

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860914

研究課題名(和文)統合失調症・気分障害における「寛解」と「回復」の脳機能基盤に関する縦断的研究

研究課題名(英文) Longitudinal Study for Brain Functions of Remission and Recovery in Mood disorders and Schizophrenia

研究代表者

滝沢 龍 (Takizawa, Ryu)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30420243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：精神症状のみの軽減を目指した「寛解」だけでなく、社会的機能や幸福感の改善も含めた「回復」の脳機能基盤の背景を明らかにすることを目的とした。うつ状態の診断の補助に資する指標として、NIRSによる脳機能計測法が2013年に保険適応となったが、いまだ状態把握や予後予測に資する客観的・生物学的な指標は確立されていないため、縦断的研究により個人内の継時的変動を明らかにすることを目指した。脳部位によって、特性依存のと状態依存のNIRS信号がそれぞれ存在する可能性を示した。臨床応用には、さらなる検討が必要であるが、NIRSにより計測された局所脳機能が状態依存性に変動し、予後を予測する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The main purpose of this research is to elucidate the underlying brain functions not only for '(symptomatic) Remission' but also for 'Recovery' which includes social functioning, subjective well-being and quality of life (QOL). We showed the potential applicability of near-infrared spectroscopy (NIRS) for differential diagnosis of the patients with depressive symptoms. However, the applicability of NIRS to the assessment of symptom and prognostic prediction remains to be elucidated. Prospectively we have measured the baseline, 1.5-year and 3-year follow-ups in healthy controls and patients. Our results showed that there is a possibility that prefrontal and temporal NIRS signals have state-dependent and trait-dependent characteristics (for symptoms, functioning and QOL) on the basis of differential brain regions. The current research has shown the potential applicability to the assessment of symptom and the establishment of prognostic prediction.

研究分野：精神医学・臨床心理学・健康科学

キーワード：統合失調症 気分障害 寛解 回復 脳機能 縦断的研究 双生児法 ストレス

1. 研究開始当初の背景

精神神経疾患において症状が継続的に軽減した場合、症状消失後も再発予防のため内服や経過観察を継続することがあるため、治療とは言わず、寛解と呼ぶことが多い。1990年代以降、概念のコンセンサスが次第に整えられていき、国際的な定義が提唱された。しかし症候的な転帰による「寛解(remission)」の定義は、機能的(生活の質 Quality of Life など)・認知的転帰について含まれていないとの批判もある。寛解を社会的機能(例えば、家事・学業・就業)や本人の幸福感の改善も含めた、より包括的な「社会的寛解」を目指したものに捉え直すべきであると主張する研究者も多い。そのため、特に一部の統合失調症研究では、機能的・認知的転帰を含めた「回復(recovery)」という概念を用いることがある。

2. 研究の目的

この「社会的寛解」や「回復」の概念と密接な関連のある臨床指標として、生活機能評価である(Global assessment of functioning: GAF)の指標(滝沢, 2014)や主観的 QOL 尺度がある。これまでに NIRS 信号による脳機能指標は、統合失調症・気分障害(大うつ病性障害・双極性障害)の生活機能評価(GAF)の指標と有意に関連することを示してきた(Takizawa et al, Schizophr Res, 2008; Kinou et al, Schizophr Res, 2013)。他施設からは、統合失調症の主観的 QOL 尺度との関連も報告されている(Pu et al, Schizophr Res, 2013)。これらは前頭前野 NIRS 信号によって客観的な指標として「回復」の概念を捉えられる可能性を示唆している。また、うつ病の症状(HAM-D)との関連を示した報告(Noda et al, J Psychiatry Res, 2012)もあり、「寛解」の概念も捉えられる可能性も示唆している。

ただし、これらは横断的なデータを基にした結果であり、NIRS 以外の神経画像研究(MRI や PET など)を含めても、治療経過に伴う症状や機能・QOL の変化を神経画像検査により客観的に捉える縦断的な検討は不十分である。

本研究では、統合失調症と気分障害の「寛解」と「回復」の脳機能基盤を明らかにするために、自然な姿勢・環境で施行可能で、非侵襲的で簡便な近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)による脳機能計測法に用いて1.5年後と3年後のフォローアップ縦断計測を行い、将来の臨床への応用可能な生物学的指標の確立を目指す。

3. 研究の方法

対象は ICD-10 において F2(統合失調症・統合失調症型障害および妄想性障害)に分類

される疾病及び F3(気分(感情)障害)に分類される疾病のいずれかの疾病の患者であることが強く疑われる患者とする。Baseline 計測として NIRS による脳機能計測、構造化面接診断、精神症状の臨床評価(自己評価・他者評価)を行う。Baseline 時から1.5年後と3年後に、同様の Follow-up 測定を再度行う。特に、(1)各疾患の各計測時点の「寛解」と「回復」の臨床指標と NIRS 信号指標との関連を検討、(2)Baseline 時を統計的統制した上で、Follow-up 時の「寛解」と「回復」の臨床指標変化と生理的指標の変化との関連を検討する。

この NIRS を用いた脳機能計測によって治療過程の中で、1)各疾患の「寛解」や「回復」を客観的に評価することができる可能性の確認と、2)疾患毎の「寛解」や「回復」に伴う脳機能指標の変化、そしてその差異について客観的に捉えることができる可能性について検討する。こうした検討により、客観的な症状・機能評価や予後予測などに役立つ、将来の臨床への応用可能な生物学的指標の確立を目指す。

4. 研究成果

2013年4月より本邦では、うつ状態の診断の補助に資する指標として、NIRS による脳機能計測法が保険適応となったが、いまだ状態把握や予後予測に資する客観的・生物学的な指標は確立されていない。このためには、横断的検討に加え、縦断的検討による同一個人内の変動について検討する必要があった(滝沢・福田, 精神科, 2014)。

本研究では Baseline 計測から1.5年後と3年後に、Follow-up 計測を順調に進めてきた。診断・症状評価の変化と、脳機能計測の変化との関連を見出し、縦断的研究法により、時間的因果関係を明らかにする統計手法を用いてきた(里村ら, 精神科, 2014)。

横断的な計測では、健常者における Preliminary な検討において、前頭前野の NIRS 信号と主観的 QOL 尺度とも相関を確認した(Satomura, et al, Soc Neurosci, 2014)。また健常者におけるストレス(Kawasaki et al, Soc Neurosci, 2015)や不安(Takizawa et al, Cerebral Cortex, 2014)との関連も示した。統合失調症の思考障害の症状(Marumo et al, NeuroImage, 2014)や年齢(Chou et al, Schizophr Bull, 2015)と関連を示した。覚醒剤精神病と統合失調症では NIRS 信号の変異にそれぞれ異なる特徴があった(Okada et al, Addict Biol, 2016)。

次に、うつ病患者群における縦断的な計測データを解析すると、右下前頭回、両側眼窩前頭皮質、右上側側頭回領域の賦活反応性は、横断面、または同一個人内の継時的な変動において、うつ症状の重症度との関連を認めた。一方で、中前頭回領域の賦活反応性の継時的な変動は小さく、状態像の変動による影響を

認めなかった。また、左上・中側頭回領域の初回測定 Baseline 時の賦活反応性が高いほど、1.5 年後のうつ症状が軽度であるという関連を認めた。これらは脳部位によって、特性依存的な信号と状態依存的な信号が存在する可能性を示していた (Satomura et al, in preparation)。

さらに、統合失調症群における縦断的な計測データを解析すると、初発統合失調症では、計測 6 ヶ月目の左中前頭回の NIRS 信号が、12 か月後の生活機能評価(GAF)と正の相関を認め、さらに 12 か月目の両側前頭回の NIRS 信号は、12 か月後の生活機能評価と正の相関を示した(Koike et al, Schizophr Res, 2016)。

臨床応用に向けて、さらなる検討が必要であるが、本研究の成果により、NIRS により計測された局所脳機能が状態依存性に変動し、予後を予測していることを示唆した。統合失調症・気分障害・発達障害などに置いて、客観的な症状・機能評価や予後予測などに役立つ可能性が示唆された(里村ら, 精神科, 2014、Ishii-Takahashi et al, Neuropsychopharmacol, 2015; Koike et al, Schizophr Res, 2016; Iwashiro et al, Schizophr Res, 2016; Satomura et al, in preparation)。

5 . 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 22 件)

1. Iwashiro N, (7 persons), Takizawa R, et al. Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: a multi-modal neuroimaging study. Schizophr Res. 2016 Apr;172(1-3):9-15.

2 . Koike S, (10 persons), Takizawa R, Kiyoto Kasai. Association between rostral prefrontal cortical activity and functional outcome in first-episode psychosis: a longitudinal functional near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res. 2016 Feb;170(2-3):304-10.

3. Kinoshita A, Takizawa R, et al. Effect of metabotropic glutamate receptor-3 variants on prefrontal brain activity in schizophrenia: An imaging genetics study using multi-channel near-infrared spectroscopy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015 Oct 1;62:14-21.

4. Takizawa R, Danese A, Maughan B, Arseneault L. Bullying victimization in childhood predicts inflammation and obesity at mid-life: a five-decade birth cohort study. Psychol Med. 2015

Oct;45(13):2705-15.

5. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, et al. Neuroimaging-aided prediction of the effect of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder—a randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2015 Nov;40(12):2676-85.

6. Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R. A concurrent fNIRS-fMRI measurement for validation of a separation method between deep and shallow fNIRS signals with multi-distance optodes. Neurophotonics. 2015 Jan;2(1):015003.

7. Okada N, (7 persons), Takizawa R, et al. Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. Addict Biol. 2016 Mar;21(2):489-503.

8. Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, et al. Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and frontotemporal cortex activity among workers. Soc Neurosci. 2015;10(3):230-42.

9. Eguchi S, Koike S, Suga M, Takizawa R, Kasai K. Psychological Symptom and Social Functioning Subscales of the Modified Global Assessment of Functioning Scale: Reliability and Validity of the Japanese Version. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Feb;69(2):126-7.

10. Chou P-H, (4 persons), Takizawa R, Kasai K. Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia: a Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. Schizophr Bull. 2015 Jan;41(1):268-79.

11. Takizawa R, Maughan B, Arseneault L. Adult health outcomes of childhood bullying victimization: Evidence from a 5-decade longitudinal British cohort. Am J Psychiatry 2014;171:777-784.

12. Satomura Y, Takizawa R, et al. Potential biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. Soc Neurosci. 2014 Feb;9(1):63-73.

13. Chou P-H, (5 persons), Takizawa R,

Kiyoto Kasai. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014 Mar 3;49:63-9.

14. Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The disparate roles of prefrontal sub-regions under maintained psychological stress. *Cereb. Cortex* (2014) 24 (7): 1858-1866.

15. Nishimura Y, Takizawa R, et al. Decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task associated with EGR3 gene polymorphism in both patients with schizophrenia and healthy individuals. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:527-34.

16. Takizawa R*, Fukuda M*, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:498-507.

17. Marumo K*, Takizawa R*, et al. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:518-26.

18. Sakakibara E*, Takizawa R*, et al. Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:508-17.

19. 滝沢龍 . Health Research のための研究デザインを学ぶ —英国精神医学研究所・Caspi, Moffitt & Arseneault 研究室にて - 臨床精神医学 44(1) : 131 - 134, 2015.

20. 木下晃秀、滝沢龍、笠井清登 . 統合失調症に対するニューロフィードバックの現状と展望 . 分子精神医学 14(3): 171-179, 2014.

21. 滝沢龍、福田正人 . うつ症状の鑑別診断補助としての光トポグラフィ検査の有用性 . 精神科. 2014; 25(3), 250-256.

22. 里村嘉弘、榊原英輔、滝沢龍ら . NIRSにより測定される脳血流変化は何を反映しているのか -trait, state の観点から-. 精神科. 2014;25(3), 290-293.

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Satomura Y, Takizawa R, et al. Correlation of fronto-temporal cortical activity with severity and future prognosis in Major Depressive Disorder: A longitudinal functional near-infrared spectroscopy study. The World Psychiatric Association International Congress 2015. 2015年11月20日, Taipei, Taiwan.

2. Sakakibara E, (3 persons), Takizawa R, et al. Detection of Resting State Functional Connectivity Between Homologous Brain Regions: A Study with Multi-Distance Probe and Whole-Head Near-Infrared Spectroscopy. The World Psychiatric Association International Congress 2015. 2015年11月20日, Taipei, Taiwan.

3. Arseneault L, Takizawa R, Maughan B. Childhood bullying victimization predicts adult risk factors for age-related disease in a 5-decade longitudinal British cohort., SRCD Binnial Meeting Philadelphia, Pennsylvania, USA, March 19th-21st, 2015. (Paper Symposium: Effects of Adverse Childhood Experiences on Adult Cognition, Health Biomarkers and Health Risk Behaviors)

4. Takizawa R, Maughan B, Arseneault L. Adult Health Outcomes of Childhood Bullying Victimization. The All Party Parliamentary Group (APPG) on Bullying AGM and meeting. The Wilson Room, The Portcullis house, The Parliament. Westminster London, 8th, Jul 2014.

5. Maughan B, Takizawa R, Arseneault L. The adult consequences of being bullied in childhood: Results from a 50-year prospective epidemiological study. Life History Research Society Meeting, Pittsburgh, USA, May 7th-10th, 2014. (symposium)

6. Arseneault L, Takizawa R, Maughan B. Childhood bullying victimization predicts adult risk factors for age-related disease in a 5-decade longitudinal British cohort. Life History Research Society Meeting, Pittsburgh, USA, May 7th-10th, 2014. (symposium)

7. 滝沢龍. うつ症状の鑑別診断補助 - 精神疾患のバイオマーカーを求めて . 日本医師会・うつ診療充実強化研修会 . 2015年9月30日 . 東京 . (招待講演)

8. 滝沢龍. 精神疾患への Bio-marker としての応用. 第 18 回日本光脳機能イメージング学会学術集会 .2015 年 7 月 25 日 .東京 . (招待講演)

9. 榊原英輔, (3 名), 滝沢龍ら . Multi-distant プローブを用いた近赤外線集束ペクトロスコーピーによる左右大脳半球相同領域の安静時機能的結合の計測可能性の検討 . 第 37 回日本生物学的精神医学会, ・第 45 回日本神経精神薬理学会 . 2015 . 9.24-26, 東京 (ポスター)

10. 濱本優, 滝沢龍ら . 光トポグラフィー検査がその後の診断・治療の変更を示唆していた大うつ病性障害の一症例. 東京精神医学会, 2015.7.4, 東京 (口演)

11. 江口聡, 管心, 山崎修道, 滝沢龍ら . 外来統合失調症患者に対するメタ認知訓練法 . 統合失調症学会, 2015. 3. 27-28, 東京

〔図書〕(計 12 件)

1. 滝沢龍 . うつ病 . 下山晴彦, 中嶋義文, 鈴木伸一, 花村温子, 滝沢龍(編) 『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法(仮)』医学書院 (in press)

2. 滝沢龍 . 抗うつ薬 . 下山晴彦, 中嶋義文, 鈴木伸一, 花村温子, 滝沢龍(編) 『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法(仮)』医学書院 (in press)

3. 滝沢龍 . 抗不安薬・睡眠薬 . 下山晴彦, 中嶋義文, 鈴木伸一, 花村温子, 滝沢龍(編) 『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法(仮)』医学書院 (in press)

4. 滝沢龍 . 抗精神病薬 . 下山晴彦, 中嶋義文, 鈴木伸一, 花村温子, 滝沢龍(編) 『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法(仮)』医学書院 (in press)

5. 滝沢龍 . その他の向精神薬 . 気分安定薬・抗認知症薬・精神刺激薬 . 下山晴彦, 中嶋義文, 鈴木伸一, 花村温子, 滝沢龍(編) 『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法(仮)』医学書院 (in press)

6. 滝沢龍 (監訳) 『精神疾患を理解する - DSM-5 ガイドブック Understanding Mental Disorders Your Guide to DSM-5 (仮)』医学書院 (in press)

7. 滝沢龍 . 英国の双生児出生コホート研究 — 「生涯発達の時間軸」と「遺伝・環境の相互作用」 In: 長谷川寿一 (監) 思春期学 - ヒトが人間に変わるとき . 東京 : 東京大学出版会 . pp.96-100, 2015.

8 . 滝沢龍 . 生活機能評価 (Global assessment of functioning : GAF) . In: 山内俊雄・鹿島晴雄 (編) 臨床評価で読み解くところ . 東京 : 中山書店 . pp.217-219, 2015.

9 . 里村嘉弘, 滝沢龍 . 第 5 章 脳機能画像 (NIRS)4) 個別症例における有用性と限界 . In: 福田正人(編) 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ . 東京 : 中山書店 . p96-104, 2014 .

10 . 滝沢龍 . DSM-5 . In: 下山晴彦 (編) 誠信 心理学辞典 . 東京 : 誠信書房 . pp.404-407, 2014.

11 . 滝沢龍 . 薬物療法 . In: 下山晴彦 (編) 誠信 心理学辞典 . 東京 : 誠信書房 . pp.392-394, 2014.

12 . 滝沢龍 . 精神医学 . In: 下山晴彦 (編) 誠信 心理学辞典 . 東京 : 誠信書房 . Pp.401-403, 2014.

〔産業財産権〕
特記なし

〔その他〕
特記なし

6 . 研究組織
(1) 研究代表者
滝沢 龍 (TAKIZAWA, RYU)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 30420243