様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２３年６月３日現在

機関番号：８２６１１
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2009～2010
課題番号：２１８９０３１４
研究課題名（和文）　統合失調症型人格を軸とした、統合失調症の中間表現型探索

研究課題名（英文）　Searching endophenotype for schizophrenia focusing on schizotypal personality

研究代表者
堀　弘明（HORI HIROAKI）
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・流動研究員
研究者番号：１０５５４３９７

研究成果の概要(和文):健常者の統合失調症型人格を対象として､認知機能や神経内分泌機能、出生季節を検討し、先行研究で明らかにされている統合失調症における異常と質的に類似した異常・傾向を見出した。それによって、統合失調症型人格と統合失調症との間に連続性があることを示すエビデンスを供給した。

研究成果の概要（英文）：We have investigated neurocognition, neuroendocrinological function and season of birth in relation to schizotypal personality and found qualitatively similar abnormalities and tendencies that are well established in schizophrenia, thereby providing evidence suggesting dimensionality between schizotypal personality and schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００９年度	1,050,000	315,000	1,365,000
２０１０年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総　計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：精神神経科学
科研費の分科・細目：精神神経科学
キーワード：統合失調症、遺伝子、神経科学、臨床

１．研究開始当初の背景

統合失調症は、人口の約 1%が発症する、精神疾患の中でも最も重篤な疾患の一つであるにもかかわらず、発症の原因や病態生理は未解明である。しかし、この疾患の重要な仮説に連続性モデルがある。すなわち、高血圧における血圧や糖尿病における血糖値のように、何らかの特性が連続的に分布し、それが一定のレベルを超えると統合失調症を顕在発症するのではないか、というモデルである。統合失調症においてこの特性にあたるものが、統合失調症型人格と考えられている。統合失調症型人格は、健常者から統合失調症患者へと連続的に分布していると想定されており、神経認知研究や神経画像研究によって統合失調症と類似した異常を呈することが示されていることから、連続性モデルが支持されてきた。こういった知見が増加することで、統合失調症の病態解明につながるものと期待されている。しかし、統合失調症ではエビデンスが蓄積されている神経内分泌系や出生季節という点から連続性モデルを検討した研究は非常に少ない。

２．研究の目的

本研究は、以下の３点を目的とした。

（１）統合失調症患者ではストレス負荷時のコルチゾールの反応性が低下することが知られているため、健常者の統合失調症型人格でも同様のコルチゾール動態がみられるかを検討する。

（２）統合失調症患者の疫学研究において冬季出生が統合失調症発症のリスクを 10%程度高めることが知られているため、健常者の統合失調症型人格でも同様の傾向がみられるかを検討する。

（３）統合失調症患者は広汎な認知機能の障害を呈することがよく知られており、統合失調症型人格でも同様の障害がみられるという報告がある。しかし、統合失調症型人格の認知機能障害については知見が一致していないため、本研究では大規模なサンプルを用いてこれを検討する。

３．研究の方法

ホームページや雑誌広告を用いてリクルートした健常者を対象とし、以下の検討を行った。いずれの検討でも、統合失調症型人格傾向の測定には、自記式質問紙である Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)を使用した。SPQ は、統合失調症型人格の評価に汎用されている自記式質問紙であり、74 項目の質問からなり、それぞれの質問に対して「はい」「いいえ」のいずれかで回答する。「はい」の場合に１点を与え、合計得点で統合失調症型人格傾向の強さを評価するとともに、９個の下位尺度を評価することができる。

（１）141 名の健常成人に対し、hypothalamic-pituitary-adrenal axis(HPA 系)機能を鋭敏に測定する薬物負荷検査である dexamethasone/corticotropin releasing hormone (DEX/CRH) テストを施行した。DEX/CRH テストは、われわれの先行研究(Hori et al., 2010) に基づき、検査前夜 23 時に DEX1.5mg を内服、当日 15 時に１回目の採血、その直後に CRH100μg を静注、16 時に２回目の採血を行い、それぞれの血液サンプルにおいてコルチゾール値を測定した。コルチゾールの反応性により、以下の３つの抑制パターン群を定義した。すなわち、「非抑制」は１回目または２回目のコルチゾール値が５μg/dl 以上、「過剰抑制」は２回目のコルチゾール値が１μg/dl 以下、それ以外を「抑制」と定義した。これらの３群間で、年齢と性別を統制した共分散分析を用い、SPQ の得点を比較した。

（２）451 名の健常成人をリクルートし、生年月日を尋ねた。各出生季節群（４群）間で、年齢と性別を統制した共分散分析により、SPQ の得点を比較した。

（３）400 名前後（認知機能検査ごとに若干サンプル数が異なる）の健常成人に対し、以下の３種類の認知機能検査を実施。
・WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised)：標準的な知能検査であり、言語性知能、動作性知能、全検査知能を求めることができる
・WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised)：言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意・集中力、遅延再生の各スコアが得られる
・WCST (Wisconsin Card Sorting Test)：代表的な前頭葉機能検査であり、実行機能を測定

年齢と性別を統制した偏相関分析により、SPQ の得点と各認知機能検査結果の相関を求めた。

４．研究成果

（１）過剰抑制群では、他の２群に比べ、SPQ の９項目中、統合失調症の陽性症状に対応する「関係念慮」「疑惑」の 2 項目において有意に得点が高かった（図１）。したがって、健常者の統合失調症型人格傾向はコルチゾール低反応（過剰抑制）と関連していることが明らかになった。これは先行研究で報告されている統合失調症患者のパターンと同様であり、神経内分泌機能の面から統合失調症の連続性が示された。

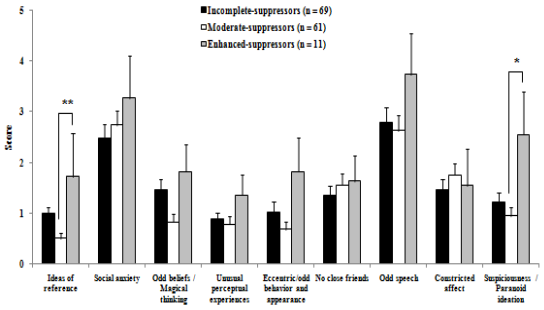

図１　コルチゾール反応性と、統合失調症型人格傾向との関連

本研究の成果は、学術雑誌(Hori et al., 2011. Neuropsychobiology)、国際学会(Hori et al., 2010. The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference) で発表した。

なお、この学会発表では、Young Investigator Award を受賞した。

（２）冬生まれの健常者は、それ以外の季節（とくに秋）に生まれた健常者に比べ、統合失調症型人格傾向が高いことが示された（図２）。これは、統合失調症患者で再現されている知見と一致しており、統合失調症圏障害の発症は、出生早期の要因に少なくとも一部規定されている可能性を示唆している。

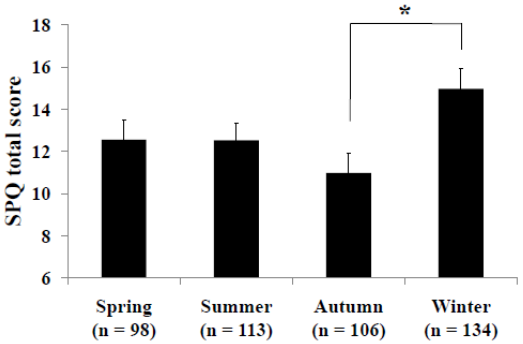

図２　各出生季節間の、統合失調症型人格傾向の比較

本研究の結果は、現在学術雑誌に投稿中である。

（３）統合失調症型人格傾向と、WAIS-R で測定した知的機能の軽度の障害との間に関連があることを見出した。

（４）なお、神経内分泌研究の発展として、健常者のストレス症状やコーピング、睡眠と HPA 系機能との関連についても検討した。
本研究では、質問紙を用いてストレス症状、コーピング方略、睡眠について調査する一方で、DEX/CRH テストにより HPA 系機能を検討した。
　ストレス症状の強さ、回避のコーピング様式はいずれもコルチゾール反応性低下と関連すること（図３、図４）、睡眠の質の悪さはコルチゾール反応性亢進と関連すること（図５）を示した。

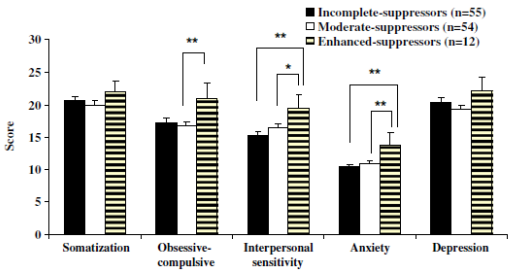

図３　コルチゾール反応性と、ストレス症状との関連

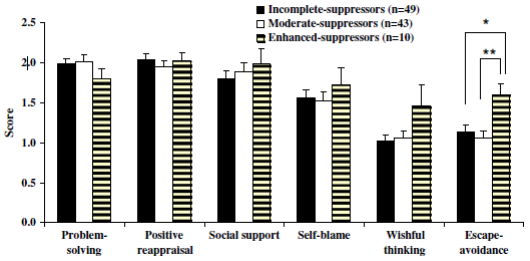

図４　コルチゾール反応性と、コーピングとの関連

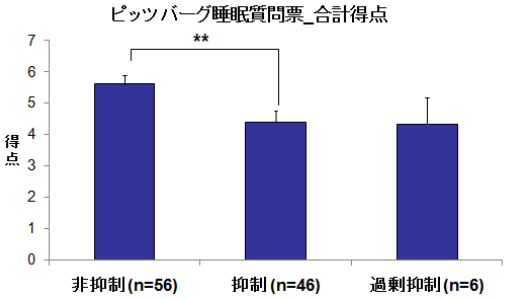

図５　コルチゾール反応性と、女性における睡眠との関連

これらの結果は、学術雑誌（Hori et al., 2010. Journal of Psychiatric Research; Hori et al., in press. Journal of Psychiatric Research ）で発表した。

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１１件）

1. Hori H, Ozeki Y, Teraishi T, et al (10 名中１番目). Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. (*J Psychiatr Res*. 2010; 44(14):865-873) （査読有り）
2. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, et al (14 名中５番目). Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. (*Neurosci Lett*. 2010; 468(3):300-302) （査読有り）
3. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, et al (14 名中３番目). A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in

healthy controls. (*World J Biol Psychiatry* 2010;11(2 Pt 2):431-438) (査読有り)

4. Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, et al (10名中1番目). Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted cortisol responses to the combined dexamethasone/CRH test. (*Neuropsychobiology* 2011; 63(4):232-241) (査読有り)
5. Hori H, Richards M, Kawamoto Y, Kunugi H. Attitudes toward schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: a web-based survey in Japan. (*Psychiatry Res.* 2011; 186(2-3):183-189) (査読有り)
6. Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H. Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia. (*J Psychiatr Res.* 2011; 45(1):47-53) (査読有り)
7. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, et al (15名中2番目). Difference in Temperament and Character Inventory scores between depressed patients with bipolar II and unipolar major depressive disorders. (*J Affect Disord.*, in press) (査読有り)
8. Hori H, Teraishi T, Sasayama D, et al (10名中1番目). Poor sleep is associated with exaggerated cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test in a non-clinical population. (*J Psychiatr Res.*, in press) (査読有り)
9. Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. (*Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 64(5):447-459) (査読なし)
10. Numakawa T, Yokomaku D, Richards M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. (*World J Biol Chem.* 2010; 1(5):133-143) (査読有り)
11. 堀 弘明、功刀 浩. ストレス反応・うつ病とニューロペプチド. HORMONE FRONTIER、17: 31-37, 2010 (査読なし)

〔学会発表〕(計3件)

1. Hori H, Richards M, Kunugi H. Attitudes towards schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: A web-based survey in Japan. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.17, 2009
2. Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Higuchi T, Kunugi H. Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted HPA axis reactivity. The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, 4.12, 2010
3. 堀弘明、寺石俊也、篠山大明、石川正憲、功刀浩. 統合失調症における視床下部-下垂体-副腎系機能：低用量デキサメタゾン抑制テストによる検討. 第 32 回日本生物学的精神医学会、福岡県北九州市、リーガロイヤルホテル小倉、10.9、2010

〔図書〕(計1件)

1. 堀弘明、 功刀浩. 「統合失調症型パーソナリティと半球優位性」. 精神疾患と NIRS. 編集：福田正人、中山書店、2009、pp.202-211

〔その他〕
ホームページ等
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所　疾病研究第三部 web ページ：http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r3/index.html

６．研究組織
(1)研究代表者
堀　弘明 (HORI　HIROAKI)
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・流動研究員
研究者番号：１０５５４３９７