

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K19749

研究課題名(和文) 精神病発症危険状態症例の発症を阻止する生物学的背景に関する研究

研究課題名(英文) Resilience and relationship to a biological background in individuals with an at risk mental state

研究代表者

片桐 直之 (Katagiri, Naoyuki)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：70459759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：精神病発症危険状態(At-risk mental state; ARMS)にある者のうち精神症状が精神病発症の閾値下に留まったARMS非発症群の精神病発症閾値下の精神症状の改善と脳内の広範な神経ネットワークの中核である脳梁や線条体の構造の変化が関連するかを脳MRIを用いて調べた。その結果、ARMS非発症群において一年間の陰性症状の改善と脳梁中部の体積の増加が有意に相関した。また、一年間の閾値下の陽性症状の改善と線条体の側坐核の体積の増加が有意に相関した。これらの結果は、閾値下の精神症状の改善や精神病の発症が阻止される機序に脳梁や線条体の生物学的変化が寄与する可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ARMS群のうち経過観察の後も精神病発症に至らないため、これまで偽陽性群とも呼ばれてきたARMS非発症群であったとしても脳内の広範なネットワークを担う脳梁や線条体で病的変化が生じている可能性を示した。一方で精神症状の発現が阻止され改善する過程に同部位の体積変化などの生物学的変化が寄与する可能性を示した。これらの機序の解明はARMSにおける回復、いわゆるレジリエンスの機序の究明への端緒となり、精神病の発症を阻止するための包括的な治療戦略の構築に資するものである。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have revealed that several psychotic symptom changes observed in the 'at risk mental state' (ARMS) are associated with changes in the neural network in the brain. We investigated if structural changes in the corpus callosum (CC) and striatum those are supposed as a parts of brain networks are associated with recovery of sub-threshold psychotic symptoms in subjects with an ARMS who did not develop psychosis (ARMS-N). For the ARMS-N subjects, improvement in negative symptoms significantly correlated with an increase in the volume of the central CC at follow-up. While, improvement in sub-threshold positive symptoms significantly correlated with an increase in volume in the right accumbens at follow up. These finding may suggest that a neurobiological 'resilience' is associated with symptom recovery.

研究分野：精神神経医学

キーワード：精神病発症危険状態 ARMS 統合失調症 レジリエンス MRI 探索眼球運動 線条体 脳梁

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症などの精神病の発症は、発症の閾値を越す著明で特異な精神病症状の出現により定義されるが、顕在発症の前から発症閾値下の精神病症状(sub-threshold psychotic symptoms)が、徐々に出現することが知られている。近年、閾値下の精神病症状を呈した精神病発症危険状態(At-risk mental state; ARMS)にある群のうち、後に精神病へと移行したおよそ20%の群(ARMS発症群)の脳内では発症以前から様々な病的変化が生じ、精神病症状の発現に関連することが示唆されている。一方、これまでのARMSを対象とした研究の大半はARMS 発症群に関するもので、ARMS 群のうち80%を超える精神病症状がその後も発症の閾値下に留まるか改善する群(ARMS非発症群)は、偽陽性群とも呼ばれ研究対象となることは少なく、精神病症状の発現が阻止され改善する機序について詳細な検討は行われてこなかった。

これまでの研究において我々は、ARMS 群の研究導入時(baseline)と一年後(52週後)、それぞれの時点の発症閾値下の精神病症状と全脳の拡散テンソル画像(DTI)の変化を縦断的に調べた。DTIにより得られるfractional anisotropy (FA)値は白質の神経線維の統合性の指標と考えられている。その結果、ARMS 非発症群では健常群に比べBaselineの時点で、脳梁前部のFA値が有意に低下していた。この結果は、これまで精神病を発症しないことから偽陽性群と呼ばれてきたARMS 非発症群であったとしても左脳と右脳間の神経ネットワークを担う神経線維の束である脳梁の前部に病的変化が生じていることを示唆するものである。一方ARMS 非発症群の一年間の閾値下の精神病症状の改善と一年間の脳梁前部のFA値の増加との間に有意な相関を認めた。これは、ARMS 非発症群で認められる閾値下の精神病症状の改善や消退には脳梁の病的変化の回復、いわゆるレジリエンスが寄与することを示唆するものである¹⁾。

2. 研究の目的

本研究においては、上記の背景を受け、ARMS 非発症群の発症閾値下の精神病症状が改善し発症が阻止される機序に、左脳と右脳間を神経連絡する脳梁や脳梁と神経連絡を有する脳内の神経ネットワークのレジリエンスが関連するという仮説を立てた。具体的には、ARMS 非発症群の発症閾値下の精神病症状の回復と脳MRIにより計測された脳梁や脳梁と神経連絡を有する脳部位の体積の変化が関連するかを詳細に調べることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

対象

ARMS 群と健常群を対象者として募集した。ARMS 症例は、Structured Interview for Prodromal Syndrome (SIPS)によりARMSと診断された者を対象とした。

方法

研究参加への同意を得たbaseline時に、脳MRIによりARMS群と健常群のT1強調画像を撮像した。ARMS症例の閾値下の精神病症状の評価はThe scale of Prodromal Symptoms (SOPS)により行った。一年間の観察期間での精神病への移行はSIPSにより調べ、一年間で精神病への移行が認められた群をARMS発症群、認められなかった群をARMS非発症群とした。baselineから一年経った全てのARMS症例に対し、SOPSにより精神症状の評価を行うとともに、2回目の脳

MRI T1 強調画像を撮像した。得られた T1 強調画像は FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) により解析し、対象脳部位の体積を調べた。

解析

1) ARMS 非発症群における閾値下の精神病症状と脳梁の体積の変化に関する研究

先の我々の研究¹⁾より、本研究では ARMS 非発症群に着目し、同群の発症閾値下の精神病症状の回復と脳梁の体積の変化が関連するという仮説をたて詳細に解析を行った。

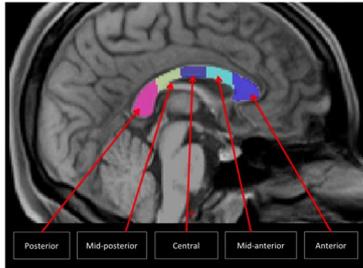


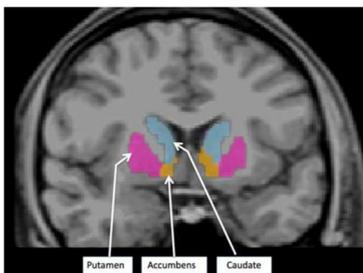
図 1)

本研究においては、baseline 時の ARMS 非発症群、ARMS 発症群と健常群の三群の脳梁前部、中前部、中部、中後部と後部の体積を FreeSurfer により解析し相違を比較した(図 1)。また、ARMS 非発症群の脳梁各部位の一年間の体積の変化が SOPS 得点の 1 年間の変化と関連するかを調べた。

2) ARMS 非発症群における閾値下の精神病症状と線条体の体積の変化に関する研究

併せて先の我々の研究¹⁾より、脳梁前部と神経連絡する前頭葉から発する脳内の神経ネットワークである前頭葉 - 線条体 - 視床回路に着目した。同回路の線条体は、前頭葉から脳幹部までの広範な部位と神経連絡を有し、様々な精神活動を担う。線条体にはドパミン受容体が多く含まれるが、同部位の障害により統合失調症の精神病症状のみならず ARMS における発症閾値下の精神病症状が発現することが示唆されている²⁾。

本研究では、ARMS 非発症群の発症閾値下の精神病症状の回復と線条体の体積の変化が関連するという仮説をたて詳細に解析を行った。はじめに baseline 時の ARMS 非発症群、ARMS 発症群



(図 2)

と健常群の三群の線条体の各神経核(被殻、尾状核と側坐核)の体積の相違を調べ(図 2)。次に ARMS 発症群と ARMS 非発症群間の 1 年間の三つの神経核の体積の縦断的变化の相違を調べた。さらに ARMS 発症群と ARMS 非発症群それぞれの発症閾値下の精神病症状の変化にそれぞれの神経核の部位の体積が関連するか重回帰分析を用い解析した。

3) ARMS における探索眼球運動の変化に関する研究

統合失調症で認められる特異的な探索眼球運動(exploratory eye movement: EEM)の障害には、脳内の神経ネットワークの障害が関連すると考えられている。そのため我々は脳梁や線条体など神経ネットワークの中核的な部位で障害が生じることが示唆される ARMS においても^{1,2)}探索眼球運動の障害が生じるという仮説をたて調べた。健常群、統合失調症群と ARMS 群の探索眼球運動は、nac Image Technology 社が開発した「統合失調症診断補助装置 EMR-NS」を用いて調べ、探索眼球運動に関連する反応的探索スコアなどの相違を解析した。

4. 研究成果

1) ARMS 非発症群における閾値下の精神病症状と脳梁の体積の変化に関する研究

健常群と比べ ARMS 非発症群の脳梁の中前部、中部、中後部の体積が有意に減少していた。これは ARMS 非発症群でも脳梁に病的変化が生じている可能性を示唆する。一方で、ARMS 非発症群の一年間の陰性症状の改善と脳梁中部の体積の増加が有意に相関した。これは、同病的変化の改善が陰性症状の回復に寄与する可能性を示唆する。これらの研究結果は、先の研究結果¹⁾から得られた、閾値下の精神病症状の改善に左脳と右脳間を神経連絡する脳梁のレジリエンスが関連するという仮説を裏づけるものである。本研究結果は科学論文として発表された³⁾。

2) ARMS 非発症群における閾値下の精神病症状と線条体の体積の変化に関する研究

ARMS 非発症群では一年間で線条体のうち被殻の体積が有意に低下した。一方、閾値下の精神病症状の改善と線条体のうち側坐核の体積の増加が有意に相関することも明らかになった。

本結果から ARMS 非発症群において同じく線条体に含まれる側坐核と被殻であっても異なる変化をすることが明らかになった。線条体は、前頭葉-線条体-視床回路を形成するが、線条体の中でも、腹側線条体に含まれる側坐核と背側線条体に含まれる被殻では異なるサブ回路を形成し機能も異なる。側坐核は前頭葉-線条体-視床回路のサブ回路うち辺縁ループと呼ばれ前頭葉のみならず扁桃核や海馬などの辺縁系を含む側頭葉とも神経連絡を有し、広範な精神活動を司る。統合失調症では側坐核の障害によりサリエンスや弁別学習が障害され精神病症状や妄想が惹起される可能性が示唆されている⁴⁾。本研究結果は科学論文として発表された⁵⁾。

3) ARMS における探索眼球運動の変化に関する研究

統合失調症では脳内の神経ネットワークの障害の指標と考えられている探索眼球運動の異常が生じることから、ARMS においても探索眼球運動の障害が生じるという仮説をたて調べた。その結果、健常群と比べ統合失調症群のみならず ARMS 群においても探索眼球運動のうち反応的探索スコアの得点の有意な低下が認められた。

この結果は、侵襲性の少ない「統合失調症診断補助装置 EMR-NS」が統合失調症のみならず ARMS の診断補助や神経ネットワークの障害を調べるツールとなる可能性を示唆する結果である。今後、ARMS における探索眼球運動の障害や関連する脳内のネットワークを調べることは精神病症状発症のメカニズムを知る上での端緒となる。本研究結果は科学論文として発表された⁶⁾。

まとめ

我々は、これまで偽陽性群とも呼ばれてきた ARMS 非発症群の精神病症状の改善や消退に精神病症状の発現を阻止し改善する生物学的機序が関連するという仮説をたて研究を進めてきた。本研究期間において ARMS 非発症群であったとしても脳内の広範なネットワークに関連する脳梁や線条体で病的変化が生じているが、精神病症状の発現が阻止され改善する過程に同部位の体積増加などの生物学的変化が寄与する可能性を示した。これらの機序の解明は ARMS におけるレジリエンスの機序の究明への端緒ともなり、精神病の発症を阻止するための包括的な治療戦略の構築に資するものである。

<引用文献>

1) Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Zalesky A, Hori M, Shimoji K, Saito J, Ito S, Dwyer DB, Fukunaga I, Morita K, Tsujino N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M. A longitudinal study investigating sub-threshold symptoms and white matter changes in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS). *Schizophr Res.* 2015 Mar;162(1-3):7-13. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.002. Epub 2015 Jan 28.

2) Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jan;66(1):13-20. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.514.

3) Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Tsujino N, Saito J, Hori M, Yamaguchi T, Funatogawa T, Mizuno M. Symptom recovery and relationship to structure of corpus callosum in individuals with an 'at risk mental state'. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018 Feb 28;272:1-6. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.11.016.

4) Iino Y, Sawada T, Yamaguchi K, Tajiri M, Ishii S, Kasai H, Yagishita S. Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature.* 2020 Mar;579(7800):555-560. doi: 10.1038/s41586-020-2115-1. Epub 2020 Mar 18.

5) Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Tsujino N, Saito J, Hori M, Yamaguchi T, Funatogawa T, Mizuno M. Longitudinal changes in striatum and sub-threshold positive symptoms in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS). *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019 Mar 30;285:25-30. doi: 10.1016/j.pscychresns.2019.01.008. Epub 2019 Jan 30. doi: 10.1016/j.pscychresns.2019.01.008.

6) Shido Y, Nemoto T, Saito J, Tagata H, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Matsushima E, Kojima T, Mizuno M, Characteristics of exploratory eye movements in individuals with attenuated psychotic syndrome. *Journal of the Medical Society of Toho University* (In publish)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katagiri Naoyuki, Pantelis Christos, Nemoto Takahiro, Tsujino Naohisa, Saito Junichi, Hori Masaaki, Yamaguchi Taiju, Funatogawa Tomoyuki, Mizuno Masafumi	4. 巻 285
2. 論文標題 Longitudinal changes in striatum and sub-threshold positive symptoms in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 25 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pscychresns.2019.01.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katagiri Naoyuki, Pantelis Christos, Nemoto Takahiro, Tsujino Naohisa, Saito Junichi, Hori Masaaki, Yamaguchi Taiju, Funatogawa Tomoyuki, Mizuno Masafumi	4. 巻 272
2. 論文標題 Symptom recovery and relationship to structure of corpus callosum in individuals with an 'at risk mental state'	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pscychresns.2017.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 片桐直之 水野雅文	4. 巻 4824
2. 論文標題 差分解析 統合失調症における神経画像研究の現在	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 48 - 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片桐直之 水野雅文	4. 巻 4820
2. 論文標題 差分解析 精神病未治療期間 (DUP)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 50 - 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片桐直之 水野雅文	4. 巻 1
2. 論文標題 ARMS における発症閾値下の精神症状の改善と関連する脳内の変化	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 予防精神医学	6. 最初と最後の頁 17 - 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片桐直之、水野雅文	4. 巻 1
2. 論文標題 Psychiatric Lecture 診断とピットフォール 統合失調症の早期発見・介入の意義(解説)	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 精神科臨床Legato	6. 最初と最後の頁 44-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Naoyuki Katagiri, Christos Pantelis, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Junichi Saito, Masaaki Hori, Taiju Yamaguchi, Tomoyuki Funatogawa, Masafumi Mizuno
2. 発表標題 Longitudinal changes in striatum and sub-threshold positive symptoms in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS)
3. 学会等名 11th International Conference on Early Intervention in Mental Health (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Baba Y, Nemoto T, Tagata H, Katagiri N, Mizuno M
2. 発表標題 Stigma toward psychosis and its formulation process in Japanese population
3. 学会等名 The 16th congress of the International Federation of Psychiatric Epidemiology, Melbourne, Australia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoyuki Katagiri, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Junichi Saito, Masaaki Hori, Taiju Yamaguchi, Tomoyuki Funatogawa, Hiroshi Matsumoto, Yoko Baba, Yusuke Shido, Takashi Uchino, Masafumi Mizuno
2. 発表標題 Symptom recovery and relationship to structure of corpus callosum in individuals with an 'At risk mental State' (ARMS): a longitudinal study.
3. 学会等名 IEPA 10th International Conference on Early Intervention in Mental Health (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 片桐直之
2. 発表標題 シンポジウム 『早期精神病のバイオマーカー』 発症閾値下の精神病症状の出現に関連する攻撃因子と防御因子
3. 学会等名 第20回 日本精神保健・予防学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naoyuki Katagiri, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Junichi Saito, Taiju Yamaguchi, Tomoyuki Funatogawa, Kiyosaki Takeshi, Masafumi Mizuno
2. 発表標題 A Longitudinal Study on Volume Changes of Basal Ganglia in Individuals with at Risk Mental State
3. 学会等名 WPA Regional Congress Osaka Japan 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 片桐直之
2. 発表標題 ARMSにおける閾値下の精神症状の改善と関連する脳内の変化
3. 学会等名 第19回日本精神保健・予防学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 片桐直之 水野雅文	4. 発行年 2016年
2. 出版社 中央法規	5. 総ページ数 234 (170 - 170)
3. 書名 精神保健医療福祉白書	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東邦大学医療センター大森病院 イルボスコ http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/mentalhealth/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	水野 雅文 (Mizuno Masafumi) (80245589)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	
研究協力者	堀 正明 (Hori Masaaki) (40334867)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	
研究協力者	パンテリス クリストス (Christos Pantelis)	メルボルン大学・Neuropsychiatry Centre・教授	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	根本 隆洋 (Nemoto Takahiro) (20296693)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	
研究協力者	辻野 尚久 (Tsujino Naohisa) (00459778)	東邦大学・医学部・講師 (32661)	
研究協力者	齋藤 淳一 (Saito Junichi)	東邦大学・医学部 (32661)	