

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07550

研究課題名（和文）多面的な生物学的指標を用いた精神病性障害の予後予測の試み

研究課題名（英文）An attempt to predict prognosis of psychotic disorders by a combination of biomarkers

研究代表者

高橋 努 (Takahashi, Tsutomu)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：60345577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症をはじめとする精神病性障害の発症危険群（at-risk mental state; ARMS）の後の精神病発症や初回エピソード統合失調症群の後の臨床的経過は磁気共鳴画像や事象関連電位などの生物学的指標によってある程度の精度で予測可能であり、特に所見の組み合わせが予測精度の向上に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患に対する早期介入の臨床的有用性が広く認識されつつあるが、精神科早期介入における客観的検査所見の役割はわかっていない。今回の研究により、脳画像検査や脳波検査が精神疾患の経過予測に有用である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The later onset of psychotic disorders in individuals at clinical high-risk state and the later clinical course of first-episode schizophrenia patients could be predicted with a certain degree of accuracy by biomarkers obtained by magnetic resonance imaging and event-related potentials, and a combination of findings was particularly useful in improving the prediction accuracy.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 精神病発症危険状態 磁気共鳴画像 嗅覚機能 事象関連電位

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

精神疾患は5大疾病のひとつに位置付けられ、難治性精神疾患である統合失調症の長期予後改善が社会的にも求められている。統合失調症をはじめとする精神病性障害では脳形態変化、嗅覚機能障害、および事象関連電位(event related potential; ERP)の異常といった生物学的所見が病初期から存在することが報告される。これらの所見は精神病性障害の病態理解に繋がる一方、その臨床的意義はほとんどわかっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、初回エピソード統合失調症群および精神病性障害の発症危険群(at-risk mental state; ARMS)を対象に、病初期における多面的な生物学的評価が予後予測に有用であるかを前方視的に検証することを目的とする。

本研究により生物学的特徴や長期予後の異なる臨床亜型を同定できれば、将来的には症例や亜型毎に有効な介入・治療法を選択することにより、精神病性障害の長期予後改善に寄与することが期待できる。

### 3. 研究の方法

(1) 富山大学で収集されたARMS群および初回エピソード統合失調症群を対象に頭部磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging)検査、T&Tオルファクトメーターを用いた嗅覚機能検査、およびERP検査[ミスマッチ陰性電位(mismatch negativity; MMN)およびP300]を行い、各群における所見と後の臨床経過を含む臨床特徴との関連を調べた。

(2) 富山大学で収集されたARMS群65例(うち17例が後に精神病性障害に移行)を対象に、機械学習アルゴリズムを用いて、さまざまな臨床および生物学的所見の組み合わせによる精神病発症予測を行なった。予測式作成には、臨床データ(年齢・性別・症状)、認知機能、脳形態MRI所見、ERP所見(MMNおよびP300)、および赤血球膜上の多価不飽和脂肪酸組成を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1) 生物学的所見の特徴と臨床経過の関連

##### MRI 所見

胎生期の神経発達の指標とされる脳構造特徴、すなわち眼窩前頭皮質の脳溝脳回パターン偏倚、松果体体積減少、嗅溝形態の変化、ヘシュル横回の重複頻度の上昇、島回の脳回過発達などは初回エピソード統合失調症群とARMS群に共通してみられ、患者群の認知機能や統合失調症の臨床亜型(Deficit型)とも関連していた。しかし、これらの所見はARMS群の将来の精神病発症とは関連がなかった。

臨床経過との関連では、初回エピソード統合失調症群における後頭領域の局所脳回指数上昇が後の再燃リスク上昇と関連していた。またARMS群において、中心傍小葉の皮質菲薄化が機能的転帰の不良と関連し、背外側前頭前野の体積減少は後の精神病発症と関連していた。

##### 嗅覚機能

ARMS群および初回エピソード統合失調症群では健常対照群と比較して嗅覚機能障害を認めたが、ARMS発症群と非発症群の間に有意差を認めなかった。なお嗅覚機能と脳形態(嗅溝形態)の間に有意な相関がみられた。2020年以降はCOVID-19流行に伴い検査実施困難となり、新たなデータ収集は行っていない。このためARMS群の発症予測研究において、嗅覚機能は用いていない。

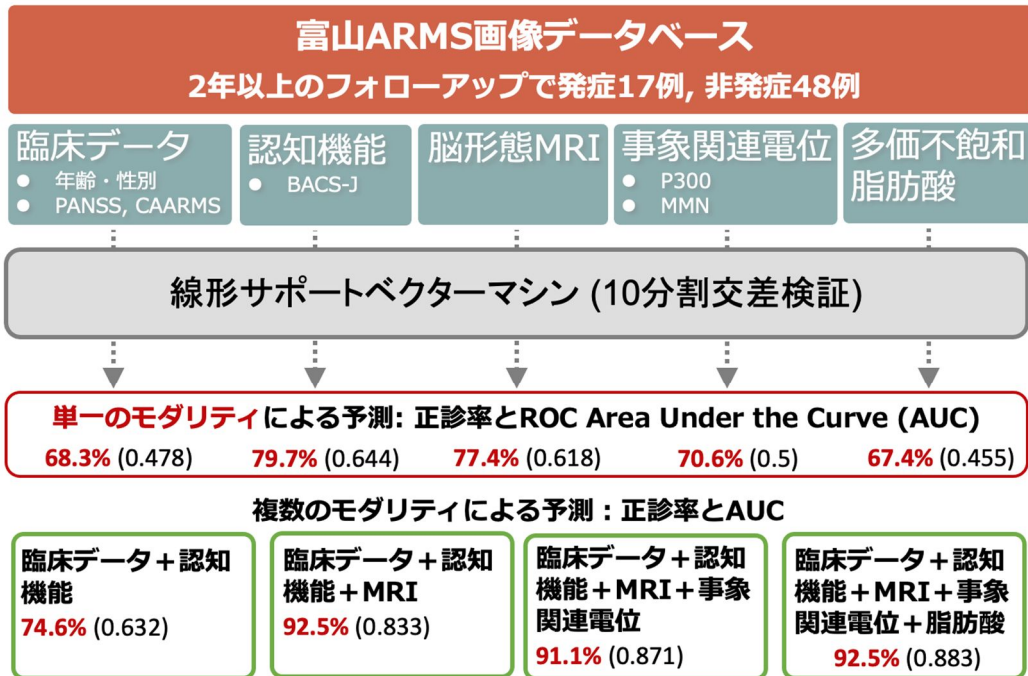
##### ERP

ARMS発症群では非発症群と比較して、P300潜時延長およびMMN振幅低下の程度が有意に大きかった。縦断的検討ではARMS発症群の精神病発症前後においてMMN振幅の進行性減少がみられた。

臨床経過との関連では、初回エピソード統合失調症群におけるベースラインにおけるMMN振幅低下および潜時延長は将来の非寛解と関連していた。

#### (2) 生物学的所見の組み合わせによるARMS群の発症予測(図1)

単一モダリティによる発症予測の正診率は67.4%(多価不飽和脂肪酸)から79.7%(認知機能)の間であり、予測精度はpoorまたはfairの範囲と考えられた。これに対して、複数のモダリティの組み合わせにより良好な正診率が得られることが示された。特に臨床データ、認知機能、およびMRI所見の組み合わせでは、すべてのモダリティを用いた場合と同等の正診率であり、臨床応用が可能と考えられた。



ARMS, at-risk mental state; BACS-J, Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; CAARMS, Comprehensive Assessment of At Risk Mental States; MMN, mismatch negativity; MRI, magnetic resonance imaging; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

図 1. 生物学的所見の組み合わせによる At-risk mental state 群の発症予測

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Takahashi Tsutomu, Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Furuichi Atsushi, Kobayashi Haruko, Noguchi Kyo, Suzuki Michio	4. 巻 13
2. 論文標題 Different Heschl ' s Gyrus Duplication Patterns in Deficit and Non-deficit Subtypes of Schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 867461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.867461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Tsutomu, Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Furuichi Atsushi, Kobayashi Haruko, Yuasa Yusuke, Noguchi Kyo, Suzuki Michio	4. 巻 13
2. 論文標題 Gross anatomical features of the insular cortex in schizophrenia and schizotypal personality disorder: Potential relationships with vulnerability, illness stages, and clinical subtypes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1050712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.1050712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takayanagi Yoichiro, Kulason Sue, Sasabayashi Daiki, Takahashi Tsutomu, Katagiri Naoyuki, Sakuma Atsushi, Ohmuro Noriyuki, Katsura Masahiro, Nishiyama Shimako, Kido Mikio, Furuichi Atsushi, Noguchi Kyo, Matsumoto Kazunori, Mizuno Masafumi, Ratnanather J Tilak, Suzuki Michio	4. 巻 32
2. 論文標題 Volume Reduction of the Dorsal Lateral Prefrontal Cortex Prior to the Onset of First Psychosis in Individuals with an At-Risk Mental State	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 2245 ~ 2253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab353	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 Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Takahashi Tsutomu, Furuichi Atsushi, Kobayashi Haruko, Noguchi Kyo, Suzuki Michio	4. 巻 13
2. 論文標題 Increased brain gyrification and subsequent relapse in patients with first-episode schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 937605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.937605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Tsutomu, Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Higuchi Yuko, Mizukami Yuko, Nishiyama Shimako, Furuichi Atsushi, Kido Mikio, Pham Tien Viet, Kobayashi Haruko, Noguchi Kyo, Suzuki Michio	4. 巻 15
2. 論文標題 Heschl 's Gyrus Duplication Pattern in Individuals at Risk of Developing Psychosis and Patients With Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 647069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2021.647069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Takahashi Tsutomu, Nishiyama Shimako, Mizukami Yuko, Katagiri Naoyuki, ほか	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduced cortical thickness of the paracentral lobule in at-risk mental state individuals with poor 1-year functional outcomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01516-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tateno Takahiro, Higuchi Yuko, Nakajima Suguru, Sasabayashi Daiki, Nakamura Mihoko, Ueno Maya, Mizukami Yuko, Nishiyama Shimako, Takahashi Tsutomu, Sumiyoshi Tomiki, Suzuki Michio	4. 巻 31
2. 論文標題 Features of Duration Mismatch Negativity Around the Onset of Overt Psychotic Disorders: A Longitudinal Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 2416 ~ 2424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa364	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 -

1. 著者名 Higuchi Yuko, Sumiyoshi Tomiki, Tateno Takahiro, Nakajima Suguru, Sasabayashi Daiki, Nishiyama Shimako, Mizukami Yuko, Takahashi Tsutomu, Suzuki Michio	4. 巻 11
2. 論文標題 Prolonged P300 Latency in Antipsychotic-Free Subjects with At-Risk Mental States Who Later Developed Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 327 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11050327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Suguru, Higuchi Yuko, Tateno Takahiro, Sasabayashi Daiki, Mizukami Yuko, Nishiyama Shimako, Takahashi Tsutomu, Suzuki Michio	4. 巻 12
2. 論文標題 Duration Mismatch Negativity Predicts Remission in First-Episode Schizophrenia Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 777378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.777378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Tsutomu, Nakamura Mihoko, Sasabayashi Daiki, Nishikawa Yumiko, Takayanagi Yoichiro, Nishiyama Shimako, Higuchi Yuko, Furuichi Atsushi, Kido Mikio, Noguchi Kyo, Suzuki Michio	4. 巻 206
2. 論文標題 Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 163 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.11.032	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 -

1. 著者名 Takahashi Tsutomu, Nakamura Mihoko, Sasabayashi Daiki, Nishikawa Yumiko, Takayanagi Yoichiro, Furuichi Atsushi, Kido Mikio, Mizukami Yuko, Nishiyama Shimako, Higuchi Yuko, Tateno Takahiro, Itoh Hiroko, Noguchi Kyo, Masaoka Yuri, Suzuki Michio	4. 巻 5
2. 論文標題 Association between olfactory sulcus morphology and olfactory functioning in schizophrenia and psychosis high-risk status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02642 ~ e02642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件(うち招待講演 10件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 樋口悠子, 立野貴大, 中島 英, 水上祐子, 赤崎有紀子, 住吉太幹, 高橋 努, 鈴木道雄
2. 発表標題 早期サイコースにおけるミスマッチ陰性電位の特徴とアウトカムの検討. シンポジウム「統合失調症におけるミスマッチ陰性電位 (MMN)」
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 努
2. 発表標題 早期精神病の脳形態特徴と臨床応用への課題. シンポジウム「脳画像研究により精神疾患はどこまでわかったか、そして今何をやるべきなのか」
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高柳陽一郎, 笹林大樹, 高橋 努, 樋口悠子, 西山志満子, 立野貴大, 水上祐子, 古市厚志, 小林春子, 高柳みずほ, 湯浅悠介, 野口 京, 辻井農亜, 鈴木道雄
2. 発表標題 複数のモダリティを用いた精神病性障害の発症予測に関する研究
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Higuchi Y, Sumiyoshi Y, Tateno T, Nakajima S, Nishiyama S, Takahashi T, Suzuki M
2. 発表標題 The role of neurophysiological findings as biomarkers for psychotic disorders. In Symposium "Use of electrophysiological methods in management of psychotic states"
3. 学会等名 21st WPA World Congress of Psychiatry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi T, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Pham TV, Kobayashi H, Noguchi K, Suzuki M
2. 発表標題 Altered Heschl 's gyrus duplication pattern in first-episode schizophrenia
3. 学会等名 2021 Congress of the Schizophrenia International Research Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 努
2. 発表標題 精神病発症危険状態における脳形態変化. シンポジウム「統合失調症の脳画像研究最新知見 - 病態解明および臨床応用に向けて - 」
3. 学会等名 第15回日本統合失調症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 努
2. 発表標題 早期精神病における脳形態変化 臨床応用に向けた展望と課題 . シンポジウム「早期介入の港をより深くしていくために～早期精神病における各種生物学的指標の立場からのクロストーク～」
3. 学会等名 第24回日本精神保健・予防学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口悠子, 高橋 努, 立野貴大, 中島 英, 水上祐子, 西山志満子, 住吉太幹, 鈴木道雄
2. 発表標題 早期精神病研究におけるMMNの役割. シンポジウム「Mismatch negativity (MMN): 統合失調症バイオマーカー」
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 努, 樋口悠子, 鈴木道雄
2. 発表標題 統合失調症はいつから診断できるのか: バイオマーカーから
3. 学会等名 第39回日本診断学会（招待講演）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 樋口悠子, 高橋 努, 笹林大樹, 中村美保子, 立野貴大, 鈴木道雄
2. 発表標題 統合失調症および精神病発症リスク状態における嗅覚機能
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 努, 中村美保子, 笹林大樹, 高柳陽一郎, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 小森祐子, 西山志満子, 樋口悠子, 立野貴大, 伊藤博子, 野口京, 鈴木道雄
2. 発表標題 At-risk mental state および統合失調症における嗅溝形態と嗅覚機能の関連
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higuchi Y, Sumiyoshi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Suzuki M
2. 発表標題 MMN as Electrophysiological markers of transition to psychosis
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, Komori Y, Higuchi Y, Nishikawa Y, Nishiyama S, Itoh H, Masaoka Y, Suzuki M
2. 発表標題 Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: Relationship with social and cognitive functions and symptom severity
3. 学会等名 IEPA 11 Early Intervention in Mental Health (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹林大樹, 高柳陽一郎, 高橋 努, 小森祐子, 片桐直之, 佐久間 篤, 小原千佳, 小池進介, 山末英典, 中村美保子, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 野口 京, 松本和紀, 水野雅文, 笠井清登, 鈴木道雄
2. 発表標題 ARMS群における大脳皮質厚の変化と機能的転帰との関連
3. 学会等名 第22回日本精神保健・予防学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	樋口 悠子  (Higuchi Yuko)  (60401840)	富山大学・学術研究部医学系・講師   (13201)	
研究分担者	笹林 大樹  (Sasabayashi Daiki)  (80801414)	富山大学・学術研究部医学系・助教   (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Johns Hopkins University			
オーストラリア	University of Melbourne	Monash University	University of Sydney	