

氏 名 ささばやし だいき
笹林 大樹

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富生命博甲第 86 号

学位授与年月日 平成 29 年 3 月 23 日

専攻名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

学位論文題目 Increased frontal gyrification negatively correlates
with executive function in patients with first-episode
schizophrenia
(初回エピソード統合失調症患者における前頭葉の
gyrification 増加と遂行機能との負の相関)

論文審査委員

(主査) 教授 黒田 敏

(副査) 教授 井ノ口 馨

(副査) 教授 林 篤志

(副査) 教授 西条 寿夫

指導教員 教授 鈴木 道雄

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

統合失調症の成因として神経発達障害仮説が提唱されている。主に胎生後期に生じる大脳皮質のgyrification（脳回形成）の特徴は早期神経発達の指標と考えられ、統合失調症患者においてもいくつか検討がある。しかし、gyrificationに関する先行研究は、対象者の病期や解析方法の違いなどもあり、結果が一致しない。また統合失調症患者における中核的な認知機能障害である遂行機能障害の神経基盤は十分に明らかではなく、これまで統合失調症患者においてgyrificationの特徴と遂行機能障害の関連を示した報告はない。そこで申請者は、初回エピソード統合失調症患者群を対象に全脳におけるgyrificationの特徴を評価するため、磁気共鳴画像（MRI）のsurface-based analysisを用いて局所脳回指数（Local Gyrification Index: LGI）を算出し、健常者群と比較した。また患者群において、LGI値と遂行機能を含めた臨床指標との関連について検討した。

〔対象・方法〕

対象は国際疾病分類第10版（ICD-10）の診断基準を満たす初回エピソード統合失調症患者62人（男性26人、平均年齢24.1歳）および健常対照者57人（男性24人、平均年齢25.1歳）とした。発症から1年以内または初回精神科入院中の症例を初回エピソードと定義した。年齢、性別、身長に有意な群間差はなかったが、患者群の教育年数は健常者群よりも有意に低かった。本研究は富山大学の倫理審査委員会の承認に基づき、全対象者に目的と方法を説明し、文書での同意を得て行われた。全例を対象に、1.5TのSiemens社製MRスキャナを用いて全脳の三次元撮像を行った。画像データはFreeSurfer Software (version5.3.)を用いて半自動前処理を行い、Schaerら(2008)の方法に基づいて全皮質領域のLGI値を求めた。臨床症状の評価には陽性および陰性症状評価尺度(SAPS/SANS)を用いた。28人の統合失調症患者において、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)により遂行機能の評価した。LGI値の群間比較および患者群におけるLGI値と各種臨床指標(WCST下位尺度得点、発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、SAPS/SANS総得点)との相関解析には、年齢・性別を共変量とした一般線形モデルを用いた。多重比較補正はMonte Carlo simulationを用い、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

〔結果〕

健常群と比較して、患者群では両側前頭領域（左側：cluster size = 23625mm², clusterwise probability $p = 0.0001$, 右側：cluster size = 15344mm², $p = 0.0001$ ）、右下頭頂領域（cluster size = 3667mm², $p = 0.0005$ ）、および両側後頭領域（左側：cluster size = 2948mm², $p = 0.0138$, 右側：cluster size = 2184mm², $p = 0.0286$ ）において有意に高いLGI値を示した。患者群では、WCSTのカテゴリ一達成数は右側の前部帯状回や吻側中前頭

回を含む領域の LGI 値と負の相関を示した (cluster size = 5824mm², $p = 0.0001$)。SAPS 総得点は右側の側頭極、海馬傍回、および島回を含む領域の LGI 値と正の相関を示した。SANS 総得点と LGI 値の間には有意な相関を認めなかった。

〔考察〕

本研究は、初回エピソード統合失調症患者群における広範なLGI値の増加を示すとともに、前頭葉領域におけるLGI値増加とWCSTの成績不良との相関を初めて報告した。また本研究は、側頭辺縁系領域のLGI値増加と陽性症状の発現との関連を示した。LGI値の増加は、主として早期神経発達におけるgyrificationの増加を反映すると考えられる。ヒトにおける大脳皮質のgyrification増加の機能的意義は明らかではないが、動物実験で胎生期に前頭前野の一部を切除するとのちに周辺に付加的な脳溝が発現するという報告や、ヒトにおいて精神遅滞や自閉症圏の患者に大脳皮質のpolymicrogyriaがみられる場合があることから、gyrificationの増加が脳の機能不全や機能的結合の障害と関連することが示唆される。その点において、本研究の結果は、背外側前頭前野を中心とする前頭葉領域の機能変化とWCSTの成績不良との関連を示した過去の統合失調症の機能画像研究の結果と矛盾しない。以上から本研究は、統合失調症における広範な皮質領域の早期神経発達障害の存在を示唆するとともに、統合失調症患者の中核的な認知機能障害である遂行機能障害の少なくとも一部は、特に右前頭領域における神経発達障害によるものである可能性を示した。

【論文審査の結果の要旨】

[研究目的]

統合失調症の成因として神経発達障害仮説が提唱されている。主に胎生後期に生じる大脳皮質の **gyrification**（脳回形成）の特徴は早期神経発達の特徴と考えられ、統合失調症患者においてもいくつか検討がある。しかし、**gyrification** に関する先行研究は、対象者の病期や解析方法の違いなどもあり、結果が一致しない。また統合失調症患者における中核的な認知機能障害である遂行機能障害の神経基盤は十分に明らかではなく、これまで統合失調症患者において **gyrification** の特徴と遂行機能障害の関連を示した報告はない。そこで申請者は、初回エピソード統合失調症患者群を対象に全脳における **gyrification** の特徴を評価するため、磁気共鳴画像（MRI）の **surface-based analysis** を用いて局所脳回指数（Local Gyrification Index: LGI）を算出し、健常者群と比較した。また患者群において、LGI 値と遂行機能を含めた臨床指標との関連について検討した。

[対象・方法]

初回エピソード統合失調症患者 28 例を対象に、1.5T の Siemens 社製 MR スキャナを用いて全脳の三次元撮像を行った。画像データは FreeSurfer Software (version 5.3.) を用いて半自動前処理を行い、Schaer ら (2008) の方法に基づいて全皮質領域の LGI 値を求めた。臨床症状の評価には陽性および陰性症状評価尺度 (SAPS/SANS) を用いた。28 人の統合失調症患者において、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) により遂行機能を評価した。LGI 値の群間比較および患者群における LGI 値と各種臨床指標 (WCST 下位尺度得点、発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、SAPS/SANS 総得点) との相関解析には、年齢・性別を共変量とした一般線形モデルを用いた。多重比較補正は Monte Carlo simulation を用い、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

[結果]

健常群と比較して、患者群では両側前頭領域（左側：cluster size = 23625mm², clusterwise probability $p = 0.0001$, 右側：cluster size = 15344mm², $p = 0.0001$ ）、右下頭頂領域（cluster size = 3667mm², $p = 0.0005$ ）、および両側後頭領域（左側：cluster size = 2948mm², $p = 0.0138$, 右側：cluster size = 2184mm², $p = 0.0286$ ）において有意に高い LGI 値を示した。患者群では、WCST のカテゴリ達成数は右側の前部帯状回や吻側中前頭回を含む領域の LGI 値と負の相関を示した（cluster size = 5824mm², $p = 0.0001$ ）。SAPS 総得点は右側の側頭極、海馬傍回、および島回を含む領域の LGI 値と正の相関を示した。SANS 総得点と LGI 値の間には有意な相関を認めなかった。

[総括]

本研究を通して笹林君は、初回エピソード統合失調症患者群における広範な LGI 値の増加を示すとともに、前頭葉領域における LGI 値増加と WCST の成績不良との相関を初めて報告した。また、本研究は、側頭辺縁系領域の LGI 値増加と陽性症状の発現との関連を示した。LGI 値の増加は、主として早期神経発達における gyrification の増加を反映すると考えられる。ヒトにおける大脳皮質の gyrification 増加の機能的意義は明らかではないが、動物実験で胎生期に前頭前野の一部を切除するとのちに周辺に付加的な脳溝が発現するという報告や、ヒトにおいて精神遅滞や自閉症圏の患者に大脳皮質の polymicrogyria がみられることがあることから、gyrification の増加が脳の機能不全や機能的結合の障害と関連することが示唆される。その点において、本研究の結果は、背外側前頭前野を中心とする前頭葉領域の機能変化と WCST の成績不良との関連を示した過去の統合失調症の機能画像研究の結果と矛盾しない。

以上から本研究は、統合失調症における広範な皮質領域の早期神経発達障害の存在を示唆するとともに、統合失調症患者の中核的な認知機能障害である遂行機能障害の少なくとも一部は、特に右前頭領域における神経発達障害によるものである可能性を示した点に新規性がある。また、統合失調症の原因の一つに大脳の構造学的根拠を与えた点は医学における学術的重要性も高いと考えられる。今回の解析は、初回エピソード統合失調症患者を対象とした統計学的研究であり、今後、統合失調症の経年変化、薬物治療による修飾など、さらに研究を推進する必要があるとともに、個別の症例において発症前診断を可能にする方法論を模索する必要がある点で、今後の臨床的発展性が期待出来ると考えられた。

以上より本審査委員会は、本論文を博士（医学）の学位に十分に値すると判断した。