

平成 30 年 5 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09858

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) 3,600,000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、こころのリスク状態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、神経心理検査(BACS)や聴覚事象関連電位成分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 test especially mismatch negativity calculated from EEG could be a predicting marker, and that BACS scores are candidate markers to improve the determination of diagnosis, severity and clinical stages, especially for schizophrenia.

研究分野：統合失調症の脳画像研究

キーワード：統合失調症 早期精神病 生物学的指標 脳画像研究

## 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-aspartate)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・血液内生体内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60名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)、脳波(事象関連電位)、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、こころのリスク状態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、神経心理検査(BACS)や聴覚事象関連電位成分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9件)

・ Psychological Symptom and Social Functioning Subscales of the Modified Global Assessment of Functioning Scale: Reliability and Validity of the Japanese Version. Eguchi S, Koike S, Suga M, Takizawa R, Kasai K. Psychiatry Clin Neurosci. 69(2):126-7, 2015

・ Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: a

multi-modal neuroimaging study. Norichika Iwashiro, Shinsuke Koike, Yoshihiro Satomura, Motomu Suga, Tatsuya Nagai, Tatsunobu Natsubori, Mariko Tada, Wataru Gono, Ryu Takizawa, Akira Kunimatsu, Hidenori Yamasue, Kiyoto Kasai. Schizophrenia Research, 172(1-3):9-15, 2016

・ Magnetoencephalographic recording of auditory mismatch negativity in response to duration and frequency deviants in a single session in patients with schizophrenia. Motomu Suga, Yukika Nishimura, Yuki Kawakubo, Masato Yumoto, Kiyoto Kasai. Psychiatry and Clinical Neurosciences.70(7):295-302, 2016

・ Associations between daily living skills, cognition, and real-world functioning across stages of schizophrenia; A study with the Schizophrenia. Cognition Rating Scale Japanese version. Yuko Higuchi, Tomiki Sumiyoshi, Tomonori Seo, Motomu Suga, Tsutomu Takahashi, Shimako Nishiyama, Yuko Komori, Kiyoto Kasai, Michio Suzuki. Schizophrenia Research: Cognition. 7:13-18, 2017

・ Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. Daisuke Koshiyama, Kenji Kirihara, Mariko Tada, Tatsuya Nagai, Shinsuke Koike, Motomu Suga, Tsuyoshi Araki, Kiyoto Kasai. Schizophrenia Research. 2017 Mar 14. pii: S0920-9964(17)30132-9

・ Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in ultra-high-risk for psychosis and first episode psychosis. Sawada Kingo, Kanehara Akiko, Eguchi Satoshi, Tada Mariko, Satomura Yoshihiro, Suga Motomu, Koike

Shinsuke, Kasai Kiyoto. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2017 May;71(5):318-327

・ Reduced Mismatch Negativity is Associated with Increased Plasma Level of Glutamate in First-episode Psychosis. Tatsuya Nagai, Kenji Kirihara, Mariko Tada, Daisuke Koshiyama, Shinsuke Koike, Motomu Suga, Tsuyoshi Araki, Kenji Hashimoto, Kasai Kiyoto. Scientific Reports, 2017 May 23;7(1):2258

・ 統合失調症患者を対象に脳磁計を用いた時間性変化と周波数変化 MMN の測定と臨床応用の可能性について、管心、笠井清登、精神神経学雑誌、2017、119(12): 889-894

・ Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. Daisuke Koshiyama, Kenji Kirihara, Mariko Tada, Tatsuya Nagai, Mao Fujioka, Shinsuke Koike, Motomu Suga, Tsuyoshi Araki, Kiyoto Kasai. Schizophrenia Research, 2017. pii: S0920-9964(17)30607-2

〔学会発表〕(計4件)

・ 瀬尾友徳、樋口悠子、住吉太幹、管心、高橋努、西山志満子、水上祐子、鈴木道雄、Schizophrenia cognition rating scale Japanese version (SCoRS 日本語版) の妥当性に関する研究、第 11 回日本統合失調症学会、前橋、2016.03.25-26

・ 澤田欣吾、松岡潤、永井達哉、里村嘉弘、多田真理子、江口聡、市川絵梨子、下條千恵、管心、小池進介、笠井清登、早期精神病に対する機能的アウトカムの予測における神経心理検査の有用性の検討、第 11 回日本統合失調症学会、前橋、2016.03.25-26

・ 管心、西村幸香、川久保友紀、湯本真人、笠井清登、統合失調症患者を対象に脳磁計を

用いた単一課題中の duration/frequency MMN  
の測定、第 12 回日本統合失調症学会、米子、  
2017.03.24-25

・越山大輔、切原賢治、多田真理子、永井達  
哉、藤岡真生、小池進介、管心、荒木剛、笠  
井清登、統合失調症の早期段階におけるミス  
マッチ陰性電位と認知機能・全般的社会適応  
レベルとの相関解析、第 39 回日本生物学的  
精神医学会、札幌、2017.09.28-30

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 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 0 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：

### (4) 研究協力者

( )