

# 早期精神症における脳回形成異常の機能的および臨床的意義の解明

高橋 努

富山大学学術研究部医学系 神経精神医学講座

## 【研究の背景】

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) などによる脳画像研究において、早期精神症の患者群には様々な脳形態特徴が報告されており、それらの一部は胎生期の神経発達障害を反映する所見と考えられる。特に粗大な脳溝脳回パターンは信頼性の高い早期神経発達マーカーと考えられ、初回エピソード統合失調症や精神症発症リスク状態 (at-risk mental state, ARMS) では広範な脳領域における局所脳回指数上昇<sup>1,2)</sup>やヘシュル回<sup>3)</sup>および島回<sup>4)</sup>における脳溝脳回パターンの偏倚が報告される。しかし、これらの所見の機能的意義や影響要因、疾患特異性は十分には検討されていない。

## 【目 的】

早期精神症にみられる粗大な脳溝脳回パターン特徴の機能的意義を検討するため、1) 脳形態特徴と拡散テンソル画像による白質線維連絡との関連および 2) ヘシュル回の脳回パターンと事象関連電位の一つである持続長ミスマッチ陰性電位 (duration mismatch negativity, dMMN) の振幅との関連を調べることを目的とした。また、疾患特異性の検討のため、3) 気分症群 (大うつ病群および双極症群) における島回の脳溝脳回パターンを評価するとともに、胎生期における脳回形成に影響する要因を調べる目的で、4) 出生季節と脳形態の関連についても検討することとした。

## 【方 法】

本 MRI 研究では、目的 1) のため、初発精神症群 203 例を対象に局所脳回指数と拡散テンソル画像における拡散異方性 (fractional anisotropy, FA) との関連を調べた。目的 2) のため、統合失調症群 38 例および ARMS 群 47 例を対象にヘシュル回の脳回パターンと dMMN 振幅との関連を調べた。目的 3) のため、大うつ病群 56 例および双極症群 26 例の島回の脳溝脳回パターンを健常群と比較した。目的 4) のため、統合失調症群 135 例、統合失調型症群 47 例、および健常群 88 例を対象に出生季節 (夏季出生または冬季出生) が脳溝脳回パターンに及ぼす影響を調べた。

## 【結 果】

健常群と比較して初発精神症群では左側頭-頭頂領域の局所脳回指数低値を認め、この所見は同領域と前頭領域を繋ぐ白質線維路の FA 値低下と相関していた (論文投稿中)。統合失調症群および ARMS 群におけるヘシュル回の脳回パターンと dMMN 振幅との間に有意な関連はみられなかった。大うつ病群および双極症群では島回の脳回数健常群と比較して有意に多く、この所見は大うつ病群における抑うつ症状の重症度と関連していた (論文投稿中)。冬季出生の統合失調症および統合失調型症の患者は、夏季出生群と比較して、広範な脳領域に局所脳回指数上昇を認めた<sup>5)</sup>。一方、診断 (統合失調症群、統合失調型症群、および健常群) に関連なく、夏季出生者は冬季出生者と比較して島回の脳回数が多かった<sup>6)</sup>。

## 【考 察】

本研究の結果から、早期精神症にみられる粗大な脳溝脳回パターンへの偏倚が白質線維連絡の異常と関連することが示唆された。一方、dMMN 発生源とされるヘシュル回の脳回パターンと dMMN 振幅との関連は見出されなかった。島回の脳溝脳回パターンに関して、気分症群(大うつ病群および双極症群)においても早期精神症と類似の所見が得られ、疾患特異性に関してはさらなる検討が必要と考えられた。最後に、出生季節が胎生期におけるヒト脳溝脳回形成に影響することが示唆された。この結果は、冬季出生が母体感染症リスク増大やビタミン D 欠乏などから精神疾患リスクを増大するとの疫学所見と関連する可能性がある。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

粗大な脳溝脳回パターンは信頼性の高い早期神経発達マーカーと考えられ、その偏倚は精神症のリスク要因として臨床応用(早期の診断補助)に繋がる可能性がある。今回、早期精神症にみられる脳溝脳回パターン偏倚の機能的意義や影響要因の一端が示されたが、疾患特異性については今後さらなる検討が必要である。

## 【参考・引用文献】

1. Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 27(4): 2686–2694, 2017.
2. Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased occipital gyrification and development of psychosis in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 82 (10): 737–745, 2017.
3. Takahashi T, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Higuchi Y, Mizukami Y, Nishiyama S, Furuichi A, Kido M, Pham TV, Kobayashi H, Noguchi K, Suzuki M. Heschl's gyrus duplication pattern in individuals at risk of developing psychosis and patients with schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 15: 647069, 2021.
4. Takahashi T, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Kobayashi H, Yuasa Y, Noguchi K, Suzuki M. Gross anatomical features of the insular cortex in the schizophrenia spectrum: Potential relationships with vulnerability, illness stages, and clinical subtypes. *Front Psychiatry* 13: 1050712, 2022.
5. Torigoe M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayashi D, Kobayashi H, Sakamoto K, Yuasa Y, Tsujii N, Noguchi K, Suzuki M. Increased brain gyrification and cortical thinning in winter-born patients with schizophrenia spectrum. *Front Psychiatry* 15: 1368681, 2024.
6. Takahashi T, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Kobayashi H, Torigoe M, Sakamoto K, Yuasa Y, Tsujii N, Noguchi K, Suzuki M. Birth season and gross brain morphology associated with early neurodevelopment in schizophrenia spectrum patients and healthy subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 335: 111714, 2023.