

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ポリジェニック脳神経画像解析による統合失調症の早期診断法の開発
2. 研究開発代表者： 国立大学法人大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
附属子どものこころの分子統御機構研究センター  
准教授 橋本亮太

### 3. 研究開発の成果

本研究の土台となるサンプル・データ収集に関しては、統合失調症 159 例、健常者 296 例、その他の精神疾患 83 例の合計 538 例について収集を行い、すでに 3 年間の目標であった 500 例を超えることができ、マイルストーンを達成した。今後も、収集を継続する予定である。

脳構造画像解析においては、統合失調症における大脳皮質下領域構造の体積変化を FreeSurfer を用いて調べた。健常者 1,683 名および統合失調症患者 884 名を用いて、統合失調症で、両側の海馬、扁桃核、視床、側坐核、頭蓋内容積の体積減少、および両側の尾状核、被殻、淡蒼球、側脳室の体積増加を認めた。左右差における検討を行うと、健常群では淡蒼球の非対称性を認めなかったが、統合失調症群では淡蒼球のみ左側優位であった。統合失調症における左側有意の淡蒼球の体積増加は、今までにない新規の知見であり、Molecular Psychiatry 誌に掲載された (Okada et al, 2016)。脳構造画像の VBM 解析においては、20 代、30 代、40 代、50 代の各年代から男性 20 名、女性 20 名の 40 名から構成される年齢・性別・頭蓋内容積を考慮した健常者 MRI データベースを構成し、DARTEL テンプレートと正規化補正を行うプログラムを開発することにより、統合失調症と健常者の判別能が全般的に向上した。一方、神経発達指標としての眼窩前頭回の脳溝・脳回パターンの解析および嗅溝の深さの評価法を確立し、統合失調症患者と統合失調型障害患者の脳構造変化の共通点と相違点を明らかにした。また surface-based morphometry の手法により皮質厚や local gyrification index を解析し、精神病発症リスク状態から統合失調症を発症した者としなかった者の比較を行い、疾患特異性について予備的結果を得た。さらに、すでに収集した既存のデータを用いて、統合失調症患者、気分障害患者、健常者における違いを検討中である。

安静時脳機能画像解析においては、コネクティビティ解析を行い、統合失調症・健常者間の有意差において再現性の高かった 9 つすべてのコネクティビティを判別子とした場合、約 65.8% の判別率を得た。さらに、新規アルゴリズムを開発することにより、11 個のコネクティビティ値を用いることにより、80% を超える判別率を得て、飛躍的に向上した。これらのデータは、大阪大学のサンプルを用いた解析であり、最終年度は、他の施設のサンプルも加えて、検証を進めていく予定である。

統合失調症の数十万の SNP データから得られる遺伝的リスクとして近年開発された指標であるポリジェニックスコアについての検討を行った。過去に報告された統合失調症の全ゲノム関連解析データから算出したポリジェニックリスクスコアは、日本人統合失調症のリスクを有意に説明することができることを示し、統合失調症の遺伝的脆弱性を本ポリジェニックリスクスコアを用いて代表させるという考え方が、正しいことが立証された。この解析法にて、双極性障害との遺伝的共通性が支持されたが、うつ病や自閉スペクトラム症、ADHD、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、2 型糖尿病などとの共通性は見出されなかった。統合失調症患者には罹患者が少ないことで知られているリウマチに関しては、有意にリスクが少ないという結果が得られた。

最終年度は、この妥当なポリジェニックリスクスコアと、統合失調症における脳構造脆弱性として脳構造画像データ、現在の状態像を反映した脳の神経生理学的な病態の指標である安静時機能的 MRI データの指標を用いて、最終年度にリスクと現在の脳病態を合わせた指標のアルゴリズムを作成し、統合失調症の客観的・科学的早期診断法を創出する予定である。