

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390281

研究課題名(和文)統合失調症前駆期の神経発達病態解明と生物学的早期診断法の開発

研究課題名(英文) Neurodevelopmental pathophysiology and biomarkers for early detection in prodromal stage of schizophrenia

研究代表者

鈴木 道雄 (SUZUKI, Michio)

富山大学・医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：40236013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の発症リスク状態および統合失調症患者における脳構造および脳機能を多角的に検討することにより、精神病症状の発症に先立って、大脳脳溝の深さの変化、大脳皮質厚や大脳脳回形成の変化、ミスマッチ陰性電位の振幅低下などさまざまな神経生物学的変化が生じていることが明らかになった。これらの中には神経発達の偏りを示唆する静止性のものと、進行性で発症に關与するものがあること、これらをバイオマーカーとして統合失調症前駆状態における将来の発症予測などに応用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Multimodal investigations of brain structure and function in subjects at risk for developing schizophrenia and patients with schizophrenia have revealed that a number of neurobiological changes, including shallowing of the cortical sulci, alterations in cortical thickness and local cortical gyrification, and amplitude reduction of mismatch negativity, do occur prior to the onset of psychosis. Among these, some are static and suggestive of the neurodevelopmental deviation, and others are progressive and may underlie the onset of psychosis. These changes could be applicable to biomarkers in prodromal state of schizophrenia for prediction of future development of psychosis.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 前駆期 神経発達 磁気共鳴画像(MRI) ミスマッチ陰性電位 進行性脳病態 早期診断

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態仮説としては神経発達障害仮説が有力であり、それによると、遺伝要因と環境要因およびそれらの相互作用によって、胎生期における神経組織の発達過程および生後のシナプス形成や髄鞘化などの成熟過程が障害され、思春期にさらにそのような変化が進行して幻覚や妄想などの顕在化に至る、と想定されている。しかしながら、そのような神経発達病態の進行のメカニズムは明らかではない。

統合失調症の臨床において、その診断はいまだに臨床症状と経過に基づいて行われており、明らかな幻覚や妄想が出現・持続する初回精神病エピソードを確認することにより、初めて診断が可能になる。しかし、上記の神経発達障害仮説に基づけば、初回エピソードはすでに疾患のかなり進行した段階とすることができる。統合失調症の長期予後を改善するためには、幻覚や妄想が顕在化する前に、すなわち前駆症状を呈する時期に有効な治療を施すこと、さらにはより早期の脆弱性を示す段階で適切な支援を行うことが重要と考えられるが、臨床症状に基づく統合失調症前駆状態の特異的診断は困難である。

このような状況を打開するためには、顕在発症に伴う脳変化などの早期病態の解明を進めるとともに、臨床症状だけに頼らず、客観的指標（バイオマーカー）を利用した特異的早期診断法を開発することが必要であるが、そのような研究は国際的にもほとんどない。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、統合失調症前駆状態が疑われる患者を対象に、脳画像、神経生理、認知機能などによる多角的検討を行うことにより、統合失調症における精神病症状顕在化に関与する脳変化を、神経ネットワークの成熟過程あるいは神経可塑性の異常の観点から解明することである。第二の目的は、脳構造磁気共鳴画像（MRI）などのデータから、発症に至る患者を前駆期の段階で予測することがどの程度可能かを明らかにし、統合失調症前駆期の客観的補助診断法の開発に資することである。

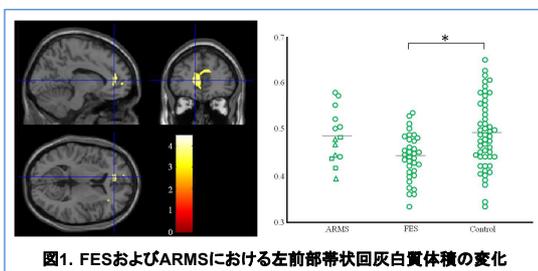
3. 研究の方法

構造化面接によって診断した at-risk mental state (ARMS) 患者に、磁気共鳴画像 (MRI)、事象関連電位 (MMN および P300)、認知機能検査などを行い、健常者および初回エピソード統合失調症 (FES) 患者と横断的かつ縦断的に比較検討することにより、ARMS の段階における脳構造・機能の変化を神経ネットワークの発達・成熟の観点から明らかにする。ARMS の受診患者は数が少ないため、MRI データなどは、専門外来を開設している複数施設において収集する。ARMS 患者を最低 1 年間、適切な支援と必要に応じた治療を行いな

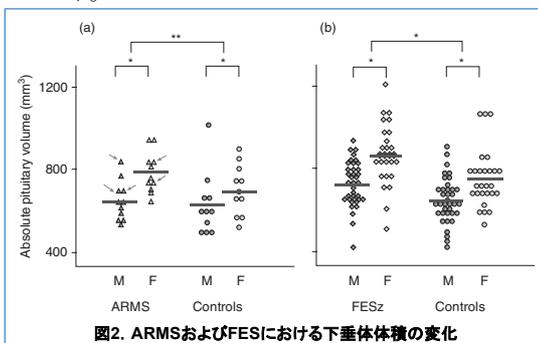
がら経過観察し、明らかな精神病への移行の有無などの臨床的転帰を確認する。その上で、統合失調症の発症に至った ARMS 患者と発症に至らない患者の間で横断的・縦断的比較を行い、それらの共通点と相違点を明らかにして、前駆期から精神病症状発現につながる脳変化を明らかにする。また MRI や事象関連電位などのデータを用いて、前駆状態からの顕在発症を予測する指標について検討する。

4. 研究成果

(1) 富山大学で収集した ARMS 患者 14 人、FES 患者 34 人、健常者 51 人の MRI 画像を用いて、voxel-based morphometry により全脳灰白質体積を比較した。FES 群の左前部帯状回の灰白質は、健常対照群より有意に減少していた。ARMS 群は、健常対照群、FES 群と有意差を示さなかったが、後に統合失調症に移行した ARMS 症例の左前部帯状回灰白質は減少傾向にあった (Nakamura et al., 2013)。



(2) 富山大学で収集した ARMS 患者 22 人、FES 患者 64 人、健常者 86 人の MRI 画像を用いて、脳下垂体の体積を用手的に計測した。ARMS 群、FES 群ともに、健常対照群と比較して、脳下垂体体積の有意な増大を示した。ARMS 群と FES 群の間には有意差はなかった。また ARMS 群のうち、経過観察中に統合失調症を発症した 5 人と発症しなかった 17 人の間に差はなかった。これらの結果から、統合失調症早期に視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の過活動があり、進行性脳病態へ関与することが示唆された (Takahashi et al., 2013a)。



(3) 富山大学で収集した FES 患者 64 人、健常者 64 人の MRI 画像を用いて、関心領域法により視床間橋および透明中隔腔の出現頻度と大きさ（前後長）を評価した。横断的比較では、FES 群の視床間橋の前後長は健常対照群と比較して有意に短かった。縦断的検

討では、FES 群と健常対照群において、視床間橋の経時的な短縮が認められた。透明中隔腔に関しては有意な変化はなかった。これらの結果から、早期神経発達の偏りを示すと考えられる神経解剖学的変化にも、経過に伴う進行が認められることが示された (Takahashi et al., 2013b)。

(4) MRI 画像を用いて胎生 16 週頃に形成される嗅溝の深さを測定した。富山大学で収集した ARMS 患者 22 人と健常者 22 人の MRI データでは、ARMS 群の嗅溝は健常対照群に比較して有意に浅かったが、経過観察中に統合失調症を発症した 5 人と発症しなかった 17 人の間に差はなかった (Takahashi et al., 2013c)。メルボルン大学の ARMS 患者 135 人、初回エピソード精神病 (FEP) 患者 162 人、慢性統合失調症 (CS) 患者 89 人、および健常者 87 人のデータを用いた検討では、ARMS 患者のうち経過観察中に精神病を発症した群 52 人では、発症しなかった 83 人および健常対照群と比較して、嗅溝が有意に浅かった。また ARMS 発症群より FEP 群、FEP 群より CS 群で、嗅溝がさらに浅かった (Takahashi et al., 2014)。

(5) 富山大学で収集した ARMS 患者 17 人、FES 患者 20 人、CS 患者 11 人、および健常者 20 人において、認知機能と聴覚性オドボール課題による duration ミスマッチ陰性電位 (dMMN) を測定した。FES 群および CS 群の dMMN 振幅は、健常対照群より有意に減少していた。ARMS 群全体では、dMMN 振幅に健常対照群と差はなかったが、経過観察中に統合失調症を発症した ARMS 患者 4 人の dMMN 振幅は、発症しなかった ARMS 患者 13 人に比較して有意に減少していた。また発症した ARMS 患者の作業記憶、言語流暢性、注意・情報処理の成績は、発症しなかった患者より有意に低かった (Higuchi et al., 2013)。さらに、reorienting negativity (RON) についても検討したところ、FES 群および CS 群の RON 振幅は健常対照群より減少し、後に統合失調症を発症した ARMS 患者でも減少傾向を示した (Higuchi et al., 2014)。

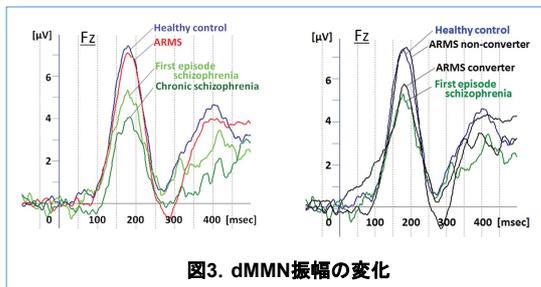


図3. dMMN振幅の変化

(6) 富山大学で収集した FES 患者 62 人と健常者 57 人の MRI 画像を用いて、FreeSurfer software version 5.3 により全大脳皮質の local gyrification index (LGI) を計測した。FES 群の LGI は、健常対照群に比較して、両側前頭葉や右頭頂葉などで有意に増大しており、また右前頭葉の LGI が高値であるほど、

Wisconsin card sorting test で評価した実行機能が不良であった (Sasabayashi et al., in press)。

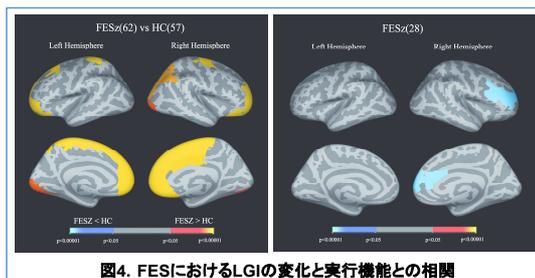


図4. FESにおけるLGIの変化と実行機能との相関

(7) 富山大学、東邦大学、東北大学、および東京大学で収集された ARMS 患者合計 106 人および健常者合計 106 人の MRI 画像を用いて、FreeSurfer software version 5.3 により大脳皮質厚および LGI を計測し、2 群間で比較した。その際に、年齢、性、撮像施設を共変量とした。大脳皮質厚に関しては、ARMS 群では、健常対照群に比較して、前頭、側頭、および島において皮質厚の減少が認められた。逆に中心溝付近および後頭においては、ARMS 群の皮質厚は健常対照群より増大していた。経過観察中に統合失調症を発症した ARMS 患者としなかった患者の間に、有意な差異は認められなかった (Sasabayashi et al., in preparation)。LGI に関しては、ARMS 群では、健常対照群に比較して、両側大脳半球の広範な領域において LGI の増大を示した。また ARMS 群のうち、経過観察中に発症に至った 21 人では、発症しなかったことが確認できた 80 人に比較して、左後頭葉の LGI が有意に高値であった (Sasabayashi et al., in preparation)。

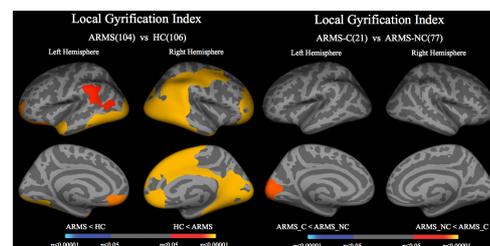


図5. ARMSにおけるLGIの変化

(8) 富山大学、東邦大学、および東北大学で収集された ARMS 患者合計 73 人および健常者合計 74 人の MRI を用いて、新たに開発された画像解析法である Labeled cortical distance mapping (LCDM) の手法により前部帯状回、中前頭回、および側頭平面の皮質厚、灰白質体積、表面積を算出した。健常対照群に比較して、ARMS 群の左前部帯状回の皮質厚は有意に減少し、右中前頭回の灰白質体積と表面積は増加していた (Takayanagi et al., in submission)。また LCDM の計測値を用いて線形判別分析を行ったところ、ARMS の発症群と健常者の間では感度 81%、特異度 81%、精度 81% で、発症群と非発症群との間では感度 68%、特異度 67%、精度 67% で判別が可能であった (Takayanagi et al., in preparation)。

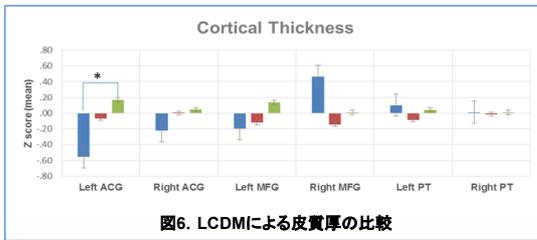


図6. LCDMIによる皮質厚の比較

(9) 以上の結果からは以下のことが考えられる。統合失調症の前駆期から発症早期には、神経発達障害に由来する脳構造の変化や神経生理学的変化などが認められ、それが中核的な認知機能障害の背景として重要である。また、統合失調症の発症前から認められ、早期神経発達障害に由来すると考えられる脳構造変化の中には、発症後に進行を示すものと静止性のものがあり、特異的な発症予測マーカーを見出すためにはそれらの区別が必要と考えられる。本研究によって明らかになった、統合失調症の中核的特徴と関連する脳構造の変化や dMMN の振幅低下などの早期から検出可能な神経生理学的変化が、前駆状態における発症予測を目的とした客観的早期診断法に応用できる有望な候補であることが示唆される。本研究は、統合失調症前駆状態における脳構造や神経生理学的変化について、多数例を多角的に検討した点で国際的にも稀有なものであり、前駆状態における客観的診断の可能性を示した点でも重要なものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 26 件)

- ① Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M: Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cerebral Cortex* (in press)
doi: 10.1093/cercor/bhw101
- ② Higuchi Y, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M, Sumiyoshi T: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8: 172, 2014
doi: 10.3389/fnbeh.2014.00172
- ③ Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* 153: 18-24, 2014
doi: 10.1016/j.schres.2014.01.041
- ④ Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M,

Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013

doi: 10.1016/j.schres.2013.06.029.

- ⑤ Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67: 540-548, 2013
doi: 10.1111/pcn.12093.
- ⑥ Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* 8 :e54080, 2013
doi: 10.1371/journal.pone.0054080.
- ⑦ Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 212: 150-153, 2013
doi: 10.1016/j.psychresns.2012.12.001.
- ⑧ Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
doi: 10.3389/fpsy.2013.00016.

〔学会発表〕 (計 38 件)

- ① Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nakamura M, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Koike S, Yamasue H, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Cortical thickness changes in individuals at risk of psychosis. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2015 Aug 29- Sep 1; Amsterdam.
- ② 鈴木道雄. 教育講演; 精神疾患における脳構造画像の臨床的意義. 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; 2015 Sep 24-26; 東京 (招待講演).
- ③ Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes during the course of schizophrenia. In Symposium "Neurodevelopmental trajectories and psychiatric disorders". 9th International Conference on Early Psychosis; 2014 Nov 17-19; Tokyo.
- ④ 樋口悠子, 住吉太幹, 瀬尾友徳, 宮西知広, 西山志満子, 鈴木道雄. 精神病発症リスク状態のミスマッチ陰性電位: シンポジウム 11 前駆状態・初発統合失調症の神経生理学的研究. 第 44 回日本臨床神経生理学

会学術大会, 2014, 11, 19-2 : 福岡

- ⑤ Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state . Symposium ” EEG and ERP in psychiatry - novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis” 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.

[図書] (計 4 件)

- ① 鈴木道雄, 高橋 努, 西川祐美子. 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. 笠井清登, 鈴木道雄, 三村 将, 村井俊哉編, 福田正人監修. 東京: 中山書店; 2014. 脳構造画像 (MRI) 精神疾患で認められる所見; p. 30-36.
- ② 鈴木道雄. 統合失調症. 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編. 東京: 医学書院; 2013. 第 22 章, 脳構造画像研究; p. 244-252

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 道雄 (SUZUKI, Michio)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
教授
研究者番号 : 4 0 2 3 6 0 1 3

(2)研究分担者

高橋 努 (TAKAHASHI, Tsutomu)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号 : 6 0 3 4 5 5 7 7

樋口 悠子 (HIGUCHI, Yuko)
富山大学・附属病院・講師
研究者番号 : 6 0 4 0 1 8 4 0

高柳 陽一郎 (TAKAYANAGI, Yoichiro)
富山大学・附属病院・講師
研究者番号 : 4 0 5 7 4 9 4 2

水野 雅文 (MIZUNO, Masafumi)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号 : 8 0 2 4 5 5 8 9

松本 和紀 (MATSUMOTO, Kazunori)
東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号 : 4 0 3 0 1 0 5 6

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 : 8 0 2 8 6 0 6 2

(3)連携研究者

中村 主計 (NAKAMURA, Kazue)
富山大学・附属病院・助教
研究者番号 : 0 0 4 4 7 6 5 8