HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について
Author(s)	成田, 尚
Description	配架番号：2224
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12120号
Issue Date	2016-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12120
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64572
Type	doctoral thesis
File Information	Hisashi_Narita.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について

（Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging.）

２０１６年3月

北海道大学

成田　尚

学位論文

拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について

(Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging.)

２０１６年3月

北海道大学

成田　尚

目次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁

緒言・・ 2頁

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9頁

研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13頁

考察・・ 21頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26頁

謝辞・・ 28頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Hisashi Narita, Khin K. Tha, Naoki Hashimoto, Shin Nakagawa, Hiroki Shirato, Ichiro Kusumi.

   Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging.

   Schirophr Res., in submission

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. 成田　尚, Khin Khin Tha, 大久保　亮, 伊藤　侯輝, 賀古　勇輝, 豊巻　敦人, 白土　博樹, 久住　一郎

Diffusion Kurtosis Imaging による統合失調症患者の白質病変の評価

第 35 回日本精神科診断学会総会、2015 年 8 月 6 日～7 日、北海道

緒言

統合失調症は多くは青年期に発症し、幻聴や妄想を特徴とし慢性に進行する精神疾患である。その有病率は人口の 0.30～0.66%と報告されており頻度の高い疾患であるが[1]、その病因については未だ明らかでないところが多い。その発症機序の一つと考えられている、前頭側頭葉における神経発達障害仮説[2]に基づき、統合失調症の大脳白質に着目した多くの研究が行われている。

拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging：DTI) は非侵襲的に大脳白質の微細構造を評価できる磁気共鳴画像（MRI）の手法の一つである[3]。統合失調症を対象として、DTI を用いて白質の構造異常を検討した報告は数多く存在しており[4]、前頭葉[5,6]、鉤状束[7,8]、脳梁[9,10]、小脳脚[11]での異常が報告されている。また白質の構造異常と統合失調症の陽性症状との相関についての報告も複数存在する[12,13]。しかし、その報告にはばらつきも大きく、未だ一定の見解には至っていないのが現状である。

DTI は、ガウス分布（正規分布）を前提として脳内の水分子の挙動を測定することで、白質の構造異常を検出するものである[14]。生体内の水分子の拡散は、生体内の神経線維方向に沿って大きくなる。DTI では、この線維走行に依存する拡散異方性を定量的に評価することができると考えられている（図 1-1、2)。

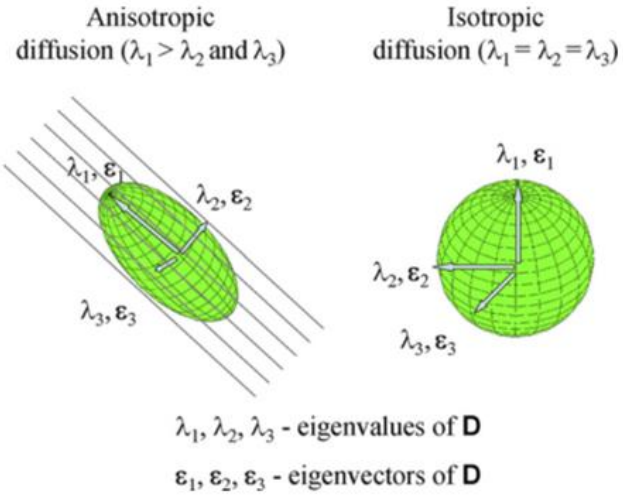


図 1-1　拡散異方性の概念図

DTI では最低 6 方向軸以上の拡散強調画像の情報からテンソルを用いて、3 次元の拡散楕円を単位画素ごとに算出する。３次元の楕円が示すものは、拡散の程度（速度)、拡散の様式（異方性、等方性)、異方性拡散の 3 次元の方向性である。得られたテンソルを対角化することで、楕円の形状と方向を規定する６つのパラメータを得ることができる。楕円の形状を規定する長さを示す３つの値を固有値、楕円の方向性を規定する３つのベクトルを固有ベクトルと呼ぶ[15]。

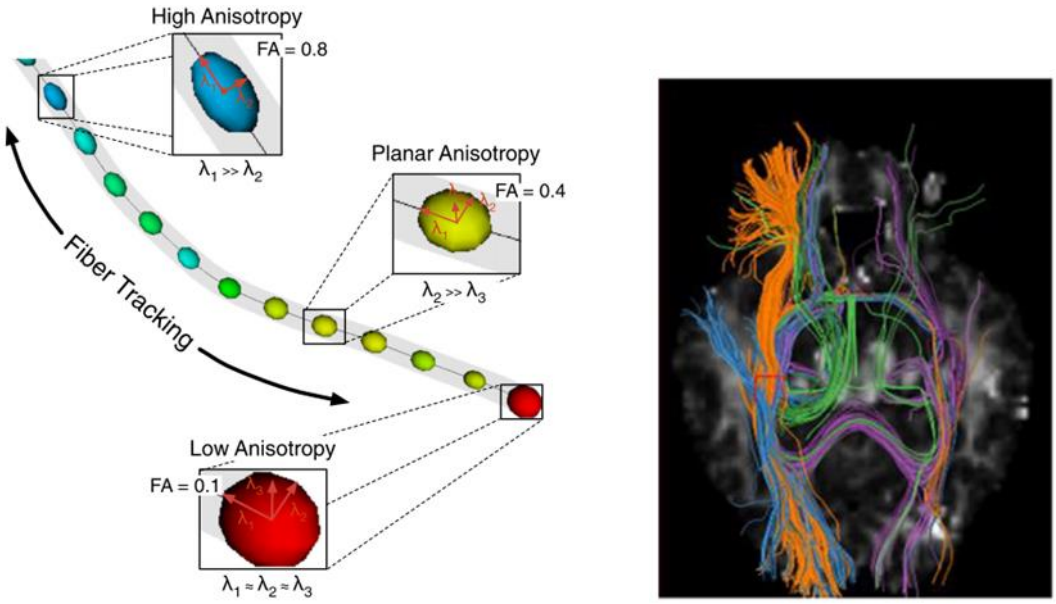


図 1-2　拡散テンソルの追跡軌跡

固有値は異方性の程度を示す指標の算出、固有ベクトルは神経繊維束の走行の３次元での可視化、にそれぞれ用いられる。追跡アルゴリズムを用いて脳全体での神経繊維束の走行パターンを三次元で可視化することができる[16]。

いくつか存在するDTIパラメータにおいて､異方性を示す尺度としてfractional anisotropy (FA)が最も一般的に使用されている[17]。FAは以下の（式１）によって定義される。

（式１）

$$\mathrm{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

FAは0から1の間の値をとり、FA値が小さいほどその拡散が円形に近いことを表す。FA値の低下が認められた場合の考えられる原因として、ニューロンの因子として軸索密度の低下、軸索の損傷や浮腫が、グリアの因子としては髄鞘化の障害や髄鞘の浮腫があげられている[16]。

しかしながら、生体内での水分子の挙動は、その近傍にある微小構造の存在のためガウス分布によらないと考えられており、近年の研究でガウス分布を前提としたDTIは白質構造の評価に適切ではない可能性が示唆されている[18-21]。また、神経線維の走行が交差する部分では 、FA値はボクセルあたりの数値が低く算出されることが知られている[21]。その結果、神経線維の交差部と神経線維に変

性が起きている領域では、FA 値が近似する場合があることも明らかとなっている[21]。

そこで近年、非ガウス分布を前提として解析可能な新規の撮像法が提唱されている。Diffusion spectrum imaging[22]や Q-space imaging[23]といった手法が確立されてきた。しかし、これらの手法はより長い撮像時間や、より高性能の MRI 装置が必要であることから、一般の臨床への導入は困難と考えられている。

拡散尖度画像（diffusion kurtosis imaging ：DKI）は非正規分布を前提としてを行う撮像法の一つであり、比較的短時間で、一般的に臨床に用いられている MRI 装置で撮像が可能なものである。DKI では、分子拡散の制限や空間的非一様性により、信号減衰が単一指数関数から乖離する度合いを 2 次項として計算する。(図 1-3)。DKI では従来の DTI で取得可能な指標に加え、mean kurtosis (MK)、axial kurtosis (AK) 、radial kurtosis (RK)といった拡散尖度画像に特徴的な指標も取得できる[19]。またその代表的な指標である MK 値は以下の（式２）によって定義されている。

（式２）

$$MK = (1/n)\sum_{i}^{n}(K_{app})_i$$

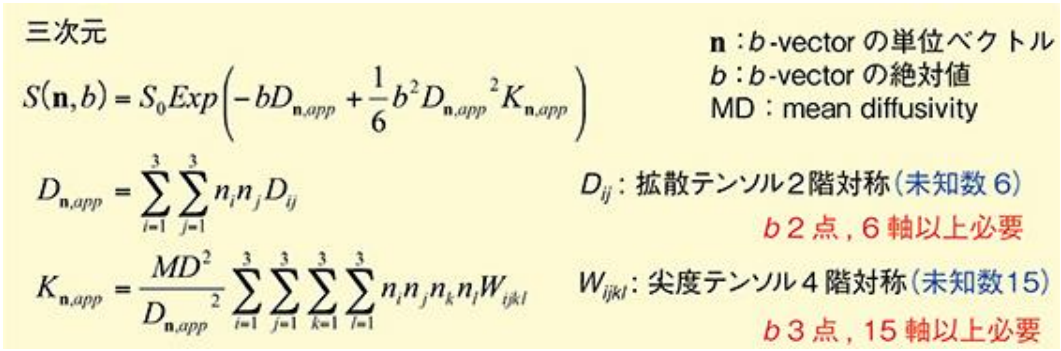


図 1-3　Diffusion kurtosis imaging (DKI) の解析方法の原理
3 次元空間での方向性を考慮すると、4 階対称の尖度テンソルを計算する必要があり、多くの b-vector を変化させた計算が必要となる[19]。

DKI はガウス分布に基づくものではないため、白質構造においてより正確な評価が可能であると考えられている[19,24-27]。実際に脳腫瘍（glioma）[25,28]やパーキンソン病[29,30]、アルツハイマー型認知症[31]において DKI を用いた研究が行われており、各疾患の病理学的変化に関して、従来の DTI の結果より高い感度及び特異度を示したことが報告されている。

統合失調症において、DKI を用いて白質構造異常について検討した研究は我々の知る限り、これまでに原著論文が一つあるのみである[32]。この研究では、tract-based spatial statistics (TBSS) [33]を用いて、統合失調症患者と健常者の MK 値、AK 値、RK 値を比較し、前頭前野など神経線維の交差部が多く存在する領域において DKI のパラメータがより高い感度で白質の構造異常を検出したと報告されている。しかしながら、DKI パラメータと統合失調症の臨床症状の相関を検討したものは、これまでに報告がない。

そこで今回我々は、統合失調症群において、DKI の最も代表的な指標である MK 値と臨床症状の相関を検討することを目的とした。統合失調症群と健常者群での MK 値の比較には、大脳白質全域での探索的な検出を目的に voxel-based analysis(VBA)を用いた。両群で差を認めた部位を関心領域とし、関心領域内の MK 値と統合失調症の臨床症状、特に臨床上問題となる幻聴や妄想といった陽性症状の重症度との相関について検討した。また、同様の解析を DTI の指標である FA 値に関しても行い、両者の結果を比較した。我々は、MK 値を用いた解析は、FA 値を用いる場合と比較して、より広範な領域における白質異常を検出し、より高い臨床症状との相関を認めることを想定している。

本研究では Philips 社の 3 テスラの MRI を用いて、統合失調症患者 31 名と年齢、性別、利き手を適合させた健常者 31 名において撮像を行い、MK 値および FA 値を抽出した。その後、VBA を用いて、FA 値及び MK 値の群間差をボクセル毎に t 検定で検討した。family-wise error 法を用いて多重比較補正を行い、P 値<0.05 を有意水準とした。また、前述の解析により有意差を認めた白質の領域を関心領域として、関心領域内の FA 値および MK 値と、統合失調症の臨床症状の相関について解析を行った。統合失調症の臨床症状は、the positive and negative syndrome scale (PANSS) を用いて評価し、陽性尺度・陰性尺度・総合精神病理尺度の三つの下位尺度を指標とした。Bonforroni 法により多重比較補正を行い、P 値 < 0.05/3=0.017 を有意水準とした。その結果、MK 値では左辺縁葉、左前頭葉、左頭頂葉、左上縦束、右後部放線冠、右前部放線冠、右上縦束、右大脳白質(sub-lober)の領域において、FA 値では左前部放線冠、右前部放線冠の領域において、統合失調症の MK 値また FA 値が健常者と比較して有意に低下していた。また、これらの領域の MK 値または FA 値と PANSS の下位尺度の相関の検討では、左上縦束の MK 値と陽性症状の重症度との有意な負の相関 (r=-0.451、 p= 0.011)を認めた。FA 値の関心領域と PANSS の下位尺度との相関では、いずれの領域でも有意な相関は認めなかった。さらに、左上縦束の MK 値と PANSS の陽性症状を構成する 7 つの下位項目との相関について、また、全関心領

域のMK値またはFA値と年齢、罹病期間、薬剤使用量との相関についても同様の解析を行った。有意水準はP値〈0.05（多重比較補正なし）とした。その結果、左上縦束のMK値と幻覚による行動、興奮、猜疑心、敵意の重症度の間に負の有意な相関を認めた。FA値ではいずれの領域においても有意な相関は認めなかった。またMK値、FA値いずれも年齢、罹病期間、薬剤使用量との間に有意な相関は認めなかった。

本研究から、DKIによって得られるMK値は、従来のDTIの指標と比較して、白質の構造異常をより高い感度で検出できる可能性があること、統合失調症の臨床症状とのより強い相関が認められる可能性があることが示唆された。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

AK	axial kurtosis
DKI	diffusion kurtosis imaging
DSM-IV-TR	the Criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、 Fourth Edition、 Text Revision
DTI	diffusion tensor imaging
EPI	echo planar images
FA	fractional anisotropy
JART	the Japanese Version of the National Adult Reading Test
MK	mean kurtosis
MNI	the Montreal Neurological Institute
MRI	magnetic resonance imaging
PANSS	the positive and negative syndrome scale
RK	radial kurtosis
SCID-I	the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders
TBSS	Tract-based spatial statistics
TE	echo time
TI	inversion time
TR	repetition time
VBA	voxel based analysis

研究方法

本研究は北海道大学の臨床研究審査委員会により承認され、本研究の参加前に全被験者より文書による同意を取得した。

I. 対象

2013 年 4 月から 2015 年 5 月までに北海道大学病院精神科に通院もしくは入院中で、20 歳から 60 歳までの統合失調症患者を対象とした。統合失調症の診断は、研究者（精神科医勤務歴 8 年）が the structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders(SCID-I)を用いて構造化面接を行い、diagnostic and statistical manual of mental disorders、 fourth edition、 text revision (DSM-IV-TR)に基づいて行った。除外基準は、MRI 撮像が困難なもの、他の I 軸の診断を伴うもの、頭部外傷や脳血管障害及び変性疾患など大脳白質に影響を及ぼす可能性のある疾患の既往のあるもの、薬物乱用や依存の既往があるもの、妊娠中のもの、自殺のリスクが高いと判断されたものとした。研究参加と同時に行われた面接において、対象患者の年齢、性別、発症時の年齢、罹病期間、教育年数、一日あたりの抗精神病薬使用量を調査した。対象でかつ同意取得可能であった 33 症例のうち、2 症例は画像にアーチファクトを認めたため除外とした。院内および一般への広告によって取得された健常者データのうち、31 名の性別、年齢及び利き手が適合したものを対象とした。健常者の除外基準は、MRI 撮像が困難なもの、精神疾患の既往のあるもの、大脳白質に異常を及ぼす可能性のある疾患の既往のあるもの、第一度近親者に精神疾患患者のあるものとした。

II. 精神症状評価

統合失調症の臨床症状は PANSS [34] を用い全ての項目を評価し、陽性尺度・陰性尺度・総合精神病理評価尺度の各下位尺度を算出した。全ての PANSS による評価は診断を行った研究者が行った。利き手は the Edinburgh inventory[35] を用いて評価を行い、発症前の知能指数は the Japanese version of the national adult reading test (JART-25) [36] により算出した。

III. MRI 撮像

撮像はPhilips社の3テスラのMRI装置(Achieva TX; Philips medical solutions、 best、 the Netherlands)とSENSE-head-32 coilを用いて、精神症状評価後2週間以内に行った。白質の評価のため、DKIとthree-dimensional magnetization prepared rapid gradient echo (3D-MPRAGE) T1強調画像を撮像した。

DKIのシークエンスパラメータは以下のように設定した。(image orientation、 axial; repetition time (TR) / echo time (TE) = 5051/ 85 ms、 b values = 0、 1000、 2000 s/mm^2、 flip angle = 90° 、 field of view = 224 × 224 mm^2、 matrix size = 128 × 128、 slice thickness = 3 mm、 inter-slice gap = 0 mm、 number of diffusion gradient directions = 32、 number of slices = 43、 number of excitations =1、 撮像時間 7:54分)

また、3D-MPRAGEのシークエンスパラメータは以下のように設定した(TR/ TE = 6.8/ 3.1 ms、 flip angle = 8° 、inversion time (TI) = 1100 ms、matrix size= 256 × 256、 voxel size= 1 × 1 ×1.2、 slice thickness= 1.2 mm、 slice orientation sagittal、 number of slices= 170、 number of echoes= 1)。

白質の高信号域の有無を確認するため、axial fast spin echo T2強調画像 (TR/ TE = 4137/ 90 ms、 effective echo train length = 15) とfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像 (TR/ TE= 10000/ 100 ms、 TI = 2700 ms)も同時に撮像した。

IV. 画像処理

DKIデータとecho planar images (EPI)との位置合わせ (registration)、及び画像の歪み補正 (correction for eddy current distortion) はMRI装置において行われた。DKIデータはDiffusional Kurtosis Estimator (DKE) version 2.6.0 (http://nitrc.org/projects/dke) を使用して抽出を行い、MK及びFA画像を作成した。また、その後の画像処理および統計学的解析にはMATLAB R2010b (Mathworks、 Natick、 USA)を用いた。解析にはDTI及びDKIで最も代表的な指標である、FA値およびMK値を用いた[17,37]。3D-MPRAGE画像はStatistical Parametric Mapping version 8 (SPM8、 Wellcome Department of Cognitive Neurology、 University College London、 London、 UK. www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)により灰白質・白質・脳脊髄液に分割化

した。EPI、MK 及び FA 画像は頭蓋骨及び頭皮を除いた 3D-MPRAGE 画像と位置合わせを行い、位置合わせされた MK 及び FA 画像から MRIcron (www.cabiatl.com/mricro/mricron)を用いて白質を抽出した。その後、SPM8 を用いて 3D-MPRAGE 画像を ICBM152 テンプレートに正規化(normalization)し、その変換指標を MK 及び FA 画像にも適応した。処理後、全ての被験者において 3D-MPRAGE 画像と MK および FA 画像を重ね合わせによって、位置合わせに明らかなエラーがないことを確認した(図 2-1)。その後、それぞれの画像は半値幅 6 mm のガウスフィルターにより平滑化(smoothing)を行った。

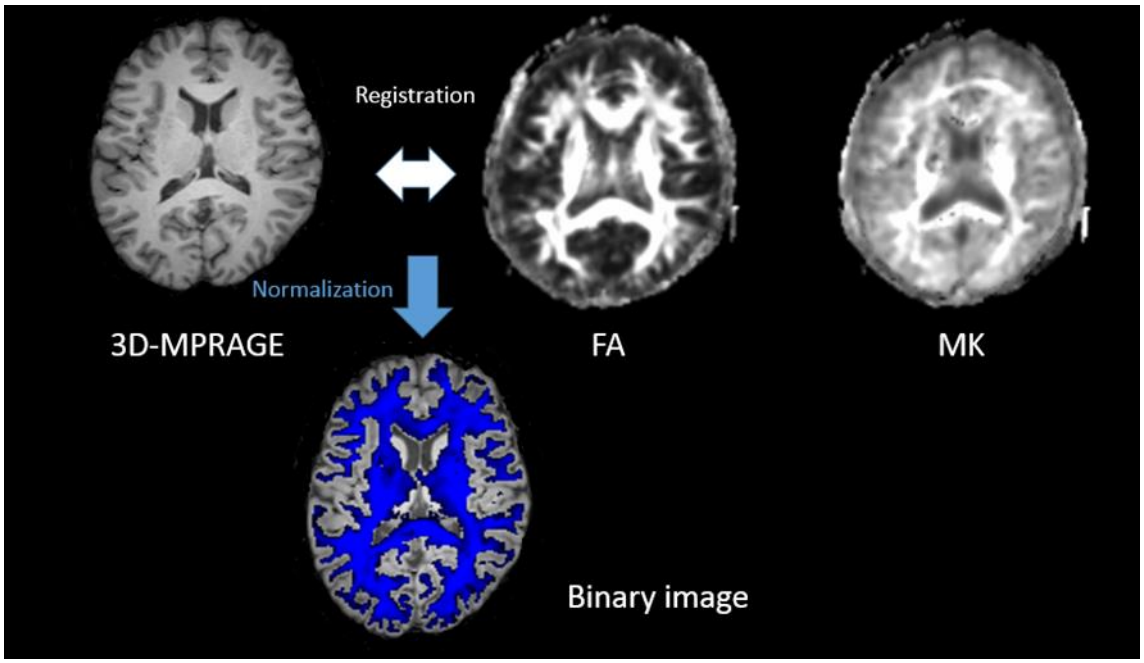


図 2-1　画像の位置合わせ確認

画像処理の手順を図示した。MK および FA 画像は対応する 3D-MPRAGE 画像に位置合わせした。3D-MPRAGE 画像は SPM8 の ICBM152 テンプレートに正規化され、その変換指標を MK および FA 画像に適応し同様に正規化した。MRIcron を用いて、正規化した 3D-MPRAGE 画像と MK もしくは FA 画像の重ね合わせを行い(図下部 binary image:青の領域が FA もしくは MK 画像の白質部を示す)、位置合わせが正確に行われていることを確認した。

V.　統計学的解析

臨床背景に関する全ての解析は Statistical Package for the Social Sciences 21.0 for Windows (SPSS、 Chicago、 Illinois)を用いた。統計学的解析には t 検定およびカイ二乗検定用い、P 値 < 0.05 を有意とした。

統合失調症患者及び健常者の MK 及び FA 画像を、voxel-based analysis (VBA)用い、t 検定で比較した。有意水準は P 値 < 0.05 として family-wise error (FWE)法による多重比較補正を行い、連続ボクセル数は 10 以上とした。白質構造の同定には FMRIB Software Library v5.0 (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/) toolbox にある Johns Hopkins University ICBM-DTI-81 White Matter Labels 及び Talairach Daemon Labels を用いた。統合失調症患者群と健常者群の比較において、MK 値及び FA 値で有意な差を認めた領域を関心領域とし、同領域のボクセル値の平均を MarsBar-0.43 (www.marsbar.sourceforge.net)を用いて算出した。関心領域のボクセル平均値と PANSS の重症度の相関を Pearson の相関分析を用いて検討した。多重比較補正には Bonferroni 法を用いた。有意な相関を確認した関心領域において、PANSS の陽性尺度の 7 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心、敵意）との相関について検定を行った。さらに、全ての関心領域において、年齢、罹病期間、一日あたりの抗精神病薬使用量との相関について検定を行った。これらの解析については、有意水準を P 値 <0.05 とし、サンプルサイズが比較項目と比較して小さいため、多重比較補正は行わなかった。

研究結果

I. 対象

統合失調症群、健常者群の背景は表 3-1 の通りである。対象は統合失調症患者 31 名（男性 16 名、女性 15 名）、健常者 31 名（男性 15 名、女性 16 名）であった。年齢や性別及び病前知能指数に有意差は認めなかった。また、教育年数は健常者群で有意に長かった（P 値 <0.01)。

	統合失調症患者群	健常者群	P値
症例数	31	31	
性別　(男/女)	16 / 15	15 / 16	0.79
利き手（右/左）	30 / 1	30 / 1	
年齢　(年)	40.3 ± 8.9	36.8 ± 6.9	0.091
(範囲)	(24-56)	(23-51)	
教育年数	13.0 ± 2.3	15.9 ± 1.7	＜0.01
JART	99.9 ± 13.4	102 ± 20.1	0.61
発症年齢	26.3 ± 8.1	NA	
罹病期間	13.6 ± 8	NA	
一日あたりの抗精神病薬使用量(CP mg/day)	716.9 ± 430.7	NA	
PANSS			
陽性尺度	19.8 ± 6.9	NA	
陰性尺度	18.0 ± 5.6	NA	
総合精神病理評価尺度	42.5 ± 14.1	NA	

表 3-1　統合失調症及び健常者群の臨床情報

年齢以降の各項目については、平均値±標準偏差を示す。性別、年齢、教育年数、JART について、t 検定もしくはカイ二乗検定により検定を行った。一日あたりの抗精神病薬使用量は、クロルプロマジン換算 [38] で表示した。略語: NA、 not applicable; PANSS、 the positive and negative syndrome scale; CP、 chlorpromazine; JART、 Japanese Version of the National Adult Reading test short form.

II. Voxel based analysis

VBA の結果、統合失調症群において、健常者群と比較して、MK 値では左辺縁葉、 左前頭葉、左頭頂葉、左上縦束、右後部放線冠、右前部放線冠、右上縦束、 右大脳白質に有意な減少を認めた(図 3-1A、表 3-2)。また、FA 値では左前部放線冠、右前部放線冠に有意な減少を認めた(図 3-1B、表 3-3)。また、MK 値及び FA 値のいずれにおいても、統合失調症群で健常者群と比較し有意な増加を認めた領域はなかった。

解剖学的部位	MNI 座標 (x,y,z)			cluster size	T値
左辺縁葉	-10	-30	30	30	6.18
左前頭葉	-26	38	8	55	6.24
左頭頂葉	-28	-44	28	237	7.39
左上縦束	-36	-20	32	80	6.33
右後部放線冠	22	-44	32	82	6.02
右前部放線冠	22	42	2	34	6.49
右前部放線冠	24	22	24	83	5.37
右上縦束	36	-42	28	39	6.07
右大脳白質	6	-12	-8	48	5.29

表 3-2　MK 値で有意な減少を示した脳部位

それぞれの列は、解剖学的脳部位、ピーク値を示したボクセルの the Montreal Neurological Institute (MNI)座標、ボクセル数(cluster size)、ピークを示したボクセルでの T 値を示している。

解剖学的部位	MNI 座標(x,y,z)			cluster size	T値
左前部放線冠	-16	36	14	114	6.68
右前部放線冠	20	28	22	543	7.83

表 3-3　FA 値で有意な減少を示した脳部位

それぞれの列は、解剖学的脳部位、ピーク値を示したボクセルの MNI 座標、ボクセル数(cluster size)、ピークを示したボクセルでの T 値を示している。

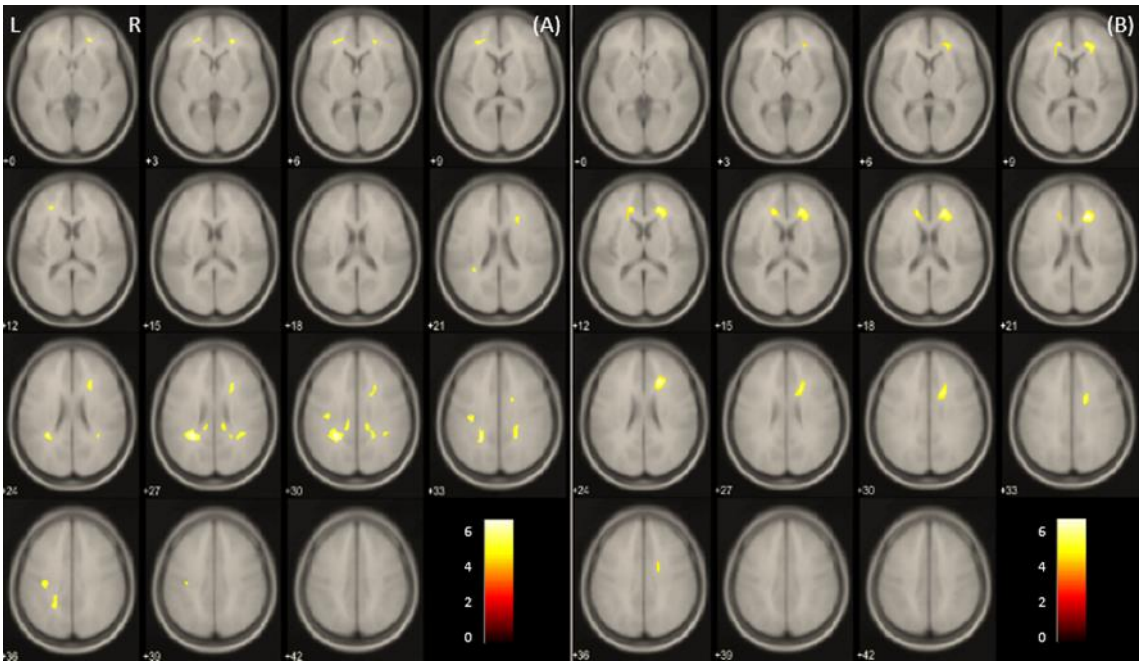


図 3-1　VBA により有意な減少が認められた脳部位

VBA により有意差(P 値 ＜0.05、 FWE 補正後)を認めた白質の領域を示す（ MK (A) and FA (B))。黄色の部位は MK 及び FA 値が統合失調症群において健常者より有意な減少を示した領域である。棒グラフは t 値について、R と L はそれぞれ右側と左側を示している。

III. 拡散指標と臨床症状との相関について

MK 値においては 9 つ、FA 値においては 2 つの領域において、健常者群と比較して統合失調症群で有意な MK および FA 値の減少を認めた。統合失調症群において、関心領域の MK 値と PANSS の下位尺度との相関について解析した結果、左上縦束（x= -36、 y= -20、 z= 32)の MK 値が陽性症状の重症度と有意な負の相関(r= -0.451、P 値=0.011)を示した（表 3-4、図 3-2)。相関は Bonferroni 法での補正後（P 値 < 0.05/3=0.017）でも有意であった。FA 値についてはいずれの関心領域でも PANSS との相関は認めなかった(表 3-5)。多重比較補正後も有意差を示した左上縦束において、探索的に MK 値と PANSS の陽性症状の下位項目の重症度との相関について検討を行い、幻覚による行動(r= -0.382、 P 値 = 0.034)、興奮(r= -0.372、 P 値 = 0.039)、猜疑性(r= -0.413、 P 値 = 0.021)、敵意(r= -0.539、 P 値 = 0.02)との間に有意な負の相関を認めた(表 3-6)。年齢や罹病期間、一日あたりの抗精神病薬使用量での検討では、MK 値(表 3-7)および FA 値(表 3-8)のいずれも、有意な相関は認めなかった。

解剖学的部位	MNI 座標 (x,y,z)			Correlation coefficients (p value) 陽性尺度	陰性尺度	総合精神病理評価尺度
左辺縁葉	-10	-30	30	-0.399	-0.089	-0.328
左前頭葉	-26	38	8	-0.128	0.095	0.039
左頭頂葉	-28	-44	28	-0.382	-0.092	-0.271
左上縦束	-36	-20	32	-0.451 (0.011)	-0.082	-0.311
右後部放線冠	22	-44	32	-0.339	-0.029	-0.145
右前部放線冠	22	42	2	-0.182	0.022	-0.045
右前部放線冠	24	22	24	-0.173	-0.039	-0.013
右上縦束	36	-42	28	-0.269	0.104	-0.147
右大脳白質	6	-12	-8	-0.309	-0.180	-0.137

表 3-4　関心領域の MK 値と PANSS のサブカテゴリーとの相関

それぞれの列は、解剖学的脳部位、関心領域のピーク値を示したボクセルの MNI 座標、PANSS の３つのサブカテゴリーと関心領域の MK 値との相関係数と P 値を示している。有意な相関を示した項目を黄色で示している。左上縦束の MK 値と陽性尺度に有意な負の相関を認めた。

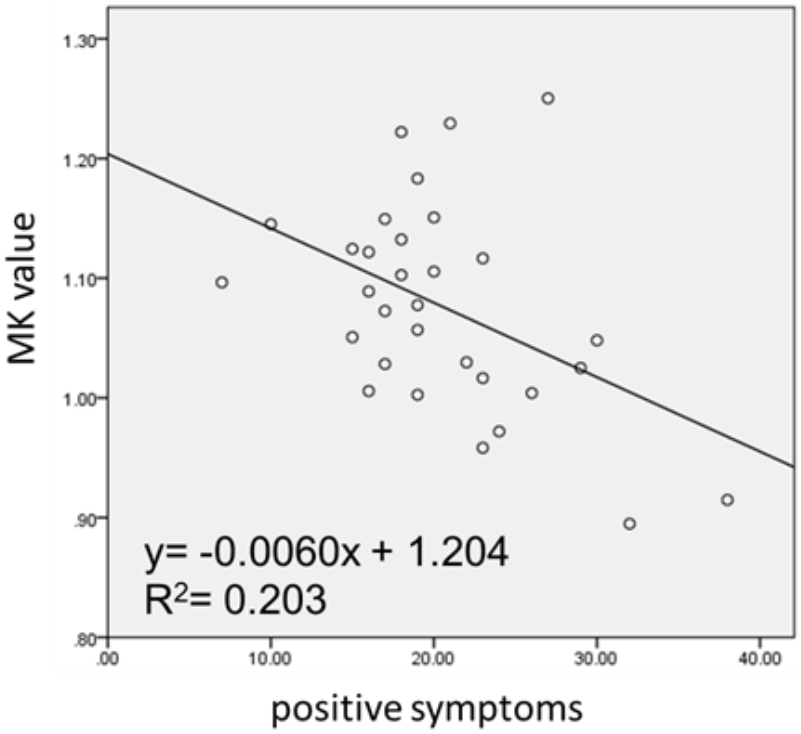


図 3-2　左上縦束の MK 値と PANSS の陽性症状の関連

それぞれの点は、各被験者における左上縦束（x= -36、 y= -20、 z= 32)の MK 値と陽性尺度を示し、直線は回帰直線を示す(y= -0.0060x + 1.204、 R^2= 0.203、df=1、 t= -2.721)。

解剖学的部位	MNI 座標(x,y,z)			Correlation coefficients(p value) 陽性尺度	陰性尺度	総合精神病理評価尺度
左前部放線冠	-16	36	14	-0.329	-0.078	-0.087
右前部放線冠	20	28	22	0.079	-0.043	0.200

表 3-5　関心領域の FA 値と PANSS のサブカテゴリーにおける相関

それぞれの列は、解剖学的脳部位、関心領域のピーク値を示したボクセルの MNI 座標、PANSS の３つの下位尺度と関心領域の FA 値との相関係数を示している。FA 値と PANSS の下位尺度の間にはいずれも有意な相関は認めなかった。

解剖学的部位	MNI 座標(x,y,z)			Correlation coefficients(p value) 妄想	概念の統合障害	幻覚による行動	興奮	誇大性	猜疑心	敵意
左上縦束	-36	-20	32	-0.249	-0.226	-0.382	-0.372	-0.327	-0.413	-0.539
						0.034	0.039		0.021	0.002

表 3-6　左上縦束の MK 値と陽性症状７項目の重症度との相関

それぞれの列は、解剖学的脳部位、関心領域のピーク値を示したボクセルの MNI 座標、PANSS の陽性症状の７つの下位項目と関心領域の MK 値との相関係数と P 値を示している。有意な相関を示した項目を黄色で示している。左上縦束の MK 値は幻覚による行動、興奮、猜疑心、敵意の重症度と有意な負の相関を示した。

解剖学的部位	MNI 座標(x,y,z)			Correlation coefficients(p value) 年齢	罹病期間	向精神薬使用量
左辺縁葉	−10	−30	30	0.246	0.241	−0.206
左前頭葉	−26	38	8	−0.129	0.120	−0.054
左頭頂葉	−28	−44	28	0.004	0.157	−0.179
左上縦束	−36	−20	32	0.051	0.226	0.175
右後部放線冠	22	−44	32	−0.072	0.065	−0.082
右前部放線冠	22	42	2	−0.141	−0.029	−0.089
右前部放線冠	24	22	24	−0.201	−0.083	−0.041
右上縦束	36	−42	28	−0.081	0.120	−0.352
右大脳白質	6	−12	−8	−0.151	0.084	0.135

表 3-7　関心領域の MK 値と年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量との相関

それぞれの列は、解剖学的脳部位、関心領域のピーク値を示したボクセルの MNI 座標、年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量と関心領域の MK 値との相関係数を示している。年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量と関心領域の MK 値に有意な相関は認めなかった。

解剖学的部位	MNI 座標(x,y,z)			Correlation coefficients(p value) 年齢	罹病期間	向精神薬使用量
左前部放線冠	−16	36	14	−0.079	0.006	−0.299
右前部放線冠	20	28	22	−0.217	−0.026	−0.137

表 3-8　関心領域の FA 値と年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量との相関

それぞれの列は、解剖学的脳部位、関心領域のピーク値を示したボクセルの MNI 座標、年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量と関心領域の FA 値との相関係数を示している。年齢、罹病期間、抗精神病薬使用量と関心領域の FA 値と有意な相関は認めなかった。

考察

1） 統合失調症の画像研究による大脳白質の構造変化の検出について

本研究では我々の仮説通り、MK 値を用いた検討において、FA 値を用いた場合と比較し、より広範囲に統合失調症患者で健常者と比較して有意な減少を認めた。

本研究で FA 値の低下を認めた領域は、これまでの DTI による報告と一致するものであり[39]、このことは本研究の結果の妥当性を示していると考えられる。それでは、本研究で認められた MK 値を用いた検討と FA 値を用いた検討の結果の違いはどこからくるのであろうか。

DTI の指標である FA 値の低下は、神経伝達に関連するミエリンおよび軸索の配列の乱れや、軸索密度の低下を反映すると考えられている[3,40]。このことは、統合失調症患者の白質において、オリゴデンドロサイトの密度減少[41]やミエリン髄鞘の障害[42]を認めるとする分子生物学的研究の結果とも一致する。一方で、統合失調症の MK 値の減少は、軸索方向に沿った大脳白質の複雑性の減少を反映するものと考えられている[32,43]。両者はその画像の成り立ちが全くことなっており、このことが今回の結果の違いの一因となっている可能性がある。

もうひとつの可能性として、線維走行が交差する部位の病変に対する感度の差が考えられる。線維走行の交差に影響される DTI の指標は、このような部位での所見の信頼性が低下することが指摘されている[19]。対照的に、DKI から得られた MK 値は、生体内水分子の挙動における正規分布からの逸脱を反映しており、神経線維の交差による影響を受けづらいため[24]、このような部位でのわずかな病変を可視化できると考えられている[24]。先行研究でも、線維走行が交差する部位である前頭葉において、MK 値は FA 値より鋭敏に白質構造異常を検出した。今回の研究では、前頭葉に加えて上縦束においても、MK 値を用いた検討でのみ異常を検出した。上縦束は同側大脳半球の前頭葉、頭頂葉、側頭葉を繋ぎ、前頭から後頭へと広がる連合線維で、多数の神経線維の交差を含んでいる[37]。これらのことから、線維走行の交差する部位に対する感度の差が、今回の結果の違いの原因の一つとなっている可能性が高いと考えられる。

本研究の結果は、先行研究と同様に、DKI が従来の DTI よりも統合失調症患者の白質の微小構造変化の評価により適している可能性[37]を支持するものである。

DKI を用いることで統合失調症患者の白質の構造異常が、従来の DTI で捉えられたものより広範囲に存在する可能性が示唆された。

しかし、DKI の課題としては、撮像時に設定する b 値の使用範囲に依存して指標が変化しうる点等の問題も存在する[19]ため、その解釈には撮像条件などに十分留意する必要がある。

2) 統合失調症の精神症状と大脳白質の関連について

我々の研究では、左上縦束における関心領域の MK 値は陽性症状の重症度と有意な負の相関を示した。より詳細な項目別の検討において、この領域の MK 値は幻覚による行動、興奮、猜疑性、敵意と有意な負の相関を示した。

脳構造 MRI の研究では、言語領域である前頭葉のブローカ野および、同じく言語領域であるウェルニッケ野が含まれる左上側頭回後部の体積減少と、幻聴の重症度との間に負の相関があることが指摘されている[44]。

機能的 MRI を用いた研究では、海馬とブローカ野の機能的連結の病的な高まりに、扁桃体が関与することで、聴覚野が活性化されることが示されており、これらの脳部位の活動の異常が幻聴の背景であることが示唆されている[45]。

DTI の研究では、ブローカ野とウェルニッケ野を接続している上縦束の一部分（弓状束）の FA 値の低下が幻聴と負の相関を示すことが報告されている[12,45,46]。別な DTI での研究でも、統合失調症患者における上下縦束、前帯状束および後部帯状束の FA 値低下は、陽性症状と負の相関があると報告されている[47]。

このように、陽性症状、特に幻聴と、前頭葉のブローカ野、側頭葉のウェルニッケ野、および両者を接続する上縦束の異常との間の相関が、構造的、機能的脳画像研究によって繰り返し示されている。

今回の検討では上縦束の FA 値において、統合失調症患者と健常者の間で有意差を認めず、そのため上縦束の FA 値と陽性症状の相関は検討されなかった。前述の DTI を用いた２つの先行研究は、どちらも統合失調症患者の上縦束の FA 値と陽性症状の間に負の相関を認めているが、上縦束の FA 値に関して健常者と統合失調症患者の間で有意差を認めた研究は一つであり[12]、結果は一致していない[47]。今回の我々の結果も含め、上縦束での統合失調症患者における FA 値に関する結果が一致しないことの理由の一つとして、前述の通り上縦束が神経線維の交差を多く含むことが考えられる。

一方で、我々の MK 値を用いた研究では、上縦束で統合失調症と健常者の間に有意差を認め、統合失調症患者の MK 値は陽性症状と有意な負の相関を示した。このことは、上縦束において MK 値が FA 値より鋭敏に、陽性症状と関連する白質異常を検出することを示唆している。

3) 統合失調症患者の年齢、罹病期間および向精神薬と白質について

本研究では、関心領域においていずれの拡散指標も、年齢や罹病期間と間に有意な相関は認めなかった。

統合失調症患者の加齢性変化について、健常群と比較して、大脳皮質や白質の構造に、より急激な変化が起きることが報告されている[48]。一方で、60 歳以上の健常者と統合失調症患者の比較では、前頭葉白質の FA 値に有意差を認めないとする報告もあり[49]、加齢による変化については一定の結論が得られていないのが現状である。

統合失調症の発症や罹病期間の影響について検討した報告も多く認められる。精神病超ハイリスク群を対象とした研究では、後に統合失調症を発症した群において、上縦束近接部および右頭頂弁蓋部近傍部の白質体積が非発症群より大きかったこと、発症にともない前頭葉をはじめとする局所の白質体積が減少したことが報告されている[50]。また発症後は、左前頭後頭束近傍の白質体積が発症と罹病期間と相関して進行性に減少することが示されている[50]。これらのことから、統合失調症の白質の異常は発症前から既に存在し、発症およびその後の経過に伴い進行することが示唆される。

抗精神病薬の白質に対する影響もいくつかの研究により検討されている。白質の FA 値は抗精神病薬への反応性を予測し、FA 値が低いほど反応性が悪くなること、また FA 値は抗精神病薬によって増加することが報告されている[51]。リスペリドンは髄鞘形成を誘導するという報告もあることから[52]、抗精神病薬によって FA 値の増加、すなわち白質の統合性が回復すること、またこの作用が抗精神病作用と関連する可能性が考えられる。一方、これらの研究とは対照的に、縦断的な神経画像研究において、未投薬患者のリスペリドン治療後における白質の容積の減少が報告されている[53,54]ことから、抗精神病薬の白質に対する影響は一定の見解に至っていない。

本研究で MK 値および FA 値と年齢、罹病期間、一日あたりの抗精神病薬使用量の間に相関を認めなかった理由は、健常者との間に有意差を認めた関心領域に限定的した検討であったこと、病状が固定してから長期経過した慢性期の症

例が多く含まれていること、また発症後の急性期エピソードの回数などの縦断的な重症度の指標を評価していないこと、使用された抗精神病薬の正確な種類や積算使用量が評価されていないこと、などが影響している可能性があると思われる。

4) 画像解析方法

本研究では脳画像の統計学的解析に VBA を用いた。VBA は全脳を解析するにあたり、自動的に解析が可能であり、従来の関心領域法と比べて研究者の恣意性が排除できる有用な方法と考えられる。しかし、VBA はその前処理に必要な位置合わせ、正規化及び平滑化により解剖学的部位の正確さが損なわれ、平滑化の程度に原則がなく kernel サイズの影響を受けその数値が変化すると言われている。これまでの報告もそれらの指標が統一されておらず、最終的な結果が一致しないことに繋がる可能性も指摘されている[16]。近年その問題を解決するために開発された手法のひとつとして、TBSS[33]による解析も数多く報告されているが、TBSS は白質路の中心である骨格部のみを評価するため、繊維束の中心部のみの評価となる限界もある。今回我々は探索的な全脳解析を主眼として研究を行ったため、より広範な領域の評価が可能な VBA を採用したが、今後はこれら複数の解析法を組み合わせた更なる検証も重要と考える。

5) 本研究の問題点

本研究には幾つかの問題点がある。

第一に、本研究では対象患者の一部は他院からの紹介患者であり、正確な抗精神病薬の生涯積算量が不明であることが挙げられる。上述した通り、抗精神病薬の使用は統合失調症患者の白質の障害を改善する可能性が指摘されているが[8,55]、反対の結果を示す研究もあり一定の見解に至っていない。しかしながら本研究では、横断的な評価にはなるが、一日あたりの抗精神病薬の使用量と FA および MK 値の間に有意な相関は認められなかった。今後は未服薬患者や、使用されている抗精神病薬を統制された患者を対象として、服薬の影響を考慮した構造変化を検討することが望まれる。このような症例を単一の医療機関で集めることは困難が予想されるが、多施設機関での共同研究とした場合には、MRI 装置の相違による影響は無視できないと考えられており、この点は今後の課題と思われる。

第二に、本研究は横断研究のため MK 値の縦断的な変化についての検討は困難である。今後は縦断的研究により、その変化について明らかにする必要がある。

第三に本研究でのサンプル数は限られたものであり、より大きなサンプルサイズを用いて今回の結果を確認することが必要と思われる。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

本研究は、我々の知る限りにおいて、統合失調症患者の MK 値と臨床症状との相関を検討した初めての研究である。我々は本研究において、二つの主要かつ新たな知見を得た。

1）統合失調症患者において健常者と比較し、MK 値は左辺縁葉、左前頭葉、左頭頂葉、左上縦束、右後部放線冠、右前部放線冠、右上縦束、右大脳白質において有意な MK 値の減少を認めた。また、有意な減少を認めた領域は、FA 値と比較して MK 値でより広範だった。

2）左上縦束の MK 値は、陽性症状の重症度と有意な負の相関を認めた。

新知見の意義

我々の仮説通り、統合失調症患者において健常者と比較して MK 値の有意な減少を示した領域は、従来の指標である FA 値と比較して、より広範囲に認められた。このことから、DKI は従来の DTI より統合失調症患者の白質の微小構造異常の検出において、より感度が高い可能性があることが示唆された。この結果は、統合失調症における白質構造異常は、これまで考えられていた領域より、広範囲に存在している可能性を示唆するものである。

また、精神症状との相関においても同様に、FA 値を用いた検討では認めなかった上縦束の白質構造の異常と陽性症状の間の有意な相関を、MK 値を用いることにより見出すことが可能であった。本研究により、統合失調症患者において、DKI は DTI より鋭敏に、臨床症状と関連する白質異常を検出する可能性が示唆された。

本研究から今後どのような研究が展開されうるか

精神疾患の臨床マーカーを見出すことが、脳画像研究における一つの役割とも考えられるが、統計学的に有意な群間差が得られても患者群の分散は健常群の分散と重なりあっており、精神疾患の決定的な診断根拠を与える脳画像所見は未だ報告はない。今後、臨床マーカーとして感度・特異度を高めるためには、精度の高い画像を複数組み合わせる必要もあるとも考えられており、DKI はその一翼を担う可能性もある。その際には、臨床マーカーとして用いる変数は治療

などで変化しうる state maker なのか、2 次的な影響を受けにくく遺伝的要因も考慮された trait maker であるのかを検討する必要もある。

本研究により左上縦束における構造学的変化が陽性症状と関連することが示唆された。今後は、左上縦束の構造学的変化と関連する脳機能の変化について、functional MRI や PET などの機能画像、脳波や事象関連電位などの電気生理学的研究、及び認知機能検査などの行動指標を用いて、多角的に検討することが重要と考えられる。

今後の課題

本研究で DKI の指標として MK 値を用いたが、MK 値の持つ病的意義は未だ不明な部分も多い。今後は、動物実験などによって DKI の所見と顕微鏡レベルの所見とを比較検討することも必須とも考える。また、撮像時間が比較的長時間必要であり、b 値が高値の場合には歪みが生じる可能性も示唆されており、DKI の至適な撮像法についても更なる検討が必要と考える。これらの検討を通し、統合失調症におけるより詳細な白質構造変化、およびその機能的意義を解明することが、今後の重要な課題と考える。

謝辞

本研究の研究計画作成、研究手法習得および遂行にあたり、ご指導頂いた北海道大学大学院医学研究科放射線生物医工学分野の Khin Khin Tha 先生、並びに精神医学分野の橋本直樹先生をはじめ、放射線医学分野および精神医学分野の教員の皆様に厚く御礼申し上げます。また MRI 撮像にご協力くださり、その撮像技術を提供くださった北海道大学病院放射線部放射線技師の濱口裕行氏、石坂欣也氏に深く感謝申し上げます。また画像解析法におきまして包括脳ネットワークによりご支援頂きました。重ねて御礼申し上げます。

最後になりますが、このような大変興味深い研究テーマを与えて頂き、大学院生としての研究を支えて下さり、論文作成についても示唆に富んだご助言を下さいました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野の久住一郎教授に厚く御礼申し上げます。

引用文献

1 van Os, J. & Kapur, S. Schizophrenia. *Lancet* **374**, 635-645 (2009).

2 Friston, K. J. & Frith, C. D. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.* **3**, 89-97 (1995).

3 Pierpaoli, C. *et al.* Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* **201**, 637-648 (1996).

4 Lim, K. O. *et al.* Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 367-374 (1999).

5 Hoptman, M. J. *et al.* Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol. Psychiatry* **52**, 9-14 (2002).

6 Wolkin, A. *et al.* Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am. J. Psychiatry* **160**, 572-574 (2003).

7 Kubicki, M. *et al.* Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am. J. Psychiatry* **159**, 813-820 (2002).

8 Wang, F. *et al.* Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am. J. Psychiatry* **161**, 573-575 (2004).

9 Agartz, I., Andersson, J. L. & Skare, S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* **12**, 2251-2254 (2001).

10 Foong, J. *et al.* Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 242-244 (2000).

11 Okugawa, G. *et al.* Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* **50**, 119-123 (2004).

12 Rotarska-Jagiela, A. *et al.* Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res.* **174**, 9-16 (2009).

13 Hubl, D. *et al.* Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* **61**, 658-668 (2004).

14 Basser, P. J. & Jones, D. K. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* **15**, 456-467 (2002).

15 Kubicki, M. *et al.* A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* **41**, 15-30 (2007).

16 O'Donnell, L. J. & Pasternak, O. Does diffusion MRI tell us anything about the white matter? An overview of methods and pitfalls. *Schizophr. Res.* **161**, 133-141 (2015).

17 Moseley, M. Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR Biomed.* **15**, 553-560 (2002).

18 Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R. & Wedeen, V. J. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron* **40**, 885-895 (2003).

19 Jensen, J. H. & Helpern, J. A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis.

NMR Biomed. **23**, 698-710 (2010).

20 Alexander, A. L. *et al.* Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn. Reson. Med.* **45**, 770-780 (2001).

21 Jbabdi, S., Behrens, T. E. & Smith, S. M. Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage* **49**, 249-256 (2010).

22 Wedeen, V. J. *et al.* Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* **54**, 1377-1386 (2005).

23 Assaf, Y. *et al.* High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. *Magn. Reson. Med.* **47**, 115-126 (2002).

24 Tabesh, A., Jensen, J. H., Ardekani, B. A. & Helpern, J. A. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med.* **65**, 823-836 (2011).

25 Van Cauter, S. *et al.* Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology* **263**, 492-501 (2012).

26 Cheung, M. M. *et al.* Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? A rodent brain maturation study. *Neuroimage* **45**, 386-392 (2009).

27 Hui, E. S., Cheung, M. M., Qi, L. & Wu, E. X. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *Neuroimage* **42**, 122-134 (2008).

28 Raab, P. *et al.* Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology* **254**, 876-881 (2010).

29 Ito, K. *et al.* Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. *Neuroreport* **26**, 267-272 (2015).

30 Kamagata, K. *et al.* Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Imaging* **31**, 1501-1506 (2013).

31 Falangola, M. F. *et al.* Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Imaging* **31**, 840-846 (2013).

32 Zhu, J. *et al.* Performances of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting white matter abnormality in schizophrenia. *Neuroimage Clin* **7**, 170-176 (2015).

33 Smith, S. M. *et al.* Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* **31**, 1487-1505 (2006).

34 Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261-276 (1987).

35 Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97-113 (1971).

36 Matsuoka, K. *et al.* Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **60**, 332-339 (2006).

37 Lazar, M., Jensen, J. H., Xuan, L. & Helpern, J. A. Estimation of the orientation distribution function from

diffusional kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med.* **60**, 774-781 (2008).

38 Inada, T. & Inagaki, A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2015).

39 Ellison-Wright, I. & Bullmore, E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **108**, 3-10 (2009).

40 Basser, P. J. & Pierpaoli, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J. Magn. Reson. B* **111**, 209-219 (1996).

41 Hof, P. R. *et al.* Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem. Res.* **27**, 1193-1200 (2002).

42 Uranova, N. *et al.* Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res. Bull.* **55**, 597-610 (2001).

43 Wu, E. X. & Cheung, M. M. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR Biomed.* **23**, 836-848 (2010).

44 Hirayasu, Y. Brain imaging in schizophrenia. *Neuropathology* **27**, 601-603 (2007).

45 Dierks, T. *et al.* Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* **22**, 615-621 (1999).

46 Hoffman, R. E. *et al.* Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 49-56 (2003).

47 Roalf, D. R. *et al.* White matter microstructure in schizophrenia: Associations to neurocognition and clinical symptomatology. *Schizophr. Res.* **161**, 42-49 (2015).

48 Bijanki, K. R. *et al.* Effects of age on white matter integrity and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **161**, 29-35 (2015).

49 Ota, M. *et al.* Progressive brain changes in schizophrenia: a 1-year follow-up study of diffusion tensor imaging. *Acta Neuropsychiatr.* **21**, 301-307 (2009).

50 von Hohenberg, C. C. *et al.* White matter microstructure in individuals at clinical high risk of psychosis: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Schizophr. Bull.* **40**, 895-903 (2014).

51 de Faria, P. A. *et al.* Cytotoxicity of phenothiazine derivatives associated with mitochondrial dysfunction: a structure-activity investigation. *Toxicology* **330**, 44-54 (2015).

52 Bartzokis, G. *et al.* Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory. *Schizophr. Res.* **132**, 35-41 (2011).

53 Molina, V. *et al.* Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **80**, 61-71 (2005).

54 Girgis, R. R. *et al.* Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* **82**, 89-94 (2006).

55 Lieberman, J. A. *et al.* Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 361-370 (2005).