認知・社会機能障害の強い群と考えられる。そこで、各脳バイオタイプの生物学的および臨床的特徴を皮質下体積、認知機能、脳波、ゲノム情報を用いてさらに詳細に検討した新たな研究が進められた¹¹⁾。側脳室体積は脳バイオタイプ1 (n=110) で顕著に大きく、側脳室拡大が同バイオタイプの代表的特徴とわかった。左右の側脳室体積が健常者より3標準偏差以上拡大していることは、脳バイオタイプ1を感度99.1%、特異度98.1%で判別する特徴であった。そこで、脳バイオタイプ1を側脳室体積が3標準偏差以上 (enlarged ventricle: EV) の脳構造特徴をもつ群として再定義した。その場合、健常対照群の1%にEVを認めるため、EVの存在だけでは患者のサブグループを分類するのに十分ではなかった。そこで再定義されたEV群を、認知機能障害 (cognitive impairment: CI) の有無により再分類することを試みた。

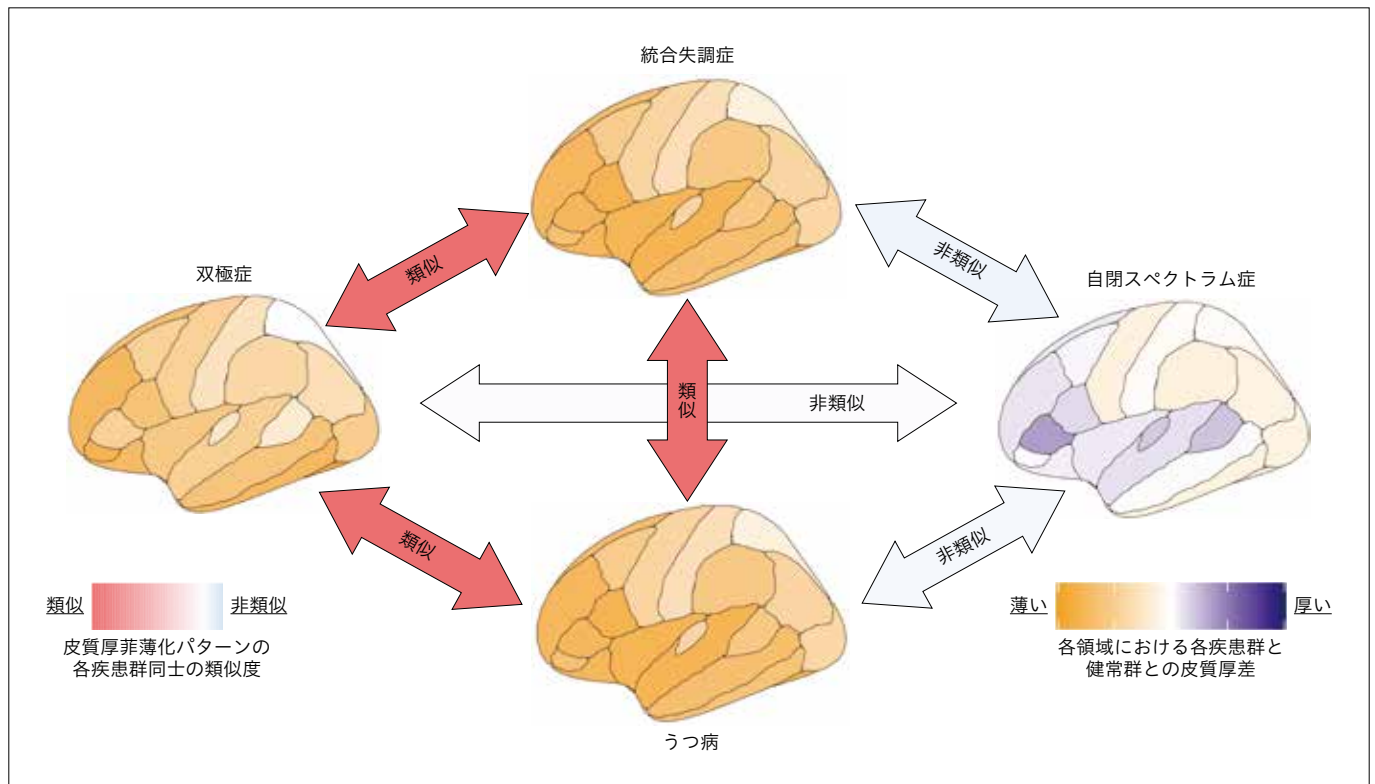


図2 多施設大規模MRI解析による主要精神疾患の疾患横断的な大脳皮質構造画像解析
疾患同士を結ぶ矢印の色が赤に近いほど皮質厚非薄化パターンが類似している。
(文献4より改変引用)

EV群186例のうち、詳細な認知機能データを有する33名を、中等度以上の認知機能低下群9名(EV+CI, EVCI)と認知機能低下が軽度もしくは認知機能低下のない群24名(EV-nonCI)の2群に分類した結果、CIのあるEVCI群には健常対照者は分類されず、統合失調症の診断率がより高く(EVCI 89%, EV-nonCI 38%), EVCI群はEV-nonCI群よりも脳波異常がより多かった(EVCI 71%, EV-nonCI 0%)。さらにEVCI群では9例中7例にゲノムデータがあり、3例に病的で稀なコピー数多型(22q11.21欠失, 7q11.23重複, DPP6欠失)が認められた。これは健常者では数千人に1人程度しか認められないきわめて稀な変異であるため、7例中3例に認めるのは通常では考えられない高頻度である。このサブグループは、客観的なバイオマーカーで診断できる精神疾患の候補と考えられた(表1)。

そこで、COCOROではさらにEVCI症例の臨床経過、治療反応、転帰、その他の臨床的特徴について検討を進め、その結果を報告した¹²⁾。EVCIは9例中8例が統合失調症、1例が自閉スペクトラム症であったが、統合失調症8例の

うち、多くが比較的早期に発症し、薬剤反応性が不良であり3例が治療抵抗性で、うち2例はクロザピンに反応した。4例には白質の虚血性変化を認めた。脳波所見は5例が異常、2例は境界で、正常は2例だった。データ駆動型研究により、脳画像データと認知機能検査の2つの客観的指標をバイオマーカーとして定義しうる新たな精神科診断システムの構築の可能性が示唆された(表1)。EVCIの発見により、客観的測定が精神科診断に導入されることで、精神疾患の病態解明と治療法の開発が加速することが期待できる(表2)。EVCIの発見にかかわる報告^{11,12)}では9例ときわめて限定的な症例に限られていることが本研究の限界である。この知見の一般化のためには、別コホートで再現性が認められるかが重要である。現在のところは、当初の9例とは異なる別コホートから146例のEV症例を検証し、認知機能障害のデータが揃う27例のなかで、5例がEVCIであったというEVCI症例の再現性の報告が出ている⁷⁾。さらなる一般化のために、今後は多施設での大規模検証が求められる。

表 1 脳室拡大 (EV) に認知機能障害 (CI) で定義された EVCI 群の特徴

バイオ マーカー	側脳室拡大	MRI の 3DT1 強調画像解析で健常者の 3 標準偏差以上の側脳室拡大を認める
	認知機能障害	現在の IQ と病前推定 IQ を測定し、その差が -20 ポイント以上となる中等度以上の認知機能低下を認める
特徴	精神病症状	従来の操作的診断基準では統合失調症の診断になることが多く、統合失調症の診断例が 88.9%
	脳波	脳波異常例が 71.4% と多い
	病的で稀なコピー数変異	通常ではありえない高い頻度で 22q11.21 欠失、7q11.23 重複、DPP6 欠失などが検出される
	発症時期	比較的早期に発症することが多い
	抗精神病薬の薬剤反応性	治療抵抗性で、クロザピン治療反応を認める症例が含まれる
	大脳白質所見	虚血性変化が多い

表 2 EVCI により期待される精神疾患の病態解明研究と治療法開発の発展

	従来のモデル動物研究	EVCI によるモデル動物研究	
病態 研究	妄想や幻覚のモデル化ができないため、多動などの妥当性が担保できない方法で行う	モデル動物の妥当性の確認が客観的な評価基準で可能	
		①脳室体積の大きさ、②認知機能障害、③脳波異常のあるモデル動物 マウスやマーモセットのデータベースから探索的に各所見のある動物を検索し、それをモデルに病態メカニズムを検討できる	④病的で稀なコピー数変異のあるモデル動物 複数の病的で稀なコピー数変異の共通の病態から病態メカニズムを検討できる
治療 薬開発	偶然発見された化合物を修飾・合成	モデル動物にて見出した治療法を精神疾患に外挿できる	
	多動などの妥当性が担保できない症状で治療効果を評価	①側脳室体積拡大、②認知機能障害、③脳波異常の改善など、客観的なサロゲートマーカーにて治療効果を評価できる	

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

おわりに

本稿においては、統合失調症の脳構造画像研究の現状を概説した。また、データ駆動型研究によって統合失調症を中心としたエクストリームケースについて、脳構造画像と認知機能障害という客観的なバイオマーカーによって定義可能な新たな診断分類が見出された研究も紹介した。大規模なデータ駆動型解析によるクラスタリングでバイオタイプ分類を経て、臨床的意義に基づいて患者一人ひとりに遡り、客観的指標によって精神疾患を定義する方法論も提唱した。今後も、ENIGMA や COCORO といった多施設コンソーシアムによる統合失調症の大規模 MRI 研究のデータ駆動型解析が進むことで、脳画像データに基づいた新たな診断分類につながり、客観的な評価に基づく病態解明および治療法の開発が発展することが期待される。

文献

- 1) Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., et al. : Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals : results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 23 (5) ; 1261-1269, 2018
- 2) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25 (4) ; 883-895, 2020
- 3) Koshiyama, D., Miura, K., Nemoto, K., et al. : Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp*, 43 (1) ; 182-193, 2022
- 4) Matsumoto, J., Fukunaga, M., Miura, K., et al. : Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry*, 28 (11) ; 4915-4923,

2023

- 5) Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., et al. : Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 (10) ; 1460–1466, 2016
- 6) Okada N., Fukunaga M., Miura, K., et al. : Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders : a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Mol Psychiatry*, 28 (12) ; 5206–5216, 2023
- 7) Onitsuka, T., Yasuda, Y., Ito, S., et al. : A data-driven psychiatric disorder subtype defined by significant enlarged ventricles and cognitive impairment : a replication study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 46 (1) ; e70078, 2026
- 8) Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching C. R. K., et al. : ENIGMA and global neuroscience : a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry*, 10 (1) ; 100, 2020
- 9) van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., et al. : Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 (4) ; 547–553, 2016
- 10) van Erp, T. G. M., Walton, E., Hibar, D. P., et al. : Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*, 84 (9) ; 644–654, 2018
- 11) Yasuda, Y., Ito, S., Matsumoto, J., et al. : Proposal for a novel classification of patients with enlarged ventricles and cognitive impairment based on data-driven analysis of neuroimaging results in patients with psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol Rep*, 45 (1) ; e70010, 2025
- 12) Yasuda, Y., Ito, S., Matsumoto, J., et al. : Clinical characteristics of patients with enlarged ventricles and cognitive impairment (EVCI) : case series. *Neuropsychopharmacol Rep*, 45 (3) ; e70029, 2025

Trends in Brain Imaging Research on the Pathology of Schizophrenia

Junya MATSUMOTO¹⁾, Satsuki ITO¹⁾, Yuka YASUDA^{1,2)}, Ryota HASHIMOTO¹⁾

1) Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

2) Life Grow Brilliant Mental Clinic, Medical Corporation Foster

Neuroimaging studies in schizophrenia have reported significant case-control differences in mean brain imaging findings ; however, the corresponding effect sizes have typically been small, raising concerns about reproducibility. Technological advances and the emergence of large-scale data-sharing initiatives have enabled adequately powered analyses that can reliably detect subtle effects. Such analyses require large, multi-center collaborations, exemplified internationally by the Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) Consortium and, in Japan, by the Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO) consortium. ENIGMA has conducted case-control studies of schizophrenia, including several thousand participants, that examined cerebral white matter microstructure, cortical morphology, and subcortical volumes. COCORO has further extended this framework to cross-diagnostic analyses, including bipolar disorder, major depressive disorder, and autism spectrum disorder.

ENIGMA has demonstrated widespread alterations in white matter microstructure, whereas COCORO has delineated transdiagnostic abnormalities and changes specific to schizophrenia. Furthermore, cortical analyses as part of ENIGMA have revealed diffuse cortical thinning

accompanied by reductions in cortical surface area. COCORO similarly reported cortical thinning in patients with schizophrenia as well as broadly similar spatial patterns in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. On the other hand, the distribution of surface area differences only partially overlapped with that of cortical thickness. In subcortical regions, ENIGMA has reported smaller volumes in structures, such as the hippocampus, and larger volumes in the lateral ventricles. A COCORO cross-diagnostic study identified four brain biotypes derived from patterns of subcortical volumes. A subsequent investigation examined a biotype characterized by marked limbic volume reduction and severe cognitive and social impairment. Stratification by lateral ventricle volume combined with the presence or absence of at least moderate cognitive impairment identified a subgroup with a high prevalence of EEG abnormalities, a diagnosis of schizophrenia, and rare pathogenic copy number variants.

Our findings illustrate how data-driven analyses of large-scale neuroimaging datasets can facilitate the identification of biologically grounded subtypes and may ultimately inform novel diagnostic frameworks in psychiatry.

Authors' abstract

Keywords schizophrenia, neuroimaging, biotype, biomarker