様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月　 ５ 日現在

機関番号：１２６０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2012～2013
課題番号：２４７９１２００

研究課題名（和文）統合失調症発症の脳病態解明と発症予測因子の同定

研究課題名（英文）Research on brain pathological change and identification of predicting factors of developing schizophrenia,

研究代表者
管　心（Suga, Motomu）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：２０５５３７０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,200,000円、（間接経費）　960,000円

研究成果の概要（和文）：健常者、こころのリスク状態患者、初発統合失調症患者を対象に神経画像検査（magnetic resonance imaging、electroencephalography、near infrared spectroscopy）や神経心理検査（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese version）、生体内血中物質の測定を行った。その結果、神経画像検査や生体内血中物質測定がこころのリスク状態や統合失調症の診断補助検査や、予後予測因子となり得ることを示した。

研究成果の概要（英文）：We performed neuro-imaging tests including magnetic resonance imaging, electroencephalography, and near infrared spectroscopy. We also conducted neuro-cognitive test battery (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese version), and collected blood samples from patients with schizophrenia.
We found that neuro-imaging tests especially NIRS could be a predicting marker, and that plasma metabolites are candidate markers to improve the determination of diagnosis, severity and clinical stages, especially for schizophrenia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：統合失調症　At Risk　Mental State　神経画像　生体内物質　予後予測

1．研究開始当初の背景

統合失調症は、生涯有病率約1%で10-20代にかけて発症し治療がほぼ生涯にわたって続くため、社会経済的にも損失の極めて大きい代表的な精神疾患である。神経発達障害を基盤としながらも初期には同定可能な特異的な症状が存在せず、青年期早期に前駆期症状（知覚過敏・引きこもり等）を経た後に幻覚・妄想などの陽性症状で顕在発症し、徐々に感情鈍麻・意欲低下などの陰性症状により社会機能が低下する。統合失調症は、1) その成因に複数の遺伝子の変異と環境因が複雑に交絡すること、2) 種々の症候・経過を示す症候群として定義され異種性が存在することから、分子・脳病態の解明やバイオマーカーを用いた科学的な診断・治療法の開発が立ち遅れてきた。

しかしながら、近年技術進歩が著しい脳画像・脳機能研究・生体内物質測定・神経心理学的手法を応用して統合失調症の病態基盤を解明するための多くの研究が行われてきた。その結果、fMRI・脳波・脳磁図・近赤外線スペクトロスコピーなどの脳機能検査により、前頭前野や側頭葉領域の活動異常が報告された。さらに MRI などの脳構造画像検査により、それらの機能異常の基盤をなす脳構造異常として、やはり前頭前野や側頭葉領域を中心とした灰白質体積減少や、白質線維連絡の異常が認められることが明らかとなった。また末梢血中でも、内在性の NMDA（N-methyl-D-asparate）型グルタミン酸受容体制御因子である D-serine の減少や、認知機能障害としても注意機能の低下や言語性記憶やその体制化の障害が存在することも認められている。これらは慢性期患者にのみ認められるのではなく、統合失調症発症周辺期の患者においても同様の所見を認める報告や、発病初期に灰白質体積の急速な減少が進行性に認められるとする報告、そして病状の進行と共に一部の脳活動が低下するという報告も寄せられている。

近年、オーストラリア、ヨーロッパを中心に統合失調症などの精神病に移行しやすい群をアットリスク精神状態（ARMS：At Risk Mental State）と定義し、そのようなハイリスク群に対する組織的な早期発見・早期治療の試みがなされている。現在の ARMS の診断基準は、対人関係念慮など微弱あるいはごく短期間の精神症状の有無といった症候学的な基準に基づいて作成されているが、臨床応用に当たって偽陽性となる症例が多い。統合失調症を発症し社会的な予後の悪化が予測される当事者に対して限りある医療資源を効率的に投入するという観点からも、より精度の高い診断基準の整備が急務である。すなわち、後の統合失調症発症に特異的な前駆状態の診断に寄与するために、本研究で目的とするような、より客観的な統合失調症発症や悪化する社会的予後を予測する生物学的指標の早期確立が期待されている。

2．研究の目的

本研究では以下の点を明らかにすることを目的とする。

1) ARMS の臨床症状の脳神経基盤となる脳機能・形態・生化学的な生物学的所見を、横断的にマルチモダリティ神経画像、神経心理学的検査、血液内生体内物質のデータを収集・解析して同定する。

2) ARMS 症例に対して縦断的にマルチモダリティ神経画像データ・神経心理データ・血液内生体物質データを収集し、統合失調症初発期へ進展する群と進展しない群に分けて顕在発症前後のデータの変化を検討する。

3) ARMS 症例を追跡開始時点において、統合失調症顕在発症という予後予測可能な生物学的指標を提案する。

3．研究の方法

東京大学医学部附属病院精神神経科から ARMS 当事者を研究参加者として、マルチモダリティ MRI（f-MRI、1H-MRS、VBM、volumetric MRI、DTI）、神経心理学的検査、生体内物質、臨床症状のデータを縦断的に収集する。

これらのデータを統計解析し、ARMS の臨床症状と関連する認知機能・脳機能・形態・生化学的な指標を確立する。同時に、ARMS 群の中で統合失調症顕在発症へ進展する群と進展しない群に分け、発症前後で変化する指標を同定し、観察開始時点で将来の顕在発症を予測可能な指標を提案する。

4．研究成果

健常者、こころのリスク状態患者、初発統合失調症患者を対象に神経画像検査（magnetic resonance imaging、electroencephalography、near infrared spectroscopy）や神経心理検査（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese version）、生体内血中物質の測定を行った。その結果、神経画像検査や生体内血中物質測定がこころのリスク状態や統合失調症の診断補助検査や、予後予測因子となり得ることを示した。

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）

① A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki

T, Yamasue H, Kasai K. Schizophr Res. 2013, 143(1):116-24

② Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Neuroimage. 2014, 1:508-17

③ 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版（BACS-J）標準化の試み、兼田康宏ら、管心、精神医学 55(2): 167-175, 2013

④ Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. Yuki Saito, Motomu Suga, Mamoru Tochigi, Osamu Abe, Noriaki Yahata, Yuki Kawakubo, Xiaoxi Liu, Yoshiya Kawamura, Tsukasa Sasaki, Kiyoto Kasai, and Hidenori Yamasue. Social Cognitive and Affective Neuroscience, in press

⑤ Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: considerations of the structure and predictability of intelligence. Chika Sumiyoshi, Miki Uetsuki, Motomu Suga, Kiyoto Kasai, Tomiki Sumiyoshi. Psychiatry Research, 2013, 210(3):773-9

⑥ A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: A capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. Shinsuke Koike, Miki Bundo, Kazuya Iwamoto, Motomu Suga, Hitoshi Kuwabara, Yoshiaki Ohashi, Kosaku Shinoda, Yosuke Takano, Norichika Iwashiro, Yoshihiro Satomura, Tatsuya Nagai, Tatsunobu Natsubori, Mariko Tada, Hidenori Yamasue, Kiyoto Kasai. Translational Psychiatry, 2014, in press

〔学会発表〕（計 14 件）

① 岩白訓周、管心ら：初発統合失調症群と精神病状態の高リスク群に共通して認められる下前頭回における三角部に限局した灰白質体積減少とその陽性症状発現との関連、名古屋、2012、第 7 回日本統合失調症学会

② 小池進介ら：初回エピソード統合失調症における語流暢性課題を用いた近赤外線スペクトロスコピィによる血流変化の縦断的変化と社会機能の予測、名古屋、2012、第 7 回日本統合失調症学会

③ 榊原英輔ら：双生児研究法による近赤外線スペクトロスコピーの前頭側頭部血流変化における遺伝的要因の検討、名古屋、2012、第 7 回日本統合失調症学会

④ 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、多田真理子、夏堀龍暢、永井達哉、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後における予後予測因子の検討、名古屋、2012、第 7 回日本統合失調症学会

⑤ 管心、川久保友紀、西村幸香、湯本真人、伊藤憲治、笠井清登、音声言語課題を用いた統合失調症における脳磁場反応の検討、新潟、2013.06.08、第 28 回日本生体磁気学会　シンポジウム

⑥ 管心、川久保友紀、西村幸香、湯本真人、伊藤憲治、笠井清登、音声言語課題を用いた統合失調症における脳磁場反応の検討、新潟、2013.06.08、第 28 回日本生体磁気学会　シンポジウム

⑦ 多田真理子、永井達哉、切原賢治、荒木剛、小池進介、管心、笠井清登：統合失

調症の早期段階における脳波ガンマ帯域反応と臨床症状、認知機能障害との関連、浦河、2013.04.19-20、第 8 回日本統合失調症学会

⑧ 永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、管心、荒木剛、橋本龍一郎、八幡憲明、橋本謙二、笠井清登、精神病性障害の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と血中 D-serine 濃度の関連：予備的検討、浦河、2013、第 8 回日本統合失調症学会

⑨ 小池進介、岩本和也、文東美紀、高野洋輔、岩白訓周、里村嘉弘、永井達哉、多田真理子、夏堀龍暢、管心、笠井清登、初回エピソード統合失調症における末梢血血漿成分のメタボロミクス解析、浦河、2013、第 8 回日本統合失調症学会

⑩ Sumiyoshi, Chika, Uetsuki, Miki, Suga Motomu, Kasai Kiyoto, Sumiyoshi Tomiki, Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia. Florida, 2013.04.21-25, The 14th International Congress on Schizophrenia Research

⑪ 小池進介ら. ARMS の生物学的指標は臨床場面に応用できるのか. 第 109 回日本精神神経学会学術集会, 福岡, 2013 年 5 月 23 日

⑫ 小池進介ら. 近赤外線スペクトロスコピィを用いた統合失調症の予後予測と状態像把握. 第 109 回日本精神神経学会学術集会, 福岡, 2013 年 5 月 24 日

⑬ 岩白訓周、小池進介、管心、夏堀龍暢、滝澤龍、五丿井渉、阿部修、國松聡、山末英典、笠井清登、統合失調症の発症後における下前頭回三角部の皮質体積減少と神経活動低下との関連、東京、第 17 回日本精神保健・予防学会 2013.11.23-24

⑭ 住吉チカ、植月美希、管心、笠井清登、住吉太幹・知能の縦断的評価 WAIS-R と WISC-R の対応、日本発達心理学会第 25 回、2014.03.21-23、京都大学百周年記念館

〔図書〕（計 1 件）

① 精神保健サービス実践ガイド、G・ソーニクロフト、M・タンセラ著、岡崎祐士、笠井清登、福田正人、近藤伸介監訳、日本評論社、2012

〔産業財産権〕

○出願状況（計　　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　　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

6．研究組織

(1)研究代表者

管　心（SUGA, Motomu）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20553704

(2)研究分担者

（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者

（　　）

研究者番号：