

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860924

研究課題名(和文)統合失調症の社会機能障害の全ゲノム関連解析

研究課題名(英文)Impaired social functioning in patients with schizophrenia and GWAS

研究代表者

藤野 陽生(Fujino, Haruo)

大阪大学・人間科学研究科・助教

研究者番号：20707343

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)：統合失調症患者の社会生活機能を左右する要因として認知機能と精神症状が大きな要因とされているが、それに加えて、社会的スキルの能力も患者の社会生活機能に影響する重大な要因である。そのような関係を明らかにするために、健常者と統合失調症患者を対象としてこれらの要因の関連を検討した。その結果、社会的スキルや社会機能は認知機能や精神症状と関連し、さらにQoLにも影響していることを示唆した。さらに、社会機能と脳の視床の体積と関連を見出し、脳構造基盤との関連を考察した。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairment and psychiatric symptoms are known as major factor that affect patient's social functioning. Additionally, social skills is a critically involved with social functioning. We investigated relationships between these variables in patients with schizophrenia and healthy individuals. The results implied cognitive function affect social skills and social functioning, which lead to a poor quality of life in patients. We also examined the relationship between brain volume and social function in patients with schizophrenia and healthy individuals. The findings suggested that brain volume may play a critical role on social function in schizophrenia.

研究分野：精神医学 臨床心理学

キーワード：統合失調症 社会機能 認知機能

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、治療によって精神症状の改善が見られたとしても、対人関係、日常生活機能、就労などをはじめとした機能的転帰としての社会機能の改善は難しいことが知られている。このような社会機能と記憶、注意、遂行機能などの認知機能、社会認知といった脳の高次機能との関連が注目され、近年研究が多く行われている。

特に、精神症状よりも認知機能と社会的機能との関連が強いという見解が Green et al. (Schizophr Bull. 2000) により指摘されて以降、統合失調症患者では、認知機能の改善が社会適応の改善につながる要因として非常に重要な位置を占めている。

本研究では、社会機能検査として金銭の計算や請求書の読み取りといった金銭出納技能や、電話を使って診察予約の変更をするなどのロールプレイを取り入れてコミュニケーションの機能を評価する Brief UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) および、多様な生活領域の機能、生活の自立(能力・実行)、社会参加や対人関係などの領域からなる自己報告式の Social Functioning Scale/ Social Adjustment Scale (SFS/SAS) を用いている。

現在、ヒトの脳機能の分子メカニズムを直接検討することは困難なため、実験動物や細胞レベルの検討が行われ、その成果が蓄積されている。一方、ヒトの脳機能の表現型には環境因子だけではなく、遺伝因子も重要な役割を果たすことが知られている。高次脳機能の代表的なものである知的機能 (IQ) は遺伝率 50 - 70% といわれており、環境因子である教育などももちろんであるが、遺伝因子の強い関与が知られており、遺伝様式は多因子遺伝と考えられている。ヒトの脳における表現型としては、認知機能、脳 MRI 画像、性格傾向、神経生理機能などがある。

上述したように、認知機能障害は患者の適応に大きな影響を持っているが、認知機能障害だけでは、患者の社会機能障害のすべてを説明できるわけではない。臨床場面では、同程度の認知機能を持っていても、社会生活や社会適応が比較的保たれている患者もいれば、社会適応の悪い患者も存在する。また、逆に認知機能障害が比較的軽度であったとしても、社会機能が悪い場合もあり、患者の持つ能力と実生活におけるパフォーマンスでは差がみられることもある。そのような個人差を説明する要因は環境因や周囲のサポート資源等、多様なものが想定されているが、未だに明らかとなっていない問題である。

2. 研究の目的

統合失調症患者は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲低下や情緒的引きこもりなどの陰性症状、認知機能の障害を持ち、それらの複合によって社会生活機能の低下をきたすことになる。統合失調症は遺伝率 80% と言われる多因子遺伝疾患である。近年、何万ものケースコントロールサンプルを用いた全ゲノム関連解析 (GWAS) が行われ、統合失調症に関わるいくつかの遺伝子が同定されてきている。認知機能との関連は報告がいくつかなされているが、それらと社会機能の関連は明らかとなっていない。

研究では、日本人における統合失調症の社会機能とその遺伝的基盤および認知機能、社会的認知、脳構造との関連の検討を行うことを目的とした。

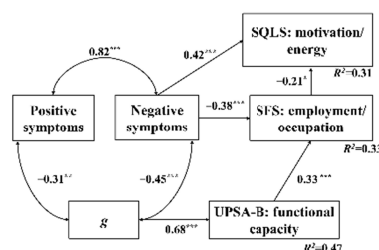
3. 研究の方法

言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、ワーキングメモリー、知的機能などの認知機能、QoL、および三次元脳構造画像や拡散テンソル画像などの脳 MRI 画像、などのデータと社会機能との関連を包括的に検討した。

4. 研究成果

統合失調症患者の社会生活機能を左右する要因として認知機能と精神症状が大きな要因とされているが、それに加えて、社会的スキルの能力も患者の社会生活機能に影響する重大な要因である。そのような関係を明らかにするために、健常者 106 例、統合失調症患者 93 例を対象としてこれらの要因の関連を検討した。その結果、社会的スキルや社会機能は認知機能や精神症状と関連することを明らかにした。さらに、認知機能のレベルが就労に与える影響を、社会的スキルが媒介しているというモデルは、得られたデータにもよく適合していた。以上の結果から、統合失調症患者においては、社会生活機能の一部は社会的スキルを介した認知機能の程度によって影響されていることが示唆された。

さらに、統合失調症患者と健常者の脳構造画像により、脳体積と社会機能との関連を検討した。その結果、特定の脳部位と認知機能、社会機能検査との関連を認めた。統合失調症患者における、社会機能障害には、脳体積の減少と関連がある可能性を示唆した。



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6件)

Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. (2016) Predicting employment status and subjective quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 3(1), 20-25. doi: 10.1016/j.scog.2015.10.005.

Matsuura Y, Fujino H, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Takeda M, Imura O. (2015) Standing postural instability in patients with schizophrenia: Relationships with psychiatric symptoms, anxiety, and the use of neuroleptic medications. *Gait & Posture*, 41(3), 847-851. doi:10.1016/j.gaitpost.2015.03.006

Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. (2015) Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: Genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophrenia Bulletin*. 41(4), 909-918. doi: 10.1093/schbul/sbu171

藤野陽生, 安田由華, 山森英長, 藤本美智子, 大井一高, 福永雅喜, 武田雅俊, 橋本亮太. (2015) 統合失調症の認知機能障害の神経科学基盤. *臨床精神薬理*, 18(12), 1519-1526.

Fujino H, Sumiyoshi C., Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. (2014). Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7):534-541. doi: 10.1111/pcn.12165

Fujino H, Imura O. (2015) Postural sway and clinical characteristics in patients with psychotic disorders: A review. *Psychiatric Quarterly*, 86(4), 603-614. doi: 10.1007/s11126-015-9355-5

[学会発表](計10件)

Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwata N, Takeda M. (2015) Intermediate phenotype strategy for discovering

disease related gene network. The 12th World Congress of Biological Psychiatry, Athens, Greece.

Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. Predicting social functioning and subjective quality of life in patients with schizophrenia. WPA Regional Congress 2015, Osaka, Japan.

越山太輔, 福永雅喜, 岡田直大, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 山下典生, 藤野陽生, 渡邊嘉之, 住吉チカ, 住吉太幹, 笠井清登, 橋本亮太. (2016). 統合失調の皮質下体積と認知機能の相関解析. 第11回日本統合失調症学会, ベイシア文化ホール, 群馬.

越山太輔, 福永雅喜, 岡田直大, 山下典生, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 大井一高, 藤野陽生, 笠井清登, 橋本亮太. (2015). 統合失調の皮質下体積と認知機能の相関解析. 第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会 合同年会, タワーホール船堀, 東京.

住吉チカ, 藤野陽生, 住吉太幹, 橋本亮太 (2015) 統合失調症患者と健常者の意味記憶構造の比較: カテゴリ流暢性課題に基づく推定. 日本心理学会第79回大会, 名古屋国際会議場, 愛知.

Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. (2015). Social functioning predicts subjective quality of life in patients with schizophrenia. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場, 神戸.

Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Hashimoto R, Takeda M. Brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: Relation to functional outcome. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場, 神戸.

Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. (2015) Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場, 神戸.

Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M.

(2014) Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 53rd Annual Meeting, Phoenix, Arizona.

藤野陽生 (2014). 精神病性障害における臨床症状と身体動揺. 日本心理学会第 78 回大会, 同志社大学, 京都.

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

www.sp-web.sakura.ne.jp/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤野陽生 (FUJINO, Haruo)

大阪大学大学院人間科学研究科

助教

研究者番号：20707343

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし