

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390319  
 研究課題名（和文）統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達異常に対する統合的アプローチ  
 研究課題名（英文）Integrative approach toward understanding impaired glutamatergic neurotransmission in schizophrenia

研究代表者  
 笠井 清登（KASAI, KIYOTO）  
 東京大学・医学部附属病院・教授  
 研究者番号：80322056

## 研究成果の概要：

統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達系の異常を明らかにするために、遺伝子、血液生化学マーカー、神経画像計測を統合したアプローチを行った。その結果、統合失調症において、グルタミン酸神経伝達系のプローブとなる各指標の異常が相互関連していることを明らかにした。この結果は、統合失調症のグルタミン酸神経伝達系異常仮説に依拠した補助診断法開発や分子標的治療研究への基盤となるものである。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2007 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
総計	7,400,000	2,220,000	9,620,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、精神神経科学

キーワード：脳・神経、遺伝子、神経画像、中間表現型、グルタミン酸

## 1. 研究開始当初の背景

従来、統合失調症の病態仮説として神経発達障害仮説が有力であり、発病後には脳病態の進行性変化が起こらないとされていた。死後脳におけるグリオシス所見の欠如から、いわゆる神経変性疾患とは異なるというのが有力な根拠であった。しかしながら、すでにクレペリンが 100 年前に統合失調症を「早発性痴呆」（“dementia praecox”）として記述

していたように、臨床的には少なくとも一部の患者で認知機能レベルが通常に加齢より急速に進行することが知られていた。この証拠として、申請者らは統合失調症の病初期における上側頭回灰白質体積の進行性減少を MRI 縦断研究によって世界に先駆けて明らかにした（Kasai et al., Arch Gen Psychiatry, 2003; Am J Psychiatry, 2003）。また、グルタミン酸 NMDA 型受容体の機能を反映し、上

側頭回を発生源とする事象関連電位・脳磁図成分である mismatch negativity (MMN)の統合失調症における計測においても先駆的な役割を果たしてきた (Kasai et al., Schizophr Res, 1999; Am J Psychiatry, 2002)。さらに、cross-sectional な研究ではあるが、MRI による上側頭回体積減少と MMN 指標異常が統合失調症患者群において有意に相関し、MMN が統合失調症患者の上側頭回におけるグルタミン酸系異常の機能プローブとなることを確かめた (Yamasue et al., Neuroimage, 2004)。

これらの知見から、われわれは統合失調症の病初期においてグルタミン酸系の進行性異常が起こっているという仮説を導くに至った。

## 2. 研究の目的

本研究は、統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達系の異常を明らかにするために、神経画像、血中アミノ酸計測、遺伝子解析を組み合わせた、複数分野の専門家チームからなる総合的な臨床研究である。われわれの仮説は、1) 初発統合失調症の縦断的経過において、神経画像によるグルタミン酸神経伝達の機能プローブが進行性の異常を示し、さらにそれらの指標が互いに相関すること、2) この変化は、初発時に強く、慢性期には弱いこと、3) 神経画像指標と血中 d-serine 等の濃度の変化が相関すること、4) BDNF・グルタミン酸カスケード関連遺伝子の多型の違いによって、これらの進行性異常の度合いが有意に異なること、である。これらの仮説を検証することによって、統合失調症の特に病初期にグルタミン酸系の進行性異常が起こっていることを証明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

初発統合失調症患者を対象とし、その1年後、2年後の再評価を行う縦断的デザインをとる。慢性統合失調症患者に対しても、同様に縦断的経過を追う。それぞれ年齢・性などをマッチさせた健常被験者を対照群に置く。神経画像指標としては、3 Tesla MRS (magnetic resonance spectroscopy) による局所脳グルタミン酸濃度・代謝回転の定量、MRI による灰白質体積定量、DTI (diffusion tensor imaging; 拡散テンソル画像) による白質線維走行の定量、functional MRI および MEG (magnetoencephalography; 脳磁図) によるグルタミン酸神経伝達を反映する機能指標の定量を縦断的に行う。血中アミノ酸分析においては、d-serine などの定量を行う。遺伝子多型としては、BDNF などの神経発達・成長に関連する遺伝子や、グルタミン酸カスケードと関係する DISC1, Dysbindin, Neureglin 1, GRIN2A などを調べる。こうして得られたデータについて、縦断的な変化や指標間の関連を検討する。

## 4. 研究成果

米国ハーバード大学との共同研究の結果、初発統合失調症患者における MMN 振幅は、経過とともに有意に減衰した。それとともに、上側頭回灰白質体積も進行性の減少を認め、さらに MMN 振幅の減衰度と上側頭回灰白質体積の減少度との間に有意な相関を認めた (Arch Gen Psychiatry, 2007)。また、MEG で測定した MMNm は、健常者に比べて統合失調症患者で有意に減衰しており、d-serine 濃度も統合失調症患者で有意に低値であった。さらに、統合失調症患者において、MMNm の潜時が d-serine 濃度と相関する傾向を示した。MMNm の大きさは、

GRM3 遺伝子多型と BDNF 遺伝子多型の影響を受けることも示唆された。また、統合失調症において、近赤外線スペクトロスコープにて計測した実行機能課題施行時の前頭前皮質血流変化は、sigma-1 受容体遺伝子多型の影響を受けることが示された (PNPBP, 2009)。これらのことから、統合失調症のグルタミン酸神経伝達系の異常について、神経画像、生化学物質、遺伝子の階層性に沿って明らかにし、MMN や血中 d-serine などが、統合失調症のグルタミン酸神経伝達機能のマーカーとして有用である可能性を示唆した。これらの結果は、統合失調症の前駆状態や初発時期の診断、治療に資する生物学的マーカーの確立や、グルタミン酸神経伝達をターゲットとした薬理学的介入方法の開発に重要な示唆を与えるものである。

#### 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 21 件)

- 1 Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Muroi M, Sasaki H, Aoki S, Kasai K: Structural disruption of the dorsal cingulum bundle is associated with impaired Stroop performance in patients with schizophrenia. **Schizophr Res**, in press. (査読あり)
- 2 Kirihara K, Araki T, Uetsuki M, Yamasue H, Hata A, Rogers MA, Iwanami A, Kasai K: Association study between auditory P3a/P3b event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. **Brain Imaging Behav**, in press. (査読あり)
- 3 Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between catechol-o-methyltransferase val108/158met genotype and prefrontal hemodynamic response in schizophrenia. **PLoS ONE**, in press. (査読あり)
- 4 Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. in press. (査読あり)
- 5 Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, Yoshida M, Abe O, Yamada H, Masutani Y, Kasai K, Yamasue H, Ohtsu H, Ohtomo K: Tract-specific analysis of the superior occipitofrontal fasciculus in schizophrenia. **Psychiatry Res Neuroimaging** 164: 198-205, 2008. (査読あり)
- 6 Shiota S, Tochigi M, Shimada H, Ohashi J, Kasai K, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T: Association and interaction analyses of NRG1 and ERBB4 genes with schizophrenia in a Japanese population. **J Hum Genet** 53: 929-935, 2008. (査読あり)
- 7 Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Sekita K, Sasaki H, Rogers MA, Aoki S, Kasai K: Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. **Schizophr Res** 103:52-61, 2008. (査読あり)

- 8 Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M: Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. **Schizophr Res** 99: 250-262, 2008. ( 査読あり )
- 9 Maeda K, Kasai K, Uetsuki M, Araki T, Yamasue H, Hata A, Kato N, Iwanami A: Increased positive thought disorder with illness duration in patients with schizophrenia. **Psychiatry Clin Neurosci** 61: 687-690, 2007. ( 査読あり )
- 10 Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, Kasai K: Reduced planum temporale volume and delusional behavior in patients with schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** 257: 318-324, 2007. ( 査読あり )
- 11 Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N, Rogers MA, Kasai K: Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. **Psychiatry Res** 152: 261-265, 2007. ( 査読あり )
- 12 Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW: Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry** 64: 521-529, 2007. ( 査読あり )
- 13 Tochigi M, Suga M, Ohashi J, Otowa T, Yamasue H, Kasai K, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T: No association between the metabotropic glutamate receptor 3 gene (GRM3) and schizophrenia in a Japanese population. **Schizophr Res** 88: 260-264, 2006. ( 査読あり )
- 14 Araki T, Kasai K, Kirihara K, Yamasue H, Kato N, Kudo N, Nakagome K, Iwanami A: Auditory P300 latency prolongation with age in schizophrenia: gender and subcomponent effects. **Schizophr Res** 88: 217-221, 2006. ( 査読あり )
- 15 Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, Kasai K, Kato N, Sasaki T: No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. **Schizophr Res**, 87: 45-47, 2006. ( 査読あり )
- 16 Kawakubo Y, Kasai K: Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 30: 1367-1368, 2006. ( 査読あり )
- 17 Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K: Procedural memory predicts social skills in persons with schizophrenia. **J Nerv Ment Dis** 194: 625-627, 2006. ( 査読あり )
- 18 Maeda K, Kasai K, Watanabe A, Henomatsu K, Rogers MA, Kato N: Effect of subjective reasoning and neurocognition on medication adherence for persons with schizophrenia. **Psychiatr Serv** 57: 1203-1205, 2006. ( 査読あり )

19 Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, Rogers MA, Nakagome K, Itoh K, Kato N: Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. **Neuroreport** 17: 1043-1046, 2006. ( 査読あり )

20 Araki T, Kasai K, Rogers MA, Kato N, Iwanami A: The effect of perospirone on auditory P300 in schizophrenia: a preliminary study. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 30: 1083-1090, 2006. ( 査読あり )

21 Araki T, Yamasue H, Sumiyoshi T, Kuwabara H, Suga M, Iwanami A, Kato N, Kasai K: Perospirone in the treatment of schizophrenia: effect on verbal memory organization. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 30: 204-208, 2006. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 82 件 )

1 Kasai K: Mismatch negativity as a functional probe for glutamatergic/synaptic dysfunction in schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2<sup>nd</sup> WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 12, 2008. [Symposium]

2 Kasai K: Phonetic magnetic mismatch field (MMF) as a functional probe for glutamatergic /synaptic dysfunction in schizophrenia. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography, Matsushima, Japan, Aug 28, 2007. [Symposium]

3 Kasai K: Mismatch negativity (MMN): a probe for glutamatergic dysfunction in schizophrenia. 14<sup>th</sup> Biennial Congress on International

Pharmacology-EEG Society, Awaji, Japan, Sep 7, 2006 [invited lecture].

[ 図書 ] ( 計 11 件 )

1 高野洋輔、切原賢治、笠井清登：初回エピソード統合失調症の画像・神経生理。In: 専門医のための精神科臨床リュミエール 7、中山書店、東京、印刷中。

2 滝沢龍、川久保友紀、桑原斉、笠井清登：統合失調症・自閉症の前頭葉機能障害とNIRSの臨床応用。In: 福田正人 編「精神疾患とNIRS」、中山書店、東京、印刷中。

3 井上秀之、山末英典、笠井清登：統合失調症の脳構造。In: 精神疾患と脳画像、専門医のための精神科臨床リュミエール 2、中山書店、東京、2008, pp. 58-69.

4 平安良雄、笠井清登編：精神疾患の脳画像解析・診断学、南山堂、東京、2008, pp. 1-127.

5 Yamasue H, Kasai K, Fukuda M. Using advanced neuroimaging techniques toward understanding schizophrenia. In: Pletson JE, ed. Psychology and Schizophrenia. Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA, 2007, pp. 41-81.

6 Rogers M, Kasai K, Fukuda M: Executive deficits in schizophrenia and mood disorder: similarities and differences. In: Pletson JE, ed. Psychology and Schizophrenia. Nova Science Publishers Publishers, Hauppauge, NY, USA, 2007, pp. 1-40.

7 笠井清登：脳の電気生理学的評価。In: 統合失調症の治療 - 基礎と臨床 - 。朝倉書店、

2007, pp. 180 -185.

8 滝沢龍、笠井清登：精神疾患の NIRS . In: TEXT 精神医学、コラム、南山堂、東京、2007, pp. 44 -45.

9 笠井清登：統合失調症における非薬理学的介入の効果の脳基盤 . 貝谷久宣編、認知療法 2006、星和書店、2006, pp. 53 -58.

10 管心、山末英典、笠井清登：器質性変化は臨床症状や社会的予後と関連するか？ In: EBM 精神疾患の治療 2006 -2007, 各論、I 統合失調症、中外医学社、東京、2006、pp. 28 -33.

11 山末英典、管心、笠井清登：どこまで脳器質性障害と言えるか？ In: EBM 精神疾患の治療 2006 -2007, 各論、I 統合失調症、中外医学社、東京、2006、pp. 22 -27.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://npsy.umin.jp/study/cp.html>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

笠井清登(KASAI KIYOTO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80322056

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

橋本 謙二(HASHIMOTO KENJI)

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授

研究者番号：10189483

佐々木 司(SASAKI TSUKASA)

東京大学・学生相談ネットワーク本部・教授

研究者番号：50235256

青木 茂樹(AOKI SHIGEKI)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：80222470

阿部 修(ABE OSAMU)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50302716

山田 晴耕(YAMADA HARUYASU)

帝京大学・ちば総合医療センター・准教授

研究者番号：70359610