

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461739

研究課題名(和文) 精神病発症危険群における嗅覚機能および嗅覚関連脳構造に関する研究

研究課題名(英文) Olfactory functioning and olfaction-related brain morphology in individuals with at-risk mental state

研究代表者

高橋 努 (Takahashi, Tsutomu)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：60345577

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)：精神病性障害の発症危険群(at-risk mental state; ARMS)および統合失調症群では、嗅覚関連脳構造(主に嗅溝の深さ)の形態異常および嗅覚機能障害がみられ、これらの所見は臨床症状の重症度や認知機能障害の程度とも関連していた。これらの所見は早期神経発達障害を反映すると考えられ、精神病性障害における生物学的マーカーとして有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Both of individuals with at-risk mental state (ARMS) and patients with schizophrenia exhibited morphologic abnormalities in the depth of olfactory sulcus as well as olfactory deficits, which were partly associated with the severity of clinical symptoms and cognitive impairments. These findings could be biological markers of psychotic disorders that likely reflected early neurodevelopmental abnormalities.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 精神病発症危険群 磁気共鳴画像 嗅覚 嗅溝

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は思春期・青年期に好発する難治性精神疾患だが、前駆状態に対する適切な介入や発病早期の治療開始により長期的転帰の改善や再発率の低下が期待される。一方、統合失調症の前駆状態でみられる精神的変調は軽微かつ疾患非特異的であるため、診断精度には限界がある。At-risk mental state (ARMS) とは操作的な診断基準により定義された精神病の発症危険群だが、その精神病発症率は2年以内で30%程度と考えられ、効果的な早期介入のためには発症リスクの特に高いARMS症例にみられる特徴を明らかにすることが望まれる。

2. 研究の目的

統合失調症では嗅覚機能の障害が報告されており、嗅覚機能および嗅覚関連脳構造が精神病性障害における生物学的指標となる可能性がある。このため本研究ではARMS群および統合失調症群を対象に、嗅覚機能および嗅覚関連脳構造の特徴を調べ、またこれらの生物学的指標と臨床的特徴との関連を検討することで、将来的な臨床応用(病初期での診断や発症予測)の可能性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 富山大で収集されたARMS群および統合失調症群を対象に嗅覚機能検査(T&Tオルファクトメーター)による嗅覚機能の評価を行った。

(2) 富山大およびメルボルン神経精神センターで収集されたARMS群および統合失調症群のMRIデータを用いて嗅覚関連脳構造(特に嗅溝)の特徴を調べた。また疾患特異性の検討のため大うつ病および双極性感情障害も対象に含めた。

また、これらの生物学的指標(嗅覚機能および脳形態)と臨床的特徴の関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 嗅覚機能研究

はじめに健常群(124例)において嗅覚機能と精神機能の関連等を調べたところ、嗅覚機能(検知および認知閾値)が不安の程度を相関すること、嗅覚機能に男女差があること(男性で嗅覚機能が低い)、喫煙が嗅覚機能の低下と関連すること等を見出した。

患者群においては、ARMS群(32例)では統合失調症群(59例)と同程度の嗅覚機能障害を呈し(図1)、その程度が陰性症状の重症度と相関することを見出した。また嗅覚機能障害の程度は認知機能障害(言語流暢性の障害)とも相関していた。一方、今回の対象としたARMS群のなかで経過観察中に精神病性障害に移行した例は3例のみであり、嗅覚機能と精神病発症の関連を調べるためには、さらに多数例での検討が必要と考えられた。

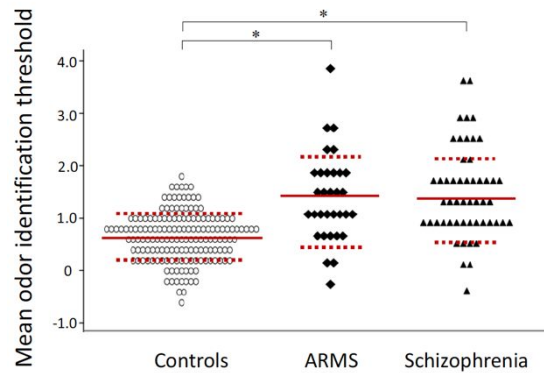


図1. 健常群 (Controls)、ARMS 群、および統合失調症群 (Schizophrenia) における嗅覚認知閾値 (閾値が高いほど嗅覚機能障害が高度)

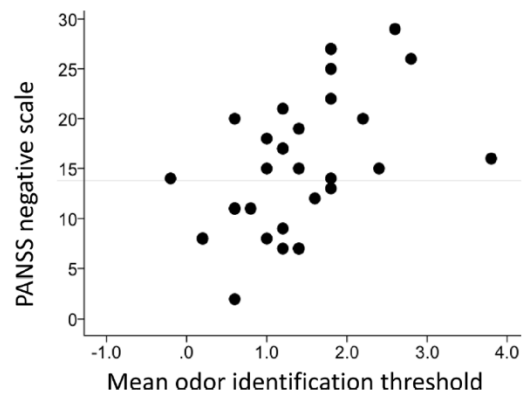


図2. ARMS 群における嗅覚認知閾値と陰性症状得点の相関(嗅覚機能障害の強い症例ほど陰性症状が高度)

(2) MRI 研究

①メルボルン神経精神センターで収集されたARMS症例135例(うち52例が精神病に移行)、初回エピソード精神病性障害患者162例、慢性期の統合失調症患者89例、双極性感情障害患者26例、大うつ病患者56例およびそれぞれの患者群に対して年齢および性別をマッチングさせた健常対照群で嗅溝の形態を評価したところ、後に精神病を発症するARMS群は発症しない群と比較して有意に嗅溝が浅くなっていたが、嗅溝の浅化は様々な精神疾患(統合失調症を含む精神病性障害、双極性感情障害、および大うつ病)で共通して認められた。また嗅溝の形態変化は、ARMS群における陰性症状の重症度、大うつ病患者の再発回数や抑うつ症状などと相関していた。これらの結果から、嗅溝形態は精神疾患の発症に先立ちみられる生物学的指標を考えられたが、さらなる疾患特異性の検討が必要と考えられた。

②富山大で収集されたARMS群、統合失調型障害群、および統合失調症群において、健常群と比較して嗅溝が有意に浅くなっていた。神経発達障害の程度がより強いと想定される臨床亜型である欠陥型統合失調症群では嗅溝の浅化が特に顕著であり、また

ARMS 群では前部帯状回の菲薄化、広範な脳領域の脳回指数上昇、眼窩前頭面の脳溝数減少などの早期神経発達障害を反映すると思われる粗大な脳形態特徴も見出された。なお嗅溝形態と統合失調症の疾患候補遺伝子 (DISC1) 多型との関連を調べたが、有意な関連は見出されなかった。

なお予備的な解析において、統合失調症群では嗅覚機能と嗅覚回路の一部である眼窩前頭皮質の皮質厚の間に有意な相関を認めた。

以上の①および②の結果から、嗅覚機能障害および嗅覚関連脳構造 (主に嗅溝) の形態異常は、他の粗大な脳形態特徴 (脳溝脳回パターンなど) と同様に精神病性障害圏における神経発達マーカーとして極めて有用であることが示唆された。特に嗅覚の深さは ARMS 症例において将来の精神病発症の予測に有用である可能性がある。ただし、これらの所見の疾患特異性に関してはさらなる検討が必要と思われる。

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 12 件)

- 1) Nakamura M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayashi D, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Koike S, Yamasue H, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press. DOI: 10.1007/s00406-018-0890-6
- 2) Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, Komori Y, Higuchi Y, Nishikawa Y, Nishiyama S, Itoh H, Masaoka Y, Suzuki M. Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: Relationship with social and cognitive functions and symptom severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press. DOI: 10.1007/s00406-017-0845-3
- 3) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased occipital gyrification and development of psychosis in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 82 (10): 737-745, 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.05.018
- 4) Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, Takahashi T, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Kido M, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals at high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 43(4) :907-913, 2017. DOI: 10.1093/schbul/sbw167
- 5) Takahashi T, Takayanagi Y, Nishikawa Y, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Sasabayashi D, Noguchi K, Suzuki M. Brain neurodevelopmental markers related to the deficit subtype of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 266: 10-18, 2017. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.05.007
- 6) Takahashi T, Nishikawa Y, Yücel M, Whittle S, Lorenzetti V, Walterfang M, Sasabayashi D, Suzuki M, Pantelis C, Allen NB. Olfactory sulcus morphology in patients with current and past major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 255: 60-65, 2016. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.07.008
- 7) Takahashi T, Nakamura M, Nishikawa Y, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Sasabayashi D, Noguchi K, Suzuki M. Decreased number of orbital sulci in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res Neuroimaging* 250: 29-32, 2016. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.03.005
- 8) Nishikawa Y, Takahashi T, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi D, Noguchi K, Suzuki M. Orbitofrontal sulcogyral pattern and

- olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266(1): 15-23, 2016. DOI: 10.1007/s00406-015-0587-z
- 9) Takahashi T, Itoh H, Nishikawa Y, Higuchi Y, Nakamura M, Sasabayashi D, Nishiyama S, Mizukami Y, Masaoka Y, Suzuki M. Possible relation between olfaction and anxiety in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 69: 431-438, 2015. DOI: 10.1111/pcn.12277
- 10) Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M. The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain neurodevelopmental markers in schizophrenia and healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 56: 11-17, 2015. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.07.005
- 11) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Lin A, Yucel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C. Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*, 153(1-3): 18-24, 2014. DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.041
- 12) Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C. Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 222(1-2): 114-117, 2014. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2014.02.005
- 〔学会発表〕(計 13 件)
- 1) 高橋 努: MRI 研究. シンポジウム「ここまで分かった統合失調症-脳画像研究-」. 第 13 回日本統合失調症学会, 2018, 3, 23-24, 徳島.
- 2) 笹林大樹, 高柳陽一郎, 高橋 努, 岡田直大, 小池進介, 山末英典, 片桐直之, 佐久間 篤, 小原千佳, 中村美保子, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 松本和紀, 水野雅文, 笠井清登, 鈴木道雄. at-risk mental state における大脳皮質下体積と側性の検討: 多施設共同研究. 第 21 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2017, 12, 9-10, 那覇.
- 3) 高柳陽一郎, 笹林大樹, 高橋 努, 小森祐子, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 中村美保子, 野口 京, 鈴木道雄. Deficit 及び Non-deficit 統合失調症における脳回形成の変化に関する研究. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2017, 9, 28-30, 札幌.
- 4) Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, Takahashi T, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M. Prediction of transition to psychosis in individuals with ARMS using labeled cortical distance mapping and machine-learning methods. 2017 annual meeting of Organization for Human Brain Mapping, 2017, 6, 25-29, Vancouver, Canada.
- 5) 高橋 努, 中村美保子, 笹林大樹, 西川祐美子, 樋口悠子, 小森祐子, 西山志満子, 伊藤博子, 鈴木道雄. 統合失調症および At-risk mental state における嗅覚機能の障害. 第 20 回日本精神保健・予防学会, 2016, 11, 12-13, 東京.
- 6) Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, Nishikawa Y, Higuchi Y, Komori Y, Nishiyama S, Itoh H, Suzuki M. Olfactory Deficits in Individuals at Risk of Psychosis.

- IEPA 10 Early Intervention in Mental Health. 2016, 10, 20-22, Milano, Italy.
- 7) 高橋 努, 中村美保子, 西川祐美子, 高柳 陽一郎, 古市厚志, 木戸幹雄, 笹林大樹, 野口京, 鈴木道雄. 統合失調症圏における眼窩前頭皮質の脳溝数減少. 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会合同年会, 2016, 9, 8-10, 福岡.
- 8) 高橋 努, 西川祐美子, 中村美保子, 笹林大樹, 樋口悠子, 水上祐子, 西山志満子, 伊藤博子, 鈴木道雄. At-risk mental stateにおける嗅覚機能の障害. 第19回日本精神保健・予防学会学術集会, 2015, 12, 12-13, 仙台.
- 9) Takahashi T. Progress in neuroimaging study for prodromal psychosis. In Symposium “An updated prodromal psychosis research in Asia”. WPA International Congress of Psychiatry, 2015, 11, 18-25, Taipei.
- 10) 高橋 努, 樋口悠子, 西川祐美子, 西山志満子, 水上祐子, 中村美保子, 笹林大樹, 伊藤博子, 鈴木道雄. 統合失調症における嗅覚機能の障害. 第10回日本統合失調症学会, 2015, 3, 27-28, 東京.
- 11) Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes during the course of schizophrenia. In Symposium “Neurodevelopmental trajectories and psychiatric disorders”. 9th International Conference on Early Psychosis, 2014, 11, 17-19, Tokyo.
- 12) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Lin A, Yucel M, Phillips LJ, Suzuki M, Brewer WJ, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C. Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals. 9th International Conference on Early Psychosis, 2014, 11, 17-19, Tokyo.
- 13) Takahashi T, Nakamura Y, Malhi GS, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Pantelis C, Suzuki M. Olfactory sulcus

morphology in schizophrenia and established bipolar affective disorder. 16th World Congress of Psychiatry, 2014, 9, 14-18, Madrid, Spain.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 努 (TAKAHASHI, Tsutomu)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
准教授
研究者番号：60345577

(2)研究分担者

鈴木 道雄 (SUZUKI, Michio)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
教授
研究者番号：40236013

高柳 陽一郎 (TAKAYANAGI, Yoichiro)
富山大学・附属病院・講師
研究者番号：40574942

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

Christos Pantelis