

氏名	なかむら みほこ 中村 美保子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	富生命博甲第87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	Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis : A multicenter study (精神病発症危険状態における眼窩前頭皮質の脳表形態:多施設共同研究)
論文審査委員	
(主査)	教授 將積 日出夫
(副査)	教授 黒田 敏
(副査)	教授 田村 了以
(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】

### 【はじめに】

眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex, OFC) にみられる粗大な脳表形態の個人差は胎生中期～後期の神経発達の変異を反映すると考えられる。統合失調症では OFC の脳溝脳回パターンの変化や脳溝数減少が報告されており、その背景として胎生期の神経発達障害が想定されている。近年、統合失調症の病態解明のためにその前駆状態についての研究が活発化するとともに、閾値下の精神病症状などを示し、統合失調症をはじめとする精神病性障害の発症リスクの高い臨床状態 (at-risk mental state, ARMS) を対象とした種々の検討が行われているが、ARMS における OFC の構造変化についてはほとんど報告されていない。そこで申請者らは、磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、ARMS 患者を対象に OFC の脳溝脳回パターンおよび脳溝数を評価し、健常者と比較した。また、これらの OFC 脳表形態と臨床的特徴の関連についても検討した。

### 【対象・方法】

対象は、構造化面接法である Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) (富山大学、東北大学) または Structured Interview for Prodromal Syndromes/the Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) (東京大学、東邦大学) の基準を満たす ARMS 群 125 例 (男性 54 例、女性 71 例、平均年齢 21.3 歳) と年齢・性別をマッチングさせた健常対照者 110 例 (男性 54 例、女性 56 例、平均年齢 21.3 歳) である。ARMS 群は、MRI 撮像後に精神病性障害へ移行した発症群 (22 例)、2 年以上の臨床経過中に精神病性障害に移行しなかった非発症群 (97 例)、および転帰不明群 (6 例) に分類した。1.5T (富山大学、東邦大学、東北大学) および 3.0T (東京大学) の MRI スキャナを用い全脳の三次元撮像を行い、得られた高解像度 T1 強調画像を画像解析ソフトウェア Dr View (Infocom) を用いて解析した。OFC の脳溝脳回パターン分類には、Chiavaras と Petrides (2000) の定義を用いた。すなわち 3 方向 (矢状断、水平断、および冠状断) から内側眼窩溝、外側眼窩溝、および横眼窩溝を正確に同定し、各脳溝の連続性に基づき Type I～Type IV に分類した。同様に、前眼窩回に存在する中間眼窩溝 (intermediate orbital sulcus, IOS) および後眼窩回に存在する後眼窩溝 (posterior orbital sulcus, POS) を正確に同定し、その数を評価した。

統計学的解析は、脳溝脳回パターン、脳溝数については  $\chi^2$  検定または Fisher's exact test を用いて群間差を調べた。また、分散分析を用いてこれらの OFC 脳表形態と臨床指標との関連を調べた。統計学的有意差は  $p < 0.05$  とした。

本研究は各施設の倫理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。

### 【結果】

OFC の脳溝脳回パターンの分布については、健常群と ARMS 群の間に有意差はなく、また ARMS 発症群と非発症群の間にも有意差は認めなかった。

脳溝数については、健常群と比較して ARMS 群で両側性に有意に IOS の数が少なく（左半球： $\chi^2 = 8.37, p = 0.015$ , 右半球： $\chi^2 = 11.95, p = 0.003$ ）、左半球において有意に POS の数が少なかった（ $\chi^2 = 15.31, p < 0.001$ ）。一方、ARMS 発症群と非発症群の間に有意な脳溝数の差はなかった。

臨床指標との関連については、ARMS 群において、左半球の脳溝脳回パターンが Type II である群は Type I ( $p = 0.024$ ) および Type III ( $p = 0.040$ ) である群と比較して有意に CAARMS の解体した会話の強度が低かった。また、右半球において POS が 0 本である群は 1 本である群と比較して有意に CAARMS の知覚異常の強度が低かった。

### 【考察】

本 MRI 研究は、これまでほとんど未検討であった ARMS における眼窩前頭皮質の粗大な脳表形態を、比較的大規模なサンプルで検討した国内初の多施設共同研究である。ARMS の症例を単一施設で多数集めることは困難であり、特にその転帰（後の精神病性障害の発症／非発症）を区別して検討することは難しいため、国内の ARMS を対象とした研究の主要施設である 4 大学で収集した MRI 画像を用いて評価した。OFC の脳溝脳回パターンには群間差は認められなかったが、脳溝数に関しては IOS、POS 共に健常群と比較して ARMS 群で有意に数が減少していた。OFC の脳表形態は ARMS 群における前駆期様症状の重症度と関連していたが、転帰（後の発症／非発症）とは関連しなかった。これらの結果から、胎生期の神経発達の偏りを反映すると考えられる OFC の脳表形態変化は、統合失調症よりは軽度ながら ARMS においても認められ、軽微な精神病症状への脆弱性を示す所見であることが示唆された。

## 【論文審査の結果の要旨】

### [目的]

眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex : OFC) にみられる粗大な脳表形態の個人差は胎生中期～後期の神経発達の違いを反映すると考えられている。統合失調症を初めとする精神病性障害では OFC の脳溝脳回パターンの変化や脳溝数が減少することが報告されており、発症の背景として胎生期での OFC の神経発達障害が想定されている。閾値下の精神病症状を示し、統合失調症をはじめとする精神病性障害の発症リスクの高い臨床状態 ( at-risk mental state, ARMS) においても、統合失調症と同様に前頭葉での脳表形態の解析が行われているが、OFC の構造変化についてはほとんど報告されていない。そこで本研究では、多施設共同研究により ARMS 患者を対象に、核磁気共鳴画像 (MRI) を用いて OFC の粗大な脳表形態を健常者と比較し、さらに臨床的特徴との関連性についても検討した。

### [方法]

対象は、4 大学 (富山大学、東邦大学、東北大学、東京大学) において、構造化面接法である Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS) (富山大学、東北大学) または Structured Interview for Prodromal Syndrome/the Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) (東京大学、東邦大学) において ARMS の基準を満たした ARMS 群 125 例 (男性 54 例、女性 71 例、平均年齢 21.3 歳) とした。対照は年齢・性別をマッチングさせた健常対照者 110 例 (男性 54 例、女性 56 例、平均年齢 21.3 歳) である。ARMS 群は、MRI 撮像後に精神病性障害へ移行した発症群 (22 例)、2 年以上の経過観察中に精神病状態に移行しなかった非発症群 (97 例) および転帰不明群 (6 例) に分類した。MRI は、1.5T (富山大学、東邦大学、東北大学) および 3.0T (東京大学) の MRI スキャナを用いた。全脳の三次元撮像を行い、得られた高解像度 T1 強調画像を画像解析ソフトウェア Dr.View (Infocom) を用いて解析した。OFC の脳溝脳回パターンは H 型バリエーションを用いて Type I~Type III の 3 種類に分類した。統計学的解析は、脳溝脳回パターン、脳溝数については  $\chi^2$  検定または Fisher's exact test を用いた。OFC 脳表形態と ARMS の臨床指標の関連には分散分析を用いた。統計学的有意差は  $p < 0.05$  とした。

### [結果]

OFC 脳溝脳回パターン分布については、ARMS 群は健常群と有意差はなく、ARMS 発症群と非発症群間にも差を認めなかった。OFC 脳溝数については、ARMS 群では健常群に比べて、①両側性に前眼窩回に存在する中間眼窩溝 (intermediate orbital sulcus、IOS) の数が有意に少なく、②左半球において後眼窩回に存在する後眼窩溝 (posterior orbital sulcus、POS) の数が有意に少なかった。脳溝数に発症群と非発症群間の有意差はなかった。ARMS の臨床指標との関

連については、ARMS 群で左半球の脳溝脳回パターンが Type II である群は Type I および Type III である群に比較して CAARMS の解体した会話の程度が低かった。また、右半球において POS が 0 本である群は 1 本である群と比較して CAARMS の知覚異常の強度が低かった。

[総括]

本研究により、中村美保子君は、ARMS 患者における OFC の粗大な脳表形態を国内初の多施設共同研究による比較的大規模なサンプルで初めて検討した。その結果、OFC の脳溝脳回パターンには群間差は認めなかったが、脳溝数に関しては IOS、POS はともに ARMS 群では健常群と比較して有意に減少していた。さらに、OFC の脳表形態は、ARMS 群における前駆期様症状の重症度と関連していたが、転帰（後の発症／非発症）とは関連しなかった。これらの結果から、胎生期の神経発達の違いを反映すると考えられている OFC の脳表形態変化は軽微な精神病状態への脆弱性を示すリスクファクターであることが示唆された点は、新規性および医学における学術的重要性がある。MRI の三次元解析による OFC の脳表形態変化の評価は、精神病発症の予測因子になりうる可能性があり、今後の臨床的発展が期待される。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。