

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19591345

研究課題名（和文）統合失調症警告期の新しい診断法と早期治療法の開発：認知機能と脳機能画像による検討

研究課題名（英文）Development of new tools for the diagnosis of prodromal stage of schizophrenia and early treatment methods

研究代表者

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：80286062

研究代表者の専門分野：精神神経医学、生物学的精神医学

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：統合失調症、早期介入、薬物療法、認知機能、脳画像

1. 研究計画の概要

(1) 統合失調症（警告期）の新しい客観的・生物学的診断法を開発する。方法として、短時間で施行可能な神経心理検査で測定できる認知機能障害のパターンや、事象関連電位(ERP)による脳機能画像所見など、相互関係を含め多角的に検討し、日常診療に応用可能な診断指標の探索を行う。

(2) 統合失調症（警告期）にある患者への介入を目指した薬物治療法を探求する。特にセロトニン受容体に作用する薬物などの投与が、認知機能の障害や社会的予後を改善するか解明する。

2. 研究の進捗状況

現在までに以下のような所見を得ている。

(1) 初発精神病患者を含む統合失調圏疾患を有する患者における認知機能の評価を、申請者らが作成した統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)日本語版(BACS-J)、ならびに統合失調症認知評価尺度(SCoRS)日本語版(SCoRS-J)を用いて行った。その結果、両尺度は統合失調症患者で予測される認知機能障害を鋭敏に検出できることが示され、臨床場面における有用性が示された。

(2) ERPの一つであるP300成分の発生源電流密度を、Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)を用いて検討し、統合失調症患者と健常者間で比較を行った。その結果、左上側頭回、左中前頭回、左中心前回

、左楔前部におけるP300電流密度が統合失調症患者で低下していることが示された。以上は、統合失調症におけるP300電流密度の三次元的分布の異常を、脳画像的に示した初めての報告である。

(3) P300の脳内電流密度分布を、Low Resolution Electromagnetic Tomography法を用いて3次元脳機能画像として展開し、オランザピン、ペロスピロンなどの第2世代抗精神病薬(SGAs)の認知機能改善効果の神経学的基盤を検討した。その結果、5-HT_{1A}受容体への親和性が弱いオランザピンは統合失調症患者の左側上側頭回のP300電流密度を増加させるのに対し、同受容体への親和性が強いペロスピロンは前頭前皮質のP300電流密度を増加させるという所見を得た。また、これらの変化は、言語記憶、社会認知などの認知機能領域のSGAsによる改善度と相関することが見出された。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) BACS-J、および社会生活能力に直結する認知機能の評価できるSCoRS-Jの検討成果をすでに公表した。また、事象関連電位の3次元脳画像化により得られた所見は、合理的な治療薬選択の方略となりうる。これらの成果は、統合失調症の早期介入のための簡便な客観的診断法、および精緻な治療法の開発に資するものといえる。

4. 今後の研究の推進方策

統合失調症警告期に特徴的な認知機能障害の評価には、より包括的で詳細な神経心理検査バッテリーの併用も必要と考えられる。代表研究者らは、統合失調症の認知機能を評価する標準的なテストバッテリーとして米国で開発された、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリーの邦訳版を最近完成させた。同バッテリーを用いた検討も、今後取り入れていく予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 25 件)

1. Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Sumiyoshi T.: Semantic memory deficits based on category fluency performance in schizophrenia; Similar impairments across Turkish and Japanese patients. *Psychiatry Res* 167:47-57, 2009. (査読有)
2. Uehara, T., Sumiyoshi, T., et al.: Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206:623-30, 2009. (査読有)
3. Sumiyoshi T., et al.: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA. *Psychiatry Res Neuroimag* 17:180-3, 2009. (査読有)
4. Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Does stimulation of 5-HT_{1A} receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 195:98-102, 2008. (査読有)
5. Murata M., Tsunoda M., Sumiyoshi T. et al.: Calcineurin A γ and B gene expressions in the whole blood in Japanese patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 32:1000-4, 2008. (査読有)
6. Higuchi Y., Sumiyoshi T., et al.: Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: A LORETA analysis of P300. *Schizophr Res* 101:320-30, 2008. (査読有)
7. Seo T., Sumiyoshi T., et al.: T-817 a novel neurotrophic compound, ameliorates phencyclidine-induced disruption of sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 197: 457-64, 2008. (査読有)
8. Matsui M., Sumiyoshi T., et al.: Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 32: 280-287, 2008. (査読有)
9. Sumiyoshi T., et al.: Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Schizophr Res* 95: 158-168, 2007(査読有)
10. Kawasaki Y., Sumiyoshi T., et al.: Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 94:164-171, 2007. (査読有)
11. Sumiyoshi T., et al.: Effective adjunctive use of tandospirone with perospirone for enhancing verbal memory deficits and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 31: 965-7, 2007.(査読有)

[学会発表] (計 70 件)

1. Sumiyoshi T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia: Evidence from translational research. In Symposium “Serotonin receptors in endophenotypic variations and treatment of schizophrenia”; World Federation of Societies of Biological Psychiatry - 9th World Congress of Biological Psychiatry, 2009.6.28 Paris.
2. Sumiyoshi T.: Role of serotonin-1A receptors in the treatment of memory disturbances in schizophrenia: Evidence from translational research. In Workshop “Memory and Schizophrenia: Molecular, Pharmacological and Neurocognitive Perspectives”; Society of Biological Psychiatry – 63rd Annual Meeting, 2008.5.1 Washington DC.
3. Sumiyoshi T. et al.: Serotonin-1A agonists as a cognitive enhancer in schizophrenia: Clinical evidence. In Symposium “The Role of 5-HT_{1A} Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia”; 16th European Congress of Psychiatry, 2008. 4. 8. Nice, France.
4. Sumiyoshi T.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy: Towards prevention of psychosis. In Workshop “First Episode Psychosis: Integrating Neurobiological and Psychosocial determinants of outcome”; Society of Biological Psychiatry – 62nd Annual Meeting, 2007.5.17, San Diego
5. Sumiyoshi T. et al.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy: Towards prevention of psychosis. In Symposium “First Episode Psychosis: Integrating Neurobiological and Psychosocial determinants of outcome”; World Federation of Societies of Biological Psychiatry - The 2nd International Congress of Biological Psychiatry, 2007.4.20, Santiago, Chile.

[図書] (計 2 件)

1. Sumiyoshi T., et al.: Social interaction deficits in schizophrenia-spectrum disorders and pharmacologic intervention In: Heatherton A.T. and Walcott V.A. (Eds). *Social Interactions in the 21st Century*, Nova Science Publishers Inc., Hauppauge, NY, USA, 2009, pp.363-370
2. 住吉太幹: 統合失調症の認知機能障害における 5-HT 受容体の役割. 「生体の科学」増大特集—神経伝達に關与する物質、伊藤正男、野々村禎昭、藤田道也 編, 金原一郎記念医学医療振興財団、東京, p.436-437, 2009.

[その他]

- (1) 関連したテーマの研究の発信により、日本臨床精神神経薬理学会・(2008 年度) 学会奨励賞を受賞した。
- (2) チェコ共和国・プラハ精神医学研究所に招聘され、本研究と関連した講演を 2 回行った。
 - ① “Role of serotonin receptors in the treatment of cognitive disturbances in schizophrenia: Evidence from translational research” (2008. 4.3)
 - ② “Electrophysiological imaging study of schizophrenia and treatment response” (2009. 6.26)