

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791108

研究課題名（和文）統合失調症発症の脳病態解明と発症予測因子の同定

研究課題名（英文）Research on brain pathological change and identification of predicting factors of developing schizophrenia.

研究代表者

管 心（SUGA MOTOMU）

東京大学医学部附属病院・助教

研究者番号：20553704

研究成果の概要（和文）：

健常者 40 名、初発統合失調症患者 20 名、こころのリスク状態患者 20 名に対し MR I 撮像を行い、下前頭回の灰白質体積を検討した。両群ともに右の三角部の灰白質体積減少と臨床症状との相関を認めた。同部位が統合失調症発症に寄与していることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：

We separately measured the gray matter volumes of the pars opercularis (PO) and the pars triangularis (PT) using a reliable manual-tracing volumetry in 80 participants (20 with Ultra-High-Risk, 20 with First Episode Schizophrenia, and 40 matched controls). Compared with controls, the volume of the bilateral PT, but not that of the PO, was significantly reduced in the subjects with UHR and FES. The reduced right PT volume, which showed the largest effect size among regions-of-interest in the both UHR and FES groups, correlated with the severity of the positive symptoms also in the both groups. These results suggest that localized gray matter volume reductions of the bilateral PT represent a vulnerability to schizophrenia in contrast to the PO volume, which was previously found to be reduced in patients with chronic schizophrenia. The right PT might preferentially contribute to the pathogenesis of psychotic symptoms.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：児童・思春期精神医学

キーワード：統合失調症・こころのハイリスク状態・MR I

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、生涯有病率約 1% で 10-20 代にかけて発症し治療がほぼ生涯にわたって続くため、社会経済的にも損失の極めて大きい代表的な精神疾患である。神経発達障害を基盤としながらも初期には同定可能な特異的な症状が存在せず、青年期早期に前駆期症

状（知覚過敏・引きこもり等）を経た後に幻覚・妄想などの陽性症状で顕在発症し、徐々に感情鈍麻・意欲低下などの陰性症状により社会機能が低下する。統合失調症は、1) その成因に複数の遺伝子の変異と環境因が複雑に交絡すること、2) 種々の症候・経過を示す症候群として定義され異種性が存在す

ることから、分子・脳病態の解明やバイオマーカーを用いた科学的な診断・治療法の開発が立ち遅れてきた。

しかしながら、近年技術進歩が著しい脳画像・脳機能研究・生体内物質測定・神経心理学的手法を応用して統合失調症の病態基盤を解明するための多くの研究が行われてきた。その結果、fMRI・脳波・脳磁図・近赤外線分光鏡などの脳機能検査により、前頭前野や側頭葉領域の活動異常が報告された。さらにMRIなどの脳構造画像検査により、それらの機能異常の基盤をなす脳構造異常として、やはり前頭前野や側頭葉領域を中心とした灰白質体積減少や、白質線維連絡の異常が認められることが明らかとなった。また末梢血中에서도、内在性のNMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体制御因子であるD-serineの減少や、認知機能障害としても注意機能の低下や言語性記憶やその体制化の障害が存在することも認められている。これらは慢性期だけでなく、統合失調症発症周辺期の患者においても同様の所見を認める報告や、病状の進行と共に一部の脳活動が低下するという報告、更には発病初期に灰白質体積の急速な減少が進行性に認められるとする報告も寄せられつつある。

近年、オーストラリア、ヨーロッパを中心に統合失調症などの精神病に移行しやすい群をアットリスク精神状態 (ARMS: At Risk Mental State) と定義し、そのようなハイリスク群に対する組織的な早期発見・早期治療の試みがなされている。現在のARMSの診断基準は、対人関係念慮など微弱あるいはごく短期間の精神症状の有無といった症候学的な基準に基づいて作成されているが、臨床応用に当たって偽陽性となる症例が多く、限られた医療資源の効率的な運用の観点からもより精度の高い診断基準の整備が急務である。すなわち、後の統合失調症発症に特異的な前駆状態の診断に寄与するために、本研究で目的とするような、より客観的な統合失調症発症を予測する生物学的指標の早期確立が期待されている。

## 2. 研究の目的

申請者らはこれまでに体積測定や画素単位の全脳の画像統計形態解析 (Voxel-Based Morphometry: VBM), 1H-MR Spectroscopy, 拡散テンソル画像 (Diffusion tensor image: DTI) などを用いたマルチモダリティMRIによる、脳機能、形態および代謝の解析体制を確立し世界に先駆けた研究成果をあげてきた (Yamasue et al., PNAS, 2003; Annals of Neurology, 2007, Takei et al., Schizo Res,

2008, Suga et al, EAPCN, 2010, Yamaski et al, Biol Psychiatry, 2011, Inoue et al, Biol Psychiatry, 2011)。さらにMRIに脳磁図や事象関連電位など、複数の脳機能計測モダリティを組み合わせて解析することで、精神疾患における脳形態異常の機能的関連についての新たな知見を提供してきた (Yamasue et al., Neuroreport, 2002; NeuroImage, 2004; Annals of Neurology, 2007)。更に統合失調症患者を対象として、神経心理学的手法 (植月ら、精神医学、2006、2007, Sumiyoshi et al, Neuro Res, 2011, Yoshida et al, Plos ONE, 2011) を用いた知見も蓄積している。

統合失調症の臨床研究体制についても、東京大学医学部附属病院精神科において2008年6月より「こころのリスク外来」としてARMS・初発統合失調症専門外来 (<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>) を開設し継続的なフォローを行い、更に自宅・職場・学校へのアウトリーチ活動を含む支援体制を整備している。それと同時に、患者を対象に脳画像データ・神経心理データ・血液内生体物質の収集を行っている (Integrated Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting Early intervention and Prevention [IN-STEP])。

これらの成果を通して、本研究計画に必要なデータ収集・解析技術・統合失調症当事者 (発症周辺期、初発期、慢性期) の臨床評価方法を確立し、マルチモダリティ神経画像を用いた統合失調症早期診断・治療開発研究を着想した。

## 3. 研究の方法

東京大学医学部附属病院精神神経科からARMS当事者60名を研究参加者として、マルチモダリティMRI (f-MRI, 1H-MRS, VBM, volumetric MRI, DTI)、神経心理学的検査、生体内物質、臨床症状のデータを縦断的に収集する。

これらのデータを統計解析し、ARMSの臨床症状と関連する認知機能・脳機能・形態・生化学的な指標を確立する。同時に、ARMS群の中で統合失調症顕在発症へ進展する群と進展しない群に分け、発症前後で変化する指標を同定し、観察開始時点で将来の顕在発症を予測可能な指標を提案する。

## 4. 研究成果

東京大学医学部附属病院精神神経科において初発統合失調症およびこころのリスク状態患者を専門に介入研究を行うこころのリスク外来を立ち上げ、啓発活動にも努めた。健常者および主に同外来に通院する患者を対象にMRI、採血検査、心理検査を縦断的に施行した。健常者40名、初発統合失調症患者20名、こころのリスク状態患者20名に

対しMR I 撮像を行い、下前頭回の灰白質体積を検討した。両群ともに右の三角部の灰白質体積減少と臨床症状との相関を認めて、学会発表ならびに論文発表を行った。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

01) Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. Norichika Iwashiro, Motomu Suga, Yosuke Takano, Hideyuki Inoue, Tatsunobu Natsubori, Yoshihiro Satomura, Shinsuke Koike, Noriaki Yahata, Mizuho Murakami, Masaki Katsura, Wataru Gono, Hiroki Sasaki, Hidemasa Takao, Osamu Abe, Kiyoto Kasai, and Hidenori Yamasue. Schizophrenia Research, in press (査読有)

02) Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. PLoS One. 2011;6(10):e24929 (査読有)

03) Suga Motomu, Uetsuki Miki, Takizawa Ryu, Araki Tsuyoshi, Kasai Kiyoto. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia: a confirmation study. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2011; 65: 672-675 (査読有)

04) Hidenori Yamasue, Motomu Suga, Noriaki Yahata, Hideyuki Inoue, Mamoru Tochigi, Osamu Abe, Xiaoxi Liu, Yoshiya Kawamura, Mark A Rogers, Kunio Takei, Haruyasu Yamada, Shigeki Aoki, Tsukasa Sasaki, Kiyoto Kasai. Reply to "Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults." Biological Psychiatry 2011 (査読有)

05) Taisuke Yoshida, Motomu Suga, Kunimasa Arima, Yasuko Muranaka, Tsunehiko Tanaka, Satoshi Eguchi, Crystal Lin, Sumiko Yoshida, Masanori Ishikawa, Yuko Higuchi, Tomonori Seo, Yoshinori Ueoka, Masahito Tomotake, Yasuhiro Kaneda, David Darby, Paul Maruff, Masaomi Iyo, Kiyoto Kasai, Teruhiko Higuchi, Tomiki Sumiyoshi, Tetsuro Ohmori, Kiyohisa Takahashi, Kenji Hashimoto. Criterion and Construct Validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese Patients with

Schizophrenia. PLoS ONE. 2011 6(5): e20469 (査読有)

06) Chika Sumiyoshi, Yuki Kawakubo, Motomu Suga, Tomiki Sumiyoshi, Kiyoto Kasai. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings, Neuroscience Research, Neurosci Res. 2011 Mar;69(3):252-7 (査読有)

07) 岩白訓周、管心、西田拓司、笠井清登：脳梁の解剖と機能. Clinical Neuroscience 28: 1177-1180 (査読無)

08) Yosuke Eriguchi, Hidenori Yamasue, Nagafumi Doi, Takuji Nishida, Osamu Abe, Haruyasu Yamada, Shigeki Aoki, Motomu Suga, Hideyuki Inoue, Hiroi Nonaka, Takayuki Obata, Hiroo Ikehira, Keiko Kobayashi, and Kiyoto Kasai. A case of adult onset type II citrullinemia with comorbid epilepsy even after liver transplant Epilepsia. 2010 Dec;51(12):2484-7 (査読有)

09) Syudo Yamasaki; Hidenori Yamasue; Osamu Abe; Motomu Suga; Haruyasu Yamada; Hideyuki Inoue; Hitoshi Kuwabara; Yuki Kawakubo; Noriaki Yahata; Shigeki Aoki; Yukiko Kano; Nobumasa Kato; Kiyoto Kasai. Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. Biol Psychiatry. 2010 Dec 15;68(12):1141-7 (査読有)

10) Hideyuki Inoue; Hidenori Yamasue; Mamoru Tochigi; Osamu Abe; Xiaoxi Liu; Yoshiya Kawamura; Kunio Takei; Motomu Suga; Haruyasu Yamada; Mark A Rogers; Shigeki Aoki; Tsukasa Sasaki; Kiyoto Kasai. Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults. Biol Psychiatry. 2010 Dec 1;68(11):1066-72 (査読有)

11) Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K: Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010 260(6)465-473 (査読有)

12) Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Kabasawa H, Sasaki H, Takei K, Suga M, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K. Sex dimorphism in gray/white matter volume and diffusion tensor during normal aging. NMR Biomed. 2010 Jun;23(5):446-58 (査読有)

13) Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. Effect of tryptophan

hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. Brain Res. 2010 May 17;1331:51-7 (査読有)

14) Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Suga M, Iwayama Y, Abe O, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Kato T, Sasaki T, Yoshikawa T, Kasai K. : Functional (GT)<sub>n</sub> polymorphisms in promoter region of N-methyl-d-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene affect hippocampal and amygdala volumes. Genes Brain Behav. 2010 Apr;9(3):269-75 (査読有)

15) Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, Takei K, Suga M, Matsuo K, Kato T, Masutani Y, Ohtomo K: Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. Psychiatry Res Neuroimaging 181: 64-70, 2010 (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

01) 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、多田真理子、夏堀龍暢、永井達哉、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後における予後予測因子の検討、名古屋、2012. 03. 17、第 7 回日本統合失調症学会

02) 石橋綾、藤枝由美子、清水希実子、山崎修道、江口聡、飯田恵美、林里織、柴田貴美子、管心、古川俊一：精神科デイケアにおけるアウトリーチ支援を生かした就学支援の取り組み～東大デイホスピタルの実践から～、名古屋、2012. 03. 17、第 7 回日本統合失調症学会

03) 榊原英輔、管心ら：双生児研究法による近赤外線スペクトロスコーピーの前頭側頭部血流変化における遺伝的要因の検討、名古屋、2012. 03. 17、第 7 回日本統合失調症学会

04) 小池進介、管心ら：初回エピソード統合失調症における語流暢性課題を用いた近赤外線スペクトロスコーピーによる血流変化の縦断的变化と社会機能の予測、名古屋、2012. 03. 17、第 7 回日本統合失調症学会

05) 岩白訓周、管心ら：初発統合失調症群と

精神病状態の高リスク群に共通して認められる下前頭回における三角部に限局した灰白質体積減少とその陽性症状発現との関連、名古屋、2012. 03. 17、第 7 回日本統合失調症学会

06) 江口聡、管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、山崎修道、下條千恵、荒木剛、笠井清登：精神病発症超危険群、初回エピソード精神病群に対する認知機能の縦断的検討、東京、2011. 12. 03、第 15 回日本精神保健・予防学会

07) 石橋綾、藤枝由美子、清水希実子、山崎修道、柴田貴美子、村上安立、飯田美恵、管心、古川俊一：精神科デイケアにおけるアウトリーチによる就労就学支援の試み～東大デイホスピタルの実践から～、京都、2011. 11. 16、第 19 回日本精神障害者リハビリテーション学会

08) 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後の検討、第 11 回精神疾患と認知機能研究会、東京、2011. 11. 05

09) 瀬尾友徳、管心、樋口悠子、山崎修道、植月美希、江口聡、松岡理、宮西知広、鈴木道雄、兼田康宏、笠井清登、住吉太幹：統合失調症認知評価尺度—日本語版 (SCoRS-J) による認知機能評価に対する臨床病期の影響 (第 2 報)、札幌、2011. 07. 18、第 6 回日本統合失調症学会

10) 統合失調症認知機能簡易評価尺度—日本語版 (BACS-J) による認知機能評価への臨床病期の影響、瀬尾友徳、管心ら、日本精神保健・予防学会、2010. 12. 12、東京

11) 統合失調症認知機能評価尺度を用いた精神病発症前後の検討、管心ら、日本精神保健・予防学会、2010. 12. 12、東京

12) 東京大学医学部附属病院「こころのリス

ク外来」および IN-STEP 研究の概況、小池進介、管心ら、日本精神保健・予防学会、2010. 12. 11、東京

〔図書〕（計 1 件）

01) 脳磁図 (MEG) の精神疾患診断への応用、武井雄一、管心、栗田澄江、笠井清登、福田正人、三國雅彦、精神疾患診断のための脳形態・機能検査法、新興医学出版社、230頁、2012

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

管 心 (SUGA MOTOMU)  
東京大学医学部附属病院・助教  
研究者番号：20553704

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：