

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト	
研究開発課題名	大規模脳画像解析とヒトー霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明（統合失調症の脳画像・生理・認知行動解析による病態神経回路解明）	
機関名	国立大学法人大阪大学	
研究開発 担当者	所属 役職	大学院連合小児発達学研究所 附属子どもこころの分子統御機構研究センター 准教授
	氏名	橋本 亮太

2. 研究開発成果の内容

[精神疾患研究チーム]

① 研究全般の統括と実施

脳表現型コンソーシアム全般の運営を行い、「②臨床的評価」「③脳神経画像解析」「④神経生理機能解析」「⑤認知機能解析」を連携して質が担保された研究を行った。運営としては、統合失調症専門外来と健常者リクルートにて、「②臨床的評価」「③脳神経画像解析」「④神経生理機能解析」「⑤認知機能解析」を行う体制を維持しながら、それぞれに関して、担当者に関連する協力者と、緊密な連絡を取り、本研究を遂行し、高い質を保ちながら研究を行った。その結果、新規データを 226 例収集することができたため、マイルストーンを大幅に上回る達成が得られた。

② 臨床的評価

患者・健常者において DSM の構造化面接法である SCID を用いた診断を行い、特に健常者においては脳機能に関わる身体疾患や服薬歴、さらに遺伝学的第二親等まで精神疾患の遺伝歴を確認したサンプル収集を行った。新規データとして 226 例収集することができたため、マイルストーンを大幅に上回る達成が得られた。

③ 脳神経画像解析

3 テスラの MRI を用いた三次元脳構造画像、拡散テンソル画像 (DTI)、安静時機能的 MRI 画像 (rs-fMRI) などの脳神経画像データを共通化したプロトコルを用いてファントムにて補正を行い、常に同じ機種を用いた撮像を行った。新規データとして 226 例を収集したため、マイルストーンを大幅に上回る達成が得られた。

更に、平成 26 年度から行っていた統合失調症の MRI 多施設データ解析に関して引き続き検討を行い、統合失調症の大脳皮質下体積の異常を同定し、論文として 28 年 1 月に Molecular Psychiatry 誌に掲載された (Okada et al, 2016)。このように、論文としての成果が得られ、マイルストーンを達成した。

④ 神経生理機能解析

眼球運動や脳波などの神経生理機能検査を高い精度にて行い、新規データとして226例を収集し、マイルストーンを大幅に上回る達成が得られた。統合失調症患者85名と健常者252名へとサンプル数を増やし、眼球運動スコアに用いられる判別式の改善を行った。その結果、3つの眼球運動変数を用いて、統合失調症患者と健常者を80%以上の確率で判別することが可能であった。この成果を踏まえて、PCT出願を行った。また、本データを大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所（生理研）の吉田助教に提供し、統合失調症のサリエンシー解析を行っていただき、統合失調症のサリエンシーの異常を同定した。脳波については、MMN/ASSRを多施設で検討を可能とするように国立大学法人東京大学（東京大学）の笠井教授が進めており、国立大学法人大阪大学に導入すべく、東京大学の笠井教授の指導の下、機器やプログラムを購入しセットアップを行った。このように統合失調症の眼球運動異常を再現することができ、生理研の吉田助教や東京大学の笠井教授との連携を進めており、マイルストーンを達成した。

⑤ 認知機能解析

知能、作業記憶、言語性記憶、視覚性記憶、遂行機能、語流暢性、注意・集中力、精神運動速度、社会認知など幅広い認知機能検査データや7つのパーソナリティ側面を評価するTCI、自閉症スペクトラム指数（AQ）、失調型パーソナリティ尺度（SPQ）などのパーソナリティ傾向検査などを、高い質にて行い、226名のデータを収集し、マイルストーンを大幅に上回る達成が得られた。

統合失調症の病前推定知能としてJARTを用い、現在の知能としてWAIS-III（ウェクスラー成人知能検査）を用いて、その差を認知機能障害と定義し、統合失調症では-16程度であることを見出した。このように、統合失調症の認知機能障害の測定方法を開発し、マイルストーンを達成した。

[臨床研究総括チーム]

⑥ 生理・認知行動データベース作成

精神・神経疾患における認知・行動障害を客観的に測定する認知機能検査や神経生理機能検査バッテリーの開発を行い、社会経済状況尺度（SES:Socio economic status）と利き手尺度、最低JARTを行い、WAISを取ることが望ましいとした。生理については、眼球運動を多施設で測定する共通の系を構築し、共通のデータサーバーを構築し、共通の解析プロトコルを作成し、共通のクオリティコントロールシステムの構築を行った。倫理的な手続きは完了し、国立大学法人大阪大学、国立大学法人東京大学、国立大学法人名古屋大学、国立大学法人九州大学にて運用できるようになった。このように生理・認知行動データベースの作成を行ったため、マイルストーンを達成した。