

機関番号：13201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007 ~2010

課題番号：19591345

研究課題名 (和文) 統合失調症警告期の新しい診断法と早期治療の開発：認知機能と脳機能画像による検討

研究課題名 (英文) Development of novel diagnostic tools and therapeutics for the prodromal stage of schizophrenia based on cognitive function and brain imaging

研究代表者

住吉 太幹 (SUMIYOSHI TOMIKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・准教授

研究者番号：80286062

研究成果の概要 (和文)：

統合失調症患者では、学習記憶、ワーキングメモリー、遂行機能、注意、語流暢性、情報処理速度などの認知機能領域を反映する神経心理学的検査成績が低下している。この認知機能障害は、就労など患者の社会機能や転帰に大きな影響をおよぼす。これら認知機能障害の生物学的基盤として、脳機能・形態の疾患特異的な変化が注目される。その検出には、事象関連電位 (ERPs) などの電気生理学的マーカーが注目されている。今回、P300 やミスマッチ陰性電位など ERPs の発生源電流密度の三次元分布を画像化し、向精神薬による変化や神経心理学的指標との関連を検討した。

一方、第二世代 (非定型) 抗精神病薬の臨床効果などにに基づき、各種セロトニン (5-HT) 受容体サブタイプの認知機能への関与が注目されてきた。われわれは 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用を有する向精神薬投与が、統合失調症患者の言語記憶、遂行機能、注意/情報処理機能などの認知機能領域や QOL を改善し、前頭前野における P300 電流密度を増加させることを発見した。これらの所見が、新規の抗精神病薬や認知機能増強薬の開発を促し、患者の長期予後向上を目指した治療法開発の発展に寄与することが期待される。

研究成果の概要 (英文)：

Patients with schizophrenia exhibit a decline in a range of cognitive domains, e.g. several types of memory, executive function, verbal fluency, and attention/information processing. There is ample evidence for associations between social functioning/community outcome and cognitive disturbances, as evaluated by neuropsychological tests. Functional changes in the brain are thought to underlie impaired cognitive performance in schizophrenia. We have reported that electrophysiological biomarkers, such as event-related potentials (e.g. P300, mismatch negativity), provide objective indices of cognitive dysfunction in schizophrenia, and be sensitive to drug-induced changes.

The role for serotonin (5-HT) receptor subtypes in cognitive function has attracted interest, based, partly, on the distinct clinical profiles of second generation (atypical) antipsychotic drugs. We have reported that psychotropic drugs with high affinity for 5-HT_{1A} receptors improve verbal memory, executive function, and attention/information processing, as well as QOL, and enhance P300 current density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. These findings are likely to facilitate the development of novel therapeutic strategies to improve long-term outcome in people with schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神薬理学、認知脳科学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は一般人口における罹患危険率が約1%であり、適切な治療を受けない場合、慢性の経過や人格の荒廃などをきたすことが多い精神疾患である。同疾患では、精神病症状発症から抗精神病薬などによる治療が開始されるまでの期間が短いほど、治療反応性を含めた予後が良好となることが知られている。これを受けて、統合失調症の早期診断・早期治療、さらに前駆期への介入を目標とした研究が、国外の施設を中心に行われてきている。実際的には、統合失調症圏疾患に移行するリスクが高い時期、いわゆる”警告期”(at risk mental state; Yungら, 2005)にある患者を検出し、症状発現の予防を目指すというアプローチが有効と思われる。現時点では、統合失調症警告期に対する鋭敏性・特異性が高い客観的な診断法や、偽陽性を考慮した場合の副作用の少ない薬物治療法の開発が課題である。

QOLや社会的予後の改善は、統合失調症治療の最終目標である。この点において、患者の大部分に認められる言語記憶、注意、遂行機能、言語流暢性などの認知機能の障害は、陽性症状(幻覚・妄想など)や陰性症状(感情の平板化など)よりも重要なターゲットとされている。統合失調症ハイリスク状態との関連では、臨床的に前駆期と診断された患者

において、単語記憶課題により測定される言語記憶が、健常対照者よりも低下すること(Lenczら,2006)などが報告されている。生物学的所見としては、脳波活動から計測される事象関連電位(event-related potentials, ERPs)の1つであるP300成分の振幅の低下が、統合失調症の初発時期にすでに認められること(Umbrichtら, 2006)や、機能的磁気共鳴画像(fMRI)により測定される文章完成課題時の前頭葉の賦活が、患者の近親者で減弱している(Whalleyら, 2006)ことなどが確認されている。

認知機能障害の改善には、統合失調症治療の第一選択として本邦でも用いられるようになってきた、第二世代抗精神病薬(second generation antipsychotics, SGA)が知られている。申請者らも、clozapineやmelperoneなどのSGAが、統合失調症患者の言語記憶や遂行機能を改善することを報告した(Sumiyoshiら, 2003, 2004)。また、olanzapine (SGA)投与後に言語記憶の改善が認められた統合失調症患者において、low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)により描出されるP300の発生源の脳内分布が、健常者と同じパターンに回復することを発見した(Sumiyoshiら, 2006)。

統合失調症警告期の治療的介入に関連して、“統合失調症前駆期”の臨床的診断基準

を満たす患者に、olanzapineやrisperidoneを予防的に投与すると発症率が低下するという報告もある(McGorryら 2002;Woodsら 2003)。しかし、これらSGAには、体重増加や糖尿病誘発などの副作用が伴う(Sumiyoshiら,2004)ため、より安全な治療法の開発が望まれる。申請者らは、セロトニン1A受容体部分作動薬であり、副作用の少ないtandospirone (Sumiyoshiら, 2001a,b)やziprasidone (Sumiyoshiら, 印刷中)が、統合失調症患者の、特に言語記憶や記憶の組織化などの認知機能の障害を改善することを報告してきた。

2. 研究の目的

(1) 統合失調症警告期の新しい客観的・生物学的診断法を開発する。方法として、短時間で施行可能な神経心理検査で測定できる認知機能障害のパターンや、ERPとfMRIによる脳機能画像所見など、相互関係を含め多角的に検討し、日常診療に応用可能な診断指標の探索を行う。

(2) 統合失調症警告期にある患者への介入を目指した薬物治療法を探索する。特にセロトニン受容体に作用する薬物などの投与が、認知機能の障害や社会的予後を改善するか明らかにする。

3. 研究の方法

(1)短時間で施行可能な神経心理検査で測定できる認知機能障害のパターンや、事象関連電位(ERP)による脳機能画像所見など、相互関係を含め多角的に検討し、日常診療に応用可能な診断指標の探索を行った。

(2) 統合失調症 (警告期) にある患者への介入を目指した薬物治療法の探求のため、セロトニン5-HT_{1A}受容体に作用するペロスピロン、タンドスピロン、buspironeなどの投与が、認知機能障害や社会的予後を改善するか検討した。

4. 研究成果

(1) 初発精神病患者を含む統合失調圏疾患を有する患者における認知機能の評価を、申請者らが作成した統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)日本語版(BACS-J)、ならびに統合失調症認知評価尺度(SCoRS)日本語版(SCoRS-J)を用いて行った。その結果、両尺度は統合失調症患者で予測される認知機能障害を鋭敏に検出できることが示され、臨床場面における有用性が示された。

(2) P300成分の発生源電流密度をLORETA法を用いて検討し、統合失調症患者と健常者間で比較を行った。その結果、左上側頭回、左中前頭回、左中心前回、左楔前部におけるP300電流密度が統合失調症患者で低下していることが示された。以上は、統合失調症におけるP300電流密度の三次元的分布の異常を、脳画像的に示した初めての報告である。

(3) P300 の脳内電流密度分布を、LORETA法を用いて3次元脳機能画像として展開し、オランザピン、ペロスピロンなどによる認知機能改善効果の神経学的基盤を検討した。その結果、5-HT_{1A}受容体への親和性が弱いオランザピンは統合失調症患者の左側上側頭回のP300電流密度を増加させるのに対し、同受容体への親和性が強いペロスピロンは前頭前皮質のP300電流密度を増加させるという所見を得た。また、これらの変化は、言語記憶、社会認知などの認知機能領域の改善度と相関することが見出された。

(4)注意に依存しないERPsであるミスマッチ陰性電位(MMN)の振幅は、統合失調症で減弱する。今回、MMNにより反映される認知機能に対するタンドスピロンの効果を検討した。結果として、すでにSGAによる治療を受けている患者へのタンドスピロンの追加投与により、MMNの振幅低下が改善した。さらにこの変化は、BACS-Jにより測定される神経心理学的スコアの改善に先んじて生じた。

以上の所見が、新規の抗精神病薬や認知機能増強薬の開発を促し、精神病の前駆期や発

症早期にある患者の長期予後向上に向けた治療法開発の発展に寄与することが期待される。

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 48 件)

1. **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H., Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., et al.**: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res* 186:23-27, 2011 (査読有)
2. **Sumiyoshi C. Kawakubo Y., Suga M., Sumiyoshi T., et al.**: Impaired ability to organize information in individuals with autistic spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res* 69:252-257, 2011 (査読有)
3. **Higuchi Y., Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Itoh T., Seo T., Suzuki M.**: Effect of tandospirone on mismatch negativity and cognitive performance in schizophrenia: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 30:732-734, 2010 (査読有)
4. **Sumiyoshi T., Tsunoda M., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Itoh H., Suzuki M., et al.**: Serotonin-1A receptor gene polymorphism and the ability of antipsychotic drugs to improve attention in schizophrenia. *Adv Ther* 27:307-313, 2010 (査読有)
5. **Sumiyoshi T., et al.**: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA. *Psychiatry Res Neuroimag* 17:180-183, 2009 (査読有)
6. **Uehara T., Sumiyoshi T., et al.**: Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206:623-630, 2009 (査読有)
7. **Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Sumiyoshi T.**: Semantic memory deficits based on category fluency performance in schizophrenia: Similar impairments across Turkish and Japanese patients. *Psychiatry Res* 167:47-57, 2009 (査読有)
8. **Matsui M., Sumiyoshi T., et al.**: Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 32: 280-287, 2008 (査読有)
9. **Seo T., Sumiyoshi T., et al.**: T-817 a novel neurotrophic compound, ameliorates phencyclidine-induced disruption of sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 197:

457-464, 2008 (査読有)

10. **Higuchi Y., Sumiyoshi T., et al.**: Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: A LORETA analysis of P300. *Schizophr Res* 101:320-330, 2008 (査読有)
11. **Murata M., Tsunoda M., Sumiyoshi T. et al.**: Calcineurin A γ and B gene expressions in the whole blood in Japanese patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 32:1000-1004, 2008 (査読有)
12. **Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.**: Does stimulation of 5-HT_{1A} receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 195:98-102, 2008.
13. **Sumiyoshi T., et al.**: Effective adjunctive use of tandospirone with perospirone for enhancing verbal memory deficits and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 31: 965-967, 2007 (査読有)
14. **Kawasaki Y., Sumiyoshi T., et al.**: Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 94:164-171, 2007 (査読有)
15. **Sumiyoshi T., et al.**: Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Schizophr Res* 95: 158-168, 2007 (査読有)

[学会発表] (計 90 件)

1. **Sumiyoshi T, Higuchi Y**: LORETA imaging of event-related potentials to evaluate cognitive impairments of schizophrenia and effect of psychotropic drugs. In Symposium "Event-related potentials as a biomarker for cognitive deficits in schizophrenia and medication effects" (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); International Pharmacology-EEG Society - 16th Biennial IPEG Congress, 2010, 10, 7-10, Prague (Invited lecture)
2. **Sumiyoshi T.**: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia: Evidence from translational research. In Symposium "Serotonin receptors in endophenotypic variations and treatment of schizophrenia"; World Federation of Societies of Biological Psychiatry - 9th World Congress of Biological Psychiatry, 2009.6.28 Paris (Invited lecture).
3. **Sumiyoshi T.** et al.: Serotonin-1A agonists as a cognitive enhancer in schizophrenia: Clinical evidence. In Symposium "The Role of 5-HT_{1A} Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia"; 16th European Congress of Psychiatry, 2008. 4. 8. Nice, France. (Invited

lecture)

4. **Sumiyoshi T.**: Role of serotonin-1A receptors in the treatment of memory disturbances in schizophrenia: Evidence from translational research. In Workshop “Memory and Schizophrenia: Molecular, Pharmacological and Neurocognitive Perspectives”; Society of Biological Psychiatry – 63rd Annual Meeting, 2008.5.1 Washington DC. (Invited lecture)

5. **Sumiyoshi T.** : Neurocognitive assessment and pharmacotherapy: Towards prevention of psychosis. In Symposium “First Episode Psychosis: Integrating Neurobiological and Psychosocial determinants of outcome”; World Federation of Societies of Biological Psychiatry - The 2nd International Congress of Biological Psychiatry, 2007.4.20, Santiago, Chile. (Invited lecture)

6. **Sumiyoshi T.**: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy: Towards prevention of psychosis. In Workshop “First Episode Psychosis: Integrating Neurobiological and Psychosocial determinants of outcome”; Society of Biological Psychiatry – 62nd Annual Meeting, 2007.5.17, San Diego (Invited lecture)

[図書] (計 7 件)

1. **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.**: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Vol III Springer (in press)

2. **住吉太幹**、非定形抗精神病薬の認知機能に対する効果. 石郷岡 純、岡崎 祐士、樋口 輝彦 編 「統合失調症治療の新たなストラテジー」、先端医学社、東京、(印刷中).

3. **住吉太幹**: 統合失調症の神経認知機能と治療. 富山大学大学院生命融合科学教育部編、「富山大学大学院生命融合科学教育部テキスト(平成23年度版)」、富山大学 (印刷中)

4. **住吉太幹**、**樋口悠子**: 抗精神病薬の薬理、臨床応用:ペロスピロン. 中村 純 編、「《精神科臨床エキスパートシリーズ》『抗精神病薬完全マスター』」、医学書院、東京、(印刷中)

5. **住吉太幹**: 統合失調症の認知機能はどこまで改善しうるか? 山内俊雄 他 編、「精神疾患と認知機能—最近の進歩」、新興医学出版社、東京、(印刷中)

6. **住吉太幹**、**川崎康弘**、**鈴木道雄**: 精神病未治療期間: 定義、測定および転帰との関連. ヘンリー J. ジャクソン・パトリック

D. マクゴーリ 編集; 水野雅文、鈴木道雄、岩田仲生 監訳 「早期精神病の診断と治療」、p.122-139, 医学書院、東京、2010

7. **Sumiyoshi T., Matsuoka T., Tanaka K., Bubenikowa-Valesova V.**: Social interaction deficits in schizophrenia-spectrum disorders and pharmacologic intervention In: Heatherton A.T. and Walcott V.A. (Eds). Social Interactions in the 21st Century, Nova Science Publishers, New York, 2009, pp.363-370

[産業財産権]

なし

[その他]

(1)ホームページ等

<http://u-toyama.ac.jp/neuropsychiatry/index-kokoro.html>

(2) 関連したテーマに関する研究の発信により、日本臨床精神神経薬理学会・(2008年度)学会奨励賞を受賞した。

(3) チェコ共和国・プラハ精神医学研究所に招聘され、本研究と関連した講演を2回行った。

①“Role of serotonin receptors in the treatment of cognitive disturbances in schizophrenia: Evidence from translational research” (2008. 4.3)

② “Electrophysiological imaging study of schizophrenia and treatment response” (2009. 6.26)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

住吉 太幹 (SUMIYOSHI TOMIKI)
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授
研究者番号: 80286062

(2) 研究分担者

鈴木 道雄 (SUZUKI MICHIO)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号: 40236013

(3) 連携研究者

川崎 康弘 (KAWASAKI YASUHIRO)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80242519