

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10330

研究課題名(和文)統合失調症の臨床評価における光トポグラフィの実用化

研究課題名(英文) Practical Applications of Optical Topography in the Clinical Evaluation of Schizophrenia

研究代表者

朴 盛弘 (PU, Shenghong)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：70739789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、統合失調症患者を対象に、認知機能障害サブタイプの同定の検討では、全般的認知機能領域障害群、全般的認知機能良好群と部分的認知機能領域障害の2群で、計4つの認知機能障害サブタイプが同定された。次の各認知機能障害サブタイプ間の脳機能比較では、特に難易度が高い認知課題である作業記憶課題遂行時のNIRS信号において、特に右外側において有意な違いを認めた。また、統合失調症患者の前頭葉機能に基づいて前頭葉機能異常サブタイプの同定と各サブタイプ間の認知機能の違いが認められた。統合失調症の異質性を解明することは、サブタイプに特化した治療法の開発などにつながる可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は科学雑誌に投稿することで世界の科学者・創薬メーカーに知見を広め、認知機能を高めるための新たな介入法の開発に貢献できる可能性がある。また、学会・講演などの機会を利用して研究内容を発表できた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify data-driven biotypes of schizophrenia, which may help clarify diagnostic heterogeneity. Patients in each subgroup (%) versus HC showed a stepwise pattern of cortical functional alterations. Neurocognitive impairment in each subgroup accompanied frontal-temporal functional alterations. Subgroup 1 showed deficits in verbal memory, working memory, verbal fluency, or attention and information processing speed (5/6) domains of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Subgroup 2 showed dysfunction in all domains. Subgroup 3 showed dysfunction in the attention and information processing speed domain. Three subtypes of frontal-temporal functional abnormalities exist in patients with schizophrenia, with widespread abnormalities associated with more neurocognitive impairments. Elucidation of the heterogeneity of schizophrenia may inform the development and optimization of subtype-specific treatment approaches.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 前頭葉機能 認知機能 NIRS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、人口の約 1%と発症頻度の高い疾患であり、人生早期に発症し長期的な経過をたどる。統合失調症では、陽性症状、陰性症状に加えて、記憶、注意、遂行機能といった神経認知機能障害が中核的な症状であり、社会的転帰と強い関連を示すことが知られている。一方、神経認知機能と社会的転帰の間の介在因子として、社会認知機能が重要な役割を果たすことも明らかにされた。社会認知とは、対人コミュニケーションにおける様々な認知領域を指しており、その下位項目として、感情知覚（表情や声に表れる感情の認知）、原因帰属様式（ある状況の原因を何に求めるか）、結論への飛躍傾向（少ない情報から十分に吟味することなく結論に飛びつく）、心の理論（様々な対人状況において、相手の感情や意図を読み取る能力）などが挙げられる。統合失調症の社会機能を改善するためには、社会認知機能障害を標的とする治療が有用と考えられるが、治療効果の判定にはその重症度を正確に評価することが求められる。

NIRS (near infrared spectroscopy) は精神科領域で、本邦で世界に先駆けて臨床診断補助として導入され (Takizawa, Pu et al. NeuroImage, 2014)、2014 年 4 月に保険適応された非侵襲的脳機能検査法である。我々は、統合失調症患者を対象に、難易度の異なる 2 種類の認知課題を用いた NIRS 検討で、比較的難易度の低い言語流暢性課題関連の NIRS 信号は統合失調症患者のウェルビーイング、生活の質 (QOL) や社会機能などの主観的側面を反映 (Pu et al. Schizophr Res, 2013b; Pu et al. Schizophr Res, 2014b; Pu et al. Psychiatry Res:Neuroimaging, 2015a) し、比較的難易度の高い作業記憶課題関連の NIRS 信号は統合失調症患者の認知機能の障害程度を反映 (Pu et al. Sci Rep, 2016b; Pu et al. Schizophr Res, 2016c) できる可能性が示唆されており、課題特異性を生かし、臨床診断補助に留まらず、状態像把握、予後予測など様々な臨床場面に対して応用可能になることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、統合失調症患者を対象に、申請者が取り組んできた非侵襲的で時間分解能に優れた脳機能画像検査である光トポグラフィー (near infrared spectroscopy; NIRS) を用いることで、認知機能障害を脳機能動態の観点から検討し、将来の臨床へ応用可能な生物学的指標の確立を目指している。

3. 研究の方法

(1) 倫理面の配慮

本研究は、鳥取大学医学部倫理委員会が承認し、事前にすべての参加者に研究の趣旨について十分な説明を行い、書面で同意を得た。

鳥取大学医学部附属病院精神科の外来通院中ないし入院中で、DSM-5 にて統合失調症と診断された者を対象とした。精神症状、認知機能、脳機能を評価した。今回は予備的検討として、まずは、統合失調症患者の認知機能成績に基づいて認知機能障害サブタイプを同定した。次に、各認知機能障害サブタイプ間の脳機能を比較した。

精神症状 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) は主治医が評点化、以下の、認知機能の評価尺度 (BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) は鳥取大学医学部精神科外来で実施する。NIRS 計測は鳥取大学医学部附属病院精神科外来で行う。

(2) 難易度の異なる 2 種類の認知課題関連の賦活反応と認知機能との関係を検討

低難易度認知課題として、言語流暢性課題 (Takizawa, Pu et al. NeuroImage, 2014) を用いる。本課題では、被験者には、対照条件では「あ、い、う、え、お」を繰り返してもらい、実験条件では特定のかな文字から始まる単語をできるだけ多く言ってもらおう。

高難易度認知課題として、作業記憶課題 (Pu et al. Schizophr Res, 2014a) を用いる。本課題では、被験者には、コンピュータ画面上に 1 つずつ視覚提示される数字 (0~9) に注目してもらい、対照条件には「9」、実験条件では 2 つ前の数字と同じ数字が出現した場合にボタン押しをしてもらう。

(3) NIRS による撮像

NIRS 装置は、日立メディコ(株)の ETG-4000(NIRS 装置)を用い、前頭 - 側頭部の頭皮上 52 ヶ所に配置されたプローブ位置にて、上記認知課題 (と) 遂行時の賦活反応を計測する。

4. 研究成果

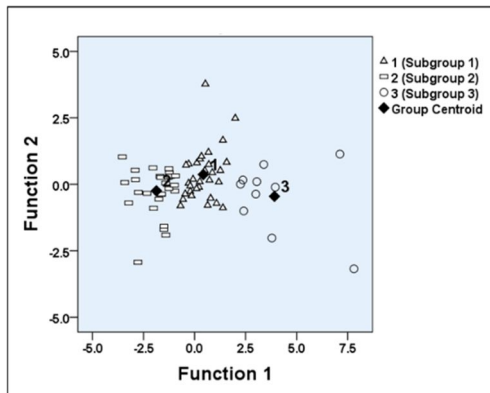
最初は、認知機能障害サブタイプの同定を検討したところ、全般的認知機能領域障害群、全般的認知機能良好群と部分的認知機能領域障害の 2 群で、計 4 つの認知機能障害サブタイプが同定された。各認知機能障害サブタイプ間の脳機能比較では、特に難易度が高い認知課題である作業記憶課題遂行時の NIRS 信号において、特に右外側において有意な違いを認められた (Pu et al., 2019)。

また、統合失調症患者の前頭葉機能に基づいて前頭葉機能異常サブタイプの同定と各サブタイプ間の認知機能の違いが認められた (図 1)。統合失調症の異質性を解明することは、サブタイプに特化した治療法の開発などにつながる可能性があることが示唆された。

本研究で用いる NIRS は、非侵襲性、簡便性に優れ、しかも短時間で検査を可能にする。そのため、被験者の負担が少なく、自然な姿勢で脳活動を計測できる長所を有する。このような脳

機能検査法は、とくに臨床場面での客観的評価法として、他の画像法で置き換えることは困難であり、このような手法で統合失調症患者の認知機能障害の生物学的指標として簡便に用いることができれば、統合失調症患者の認知機能障害に対する治療介入法の開発に資することが期待できる。

図1 . 前頭葉機能に基づくサブタイプ



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Pu S	4. 巻 206
2. 論文標題 Comparison of prefrontal hemodynamic responses and cognitive deficits between adult patients with autism spectrum disorder and schizophrenia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophr Res	6. 最初と最後の頁 420-427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.schres.2018.10.007. [Epub ahead of print]	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 朴 盛弘
2. 発表標題 統合失調症患者の認知機能障害のサブタイプと前頭葉機能との関連に関する検討
3. 学会等名 第13回 日本統合失調症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朴 盛弘
2. 発表標題 精神疾患の認知機能障害のバイオマーカーとしてのNIRSの検討
3. 学会等名 第4回 CEPD研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----