

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791350

研究課題名(和文) 嗅覚・アセチルコリン系障害仮説で探る DUP (精神病未治療期間)

研究課題名(英文) Study of central cholinergic activity, olfactory function, and duration of untreated psychosis in patients with schizophrenia

研究代表者

正山 勝 (Shoyama, Masaru)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：70364081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者のアセチルコリン神経系、嗅覚同定能力を検討した。アセチルコリン神経系の神経生理指標であるSAI(short-latency afferent inhibition)を簡易に測定する装置を製作し、疾患群でのSAIの低下を示した。また、カード型嗅覚検査(Open Essence)を用いて疾患群での嗅覚同定能力の低下を示した。結果は統合失調症でのアセチルコリン系や高次の嗅覚認知の障害を支持するものと考えられた。未治療期間との関連については結論は得られず、今後の検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated central cholinergic activity and olfactory function in patients diagnosed with schizophrenia. For this study, we developed a novel device to easily measure short-latency afferent inhibition (SAI) as a putative marker of central cholinergic activity and found reduced SAI levels in schizophrenia patients. We also noted impaired odor identification performance in schizophrenia patients using a smell identification test card (Open Essence). Based on our results, we speculate that the central cholinergic circuit and neural substrates of odor identification are impaired by schizophrenia. Unfortunately we were not able to gather adequate data regarding the duration of untreated psychosis in these patients and additional studies are needed in order to clarify their relationship.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 SAI アセチルコリン 嗅覚障害

1. 研究開始当初の背景

(1)統合失調症の自然経過モデルにおいて、発症から治療開始までの遅れ、すなわち精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) が予後を左右する因子として重視されるようになったが、DUP の概念を裏付ける生物学的指標は不足している。
 (2)統合失調症の死後脳研究などで、嗅覚神経系を含む多くの領域でアセチルコリン神経伝達系の障害が指摘されている (review. Radek 2010)。
 (3)統合失調症やその近親者での嗅覚障害が指摘され (review. Rupp 2010) 嗅球、嗅上皮、前頭葉・内側側頭葉、嗅覚刺激誘発電位などの経路の異常が報告されている。

以上の知見をもとに、ドパミン・グルタミン酸系過剰放出による神経細胞死が嗅覚神経系におけるアセチルコリン系障害をもたらすという変性モデルを想定し、DUP、アセチルコリン系障害、嗅覚障害の関連を明らかにすることを構想した。和歌山県立医科大学倫理委員会の承認のもと文書による説明と被験者の同意を得た。

2. 研究の目的

(1)統合失調症の精神病未治療期間 (DUP) の予後への影響を臨床で簡易に検出できるバイオマーカーを開発する。
 (2)統合失調症のアセチルコリン系神経障害仮説と嗅覚障害仮説を証明する。
 (3)DUP、アセチルコリン系指標、嗅覚障害の関連を明らかにする。
 (4)日本人向けに開発された嗅覚スクリーン具検査、Short latency afferent inhibition (SAI) (アセチルコリン系指標) を実用化して DUP のバイオマーカーにする。

3. 研究の方法

(1)アセチルコリン系指標 (SAI) の検討
 アセチルコリン系指標である Short latency afferent inhibition (SAI) を簡易に測定する装置*を製作。



*簡易型短潜時求心性抑制測定解析システム: MaP1645SYS, ニホンサンテック社(図1) 小型4チャンネル筋電図アンプ、誘発加算・TMSテストプログラム、電気刺激装置、医用アイソレーショントランスをもとに構成。

SAI は経頭蓋磁気刺激法 (TMS) による運動皮

質の筋電図反応が正中神経の刺激 (求心性の感覚入力) により抑制される現象であり、上記装置により、抑制率を算出して SAI とした。

測定条件の簡略化、解析手法の検討
 健常被験者 12 名 (平均年齢 29.6±7 歳、非喫煙者) で TMS と正中神経刺激の刺激間隔 (ISI) を 14ms、20ms、21ms、22ms、30ms で設定して測定を行い、SAI が最も出現する ISI、運動誘発電位の平均値と中央値による解析の違いを比較した。

統合失調症患者での測定
 DSM- 基準で統合失調症と診断された患者群 (N=5、女 3:男 2、平均年齢 37.2±16.5)、健常群 (女 2:男 3、平均年齢 28.6±5.3) を比較した。

(2) 日本人向けのカード型嗅覚同定検査法 (Open Essence®産業技術総合研究所・和光純薬工業) により、統合失調症患者の嗅覚同定能力を測定した。患者群 21 名 (女性 13 名、男性 8 名: 47.3±12.4 歳) 健常群 20 名 (女性 8 名、男性 12 名: 40.9±9.8 歳) 患者群は、DSM-4 で統合失調症と診断された当院入院患者、健常群は当院職員など健常被験者のボランティアを対象とした。被験者の嗅覚に対する visual analog scale (VAS) と正答数 (12 点満点) を記録した。

4. 研究成果

(1) 、
 MaP1645SYS による SAI 測定条件の簡略化と解析手法の検討では、中央値による解析で ISI: 21ms で抑制率が最大となった (図 2) 。

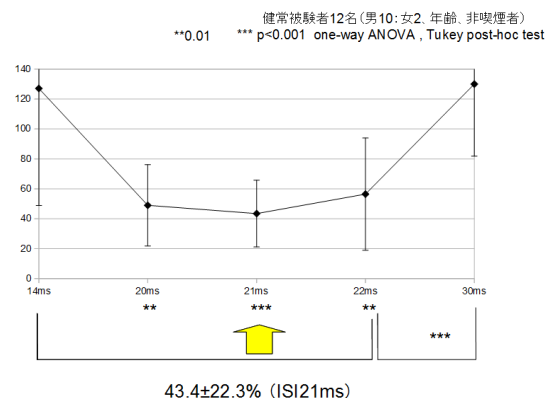
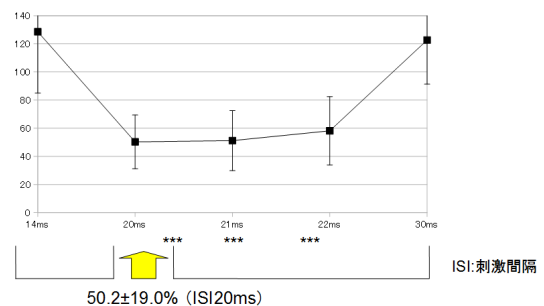


図 2

厳密な SAI の測定には、被験者ごとに N20 潜時を測定し刺激間隔 (ISI) を決定する必要があるが ISI : 21ms での簡易な測定が可能であると考えられた。また、SAI は運動誘発電位 (MEP) の平均値により決定されることが多いが中央値による解析が適している可能性があると考えられた。

統合失調症患者での SAI の低下患者群では健常被験者に比べて SAI の有意な低下を認めた (図 3, 4)

図 3

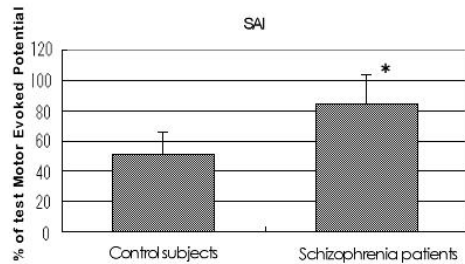
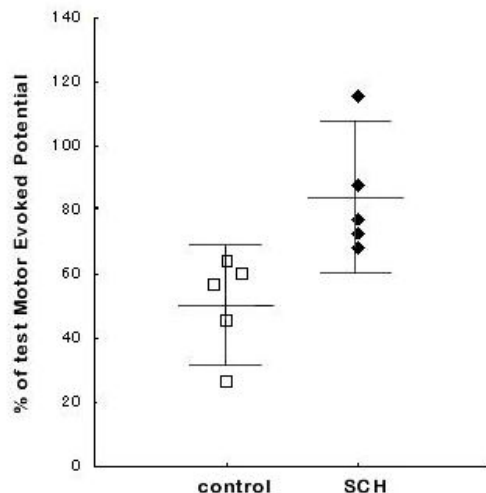


図 4



統合失調症患者でのアセチルコリン神経障害の仮説を支持する所見と考えられたが、薬剤、精神症状との関連など今後の検討が必要と考えられた。

(2) カード型嗅覚同定検査法 (Open Essence®) による嗅覚同定能力の検討。

患者群では健常被験者に比べて、嗅覚同定能力の低下を認めた (図 6)。また臭素別の検討では、快刺激と思われる、ひのき、練乳での有意な低下を認め、快・不快のバランスの欠如、高次の中枢領域での障害を示唆するものと思われた。さらに抗精神病薬の用量と嗅覚指標の相関を認めた (図 7)。以上から、カード型嗅覚検査により、疾患の嗅覚障害を検出すること、これらは前頭前野などの高次の領域の異常を反映する可能性が示唆

された
図 6

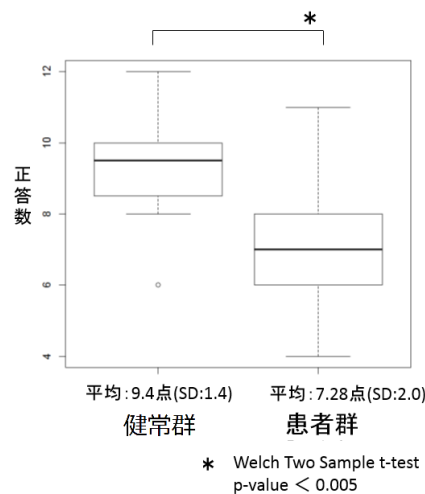
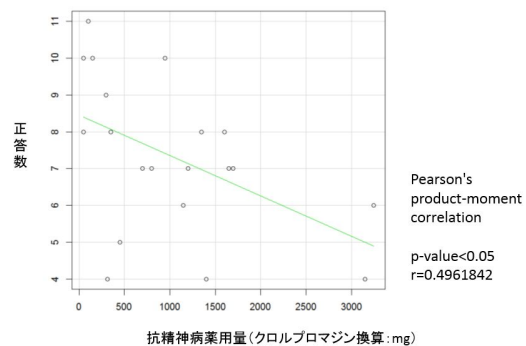


図 7



本研究では、統合失調症での SAI の低下、嗅覚同定検査での成績低下を確認できたが、対象での DUP につき十分な情報が得られず、また、重症度、罹病期間との間にも有意な関連は認められなかった。DUP、アセチルコリン系障害、嗅覚障害の関連を明らかにする当初の構想については現時点では結論が得られていない。

なお、関連研究として経頭蓋磁気刺激と近赤外スピクトロスコピー (NIRS) を用いて前頭 - 側頭葉間の機能的な連絡を非侵襲的に検出する手法を示した。統合失調症での前頭 - 側頭葉間の神経回路の障害を検出するなどの応用が考えられる。この他、未治療期間のモデルとして頭部外傷後精神病性障害の精神症状と認知機能の経時的な変化につき報告を行った。

DUP、アセチルコリン系障害、嗅覚障害の関連を明らかにし、臨床でのバイオマーカーとする当初の構想につき、今後の研究を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

Shoyama M, Ukai S, Shinosaki K.
Evaluation of regional cerebral blood flow in patient with atypical senile

dementia with asymmetrical calcification. Psychogeriatrics. 査読有 2015 Mar 3. doi: 10.1111/psyg.12110. [Epub ahead of print]

Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Kose A, Shoyama M, Yamamoto M, Okumura M, Shinosaki K. Cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex and modulation of the mood-regulatory networks in a successful rTMS treatment for major depressive disorder. Neurocase. 査読有 2013;19(3):262-7. doi: 10.1080/13554794.2012.667121.

Shoyama M, Takahashi S, Hashimoto T, Tsuji T, Ukai S, Shinosaki K. Short latency afferent inhibition in schizophrenia patients. ASEAN Journal of Psychiatry; 査読有, 2013, Vol. 14 Issue2, 126. <http://www.aseanjournalofpsychiatry.org/index.php/aseanjournalofpsychiatry/article/view/163>

Shoyama M, Nishioka T, Okumura M, Kose A, Tsuji T, Ukai S, Shinosaki K. Brain activity during the Clock-Drawing Test: multichannel near-infrared spectroscopy study. Appl Neuropsychol. 査読有 2011;18(4):243-51. doi:10.1080/09084282.2011.595450.

〔学会発表〕(計7件)

正山勝, 篠崎和弘: 統合失調症患者でのカード型嗅覚同定検査法 (Open Essence®) の検討、第 111 回日本精神神経学会、2015 年 6 月、大阪市

森井眞治、瀧口良重、正山勝、中塚賢一、大石博晃、高橋隼、篠崎和弘、赤水尚史、Short latency afferent inhibition (SAI)測定条件の検討、2015 年 5 月、福岡市

正山勝, 篠崎和弘: 頭部外傷性精神障害の認知機能の不均衡、第 116 回近畿精神神経学会、2015 年 2 月、高槻市

正山勝, 辻富基美, 鶴飼聡, 篠崎和弘: Short latency afferent inhibition (SAI) の簡易測定装置の検討. 臨床神経生理学学会, 2013. 11 月. 高知市

〔図書〕(計1件)

正山勝, 篠崎和弘: 臨床各科で遭遇する幻覚妄想 耳鼻咽喉科領域, 脳とこころ

のプライマリケア vol 6 幻覚と妄想, 堀口 淳 (編集), 株式会社シナジー, 東京, pp297-302, 2011

〔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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正山 勝 (SHOYAMA, Masaru)
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号: 70364081

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: