

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591687

研究課題名(和文) 精神病発症高リスク状態と初発統合失調症患者における中間表現系指標の体系的検討

研究課題名(英文) Systematic evaluation of endophenotypes for patients with at risk mental state and first-episode schizophrenia

研究代表者

久住 一郎 (Kusumi, Ichiro)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30250426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：北海道内の精神科医療機関初診患者において初診患者(16-30歳)157名を対象に精神病発症高リスク状態(ARMS)患者の有病率を検討したところ、25名(15.9%)であった。

統合失調症の病態に関係する生物学的マーカー(中間表現型)として、社会認知の基盤となるbiological motion(BM)知覚、自発的な意思に関わる遂行機能(スイッチング課題)、作業記憶過程(Sternberg課題)における事象関連同期が有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The ratio of patients with at-risk mental state (ARMS) was 15.9% in 157 first-visit patients (16-30 y.o) at psychiatric clinic or hospitals in Hokkaido. Biological motion perception, neural response in endogenous rule shifting, and neural oscillations during Sternberg task in schizophrenia patients were significantly different from normal controls, which suggests that these markers are useful as endophenotypes of schizophrenia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神病発症高リスク状態 (ARMS) 統合失調症 中間表現型 biological motion 遂行機能 作業記憶 事象関連同期

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、統合失調症をはじめとする精神病の早期段階を早期精神病という枠組みで捉え直し、早期介入を行う取り組みが新しい世界的な潮流となってきた。特に、初回精神病エピソードをできるだけ早期に見だし、その後の脆弱な3~5年の時期(臨界期)に適切な介入を行うことで、精神病の重症度軽減、長期予後の改善、あるいは発症自体の遅延さらには予防が可能になると言われている。これらの初回精神病エピソード前の精神病発症高リスク状態

(at-risk mental state: ARMS)にある患者群を研究対象とすることは、その一群を適切に抽出して積極的な介入を行うことで長期的には国民医療費の負担軽減に直接的につながるばかりでなく、精神病の発症機序や病因を解明するという間接的な意味においても意義が大きいと考えられる。

統合失調症の複雑な遺伝要因を解明し、生物学的な不均一性を明らかにするための戦略として、中間表現型を用いることが近年注目されている。中間表現型を測定する検査は、神経生理学的、生化学的、内分泌学的、神経解剖学的、認知神経学的、神経心理学的などの幅広い領域に及んでいる。これらの中間表現型については、単独よりも複数の指標を組み合わせた方がより頑健で信頼性のある結果が得られるため、個々の患者に複数の中間表現型検査を行うことが推奨されるようになってきている。しかし、国内外で多数の中間表現型検査を組み合わせた報告を行っている施設はまだ極めて少ない。

### 2. 研究の目的

(1) ARMS 患者の調査: ARMS の概念は、まだ一般精神科医療機関には広く浸透しておらず、その定義や診断基準は十分には定まっていない。そこで、北海道内の複数の精神科医療機関に協力してもらい、初診

患者のうち、ARMS に該当する患者がどの程度存在するのかを調査した。

(2) 中間表現型の妥当性の検討: 中間表現型として既に評価が定まっているものに加えて、新たな中間表現型検査を開発し、より多くの検査を組み合わせ、できるだけ早期に統合失調症の診断を確定させることが必要である。そこで、当施設で新たな中間表現型検査の候補となるものを検討し、統合失調症群と健常対照群を比較することにより、それらの検査の妥当性を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) ARMS 患者の調査

北海道内の精神科医療機関初診患者において ARMS 患者の有病率を把握することを目的に、精神科クリニック、大学病院、総合病院精神科、精神科単科病院を初診した患者のうち 16 - 30 歳の患者を対象に、スクリーニングのための自記式質問紙 PRIME screen 日本語版(PRIME-J)、主観的抑うつに関する自記式質問紙 PHQ-9 を施行し、PRIME-J がカットオフポイント以上の対象者に対しては、より詳細な症状と重症度把握のための構造化面接である SIPS/SOPS を施行した。ARMS 群と非 ARMS 群で、背景、受診経路、精神科専門機関までの到達期間を比較した。

#### (2) 中間表現型の妥当性の検討

Biological motion 知覚と coherent motion 知覚社会認知の基盤となる社会知覚に biological motion(BM)知覚があり、われわれは既に fMRI を用いて、統合失調症患者において BM 知覚の際の上側頭溝の賦活が健常者に比べて低いことを見出している。BM 刺激は、いわゆる大細胞系経路で処理される視覚刺激であるが、同じ経路で処理されるが社会知覚の

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

意味付けの少ない coherent motion (CM) 知覚も障害されている可能性は否定できない。そこで、統合失調症患者 20 例と性別・年齢をマッチさせた健常者 20 例において BM 課題と CM 課題を同時に測定し、その成績の相関を検討するとともに、臨床背景や症状との相関についても併せて検討した。

### 自発的な意思にかかわる遂行機能

遂行機能の中でも意思にかかわる障害が統合失調症にみられ、特にルール切り替えに特化したスイッチング課題で困難を示すことが知られている。このルール切り替えに関わる処理過程と自発的な意思や目標行動の生成過程に関連があると考え、遂行機能のより詳細な認知処理過程を解明するために、ルール切り替えに特化したスイッチング課題を基盤として新規の課題を作成した。内発課題と外発課題負荷時の行動成績と事象関連電位を計測し、健常者 16 名と統合失調症患者 10 例で比較検討した。

### 作業記憶過程における事象関連電位・事象関連同期

これまで統合失調症における作業記憶障害は神経心理学的検査などを用いた行動指標による評価が行われて、記録および保持の初期に障害があることが報告されているが、それぞれの作業記憶過程と神経活動との関連を調べた研究は少ない。本研究では、作業記憶課題遂行時の脳波を計測し、作業記憶過程と神経活動との関連を調べ、統合失調症での作業記憶障害の詳細な過程を探索することを目的とする。健常者 16 名と統合失調症患者 11 名を対象として Sternberg 課題遂行時の脳波を計測し、事象関連電位・事象関連同期を検討して、両群の記録処理過程を比較した。

## 4. 研究成果

### (1) ARMS 患者の調査

対象患者 157 名 (男性 50 例、女性 107 例: 平均年齢は 22.5 歳) のうち、ARMS 患者は 25 名 (15.9%) で、平均年齢は 22.8 歳であった。ARMS 患者の診断 (ICD-10) の内訳は、神経症圏 (F4) 36%、気分障害 (F3) 28% であり、非 ARMS 患者と同様の順番であった。ARMS 患者の受診経路、専門機関到達までの期間は、非 ARMS 患者と比較して有意差は認められなかった。

### (2) 中間表現型の妥当性の検討

Biological motion 知覚と coherent motion 知覚統合失調症群では健常群と比較して、BM 課題成績は有意に低かったが、CM 課題成績には有意差は認められなかった。また、両課題成績の相関は見られず、BM 課題が統合失調症の中間表現型指標として有用である可能性が裏付けられた。

### 自発的な意思にかかわる遂行機能

健常群、統合失調症群両群とも、内発課題、外発課題において、ルールを切り替える時に切り替えない時に比べて反応時間が延長し、正答率が低下した。外発課題では、両群ともルール切り替えを要求する手がかり刺激時に事象関連電位の後期陽性成分が増大した。内発課題では、健常群で維持を要求する手がかり刺激時に後期陽性成分が増大したが、統合失調症群では認められなかった。今回新規に作成したスイッチング課題が統合失調症に特異度の高い、簡便な認知機能指標であることが確認されたとともに、統合失調症患者では、自発的な行動に必要な、行動を予期する内発的な構え、動機づけを生成する意思に関わる高次機能に困難があることが明らかとなった。

### 作業記憶過程における事象関連電位・事象関連同

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

期

健常群では、選択的注意を反映するN1成分・ガンマ律動、符号化を反映する後期陽性成分が認められ、記憶負荷の可変性に対して複雑な処理が並行して行われており、限られた容量のもとで処理の効率性が維持されることが示唆された。統合失調症群との比較ではN1成分に有意差が認められ、統合失調症群では健常群に比べて記録における知覚処理そのもの、および処理を深めるための過程が障害されていることが示唆された。また、この記録の障害が保持・再認などのその後の処理に影響を与えた可能性もある。これらのことから、統合失調症の作業記憶障害の背景には複数の処理における効率性の低下が考えられた。作業記憶は情報を保持しながら処理を進める記憶システムであり、前頭前野を含む複数の領域との機能的結合が重要である。神経活動を含めた評価によって作業記憶障害の詳細な評価が可能になると考えられる。本検討から、神経活動を含めた治療・リハビリテーションの評価、より深い水準での知覚処理の促進または注意機能を向上させるような治療的介入が望まれることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

Miyajima M, Toyomaki A, Hashimoto N, Kusumi I, Murohashi H, Koyama T: Discrepancy of neural response between exogenous and endogenous task switching: an event-related potentials study. *Neuroreport* 23(11): 642-6, 2012. doi: 10.1097/WNR.0b013e328354b066. 査読有

Hashimoto N, Matsui M, Kusumi I, Toyomaki A, Ito K, Kako Y, Koyama T: The effect of explicit instruction on Japanese Verbal Learning Test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 188: 289-290, 2011. doi:

10.1016/j.psychres.2010.06.024. 査読有

[学会発表] (計7件)

Society for Neuroscience Annual Meeting (2013.11.9-13, San Diego Convention Center, San Diego, USA)

Naoki Hashimoto, Atsuhito Toyomaki, Tamaki

Miyamoto, Ichiro Kusumi. "Difference of reward system activation in patients with schizophrenia treated with olanzapine, blonanserin and aripiprazole-2nd report."

第47回日本作業療法学会(2013.6.28-30, 大阪国際会議場, 大阪)

宮島真貴, 豊巻敦人, 清水祐輔, 橋本直樹, 宮崎茜, 久住一郎:「統合失調症における作業記憶課題遂行時の事象関連電位・事象関連同期の異常」

11th World Congress of Biological Psychiatry (2013.6.23-27, Kyoto International Conference Center, Kyoto)

Miyazaki A, Toyomaki A, Hashimoto N, Kusumi I.: "Working memory deficits in schizophrenia: an event-related potentials study"

第31回日本生理心理学会大会(2013.5.18-19, 福井大学, 福井)

宮崎茜, 豊巻敦人, 久住一郎:「健常者における作業記憶課題遂行時のERP」

第43回北海道作業療法学会(2012.10.27, コンベンションセンター, 札幌)

宮島真貴, 豊巻敦人, 久住一郎, 小山 司:「統合失調症におけるrule shiftingの処理過程の解明~事象関連電位による検討~」

The 34th Annual Cognitive Science Conference (2012.8.1-4, コンベンションセンター, 札幌)

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

Miyajima M, Toyomaki A, Kusumi I, Koyama T.

“Comparison of neural responses between exogenous and endogenous rule shifting in cued switching task; an ERPs study.”

第30回日本生理心理学会 (2012.5.2-3, 北海道大学, 札幌)

宮島真貴, 豊巻敦人, 室橋春光, 久住一郎, 小山司: 「Task switchingにおける内発・外発的ルール切り替え時の事象関連電位の相違」

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

久住 一郎 (KUSUMI, Ichiro)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 3 0 2 5 0 4 2 6

#### (2) 研究分担者

伊藤 侯輝 (ITO, Koki)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 4 0 4 5 5 6 6 3

豊巻 敦人 (YOYOMAKI, Atsuhito)

北海道大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号: 7 0 5 1 5 4 9 4

橋本 直樹 (HASHIMOTO, Naoki)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 4 0 6 1 5 8 9 5