

## MINI REVIEW・第8回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 精神障害における脳溝脳回形成の偏倚に関する研究

笹林 大樹

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おり、脳溝や脳回の形成は胎生後期に完成して生後は概ね不変であることから早期の神経発達の指標と考えられている。脳溝脳回形成の偏倚は脳領野内や脳領野間の神経結合の変化と関連すると推測され、それに伴う脳機能の軽微な変調は認知・行動面の変化をもたらす可能性がある。しかし、統合失調症患者において脳溝脳回形成を調べた先行の Magnetic Resonance Imaging (MRI) 研究では一貫した結果が得られていない。これらの不一致の一つの理由として、方法論的な問題、すなわち過去の報告の多くが関心領域を限定した二次元的な解析に留まっていることが挙げられる。そこで筆者らの一連の研究では、全脳レベルで三次元的に脳溝脳回パターンを評価できる指標である局所脳回指数 (Local Gyrfication Index : LGI) を用い、精神障害における脳溝脳回形成の特徴やその臨床的意義を調べることを目的とした。

慢性化や服薬の影響が少ない初回エピソード統合失調症群では、健常対照群と比較して、両側上前頭回、右下頭頂領域、および両側後頭領域において有意に LGI 値が高かった。また患者群の右前部帯状回および吻側中前頭回における LGI 値は Wisconsin Card Sorting Test の達成カテゴリー数と負の相関を示した<sup>1)</sup>。これらの所見から、統合失調症では前頭葉を中心とした広範な皮質領域に脳回過形成が生じており、患者群にみられる遂行機能障害の少なくとも一部は右前頭前野における神経発達障害に関連する可能性が示唆された。

次に、富山大学、東邦大学、東北大学、および東京大学の国内4施設で共同して収集した比較的大規模な MRI データセットを用い、精神病発症リスクの高い状態である At-Risk Mental State (ARMS) 群における脳溝脳回形成の特徴を報告した<sup>2)</sup>。ARMS 群は健常対照群と比較して前頭-側頭-頭頂-後頭領域を含む広汎な大脳皮質領域において有意な LGI 値の高値を認め、これらの所見は精神障害への脆弱性を表すと考えられた。のちに精神障害を発症した ARMS 群では、発症しなかった ARMS 群と比べて左後頭領域の LGI 高値を認め、将来の顕在発症と関連する所見と考えられた。

さらに筆者らは、統合失調症群、統合失調症スペクトラムのプロトタイプと考えられている統合失調型障害群、および健常対照群の3群間において LGI 値を比較した<sup>3)</sup>。両疾患群において共通してみられた前頭-頭頂領域の LGI 高値は統合失調症スペクトラムに共通して存在する脆弱性に関わる変化と考えられた。一方、統合失調症群でより顕著にみられた右前頭-左後頭領域の LGI 高値は精神障害の顕在化に関わる変化と考えられた。また統合失調症のうち、一次的かつ持続的な陰性症状を特徴とする臨床亜型である欠陥型統合失調症群は、非欠陥型統合失調症群と比較して、特に左頭頂領域において LGI 値上昇の程度が軽く、統合失調症における臨床的異種性を反映する所見と考えられた<sup>4)</sup>。

これらの知見から精神障害における早期の神経発達障害の時間的・空間的特性とその臨床的意義の一端が明らかになったが、今後は LGI 値の経時的安定性や他の生物学的指標 (Diffusion Tensor Imaging 指標など) との関連など更なる検証を進めていくことが必要である。また臨床応用として、比較的固定的な指標と考えられる LGI 所見を軸に複数の脳形態/機能指標を組み合わせた機械学習モデルを作成することで、将来的に精神障害の診断精度の向上や発症予測に繋がる可能性がある。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行なっている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, et al (2017a) Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex*, 27 : 2686-2694.
- 2) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2017b) Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state : A multicenter study. *Biol Psychiatry*, 82 : 737-745.
- 3) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2020) Increased brain gyrification in the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 : 70-76.
- 4) Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, et al (2019) Altered brain gyrification in deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychol Med*, 49 : 573-580.