

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591722

研究課題名(和文) 気分障害患者における認知機能障害の生物学的基盤に関する研究

研究課題名(英文) A biological basis of neurocognitive impairment in mood disorder patients

研究代表者

三浦 智史 (Miura, Tomofumi)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90404053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、双極性障害患者の認知機能を、標準的な認知機能検査法であるMCCB日本語版を用いて測定し、その特徴を明確にするとともに、MCCB日本語版の有用性を明らかとした。また、末梢血単核球由来DNAの全ゲノムにわたるメチル化パターンを解析し、双極性障害の疾患マーカー候補となる50部位を同定するとともに、各認知機能検査結果とメチル化パターンが相関する部位を同定した。本研究は、日本人双極性障害患者の認知機能障害の特徴を初めて標準的な検査法で明らかとしたものであり、今後の研究の基礎となる重要な情報を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we measured neurocognitive function in bipolar disorder patients and in healthy controls with the standard neurocognitive battery, named Japanese version of MCCB (MCCB-J), and we elucidated the characteristics of cognitive deficits in bipolar patients. We also found that the MCCB-J as well as other language version of MCCB could be useful to evaluate neurocognitive deficits in bipolar disorder. Next, we analyzed whole genomic methylation pattern of DNA derived from peripheral mono-nuclear cell and identified 50 candidate sites for methylation biomarker of bipolar disorder and several differentially methylated sites that related to specific neurocognitive function. This is the first study that evaluate characteristics of neurocognitive function in Japanese bipolar patients with a standard cognitive battery. This study can provide useful basic information about neurocognitive deficits in Japanese bipolar patients.

研究分野：精神医学

キーワード：気分障害 双極性障害 認知機能 MCCB-J エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症患者における認知機能障害は、臨床的には機能的予後と密接に関連する中核症状として、また研究的な側面では、中間表現型として、その重要性が認識され、広く研究されてきた。双極性障害は、総合失調症との遺伝的な類似性が指摘されており、同様の認知機能障害が、より程度を軽くして存在していることが明らかとなってきた。

(2) これまでに様々な認知機能検査が開発され、精神疾患に伴う認知機能障害の研究に使用されてきた。統合失調症に関しては、標準的な認知機能検査バッテリーの確立が要請されるようになり、MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)が開発され、統合失調症で障害される7つの認知領域、すなわち、処理速度、注意・覚醒、ワーキングメモリー、言語学習、視覚学習、推論と問題解決、社会・感情認知を評価する10の下位試験がまとめられた。

(3) 双極性障害に関しても近年標準的な認知機能検査バッテリーの確立が模索されており、国際双極性障害学会 (ISBD: International Society of Bipolar Disorder) において、ISBD-BANC として、MCCB に加えて、カリフォルニア言語学習検査、ストループテスト、トレイルメイキングテスト-パートB、ウィスコンシンカードソーティングテストが提案されている。

2. 研究の目的

(1) ISBD-BANC、特に MCCB 日本語版を用いて、健常日本人成人と双極性障害寛解期、うつ病寛解期の患者の、認知機能障害の特徴について明らかにする。

(2) 健常日本人成人と双極性障害寛解期患者の末梢血単核球 DNA におけるメチル化マーカーを検索する

3. 研究の方法

(1) 健常日本人コントロール、双極性障害寛解期の患者、大うつ病性障害寛解期の患者をリクルートし、以下の認知機能検査を行った。MCCB 日本語版、ウィスコンシンカードソーティングテスト、ストループテスト、トレイルメイキングテスト-パートB、JART-25、WAIS-III short form(2項目法)

(2) また、各被験者のうち遺伝子解析に同意が得られた者の末梢血を採血し、単核球を分離後、DNA の抽出をおこなった。これらの DNA をメチレーションマイクロアレイを用いて全ゲノムにわたるメチル化パターンの解析を行った

4. 研究成果

(1) 気分障害患者における認知機能障害の

特徴について

今回の研究では、健康成人 22 名、双極性障害患者 (寛解期) 24 名、大うつ病性障害 (寛解期) 11 名について、ISBD-BANC による認知機能検査を行った。すべての認知機能検査結果を用いて判別分析を行ったところ、図 1 の結果が得られた ($Wilks' \lambda = 0.086$)。健常群、双極性障害群、大うつ病性障害群をこれらの認知機能検査のみで判別することはできなかったが、これは各群に含まれる症例数が少なかったことが原因であると考えられた。

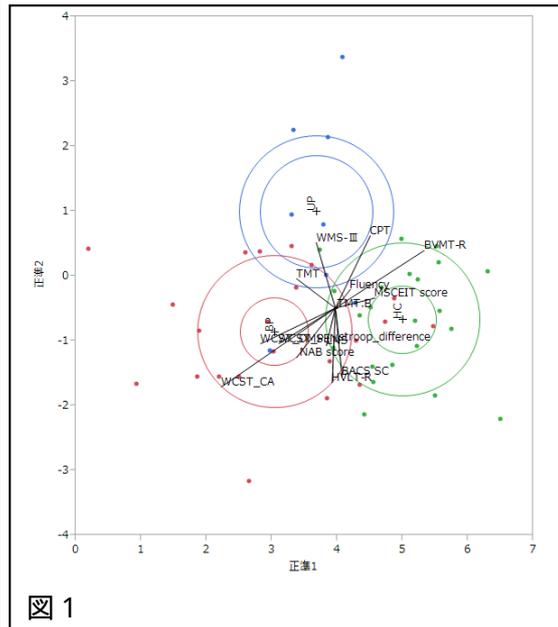


図 1

(2) MCCB 日本語版で評価できる双極性障害患者の認知機能障害の特徴について

次に、特に MCCB 日本語版に注目して、双極性障害患者における認知機能障害の特徴を検討した。解析には、我々の過去の研究にて取得していた日本人健康成人の MCCB 日本語版のデータを二次利用し、合わせて解析を行った。結果、健康成人群は 55 名 (男性 29 名、女性 26 名)、双極性障害群は 24 名 (男性 15 名、女性 9 名) であった。背景情報としては、年齢で統計学的な有意差を認めた (健常群 36.2 ± 10.2 歳、双極性障害群 43.2 ± 8.7 歳、 $p=0.004$) もの、JART-25 による IQ および教育年数には差を認めなかった。

下位検査項目別の解析

MCCB 日本語版に含まれる 10 種類の下位検査項目を用いて判別分析を行ったところ、図 2 の様に、健常群と双極性障害群を判別することが可能であった ($Wilks' \lambda = 0.0003$)。

また、 p 値 0.2 を基準として変数選択を行ったところ、トレイルメイキングテスト、語音整列、簡易視空間記憶テスト改訂版、メイヤー・サロベイ・カルソー感情知能テストが選択された。

下位検査項目の各群の得点を年齢調整後の z スコアで示す (図 3)。

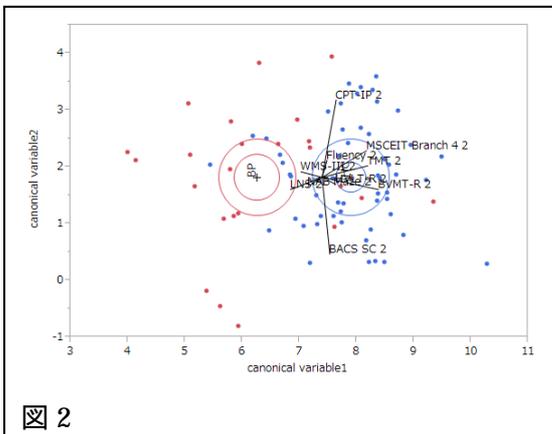


図 2



図 3

認知ドメイン別の解析

次に、7つの認知ドメインを用いて判別分析を行ったところ、同様に健常群と双極性障害群を判別することが可能であった(図 4)。そして、p 値 0.2 を基準とした変数選択では、処理速度、ワーキングメモリー、視覚学習、社会認知が選択された。実際の各認知ドメインの得点を年齢調整後の z スコアとして図 5 に示す。

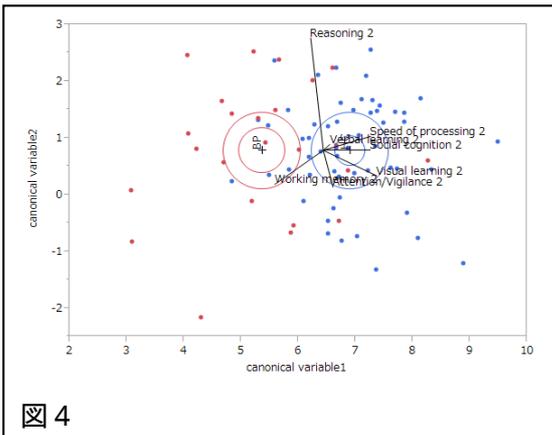


図 4

MCCB 日本語版の総得点で双極性障害患者は健常群と比較して、標準偏差に相当する得点差が認められた。また、認知ドメインでは、処理速度と社会認知機能において、同様に標準偏差に相当する得点差を認めた。

これらの結果は、MCCB を用いた双極性障害の認知機能障害に関する海外での先行研究と矛盾しないものであった。しかし、今回

の研究では、気分症状が認められない寛解期の患者を対象としたため、認知機能障害がより軽度であったこと、および症例数が少ないことによる統計学的な検出力が低いことなどの限界があると考えられた。

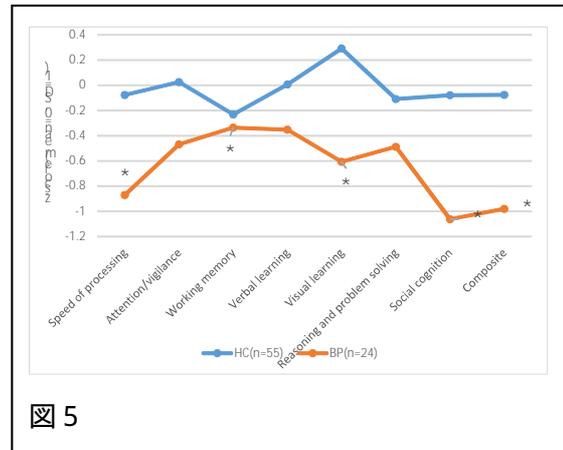


図 5

今回の研究により MCCB 日本語版を用いることで、双極性障害患者に特徴的な認知機能障害を検出可能となったことが明らかとなった。今後、認知機能障害を中間表現型とした生物学的な研究や、臨床的には認知機能を直接的とした治療介入臨床試験などにおいて、MCCB 日本語版が活用されることが期待される。

(3) 健常成人と双極性障害患者の末梢血単核球由来 DNA メチル化パターンの違いについて さらに、健常群および双極性障害群それぞれ 12 名より、末梢血単核球由来の DNA を抽出して、イルミナ社の Human Methylation 450k メチレーションマイクロアレイを用いて解析を行い、双極性障害のメチル化マーカー候補を検索した。

イルミナ社のマイクロアレイでは、全部で 485,512 個の CpG サイトについて、その信号の強度よりメチル化されている割合を検出可能である。今回の解析では、信頼できる信号を得ることができた 484,077 個の CpG サイトについて、解析を行った。各 CpG サイトのメチル化の割合を M 値として算出し、性別を共変量として、健常群と双極性障害群との比較結果の p 値をマンハッタンプロットとしてあらわしたのが、図 6 である。

さらに、50 個のサイトで、FDR 法を用いて多重比較の補正後にも、統計学的に有意な差を認めていた。それらのサイトは、遺伝子のイントロン内が 14 サイト、エクソン内が 9 サイト、プロモーター領域が 4 サイト、遺伝子の下流および上流が、それぞれ 8 および 4 サイトであった。

次にこれら 50 サイトを用いて、クラスター分析を行ったところ、健常群と患者群に分かれることが明らかとなった。全体的に双極性障害群で、低メチル化サイトが多い傾向が認められた(図 7)。

これまでに双極性障害の末梢血単核球由

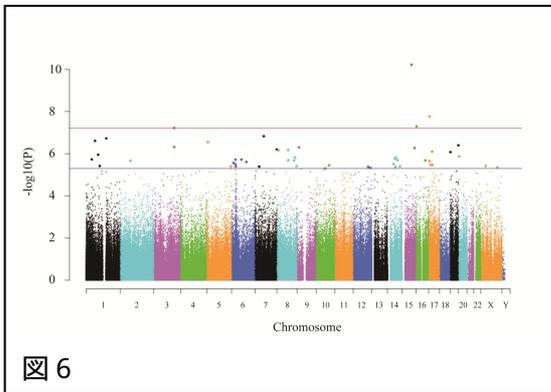


図 6

来 DNA メチル化マーカーに関する研究で、論文として報告されたものはなく、本研究で同定した CpG サイトは、双極性障害疾患マーカーの有力な候補と考えられた。

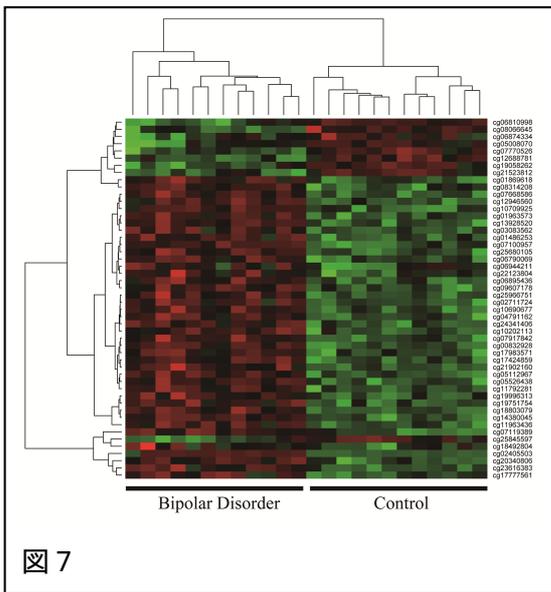


図 7

次に、各認知機能検査結果と相関するメチル化サイトを検討した。その結果、トレイルメイキングテストとメチル化の程度が相関する 36 部位、メイヤー・サロベイ・カルソー感情知能テストと相関する 12 部位を同定した。

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 1 件)

Tomofumi Miura, Hisashi Noma, Toshi A Furukawa, Hiroshi Mitsuyasu, Shiro Tanaka, Sarah Stockton, Georgia Salanti, Keisuke Motomura, Satomi Shimano-Katsuki, Stefan Leucht, Andrea Cipriani, John R Geddes, Shigenobu Kanba. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. 査読有 The Lancet Psychiatry 1(5):351-359, 2014.

[学会発表](計 3 件)

Satomi Shimano, Tomofumi Miura, Toshiaki Onitsuka, Yasuhiro Kaneda, Ichiro Sora, Shigenobu Kanba. Neurocognitive impairments in euthymic patients with bipolar disorder. 16th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorder. Seoul, Korea. 2014/03/18

Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Cipriani A, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Geddes JR, Kanba S. Pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a network meta-analysis. 5th World Congress of Asian Psychiatry, Fukuoka, Japan 2015.3.4

Ishisaka N, Miura T, Motomura K, Kaneda Y, Sora I, Kanba S. Neurocognitive impairments in bipolar disorder patients. 12th World Congress of Biological Psychiatry, Athens, Greece 2015.6.17

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 智史 (MIURA, Tomofumi)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：90404053

(2) 研究分担者

本村 啓介 (MOTOMURA, Keisuke)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：60432944

(3) 連携研究者

神庭 重信 (KANBA, Shigenobu)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：50195187

鬼塚 俊明 (ONITSUKA, Toshiaki)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：00398059