

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 11 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791372

研究課題名（和文） 統合失調症と統合失調症型人格との連続性の検証

研究課題名（英文） Testing the dimensional model between schizophrenia and schizotypy

研究代表者

堀 弘明 (HORI HIROAKI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・流動研究員

研究者番号：10554397

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、遺伝子と認知機能の点から統合失調症と統合失調型パーソナリティの異同を検討することにより、統合失調症の病態解明に資するエビデンスの供給を目指したものである。一連の検討により、健常者や気分障害患者における統合失調型パーソナリティが統合失調症の認知機能障害と類似した認知機能プロフィールを示すこと、さらに、気分障害と統合失調症の両方に関連することが示されている遺伝子 CACNA1C の多型が統合失調症の認知機能に影響を与えることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：By investigating similarities and differences between schizophrenia and schizotypal personality in terms of genes and cognition, this study aimed to provide evidence that contributes to elucidating the pathophysiology of schizophrenia. A series of investigations have revealed that schizotypal traits in healthy individuals and those in patients with mood disorder show a cognitive profile similar to the one seen in schizophrenia and that a genetic polymorphism within CACNA1C, a gene that has been shown to be associated with mood disorders and schizophrenia, affects cognition in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：統合失調症、統合失調型パーソナリティ、臨床、認知機能、遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の約 1%が発症する主要精神疾患であり、発症後は一生にわたって認知機能障害が持続し、一般就労が困難となることから、本人や周囲の苦痛はもちろん、社会経済的損失ははかりしれない。それにもかかわらず、発症の原因や病態生理は未解明であり、認知機能や社会機能を回復させる有効な治療法は存在しない。しかし、この疾患の重要な仮説に連続性モデルがある。すなわち、高血圧における血圧や糖尿病における血

糖値のように、何らかの特性が連続的に分布し、それが一定のレベルを超えると統合失調症を顕在発症するのではないか、というモデルである。統合失調症においてこの特性にあたるものが、統合失調型パーソナリティと考えられている (Claridge, 1985; Kendler et al., 1991)。統合失調型パーソナリティは統合失調症と共通の遺伝的基盤を有し、この特性は健常者から統合失調症患者へと連続的に分布していると想定されている。実際、遺伝子研究や認知機能研究において、統合失調型パーソナリティは統合失調症と類似した

異常を呈することが報告されている。しかし、この連続性モデルを検証するためには、さらなるエビデンスが必要である。たとえば、統合失調症では左利きや両利きが多くみられることが示されており、これが病態生理の一部をなしている可能性が指摘されている。統合失調型パーソナリティも左利き・両利きと関連することが報告されているが、巧緻動作課題を用いてこの関連を検討した研究は少ない。また、統合失調症と高い喫煙率との関連はよく知られている一方、統合失調型パーソナリティと喫煙との関連は十分に調べられていない。

一方、近年の遺伝学的検討や脳画像研究、認知機能研究の知見から、上述のような統合失調症と健常の間の連続性のみならず、統合失調症と気分障害との連続性が盛んに議論されている。現時点ではこの2疾患の連続性についてのデータは十分な一致をみておらず、これらの疾患の病態のどの部分がどの程度オーバーラップしているのかについてさらなる解明が待たれる。興味深いことに、気分障害の病態生理にも統合失調型パーソナリティが重要な役割を果たす可能性が指摘されている (Heron et al., 2003; Lewandowski et al., 2006)。気分障害患者でも認知機能障害がみられることが明らかになっているが、最近、双極 II 型障害患者を対象とした研究において、統合失調型パーソナリティの程度と認知機能障害が関連することが報告された (Savitz et al., 2009)。しかし、われわれの知る限り双極 II 型障害患者や大うつ病性障害患者における同様の研究は存在しない。

近年の大規模ゲノムワイド関連解析において、CACNA1C の一塩基多型 rs1006737 が双極性障害や大うつ病性障害、さらに統合失調症に関連することが見出された (Ferreira et al., 2008; Sklar et al., 2008; Green et al., 2010)。この多型は双極性障害の認知機能に影響を与えることが複数の研究で報告されているが、統合失調症の認知機能への影響はほとんど検討されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、健常者と気分障害患者の統合失調型パーソナリティ、統合失調症患者を対象とし、広汎な認知機能と遺伝子多型を検討することにより、統合失調症の病態生理解明の一端となるエビデンスを供することを目的とした。

一連の研究において、以下の4点を検討した。すなわち、

(1) 気分障害患者において、統合失調症遺伝負因や統合失調型パーソナリティが、認知

機能に対してどのような影響を与えるか (論文リスト: 12)

(2) 健常者における統合失調型パーソナリティは、手指巧緻動作課題における課題成績の左右差に影響を与えるか (論文リスト: 13)

(3) 健常者における統合失調型パーソナリティは、喫煙率に関連するか、また、喫煙と認知機能の関連を修飾するか (論文リスト: 19)

(4) CACNA1C 遺伝子の多型 rs1006737 は、統合失調症の認知機能障害に影響を与えるか (論文リスト: 16)

について調べた。

## 3. 研究の方法

健常者は、当研究部ホームページや雑誌広告などを用いてリクルートした。気分障害患者と統合失調症患者は、国立精神・神経医療研究センター病院にて治療中の患者、さらに当研究部ホームページや雑誌広告などにより近隣の病医院にて治療中の患者をリクルートした。診断は、精神科医がDSM-IVに基づいた面接により行った。統合失調型パーソナリティの測定には、自記式質問紙であるSchizotypal Personality Questionnaire (SPQ)を使用した。SPQは、統合失調型パーソナリティの評価に汎用されている自記式質問紙であり、74項目の質問のそれぞれに対して「はい」「いいえ」のいずれかで回答する。「はい」の場合に1点を与え、合計得点で統合失調型パーソナリティ傾向を評価するとともに、3つの症状次元(統合失調症の陽性症状、陰性症状、解体症状に対応)を評価することができる。

上述の各研究目的に対応した、以下の4つの検討を行った。

(1) 41名の双極 II 型障害患者、131名のうつ病性障害患者、225名の健常者において、SPQにより統合失調型パーソナリティを評価するとともに、以下の神経心理検査を施行した。

- ・WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) : 標準的な知能検査
- ・WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) : 記憶、注意・ワーキングメモリの検査
- ・WCST (Wisconsin Card Sorting Test) : 前頭葉機能検査の一つで、実行機能を測定

(2) 249名の健常女性を対象とし、SPQにより統合失調型パーソナリティを評価するとともに、巧緻動作課題 (ペグボード課題)

成績の左右差を調べた。

(3) 501名の健常者を対象とし、統合失調型パーソナリティ、喫煙率、WMS-Rで測定した認知機能の間の関連を検討した。

(4) 202名の統合失調症患者と706名の健常者において、CACNA1Cのrs1006737の多型を決定するとともに、WAIS-R、WMS-R、WCSTにより広汎な認知機能を測定した。

#### 4. 研究成果

以下に、上述の目的・方法に対応した形で主要な研究成果を述べる。

(1) 初めに探索的因子分析を用い、3つの認知機能検査から得られる合計27個の下位検査項目の潜在因子を抽出したところ、「言語理解」「実行機能」「対連合記憶」「ワーキングメモリ」「論理的記憶」「視覚性記憶」の6因子が見出された。これらに、統合失調症における広汎な認知機能障害の中でもとりわけ重要性が指摘されている、符号検査で測定した「処理速度」を加えた7指標について解析を行った。健常者に比べ、患者群では記憶やワーキングメモリ、処理速度の成績が有意に低かった。年齢・性別を統制した共分散分析により、SPQ得点は患者群が健常者より有意に高く(下図1)、気分障害は統合失調症と類似した性質を呈することが示された。

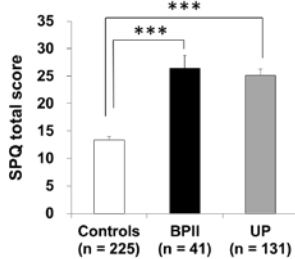


図1 健常者、双極II型障害患者、大うつ病性障害患者におけるSPQ合計得点 (\*\*p < 0.001)

年齢・性別・教育年数・重症度を統制した偏相関分析において、気分障害患者群においてSPQ得点が言語理解と有意な負の相関を示した(下図2)。

	Verbal comprehension <sup>a</sup>
Total SPQ score	-0.22*
Cognitive-perceptual factor	-0.18*
Interpersonal factor	-0.20*
Disorganized factor	-0.18*

図2 気分障害患者におけるSPQ得点と言語理解の相関 (\*p < 0.05)

同様の偏相関分析において健常群では、SPQ得点がワーキングメモリ・処理速度と有意な負の相関を示した。

さらに、年齢・性別・教育年数・重症度を統制した共分散分析により、第一度親族に統合失調症の家族歴を有する患者(n=16)では、有さない患者(n=156)に比べて7つの指標の全てにおいて有意に低成績であることが明らかになった(下図3)。SPQ得点はこの2群間で有意差がなかった。

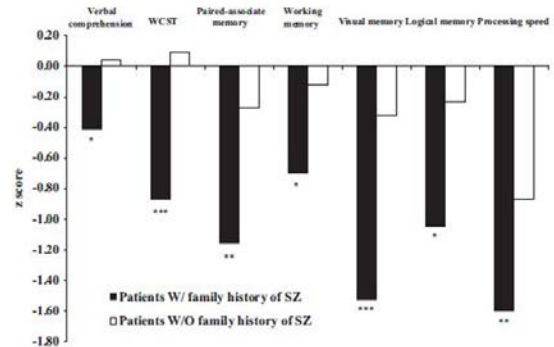


図3 第一度親族に統合失調症の家族歴を有する患者と有さない患者における認知機能 (\*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001)

気分障害において統合失調型パーソナリティや統合失調症遺伝要因が認知機能障害と関連することを示した本研究の結果は、統合失調症の素因が気分障害においても重要な役割を果たす可能性を示唆する。本研究結果は、論文として発表したほか(論文リスト:12)、第7回日本統合失調症学会(奨励賞受賞)と3rd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference (Travel Award受賞)で発表した。

(2) 年齢を統制した偏相関分析において、SPQ得点はペグボード課題の両手・左手の成績と有意な正の相関を示した。SPQ合計得点の上位25%(SPQ高得点群)と下位25%(SPQ低得点群)を比較したところ、後者は右手の成績が左手に比べて優位であったのに対し、前者ではこの右手の優位性が減弱していた(下図4)。

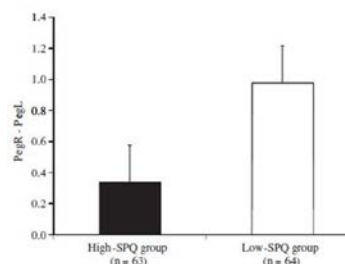


図4 SPQ高得点群と低得点群における、ペグボード課題成績の左右差(右手-左手)

この検討により、統合失調症同様、統合失調型パーソナリティは両手・左手優位の課題成績と関連することが明らかになった。

(3) 年齢・性別を統制した共分散分析により、喫煙者は非喫煙者に比べてSPQの陽性症状得点が有意に高いことが示された。また、年齢・性別を統制した偏相関分析において、喫煙者ではSPQ合計得点と注意・ワーキングメモリ成績が有意な負の相関を示したのに対し、非喫煙者ではこのような相関はみられなかった(下図5)。

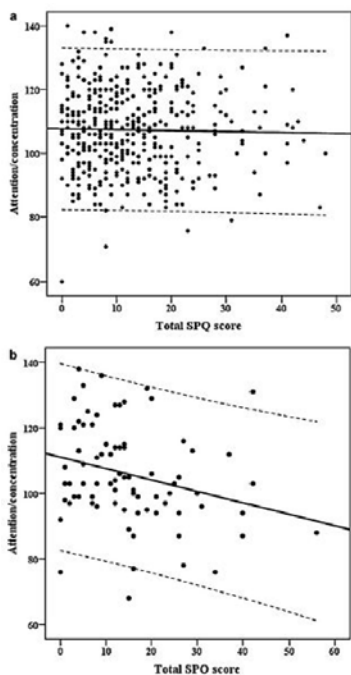


図5 SPQ 合計得点と注意・集中力の相関を示した散布図(a: 非喫煙者; b: 喫煙者)

本研究から、統合失調型パーソナリティは喫煙率の高さと関連することが示され、統合失調症における知見と対応するエビデンスが得られた。さらに、統合失調型パーソナリティは喫煙と認知機能の関連を修飾する可能性が示唆された。

(4) 健常対照群と比較し、統合失調症患者はすべての認知機能領域で顕著に低い成績を示した。

年齢・性別を統制した共分散分析により、患者群では、CACNA1Cのrs1006737のG対立遺伝子ホモ接合者と比較し、A対立遺伝子(統合失調症のリスク遺伝子多型)保有者は論理的記憶の成績が有意に低いことが明らかになった(下図6)。健常対照群では、遺伝子型と認知機能に有意な関連はみられなかった。

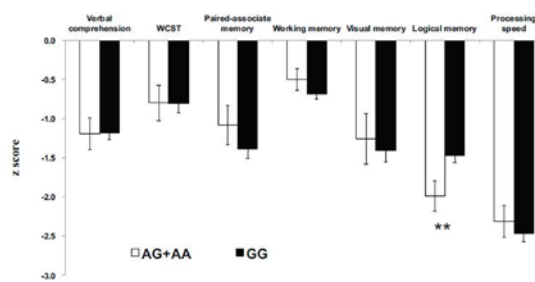


図6 統合失調症患者における、A対立遺伝子保有者とG対立遺伝子ホモ接合者の、認知機能の比較 (\*\*p = 0.006)

本研究結果により、CACNA1Cのrs1006737は、統合失調症の中間表現型である認知機能に悪影響を及ぼすことで統合失調症と関連する、という可能性が示唆された。

以上の複数の研究により、統合失調型パーソナリティが統合失調症圏の患者から健常者へと連続的に分布する特性であること、気分障害患者においても統合失調型パーソナリティが重要な役割を果たすことが示され、さらに、CACNA1Cが統合失調症の病態生理に関与する可能性が示唆された。一連の研究結果により、日本生物学的精神医学会の若手国際交流プログラムにおいて選出され、2012年台湾生物学的精神医学会にて招待講演を行った(学会発表リスト:6)。

## 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19件)

1. Sasayama D, Hori H, Teraishi T et al. Association of interleukin-1 $\beta$  genetic polymorphisms with cognitive performance in elderly females without dementia. J Hum Genet. 2011; 56: 613-616. DOI: 10.1038/jhg.2011.56 (査読有)
2. Sasayama D, Wakabayashi C, Hori H et al. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. J Psychiatr Res. 2011; 45: 1439-1444. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.06.003 (査読有)
3. Sasayama D, Hori H, Iijima Y et al. Modulation of cortisol responses to the DEX/CRH test by polymorphisms of the interleukin-1beta gene in healthy adults. Behav Brain Funct. 2011; 7: 23. DOI:

10.1186/1744-9081-7-35 (査読有)

4. Fujii T, Yamamoto N, Hori H et al. Support for association between the Ser205Leu polymorphism of p75(NTR) and major depressive disorder. *J Hum Genet.* 2011; 56: 806-809. DOI: 10.1038/jhg.2011.107. (査読有)

5. Sasayama D, Hori H, Teraishi T et al. Association of cognitive performance with interleukin-6 receptor Asp358Ala polymorphism in healthy adults. *J Neural Transm.* 2012; 119: 313-318. DOI: 10.1007/s00702-011-0709-3 (査読有)

6. Sasayama D, Hori H, Teraishi T et al. Possible association between Interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct.* 2011; 7: 35. DOI: 10.1186/1744-9081-7-35 (査読有)

7. Hori H, Teraishi T, Sasayama D et al. Relationships between season of birth, schizotypy, temperament, character and neurocognition in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 2012; 195: 69-75. DOI: org/10.1016/j.psychres.2011.07.028 (査読有)

8. Hori H, Teraishi T, Sasayama D et al. Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test. *The Open Neuropsychopharmacology Journal.* 2012; 5: 18-24. <http://benthamsience.com/open/toneurop/pj/articles/V005/18TONEUROPPJ.pdf> (査読有)

9. Sasayama D, Hori H, Teraishi T et al. More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *J Affect Disord.* 2012; 136: 1047-1052. DOI: org/10.1016/j.jad.2011.11.031 (査読有)

10. Fujii T, Ota M, Hori H et al. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 555-559. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.012. (査読有)

11. Sasayama D, Hori H, Teraishi T et al. Possible impact of ADRB3 Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 38: 341-344. DOI:

10.1016/j.pnpbp.2012.05.007. (査読有)

12. Hori H, Matsuo J, Teraishi T et al. Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2012; 142: 225-232. DOI: 10.1016/j.jad.2012.04.031. (査読有)

13. Hori H, Teraishi T, Sasayama D et al. Schizotypal trait in healthy women is associated with a shift away from dextrality on a spatial motor control task, but not on a force control task. *Psychiatry Res.* 2012; 200: 629-634. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.032. (査読有)

14. Teraishi T, Ozeki Y, Hori H et al. 13C-phenylalanine breath test detects altered phenylalanine kinetics in schizophrenia patients. *Transl Psychiatry.* 2012; 2: e119. DOI: 10.1038/tp.2012.48. (査読有)

15. Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open label trial. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 372474. DOI: 10.1100/2012/372474. (査読有)

16. Hori H, Yamamoto N, Fujii T et al. Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Sci Rep.* 2012; 2: 634. DOI: 10.1038/srep00634. (査読有)

17. Hori H, Teraishi T, Sasayama D et al. Relationship of temperament and character with cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test in depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2013; 147: 128-136. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.022. (査読有)

18. Sasayama D, Hori H, Nakamura S et al. Identification of single nucleotide polymorphisms regulating peripheral blood mRNA expression with genome-wide significance: an eQTL study in the Japanese population. *PLoS One.* 2013; 8: e54967. DOI: 10.1371/journal.pone.0054967. (査読有)

19. Hori H, Matsuo J, Teraishi T et al. Moderating effect of schizotypy on the relationship between smoking and neurocognition. *Eur Psychiatry.* in press. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2012.09.002. (査読有)

[学会発表] (計 11 件)

1. Hori H et al. Elevated cortisol levels and cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia as revealed by the dexamethasone suppression test. 13th International Congress on Schizophrenia Research, 2011.4.4, The BROADMOOR - Colorado Springs, Colorado, USA.

2. Hori H et al. Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders. The 3rd Biennial Schizophrenia International Research Conference, 2012.4.17, Firenze Fiera, Florence, Italy.

3. Hori H et al. Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders. The 67th Annual Scientific Meeting of the Society of Biological Psychiatry, 2012.5.4, Sheraton Philadelphia Downtown Hotel, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

4. Hori H et al. Personality dimensions in major depressive disorder predict cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test. The 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2012.6.6, Stockholmsmässan, Stockholm, Sweden.

5. Hori H et al. The bipolar risk allele at CACNA1C impacts on neurocognition in patients with schizophrenia. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum, 2012.9.7, Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan.

6. Hori H. A multifaceted approach to understanding the pathophysiology of schizophrenia from the perspective of schizotypal personality. The 2012 Annual Meeting of Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (招待講演), 2012.9.22, Sheraton Grande Taipei Hotel, Taipei, Taiwan.

7. 堀弘明, 他. 視床下部-下垂体-副腎系とうつ病スペクトラム. 第30回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 2011.7.15, 京都ガーデンパレス, 京都.

8. 堀弘明, 他. 薬物負荷試験を用いた統合失調症と統合失調症型パーソナリティにおける視床下部-下垂体-副腎系機能の検討. 第6回日本統合失調症学会, 2011.7.19, 札幌コンベンションセンター, 札幌.

9. 堀弘明, 他. 統合失調症と統合失調型パーソナリティの連続性の検証. 第31回日本精神科診断学会, 2011.11.19, 信州大学医学部附属病院外来棟, 松本.

10. 堀弘明, 他. 統合失調症の遺伝負因と統合失調型パーソナリティは、双極 II 型障害・大うつ病性障害患者の認知機能に影響を与える. 第7回日本統合失調症学会、2012.3.16、愛知県産業労働センター、名古屋.

11. 堀弘明, 他. 大うつ病性障害におけるパーソナリティはコルチゾール反応性を予測する: デキサメタゾン/CRH テストによる検討. 第34回日本生物学的精神医学会、2012.9.29、神戸国際会議場、神戸.

〔図書〕(計4件)

1. 堀弘明、功刀浩. 「視床下部-下垂体-副腎系とうつ病スペクトラム」. 気分障害の薬理・生化学. 編集: 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 医薬ジャーナル社、2012、pp. 174-191.
2. 堀弘明、功刀浩. 「ミルタザピンのバイオマーカーに対する影響」. ミルタザピンのすべて. 編集: 小山 司, 樋口 輝彦. 先端医学社、2012、pp. 176-183.
3. 堀弘明、功刀浩. 「視床下部-下垂体-副腎系機能検査法と精神疾患」. 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法. 編集: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩. 新興医学出版社、2012、pp. 91-100.
4. ピーター・タイラー、デレック・スタインバーグ (著), 堀弘明 (翻訳). モデルで考える精神疾患. 星和書店、2012、392頁.

〔その他〕

ホームページ等

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 web ページ:  
<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r3/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀 弘明 (HORI HIROAKI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・流動研究員  
研究者番号: 10554397