

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 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：2014～2016

課題番号：26860941

研究課題名(和文)統合失調症におけるアセチルコリン、GABA/グルタミン酸機能と認知機能障害の関連

研究課題名(英文) Association of cognitive impairment with acetylcholine and GABA/glutamatergic function in schizophrenia

研究代表者

高橋 隼 (Takahashi, Shun)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10508021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、経頭蓋磁気刺激を用い、統合失調症のアセチルコリン機能、GABA/グルタミン酸機能と認知機能障害の関連を検討することである。2連発経頭蓋磁気刺激(ppTMS)を用いたGABA/グルタミン酸機能の評価では、統合失調症における皮質興奮性の増強と認知機能障害、皮質興奮性の増強と罹病期間の関連が明らかになった。アセチルコリン機能の評価については、経頭蓋磁気刺激と正中神経の電気刺激を組み合わせ、アセチルコリン機能を反映するとされるShort latency afferent inhibition(SAI)の簡便な測定法の開発に取り組み、健常者を対象にデータを収集した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was examining association of cognitive impairment with acetylcholine and GABA/glutamatergic function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation (TMS). In assessment of GABA/glutamatergic function using paired pulse TMS (ppTMS), cortical excitability was increased in schizophrenia and it related to cognitive impairment and duration of illness. In assessment of acetylcholine function, we developed effortless measuring system of short latency afferent inhibition (SAI) using TMS and median nerve electrical stimulation, and corrected normal control data in this research period.

研究分野：精神生理学

キーワード：統合失調症 認知機能障害 アセチルコリン機能 GABA/グルタミン酸機能 経頭蓋磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

認知機能障害は統合失調症の中核的な特徴であり、社会機能予後と強く関連し、進行性に増悪することが知られているが、効果的な治療法ははまだ確立されていない。そのため、統合失調症の発症早期段階における認知機能障害の病態生理とその進行性変化を明らかにし、社会機能予後の改善を目指した新たな治療戦略の開発につなげる必要がある。

統合失調症では前頭前野の GABA (γ -aminobutyric acid)/グルタミン酸神経伝達系の異常が報告されており、認知機能障害との関連が注目されている。さらに近年は GABA/グルタミン酸神経伝達を調整するアセチルコリン機能も着目されており、GABA/グルタミン酸神経伝達系とともにアセチルコリン神経伝達系も認知機能障害への治療標的となる分子機構として注目されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、経頭蓋磁気刺激を用い、統合失調症におけるアセチルコリン機能、GABA/グルタミン酸機能と認知機能障害の関連とその進行性の変化を検討することである。

3. 研究の方法

GABA/グルタミン酸機能は 2 連発経頭蓋磁気刺激 (ppTMS) を用いて皮質内抑制と皮質内促進を測定して評価した。皮質内抑制は GABA 性皮質抑制を反映し、皮質内促進は GABA/グルタミン酸系神経伝達により調整されるとされる。アセチルコリン機能は、経頭蓋磁気刺激と正中神経の電気刺激を組み合わせ測定する Short latency afferent inhibition (SAI) を用いて評価した。

4. 研究成果

ppTMS を用いた GABA/グルタミン酸機能の評価では、統合失調症群において健常群と比較して皮質内抑制の減弱と皮質内促進の増強が認められ、皮質内促進と罹病期間に有意な相関が認められた。さらに統合失調症群において皮質内促進と注意課題、運動課題の成績に相関が認められ、統合失調症の皮質興奮性の増強と認知機能障害の関連とその進行性の変化が示唆された (Takahashi 2015: 学会発表)。アセチルコリン機能の評価については、経頭蓋磁気刺激と正中神経の電気刺激を組み合わせ、アセチルコリン機能を反映するとされる SAI の簡便な測定法の開発に取り組み、健常者を対象にデータを収集し (森井, 高橋 2015: 学会発表) 認知症の鑑別補助に SAI を用いた症例を報告した (上西, 高橋 2015: 学会発表)。

ppTMS, SAI の測定では皮質興奮性の評価が運動野に限局されるという限界があるため、repetitive TMS (rTMS) の遠隔血流変

化を near-infrared spectroscopy (NIRS) で捉えることにより (rTMS/NIRS 同時測定)、神経ネットワークを介した皮質興奮性の評価に取り組んだ (高橋 2015)。さらに神経ネットワークの障害と認知機能障害の関連を検討し、拡散テンソル画像を用いて統合失調症において脳梁白質神経線維の微細構造異常が遂行機能障害と関連する結果を得た (大星, 高橋 2017: 研究会発表)。

また、皮質興奮性や認知機能障害に対する治療的介入の候補となる rTMS について、耳鳴患者において増強していた皮質興奮性が rTMS 治療によって減弱することを症例報告し (Takahashi 2015)、精神疾患 (うつ病) への rTMS 治療の臨床応用を目指した取り組みの一環で、学会委員会で実施したアンケート調査の結果を報告した (高橋 2017)。治療的観点からは、皮質興奮性の増強と関連する神経炎症や酸化ストレスへの神経保護作用を持つオメガ 3 脂肪酸にも着目しており、統合失調症において血中オメガ 3 脂肪酸の低下が認知機能障害と関連することを明らかにした (Satogami, Takahashi 2017)。

本研究は経頭蓋磁気刺激を用いた皮質興奮性の評価による統合失調症の認知機能障害の病態生理の探索に端を発したが、神経機能画像、神経構造画像を組み合わせ神経ネットワーク障害仮説を包括した取り組みに展開している。今後は rTMS やオメガ脂肪酸を用いた統合失調症における認知機能障害への治療的介入を見据えた研究へと発展させていきたい。

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 10 件)

1. Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Shinosaki K. Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition* 9:8-12, 2017. doi:10.1016/j.scog.2017.05.001 (査読有)
2. Sakamoto Y, Takahashi S, Yamamoto M, Minamimura R, Arida N, Ukai S, Shinosaki K: Efficacy of a Rework Program for Sick Leave due to Depressive Disorders. *Journal of Depression and Anxiety* 6:265, 2017. doi:10.4172/2167-1044.1000265. (査読有)
3. Satogami K, Takahashi S, Kose A, Shinosaki K: Schizophrenia-like symptoms in a patient with Leigh syndrome. *Asian Journal of Psychiatry* 25: 249-250, 2017. doi:

- 10.1016/j.ajp.2016.12.012. (査読有)
4. Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Elucidating the aberrant brain regions in bipolar disorder using T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images. *Psychiatry Research Neuroimaging* 263:76-84, 2017.
doi:10.1016/j.psychres.2017.03.006. (査読有)
 5. 高橋隼, 鬼頭伸輔, 中村元昭, 篠崎和弘: うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)治療の意識アンケート調査. *精神神経学雑誌*, 印刷中 (査読有)
 6. 鶴飼聡, 高橋隼, 篠崎和弘: 神経・精神領域における反復経頭蓋磁気刺激、統合失調症を中心に. *最新神経医学* 21:131-137, 2016. (査読無)
 7. Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Ueyama T, Kono M, Yamanaka N, Shinosaki K: Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus. *Neurocase* 21: 339-344, 2015.
doi:10.1080/13554794.2014.893000. (査読有)
 8. Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Terada M, Shinosaki K: Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: A tract-specific analysis study. *Journal of Affective disorders* 174: 542-548, 2015.
doi: 10.1016/j.jad.2014.12.022. (査読有)
 9. 高橋隼, 鶴飼聡, 喜多彬, 山田信一, 正山勝, 辻富基美, 篠崎和弘: rTMS/NIRSの同時測定による上側頭回-前頭葉の脳部位間結合性の評価. *日本薬物脳波学会雑誌* 16: 23-28, 2015. (査読有)
 10. 篠崎和弘, 鶴飼聡, 高橋隼: rTMSの一般臨床治療への導入. *精神科治療学* 30: 71-74, 2015. (査読無)
- [学会発表](計 14 件)
1. 大星裕司, 高橋隼, 山田信一, 津田久美, 石田卓也, 鶴飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: 統合失調症における脳梁白質神経線維の微細構造異常と認知機能障害の関連. 第 39 回 Fm0 研究会, 大阪, 2017.
 2. 高橋隼: 耳鳴患者への rTMS の経験. 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 幕張, 2016.
 3. 里神和美, 高橋隼, 山田信一, 鶴飼聡, 篠崎和弘: 統合失調症における認知機能障害と ω 3 脂肪酸の関連. 第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京, 2016.
 4. 津田久美, 辻富基美, 石田卓也, 高橋隼, 山田信一, 鶴飼聡, 篠崎和弘: 側頭葉てんかんにおける Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)による拡散テンソル画像の検討. 第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京, 2016.
 5. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: Increased cortical excitability and its relationship with cognitive impairment in schizophrenia. WPA regional congress Osaka Japan, Osaka, 2015.
 6. 高橋隼, 鶴飼聡, 正山勝, 小瀬朝海, 辻富基美, 篠崎和弘: 経頭蓋磁気刺激を応用した神経精神疾患の病態研究. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 2015.
 7. 高橋隼, 鬼頭伸輔, 中村元昭, 篠崎和弘: うつ病に対する rTMS 治療の意識アンケート調査. 第 111 回日本精神神経学会学術総会, 大阪, 2015.
 8. 高橋隼: 経頭蓋磁気刺激を用いた統合失調症における GABA/グルタミン酸機能障害の検討. 第 3 回ニューロカンファレンス和歌山, 和歌山, 2015.
 9. 上西真也, 高橋隼, 坂本裕司, 正山勝, 鶴飼聡, 篠崎和弘: 短潜時求心性抑制を用いて中枢性コリン系神経伝達を評価した意味性認知症の一例. 第 18 回日本薬物脳波学会学術集会, 白浜, 2015.
 10. 山田信一, 高橋隼, 石田卓也, 鶴飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: うつ病と双極性障害における白質線維の微細構造異常と認知機能障害との関係: DTI 研究. 第 18 回日本薬物脳波学会学術集会, 白浜, 2015.
 11. 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. 第 64 回日本医学検査学会, 福岡, 2015.
 12. Takahashi S, Ukai S, Satogami K, Yamada S, Shinosaki K: Relationship of psychiatric symptom and cognitive function with global functioning in recent onset and chronic schizophrenia. 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo, 2014.
 13. 高橋隼, 鶴飼聡, 喜多彬, 山田信一, 正山勝, 辻富基美, 篠崎和弘: rTMS/NIRS 同時測定による上側頭回-前頭葉の脳部位間結合性の評価. 第 17 回日本薬物脳波学

会, 静岡, 2014.

14. 高橋隼, 鵜飼聡, 小瀬朝海, 篠崎和弘: 統合失調症における GABA/グルタミン酸機能の進行性変化と認知機能障害の関連. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高橋 隼 (TAKAHASHI SHUN)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10508021