

20020879

厚生科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

統合失調症の客観的診断法の確立と
分子遺伝学的基盤に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小島 卓也

平成 15 (2003) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究 -----	1
小島 卓也	

II. 分担報告書

1. 眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発 -----	1 7
松島 英介	
2. 統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立 -----	2 2
林 拓二	
3. 分子遺伝学的基盤に関する研究 -----	2 5
有波 忠雄	
4. 生理学的基盤に関する研究 -----	2 7
倉知 正佳	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	3 4
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	3 6
-----------------------	-----

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究

主任研究者 小島卓也 日本大学医学部精神神経科学教室 教授

研究要旨：探索眼球運動を用いた統合失調症診断システムの開発を推進した。試作機を4台作製し、分担研究者がそれぞれ臨床応用し妥当性の検討を行い、試作機修正のための資料を収集した（小島、松島、林、倉知）。小児発症統合失調症と非統合失調症の判別の試み、および小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較を実施した（松島）。これまでの研究より、探索眼球運動を用いて成人発症の統合失調症を他の精神疾患から判別することができたが、今回小児発症の統合失調症について検討したところ、特に統合失調症と多動性障害との判別が難しいことがわかった。このことから両疾患の間に共通な認知機能障害が存在する可能性が示唆された。

統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立のための検討を行った（林）。探索眼球運動と事象関連電位の検査によって、統合失調症と非定型精神病とは生物学的な差異を有し、両疾患がきわめて明確に類別されることが明らかになった。さらに、探索眼球運動の結果は、ICD-10で統合失調症とされる急性精神病の遷延型が、定型の統合失調症とは異なる所見を示し、これらは非定型精神病に含めるのが妥当であることが示された。また、等質性分析（HOMALS）を用いた統計的解析によれば、これらの疾患はさらにいくつかの疾患に細分される可能性が示された。

つぎに診断システムの分子遺伝学的な基盤を明確にし、合わせて総合的な診断システムを確立させるための研究を行った。探索眼球運動異常を伴う統合失調症の関連遺伝子が22番染色体に存在している可能性が高いことが判明したことに続いて、関連遺伝子を同定するための解析を推進した（有波、小島）。22番染色体にある83の遺伝子多型マーカーを用いた関連解析の結果、複数のマーカーで統合失調症、探索眼球運動ともに関連が示唆され、そのマーカーの付近に関連遺伝子が存在することが示唆された。また、同領域に存在する重要な候補遺伝子PRODHの欠失スクリーニング法を開発し1,500人を対象に検討した。PRODH遺伝子の欠失は統合失調症の発症に大きな影響を持っていないことが判明した。

さらに統合失調症における探索眼球運動異常の形態学的・生理学的基盤に関する研究を行った（倉知、小島）。また、PCP慢性投与ラットにおける社会性行動とバソプレッシン神経系の変化を観察した（倉知）。統合失調症と統合失調症型障害の患者の探索眼球運動の反応的探索スコア(RSS)が7点以下の群では、9点以上の群より、3D-MRIによる左下前頭回灰白質の有意な減少と左帯状溝辺縁枝分岐部灰白質の減少傾向を示した。また、ラットのPCPおよびMK-801慢性投与群では対照群より社会行動が有意に減少した。PCP投与群では、両側前交連後脚の間質核、

両側分界条床核、両側黒質、左外側中隔、右外側視床下部、右上丘、縫線核、動眼神経副核、および脚間核でアルギニンバソプレッシン (AVP) の V1a 受容体結合密度が有意に減少した。探索眼球運動異常の中枢神経回路異常を検出するために探索眼球運動課題時の局所脳血流の変化を fMRI で記録した。統合失調症で視床、被殻、淡蒼球の有意な賦活低下を認めた (小島)

分担研究者

倉知正佳

富山医科薬科大学医学部精神神経医学講座
教授

有波忠雄

筑波大学基礎医学系遺伝医学部門助教授

松島英介

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
全人診断治療学講座心療・ターミナル分野
助教授

林 拓二

京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系
専攻 脳病態生理学講座 (精神医学) 教授

A. 目的

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断
システムの開発 (小島、松島、倉知、林)

1) 診断装置の作製 (小島、松島、倉知、
林)

探索眼球運動を用いて統合失調症の客観
的診断装置を作製することを目的とした。

2) 眼球運動を用いた統合失調症診断法の
開発 (松島)

小児発症の統合失調症患者と非統合失調
症者に探索眼球運動を施行し、この指標が
小児期発症患者でも疾患特異性をもつか、
統合失調症と非統合失調症の判別は可能か

を調べ、もし判別が難しいことが示されれば、疾患により探索眼球運動にどのような相違があるかを詳細に検討した。

3) 統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立 (林)

統合失調症と非定型精神病の探索眼球運動や事象関連電位(P300)などの所見、等質性分析 (HOMALS) による細分類の可能性を検討した。

2. 分子遺伝学的基盤に関する研究 (有波、小島)

診断システムの分子遺伝学的基盤を明確にするために、22 番染色体にある統合失調症および探索眼球運動異常と関連する遺伝子を同定することを目的とした。

3. 生理学的基盤に関する研究 (倉知、小島)

診断システムの背景にある脳の形態的・機能的変化および生理学的変化を明らかにすることを目的にした。すなわち、統合失調症に特徴的な眼球運動異常の形態学的基盤を 3D-MRI を用いて検討し、また統合失調症の社会性障害の脳内機序を調べるため、フェンシクリジン (PCP) 慢性投与ラットの社会行動とアルギニンバソプレッシン (AVP) 神経系の変化を観察した (倉知)。さらに統合失調症の探索眼球運動課題時の中枢神経回路異常を検出することを試みた。(小島)。

B. 研究方法

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断システムの開発（小島、松島、倉知、林）

1) 診断装置の作製（小島、松島、倉知、林）

探索眼球運動を用いて統合失調症の客観的診断装置を作製（小島、松島、倉知、林）。株式会社 NAC に依頼し、試作機を作製する。

2) 眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発（松島）

①小児発症統合失調症と非統合失調症の判別の試み

対象は ICD-10 により、統合失調症の基準を満たす患者 18 名（男 16 名、女 2 名；平均年齢 14.5±0.47）および多動性障害患者 13 名（男 12 名、女 1 名；平均年齢 10.5±0.83）、不安障害ならびに強迫性障害 15 名（男 9 名、女 6 名；平均年齢 15.0±0.47）、健常対照者 20 名（男 17 名、女 3 名；平均年齢 11.5±0.32）とし、探索眼球運動の測定を行った。次に探索眼球運動から得られる 5 つの指標（運動数、総移動距離、平均移動距離、再認時の探索スコア、反応的探索スコア）を変数として変数選択(Stepwise Selection)を行うことにより、統合失調症患者と非統合失調症者を判別するのに有効な変数を選んだ。そして、選ばれた変数によって、判別分析を行い、判別関数を導出した。さらにこの判別関数を個々の症例に当てはめて、判別得点を求め、統合失調症か否かの判別を試みた。なお、被検者本人ならびにその家族には、検査の目的と内容を説明し、同意を得た上で本検査を実施した。

②小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較

ICD-10 に基づき、統合失調症患者 70 名（男 46 名、女 24 名；平均年齢 15.5±1.8）、注意欠陥多動性障害（以下 ADHD）患者 27 名（男 23 名、女 4 名；平均年齢 11.2±2.6）、自閉症患者 11 名（男 9 名、女 2 名；平均年齢 15.1±4.4）、不安障害・強迫性障害患者 24 名（男 16 名、女 8 名；平均年齢 14.3±2.0）及び、健常対照者 20 名（男 17 名、女 3 名；平均年齢 11.5±1.4）の 5 群を対象とした。これらの対象者に探索眼球運動の測定を行った。年齢に有意差がみられたため、この検査から得られる 5 つの指標（運動数、総移動距離、平均移動距離、再認時の探索スコア、反応的探索スコア）について年齢を共変数とした共分散分析を行った。なお、被検者本人ならびにその家族には、検査の目的と内容を説明し、同意を得た上で本検査を実施した。

3) 統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立（林）

Oddball 課題を用いた事象関連電位 P300 と、小島らの方法による探索眼球運動検査を用いた。対象は統合失調症 18 名、非定型精神病 19 名、正常対照者 32 名の計 69 名である。探索眼球運動検査の対象は、統合失調症 26 名、非定型精神病 26 名、正常対照者 45 名の計 97 名である。

また、等質性分析（HOMALS）には統合失調症 32 例、急性一過性精神病群（非定型精神病）17 例、急性精神病的遷延型 10 例、感情障害群（非定型精神病）6 例を用いて検討した。症状評価尺度（BPRS）による類型分類、探索眼球運動による分類、性別、発症年齢、1 度親族の家族歴、結婚歴をカテゴリ変数として検討した。

2. 分子遺伝学的基盤に関する研究(有波、小島)

日本人および中国人家系計 68 家系を対象に 22 番染色体の計 83 遺伝子多型マーカーを用いて統合失調症および探索眼球運動異常に関連しているゲノム領域を検索した。関連は transmission disequilibrium test (TDT), quantitative により解析した。

3. 生理学的基盤に関する研究(倉知、小島)

1) 統合失調症における探索眼球運動異常の形態学的基盤(倉知)

ICD-10の診断基準を満たす統合失調症患者 20 例(男性 9 例、女性 11 例、平均年齢 24.0±7.7 歳)と統合失調症型障害患者 10 例(男性 5 例、女性 5 例、平均年齢 25.3±4.9 歳)を対象とした。被検者の横 S 字図形を用いた探索眼球運動の反応的探索スコア(RSS)を含む諸指標を記録した。また 1.5T の MRI スキャナを用いた全脳の 1mm³ の解像度の T1 強調画像を撮像し SPM99 による解析を行った。

2) PCP 慢性投与ラットにおける社会性行動とバソプレッシン神経系の変化(倉知)

ウィスター系雄ラットの 3 群にそれぞれ PCP (2 mg/kg)、MK-801 (0.13 mg/kg)、生理食塩水を 14 日間腹腔内投与し、互いに面識のない 2 匹のラット間の自由行動を記録し、実験者の観察とコンピュータによる自動解析を行った。また、行動実験後の脳の凍結切片を用いた[125I]-linear AVP によるオートラジオグラフィで V1a 受容体の結合密度を測定した。

3) 統合失調症における探索眼球運動異常の生理学的基盤(小島)

統合失調症患者と健常者を対象にペントン視覚記銘力検査の図版を用いて、反応的探索スコアと類似課題を与え、脳局所血流量を fMRI を用いて測定した(小島)。

C. 研究結果

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断システムの開発(小島、松島、倉知、林)

1) 診断装置の作製(小島、松島、倉知、林)

探索眼球運動を用いた統合失調症の客観的診断装置の試作機 4 台を作成し、分担研究者に配り、臨床応用して妥当性の検討および修正点の抽出を行っている。

2) 眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発(松島)

①小児発症統合失調症と非統合失調症の判別の試み

対象全体で変数選択を行うと、5 つの変数より、総移動距離と反応的探索スコアがこの順に選ばれた。この 2 変数で判別分析を行ったところ、下記のような判別閾数が得られた。判別得点 = $-4.32 + (-0.04 \times \text{総移動距離} + 0.265 \times \text{反応的探索スコア})$

なお、F 値は総移動距離が 28.7、反応的探索スコアが 4.7 であった。

この判別式をここの症例にあてはめて、判別率を求めた。判別得点が負の値となった場合は、統合失調症と判別される。統合失調症を統合失調症と判別しえた判別率(感受性)は 100%、非統合失調症を非統合失調症と判別しえた判別率(特異性)は 70.8%であった。症状群別の内容をみると、多動性障害患者群は 38.5%、不安障害ならびに強迫性障害患者群は 66.7%、健常対照

者群は 95.0%となった。この結果を成人発症の場合（感受性 75.0%，特性 81.0%）と比べると、統合失調症患者と健常対照者の判別はかなり高かった。しかし、他の患者群との比較から、多動性障害との判別は低かった。

②小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較

運動数では、健常対照群（以下 N 群）・不安障害と強迫性障害群（NE 群）>ADHD 群・自閉症群（以下 A 群）>統合失調症群（以下 S 群）の順に差がみられた。平均移動距離では、S 群は他の 4 群すべてと比べて値が低くなっており、さらに NE 群>A 群となっていた。総移動距離でも、S 群は他の 4 群すべてと比べて値が低くなっており、さらに N 群>ADHD 群となっていた。再認時探索スコアでは、N 群>ADHD 群・AUT 群・NE 群>S 群の順に差がみられた。反応的探索スコアでは、N 群>ADHD 群・AUT 群・S 群、さらに NE 群>S 群という結果がみられた。

3) 統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立（林）

P300 の所見では、統合失調症の潜時が延長して、振幅は低下するという従来の結果を示したが、非定型精神病において潜時の延長は認めるものの、振幅の低下は認められなかった。探索眼球運動検査では、総移動距離が統合失調症群においてのみ顕著な低下所見を示し、反応的探索スコアは統合失調症で最も低値を示し、正常対照群が最も高く、これらの中に非定型精神病が位置していた。これらの 3 群の間には、それぞれ有意の差が認められた。

さらに、P300 と眼球運動から得られた所見に基づくクラスター分析を行なったところ、5 つの分かれたクラスターのうち、非定型精神病は 2 群と 3 群を中心に分布し、統合失調症は 4 群と 5 群に主として分布し、両疾患群は異なるグループに属する傾向が明らかに示された。中でも第 2 群は、P300 振幅の高い値を特徴としており、第 5 群は反応的探索スコアがもっとも低い値を示した。

ICD-10 では、急性精神病の症状が持続し、遷延した場合に、統合失調症へと診断が変更される。しかし、このような急性精神病の遷延症例をも統合失調症に含めうるのか否かは生物学的な指標において詳しく検討されるべきものである。そこで、我々は探索眼球運動検査を用いて急性精神病の遷延型を、統合失調症および急性一過性精神病と比較してみた。その結果、運動数や総移動距離では、統合失調症でのみ低下所見を認め、他の症例ではこのような所見を認めなかった。また、反応的探索スコア（RSS）でも統合失調症でのみ低いスコアを示し、急性精神病遷延型と急性一過性精神病との間に有意の差はなかった。

統合失調症と急性精神病の遷延型は HOMALS による分析でも異なる分布を示した。統合失調症は、陰性・欠陥症状、発症年齢 19 歳以下、RSS：4～5 点のカテゴリーと類似し、散布図の第Ⅳ象限に位置した。一方、急性精神病の遷延型は、発症年齢 25～29 歳、RSS：10～12 点のカテゴリーと類似し、統合失調症よりも急性一過性精神病のカテゴリーの近傍に位置した。また、急性精神病の遷延型と急性一過性精神病のカ

テゴリーは、散布図の第II象限に位置し、統合失調症とは異なる分布を示した。

非定型精神病のうち、感情障害群は、症例数は少ないものの、散布図の第I象限に位置し、第II象限に位置した急性一過性精神病や急性精神病の遷延型とはやや異なる分布を示した。さらに、感情障害群のカテゴリは、1度親族の家族歴ありやRSS:6~7点のカテゴリの近傍に位置した。これらの結果は、感情障害を示す群が、非定型精神病群のなかでも特殊な位置を占めていることを示している。

2. 分子遺伝学的基盤に関する研究(有波、小島)

探索眼球運動異常を伴う統合失調症の関連遺伝子の同定(有波)

22番染色体における多型マーカー間の連鎖不平衡解析の結果、短腕末端から15.967 Mb~16.063 Mb, 16.129 Mb~16.527 Mb, 16.791 Mb~16.909 Mb, 16.989 Mb~17.101 Mbの4領域において連鎖不平衡(LD)ブロックを同定した。連鎖不平衡とゲノム距離の関係は平均すると50-kbでD'が約0.5程度に下がる程度であった。しかし、r square値は小さく、ハプロタイプブロックを解明した後、ハプロタイプタグを明らかにした後でない限り、関連する遺伝子の同定のために多型マーカーの数を絞ることは現実的でないことも判明した。

22q11.2領域において、領域A, Bのハプロタイプにおいて、統合失調症と $p < 0.005$ となり、連鎖不平衡が示唆された。また、22q12.1においてもマーカーCにおいて $p < 0.005$ となり、統合失調症と関連する遺伝子が存在する可能性が示された。22q12.3に

存在するマーカーD, Eにおいても統合失調症と関連がみられ、日本人においても中国人においても統合失調症についても探索眼球運動異常についても有意な関連を示していた。

22q11.2に存在しているPRODH遺伝子は、ノックアウトマウスにおいてprepulse inhibitionの障害が認められ、かつ、この遺伝子の欠失をもつ統合失調症家系が報告されていることから、統合失調症の重要な候補遺伝子と考えられている。PRODH遺伝子欠失のスクリーニング法を開発し、コントロール900人、統合失調症500人、気分障害100人において、スクリーニングを試みた。その結果、コントロール3人、統合失調症2人、気分障害1人において欠失を検出した。

3. 生理学的基盤に関する研究(倉知、小島)

1) 統合失調症における探索眼球運動異常の形態学的基盤(倉知)

RSSが7点以下の群では、9点以上の群と比較して、左下前頭回灰白質の減少($P=0.015$)を認め、左帯状溝辺縁枝分岐部灰白質の減少傾向($P=0.061$)を認めた。

2) PCP慢性投与ラットにおける社会性行動とバソプレッシン神経系の変化(倉知)

PCPおよびMK-801投与群において、生理食塩水投与群に比べ、非攻撃的社会行動と総社会行動が減少し、常同行動、運動失調、総コンタクト時間、総移動距離が増加した。また、PCP投与群において、両側前交連後脚の間質核、両側分界条床核、両側黒質、左外側中隔、右外側視床下部、右上丘、縫線核、動眼神経副核、脚間核でV1a

受容体結合密度が有意に減少した。

3) 統合失調症における探索眼球運動異常の生理学的基盤 (小島)

健常者は記銘, 保持, 照合の課題条件を通して視覚領野, 頭頂眼野, 前頭眼野, 補足眼野, 前部帯状回, 背外側前頭前野 (DLPFC), 小脳の賦活がみられた。統合失調症患者ではこれらの領域のうち, 記銘条件で DLPFC の賦活が認められなかった。また, 健常者では記銘条件で被殻と淡蒼球の賦活, 照合条件で視床の賦活が顕著に認められたが, 統合失調症患者ではこれらの賦活は認められなかった。一方, 統合失調症患者では健常者より照合条件で頭頂眼野と前頭眼野の賦活が大きいことが観察された。

D. 考察

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断システムの開発 (小島, 松島, 倉知, 林)

1) 診断装置の作製 (小島, 松島, 倉知, 林)

作製した試作機 4 台を分担研究者がそれぞれ臨床応用して妥当性を評価し, 収集した資料に基づいた試作機の修正を検討している。

2) 眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発 (松島)

① 小児発症統合失調症と非統合失調症の判別の試み

探索眼球運動の指標を用いて, 統合失調症のスクリーニングは可能であるが, 特に多動性障害との判別の低さより, 多動性障害と統合失調症には, 視空間的情報処理に共通する障害がある可能性が示唆された。

小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較 (松島)

② 小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較

標的図を見る際の注視点の数, その範囲, そして標的図と異なった図の異同を再認する際の部位の範囲において, N 群, ADHD 群, S 群の順に値が小さくなっている一方で, 反応的探索スコアでは, ADHD 群と S 群に差がみられず, 両疾患の間には共通した視空間的情報処理の問題があることが示唆された。研究 1 で ADHD 群と S 群の判別率が低かった原因は, 判別分析で変数に選択された 2 つのうち 1 つ (反応的探索スコア) において両群の間に差が見られなかったことと関連すると考えられる。

3) 統合失調症と非定型精神病における客観的診断法の確立 (林)

P300 と眼球運動によるクラスター分析では非定型精神病は 2 群と 3 群, 統合失調症は 4 群と 5 群と分布がわかれ, 第 2 群は P300 振幅の高値, 第 5 群は反応的探索スコアの低値を特徴とし, それぞれの中核群と考えられた。眼球運動の所見で, 急性精神病遷延型と急性一過性精神病との間に有意の差はなかったことは, 急性精神病的遷延型が, 症状と経過において統合失調症とある程度の類似を示すものの, 眼球運動所見から見れば急性一過性精神病に近縁な所見を示し, 統合失調症に含めるよりは, 広義の非定型精神病に含めるのが妥当であることを示している。

2. 分子遺伝学的基盤に関する研究 (有波, 小島)

本研究により 22 番染色体における連鎖

不平衡が保たれているのは数十 kb であるので、これらのマーカーの近傍にある遺伝子が統合失調症および眼球運動異常に関連している遺伝子である可能性が高い。

22 番染色体の重要な候補遺伝子である PRODH を欠失する変異は、PRODH 遺伝子と統合失調症の関連を検討するよい指標と思われ、遺伝疫学的解析を行った。その結果、PRODH 遺伝子の欠失は統合失調症に大きな影響を持っていないことが判明した。

3. 生理学的基盤に関する研究（倉知、小島）

1) 統合失調症における探索眼球運動異常の形態学的基盤（倉知）

統合失調症患者の RSS と左下前頭回、左帯状溝辺縁枝分岐部との関連が示された。左下前頭回の記憶の組織化の機能が RSS に関与することが示唆された。

2) PCP 慢性投与ラットにおける社会性行動とバソプレッシン神経系の変化（倉知）

PCP、MK-801 の慢性投与が、ラットに統合失調症に類似する社会行動の変化と外側中隔や分界条床核の V1a 受容体結合密度を減少させることが明らかになった。

3) 統合失調症における探索眼球運動異常の生理学的基盤（小島）

眼球運動および注意の中枢神経回路網は重なり合っているとされている。統合失調症には DLPFC、視床、被殻、淡蒼球の intrinsic な機能障害が存在し、健常者の DLPFC とは異なる領域、主にそれより後方の大脳皮質が代償的に賦活したと考えられた。これらは、注意の制御や眼球運動に関与する前頭 - 視床 - 線条体の神経回路の障害を反映すると考えられる、

E. 結論

探索眼球運動を用いた統合失調症の客観的診断装置の試作機を作成し、臨床応用して妥当性の検討および修正点の抽出を行っている。

小児の精神疾患では、成人の精神疾患と比べ、探索眼球運動による統合失調症の判別率が低かった。とくに、統合失調症と多動性障害では探索眼球運動による判別が難しいことが示された。

ICD-10 では統合失調症と診断される急性精神病の遷延型は、探索眼球運動の所見の検討では非定型精神病に含めるのが妥当である。

探索眼球運動異常を伴う統合失調症の関連遺伝子 22q11.2, 22q12.1, 22q12.3 に存在する可能性が示唆された。

探索眼球運動異常と形態との関連、および PCP 慢性投与ラットでは、例数を増やした検討により所見が確立すると考えられる。統合失調症における探索眼球運動異常と脳機能との関連では、特に視床の障害が重要であることが示唆される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

小島、松島

1) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, Han Y-H, Kamioka M, Yu S-Y, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen Y-C, Faraone SV, Tsuang M: Family-based

- association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families. *Am J Med Genet* (in press)
- 2) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, Han Y-H, Yu S-Y, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Nakayama J, Arinami T, Shen Y-C, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families. *Biol Psychiatry* (in press)
- 3) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Arinami T, Kojima T: Genome scan of exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet* (in press)
- 4) 大久保起延、松浦雅人、松田哲也、大久保博美、根本安人、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 探索眼球運動の神経機構—fMRI を用いた健常者と統合失調症患者の賦活部位の検討、臨床脳波 (印刷中)
- 5) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、西村玲子、玉木宗久、渥美義賢、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: fMRI と脳波の同時記録法を用いた覚醒水準モニタリング. *臨床脳波* 44(1): 28-31, 2002
- 6) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Atsumi Y, Tamaki M, Takahashi K, Matsushima E, Kojima T: Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging (fMRI) study: Simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci* 56: 289-290, 2002
- 6) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Takahashi K, Tamaki M, Atsumi Y, Matsushima E, Taira M, Kojima T: Simultaneous recording of EEG and functional MRI. *International Congress Series* 1232: 351-355, 2002
- 有波
- 1) Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Hattori E, Yoshikawa T, Arinami T: Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry* 7(9):954-961, 2002
- 2) Ohtsuki T, Watanabe H, Toru M, Arinami T: Lack of evidence for association between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and schizophrenia. *Psychiat Res* 109:93-96, 2002
- 3) Sakurai T, Migita O, Toru M, Arinami T: An association between a missense polymorphism in the close homologue of L1 (CHL1, CALL) gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7:412-415, 2002
- 4) Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha genes in schizophrenia and alcohol dependence: possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence. *Am J Med Genet*, 114: 15-23, 2002

倉知

- 1) Kurachi M: Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 3-8, 2003
- 2) Kurachi M: Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 9-16, 2003
- 3) Takahashi, T., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Hagino, H., Yamashita, I., Nohara, S., Nakamura, K., Seto, H., and Kurachi, M. Perigenual cingulated gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* (in press)
- 4) Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Yamashita I, Zhou S-Y, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi M: Volumetric magnetic resonance imaging study of the anterior cingulated gyrus in schizotypal disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 268-277, 2002
- 5) Tonoya Y, Matsui M, Kurachi M, Kurokawa K, Sumiyoshi T: Exploratory eye movements in schizophrenia: effects of figure size and the instruction on visual search. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 255-261, 2002
- 6) Yotsutsuji, T., Saito, O., Suzuki, M., Hagino, H., Mori, K., Takahashi, T., Kurokawa, K., Matsui, M., Seto, H. and Kurachi, M. Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional MR imaging. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 122: 1-12, 2003
- 7) Zhou S-Y, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Seto H, Kurachi M: Decreased Volume and Increased Asymmetry of the Anterior Limb of the Internal Capsule in Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* (in press)
- 8) Sumiyoshi T., Jayathilake K. and Meltzer H.Y.: A comparison of two doses of melperone, an atypical antipsychotic drug, in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* (in press)
- 9) Meltzer H.Y. and Sumiyoshi T.: Atypical antipsychotic drugs improve cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (in press)
- 10) Hagino, H., Suzuki, M., Mori, K., Nohara, S., Yamashita, I., Takahashi, T., Kurokawa, K., Matsui, M., Watanabe, N., Seto, H. and Kurachi, M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the inferior frontal gyrus and thalamus, and its relationship to verbal learning task performance in male patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 56: 499-507, 2002
- 11) Matsui, M., Yoneyama, E., Sumiyoshi, T., Noguchi, K., Nohara, S., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Seto, H. and Kurachi, M. Lack of self-control as assessed by a personality inventory is related to reduced volume of supplementary motor area. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 116: 53-61, 2002
- 12) Matsui, M., Sumiyoshi, T., Niu, L., Kurokawa, K. and Kurachi, M. MMPI profile characteristics of schizotypal personality disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 56:443-452, 2002
- 13) Murata M, Suzuki M, Tanaka K, Tajiri K, Emori K, and Kurachi M:

N-methyl-D-aspartate-R1 receptor antisense oligodeoxynucleotide modulates pre- and postsynaptic expression of D2 dopamine receptors in the rat. *Neurosci Lett* 335: 9-12, 2002

14) Sumiyoshi T., Jayathilake K. and Meltzer H.Y.: The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 59:7-16, 2002

15) Meltzer H.Y, Sumiyoshi T., and Jayathilake K.: Melperone in the treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 105: 201-209, 2002

16) Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., Kurakawa, K., Yotsutsuji, T., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Watanabe, N., Seto, H. and Kurachi, M. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr. Res.* 55: 41-54, 2002

17) Takahashi, T., Kawasaki, Y., Kurokawa, K., Hagino, H., Nohara, S., Yamashita, I., Nakamura, K., Murata, M., Matsui, M., Suzuki, M., Seto, H. and Kurachi, M. Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr. Res.* 55:69-81, 2002

18) 山下委希子、松井三枝、倉知正佳、野原茂、高橋努、米山英一、加藤奏、黒川賢造。分裂病型障害患者と精神分裂病者の神経心理学的プロフィールの比較、精神医学、44, 845-851, 2002

19) 倉知正佳,川崎康弘:統合失調症の病態

形成と脳の発達.新世紀の精神科治療 第1巻 統合失調症の診断学, 中山書店, 30-39,2002

20) 倉知正佳:精神分裂病:自我と社会性の脳内機構.「情と意の脳科学」, 松本 元, 小野武年共編, 培風館, 174-189,2002

21) 川崎康弘,鈴木道雄,中村主計,倉知正佳:形態画像.特集「臨床検査による精神科診断はどこまで可能となったか」, 精神科診断学,13(2): 145-152, 2002

学会発表

シンポジウム

松島

1) Kojima T, Takahashi S, Yara K, Tanabe E, Matsushima E, Arinami T: Exploratory eye movements as a vulnerability marker of schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002.8

(2) Matsushima E, Ohta K, Kojima T: Monozygotic twins and vulnerability for schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002.8

一般演題

松島

1) 福良洋一、高橋 栄、田辺英一、屋良一夫、大久保博美、大久保起延、松浦雅人、小島卓也、松島英介:反応的探索時の運動数の臨床的意義.第24回日本生物学的精神医学会.さいたま, 2002.4.

2) 織田健司、大久保善朗、石田竜二、村田雄二、太田克也、松田哲也、松島英介、一宮哲哉、須原哲也、渋谷 均、西川 徹:血管性うつ病患者の局所脳血流所見(第二

報). 第 24 回日本生物学的精神医学会. さいたま, 2002.4

3) 森田麻登、松田哲也、松島英介、大倉勇史、白木澤史子、市川宏伸、佐藤泰三、松浦雅人、小島卓也: 注意欠陥多動性障害 (ADHD) における眼球運動の異常について. 第 24 回日本生物学的精神医学会. さいたま, 2002.4

4) 高橋英彦、肥田道彦、大久保善朗、松田哲也、織田健司、室田亜希子、松島英介、松浦雅人、浅井邦彦: 視覚刺激による情動反応の fMRI による解析 (健常者と精神分裂病との比較). 第 24 回日本生物学的精神医学会. さいたま, 2002.4

5) 西村玲子、松田哲也、大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也: 機能的 fMRI による精神分裂病患者の衝動性眼球運動時脳賦活部位. 第 24 回日本生物学的精神医学会. さいたま, 2002.4

6) 小島卓也、田辺英一、福良洋一、坂井禎一郎、松浦雅人、松島英介: 精神分裂病患者の外界に対する関わり方の特徴. 第 22 回日本精神科診断学会. 久留米, 2002.10

(7) 園口博史、森田麻登、松田哲也、松島英介、菅野圭樹: 統合失調症患者における聴覚刺激を併用した視覚性 CPT. 第 32 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 福島, 2002.11

8) 鹿中紀子、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松浦雅人、根本安人、松田玲子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 探索眼球運動の神経機構 精神分裂病における視覚再生に関する脳賦活部位と症状評価との関連. 第 32 回日本臨床神経生理学会・学術

大会. 福島, 2002.11

9) 根本安人、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松浦雅人、鹿中紀子、松田玲子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 探索眼球運動の神経機構 視覚再生に関する脳賦活部位と課題遂行度との関連. 第 32 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 福島, 2002.11

10) 鶴木恵子、松島英介、大倉勇史、市川宏伸、佐藤泰三: 探索眼球運動による小児期発症分裂病患者と非分裂病者の判別の試み. 第 43 回日本児童青年期精神医学会総会. 東京, 2002.11

11) 森田麻登、松田哲也、松島英介、大倉勇史、白木澤史子、鈴木俊介、市川宏伸、佐藤泰三、松浦雅人、小島卓也: 注意欠陥多動性障害 (ADHD) 児における眼球運動の異常. 第 43 回日本児童青年期精神医学会総会. 東京, 2002.11

12) 山田佐登留、海老島宏、白木沢史子、菅野実穂、大倉勇史、中根 晃、市川宏伸、佐藤泰三、松島英介、太田克也: 小学生年齢の CPT 検査の各指標の年齢による変化と ADHD 群と対照群の比較. 第 43 回日本児童青年期精神医学会総会. 東京, 2002.11

林

1) 深津尚文、林拓二、深津英子: 急性精神病遷延型の探索眼球運動所見. 第 24 回日本生物学的精神医学会. H14.4.11. さいたま.

2) Hayashi T, Suga H, Hotta N, Fukatsu N. Brain imaging approach to atypical psychoses. XII world congress of psychiatry. 2002. 8. 24-29. Yokohama.

3) Suga H, Hotta N, Yamashita K, Hayashi T.

Assessment of atypical psychoses by brain imaging. XII world congress of psychiatry. 2002. 8. 24-29. Yokohama.

4) Fukatsu N, Fukatsu E, Hayashi T. Psychophysiological findings on atypical psychoses (Mitsuda). XII world congress of psychiatry. 2002. 8. 24-29. Yokohama.

5) 深津尚史: 非定型精神病の生物学的研究とその問題点. 統合失調症(精神分裂病)への Multi-modal approach. 第32回日本臨床神経生理学会、2002.11.15. 福島.

倉知

1) Kawasaki Y., Nohara S., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Matsui M., Yamashita I., Chitnis X., McGuir PK., Seto H., Kurachi M.: Structural brain differences in patients with schizotypal disorder and schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, 2002.2. Davos, Switzerland.

2) Kawasaki Y., Nohara S., Suzuki M., Hagino H., Matsui M., Kurachi M.: MRI Studies in Schizophrenia-1: Voxel-Based Morphometry. XII World Congress of Psychiatry, 2002.8. Yokohama.

3) Kawasaki Y., Nohara S., Suzuki M., Hagino H., McGuire PK., Kurachi M.: Structural MRI Studies Demonstrated by Voxel-Based Morphometry. In Symposium: Brain Morphology and Neurodevelopment in Schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, 2002.8. Yokohama.

4) Kawasaki Y., Nohara S., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Matsui M., Yamashita I.,

Chitnis X., McGuir PK., Seto H., Kurachi M., Kawasaki Y., Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Takahashi T., Nakamura K., Kurachi M.: Anomalous cerebral structural asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. 15th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 2002.10. Barcelone, Spain.

5) Kurachi M., Suzuki M., and Kawasaki Y.: Pathogenesis of schizophrenia: temporo-frontal two-step hypothesis, International Symposium "Limbic and Association Cortical Systems-Basic, Clinical and Computational Aspects-", 2002, 10, Toyama.

6) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Sumiyoshi S, Kikura Y, Kurachi M. : Impairment of story memory organization in patients with schizophrenia. 3rd Tsukuba International Conference on Memory, 2002, 3, Tsukuba.

7) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Sumiyoshi S, Kikura Y, Kurachi M. : Impairment of story memory organization in patients with schizophrenia. International Neuropsychological Society 25th Mid-Year Meeting, 2002, 7, Stockholm.

8) Nakamura K., Kawasaki Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kurachi M.: MRI studies in schizophrenia-V: Clinical applicability. XII World Congress of Psychiatry, 2002, 8, Yokohama.

9) Nohara S., Suzuki M., Hagino H., Kawasaki Y., Yamashita I., Kurachi M.: MRI studies in schizophrenia-IV: Developmental changes in adolescence. XII World Congress of Psychiatry,

2002, 8, Yokohama.

10) Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Nohara S., and Kurachi M.: Decreased volume of the anterior internal capsule in schizophrenia. *The Biology of Psychoses; European Congress of Biological Psychiatry*, 2002, 6, Copenhagen.

11) Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., and Kurachi M.: MRI studies in schizophrenia-III: Internal capsule. *XII World Congress of Psychiatry*, 2002, 8, Yokohama.

12) Takahashi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Kurokawa K., Hagino H., and Kurachi M.: MRI studies in schizophrenia-II: Anterior Cingulate Gyrus. *XII World Congress of Psychiatry*, 2002, 8, Yokohama.

13) Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Nohara S., Yamashita I., Kawasaki Y., Seto H., Kurachi M.: Decreased Volume and Increased Asymmetry of the Anterior Limb of the Internal Capsule in Patients with Schizophrenia: A Volumetric MRI Study. 第 24 回日本生物学的精神医学会, 2002, 4, さいたま.

14) 加藤 奏, 松井三枝, 倉知正佳: 加齢に伴う認知機能の変化. *Mini-Dementia scale* による検討. 第 152 回北陸精神神経学会, 2002, 6, 石川.

15) 加藤 奏, 松井三枝, 倉知正佳: 情報探索活動課題の作成. 第 26 回日本神経心理学会, 2002, 9, 東京.

16) 角田雅彦, 松岡理, 野原茂, 田仲耕大, 鈴木道雄, 倉知正佳: 遅発緊張病が疑われた 2 症例. 第 153 回北陸精神神経学会, 2002, 9, 金

沢.

17) 角田雅彦, 森腰夏子, 米山英一, 鈴木道雄, 倉知正佳: Amoxapine の投与中に paroxetine を追加投与したところセロトニン症候群を呈したうつ病の 1 例. 第 152 回北陸精神神経学会, 2002, 6, 金沢.

18) 岩田卓也, 倉知正佳: 被虐待体験と注意欠陥多動性障害～児童相談所での症例より～. 第 152 回北陸精神神経学会, 2002, 6, 金沢.

19) 岩田卓也: 被虐待体験を認めた注意欠陥多動性障害. 第 43 回日本児童青年精神医学会, 2002, 11, 東京.

20) 久永明人, 藪下洋子, 塩谷亜津子: 介護抵抗の激しい痴呆患者に対する取り組み. 男性介護士の関わりが奏効した症例を通じての一考察. 第 3 回日本痴呆ケア学会大会, 2002, 11, 別府

21) 高橋 努, 鈴木道雄, 川崎康弘, 萩野宏文, 野原 茂, 山下委希子, 中村主計, 瀬戸光, 倉知正佳: 精神分裂病患者における前部帯状回吻側部体積の検討. 第 24 回日本生物学的精神医学会, 2002, 4, さいたま.

22) 住吉チカ, 住吉太幹, 萩野宏文, 野原 茂, 倉知正佳: 左海馬傍回損傷に伴う意味記憶障害: 13 歳児症例に基づく検討. 第 11 回海馬と高次脳機能学会, 2002, 11, 浜松.

23) 住吉チカ, 住吉太幹, 野原 茂, 松井三枝, 山下委希子, 倉知正佳, 丹羽真一: 精神分裂病患者における長期意味記憶機能と精神症状との関連: Category Fluency Test に基づく検討. 第 2 回精神疾患と認知機能研究会, 2002, 11, 東京.

14) 住吉太幹, Karu Jayathilake, Herbert Y. Meltzer: 非定型抗精神病薬 melperone の精

精神分裂病患者の認知機能に対する効果. 第2回精神疾患と認知機能研究会,2002, 11, 東京.

25) 西山志満子,松井三枝,田尻浩嗣,南真司,倉知圓:左後大脳動脈閉塞症例における神経心理学的機能の検討,第26回日本神経心理学会2002,9,東京

26) 西山志満子,松井三枝,田尻浩嗣,南真司,倉知圓:左後頭葉損傷例における神経心理学的機能の評価,第152回北陸精神神経学会2002,6,金沢

27) 川崎康弘:統合失調症の発症に関連する脳形態異常シンポジウム:統合失調症へのmulti-modal approach. 第32回日本臨床神経生理学会,2002,11,福島.

28) 川崎康弘,鈴木道雄,野原茂,萩野宏文,倉知正佳:精神分裂病の脳形態における左右非対称の検討,第24回日本生物学的精神医学会,2002.4. さいたま.

29) 竹内正志,長谷川雄介,岩田卓也,結城博実,米山英一,萩野宏文,中村主計,田仲耕大,角田雅彦,鈴木道雄,倉知正佳:ペロスピロンと認知行動療法により症状の改善が得られた強迫性障害の1例. 第153回北陸精神神経学会,2002,9,金沢.

30) 中村主計,川崎康弘,黒川賢造,萩野宏文,鈴木道雄,高橋 努,倉知正佳:精神分裂病患者および分裂病型障害患者の画像診断の検討. 第24回日本生物学的精神医学会,2002,4, さいたま.

31) 長谷川雄介,米山英一,萩野宏文,角田雅彦,倉知正佳:左上側頭回の軽度萎縮と脳室拡大を認めた強迫性障害の1例. 第151回北陸精神神経学会,2002,1, 金沢.

32) 長谷川雄介,米山英一,萩野宏文,中村主

計,角田雅彦,倉知正佳:左上側頭回の萎縮と脳質拡大傾向を認めた強迫性障害の一例. 第151回北陸精神神経学会,2002,1, 金沢.

33) 田仲耕大,鈴木道雄,住吉太幹,村田昌彦,伊藤博子,角田雅彦,倉知正佳:N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体拮抗薬の慢性投与がラットのSocial Interaction (SI)に及ぼす影響. 第24回日本生物学的精神医学会,2002,4, さいたま.

34) 東間正人,長澤達也,川崎康弘,岡 敬,矢後容子,塚田貴宏,越野好文:精神分裂病患者における聴覚性オドボール課題時非目標音のP150およびP250成分. 第24回日本生物学的精神医学会,2002.4. さいたま.

35) 萩野宏文,鈴木道雄,高橋 努,野原 茂,中村主計,山下委希子,川崎康弘,森 光一,瀬戸 光,倉知正佳:3D-MRI データを用いた分裂病型障害患者の脳サイズの計測. 第24回日本生物学的精神医学会,2002,4, さいたま.

36) 米沢峰男,松井三枝,倉知正佳,高草保夫:前頭葉の酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の予備的検討. 測定機材と計算法の比較・検討-,第153回北陸精神神経医学会,2002,9,金沢

38) 野原 茂,鈴木道雄,萩野宏文,川崎康弘,山下委希子,森 光一,瀬戸 光,倉知正佳:思春期健常者における脳灰白質の発達的变化の横断的検討. 第24回日本生物学的精神医学会,2002,4, さいたま.

H. 知的財産権の出願・登録状況

探索眼球運動を用いた統合失調症診断システムに関連する特許の出願中である。

統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究

分担研究報告書

眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発

分担研究者 松島英介 東京医科歯科大学心療・ターミナル医学分野助教授

研究要旨 これまでの研究より、探索眼球運動を用いて成人発症の統合失調症を他の精神疾患から判別することができたが、今回小児発症の統合失調症について検討したところ、特に統合失調症と多動性障害との判別が難しいことがわかった。これには両疾患の間に共通な認知機能障害が存在する可能性が示唆された。

研究 1：小児発症統合失調症と非統合失調症者の判別の試み

A. 研究目的

統合失調症は現在でも症状レベルでの診断が行われており、診断に有効な生物学的指標は存在していない。これまでの我々の研究により、探索眼球運動が統合失調症に特異的な指標であることが解明されつつある。しかし、小児発症統合失調症については、まだ十分な検討がなされていない。そこで本研究では、小児発症の統合失調症患者と非統合失調症者に探索眼球運動を施行し、この指標が小児期発症患者でも疾患特異性をもつか、統合失調症と非統合失調症の判別は可能かを検討した。

B. 研究方法

対象は ICD-10 により、統合失調症の基準を満たす患者 18 名 (男 16 名、女 2 名；平均年齢 14.5 ± 0.47) および多動性障害患者 13 名 (男 12 名、女 1 名；平均年齢 10.5 ± 0.83)、不安障害ならびに強迫性障害 15 名 (男 9 名、女 6 名；

平均年齢 15.0 ± 0.47)、健常対照者 20 名 (男 17 名、女 3 名；平均年齢 11.5 ± 0.32) とし、探索眼球運動の測定を行った。なお、被検者本人ならびにその家族には、検査の目的と内容を説明し、同意を得た上で本検査を実施した。次に探索眼球運動から得られる 5 つの指標 (運動数、総移動距離、平均移動距離、再認時の探索スコア、反応的探索スコア) を変数として変数選択 (Stepwise Selection) を行うことにより、統合失調症患者と非統合失調症者を判別するのに有効な変数を選んだ。そして、選ばれた変数によって、判別分析を行い、判別関数を導出した。さらにこの判別関数を個々の症例に当てはめて、判別得点を求め、統合失調症か否かの判別を試みた。

C. 研究結果

対象全体で変数選択を行うと、5 つの変数より、総移動距離と反応的探索スコアがこの順に選ばれた。この 2 変数で判別分析を行ったところ、下記のような判別関数が得られた。判別得点 = $-4.32 + (-0.04 \times \text{総移動距離} +$

0.265×反応的探索スコア)

なお、F 値は総移動距離が 28.7, 反応的探索スコアが 4.7 であった。

この判別式をここの症例にあてはめて、判別率を求めた。判別得点が負の値となった場合は、統合失調症と判別される。統合失調症を統合失調症と判別しえた判別率(感受性)は 100%、非統合失調症を非統合失調症と判別しえた判別率(特異性)は 70.8%であった。症状群別の内容をみると、多動性障害患者群は 38.5%、不安障害ならびに強迫性障害患者群は 66.7%、健常対照者群は 95.0%となった。この結果を成人発症の場合(感受性 75.0%, 特性 81.0%)と比べると、統合失調症患者と健常対照者の判別はかなり高かった。しかし、他の患者群との比較から、多動性障害との判別は低かった。

D . 考察

以上の結果より、これらの指標を用いて、統合失調症のスクリーニングは可能であるが、特に多動性障害との判別の低さより、多動性障害と統合失調症には、視空間的情報処理に共通する障害がある可能性が示唆された。

E . 結論

小児の精神疾患では、成人の精神疾患と比べ、探索眼球運動による統合失調症の判別率が低かった。とくに、統合失調症と多動性障害では探索眼球運動による判別が難しいことが示された。

研究 2 : 小児発症統合失調症と他の小児発症精神疾患との比較

A . 目的

研究 1 で明らかにされたとおり、統合失調症と多動性障害では探索眼球運動による判別が難しいことが示された。そこで、研究 2 では両疾患の探索眼球運動にどのような相違があるか、この点をより詳細に検討することを目的とした。そのために、研究 1 よりも対象数を増やして探索眼球運動の測定を行った。また他の小児発症精神疾患との比較も目的とした。

B . 方法

ICD-10 に基づき、統合失調症患者 70 名(男 46 名、女 24 名; 平均年齢 15.5 ± 1.8)、注意欠陥多動性障害(以下 ADHD)患者 27 名(男 23 名、女 4 名; 平均年齢 11.2 ± 2.6)、自閉症患者 11 名(男 9 名、女 2 名; 平均年齢 15.1 ± 4.4)、不安障害・強迫性障害患者 24 名(男 16 名、女 8 名; 平均年齢 14.3 ± 2.0)及び、健常対照者 20 名(男 17 名、女 3 名; 平均年齢 11.5 ± 1.4)の 5 群を対象とした。なお、被検者本人ならびにその家族には、検査の目的と内容を説明し、同意を得た上で本検査を実施した。

これらの対象者に探索眼球運動の測定を行った。年齢に有意差がみられたため、この検査から得られる 5 つの指標(運動数、総移動距離、平均移動距離、再認時の探索スコア、反応的探索スコア)について年齢を共変数と

した共分散分析を行った。

C . 結果

運動数では、健常対照群 (以下 N 群)・不安障害と強迫性障害群 (NE 群) > ADHD 群・自閉症群 (以下 A 群) > 統合失調症群 (以下 S 群) の順に差がみられた。平均移動距離では、S 群は他の 4 群すべてと比べて値が低くなっており、さらに NE 群 > A 群となっていた。総移動距離でも、S 群は他の 4 群すべてと比べて値が低くなっており、さらに N 群 > ADHD 群となっていた。再認時探索スコアでは、N 群 > ADHD 群・AUT 群・NE 群 > S 群の順に差がみられた。反応的探索スコアでは、N 群 > ADHD 群・AUT 群・S 群、さらに NE 群 > S 群という結果がみられた。

D . 考察

標的図を見る際の注視点の数、その範囲、そして標的図と異なった図の異同を再認する際の部位の範囲において、N 群、ADHD 群、S 群の順に値が小さくなっている一方で、反応的探索スコアでは、ADHD 群と S 群に差がみられず、両疾患の間には共通した視空間的情報処理の問題があることが示唆された。研究 1 で ADHD 群と S 群の判別率が低かった原因は、判別分析で変数に選択された 2 つのうち 1 つ (反応的探索スコア) において両群の間に差が見られなかったことと関連すると考えられる。

E . 結論

これらの探索眼球運動の結果から、統合失調症と多動性障害との間に共通に認知障害があることが示唆された。

G . 研究発表

1 . 論文発表

(1) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、西村玲子、玉木宗久、渥美義賢、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：fMRI と脳波の同時記録法を用いた覚醒水準モニタリングに、臨床脳波 44(1): 28-31, 2002.

(2) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Atsumi Y, Tamaki M, Takahashi K, Matsushima E, Kojima T: Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging (fMRI) study: Simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. Psychiatry and Clinical Neurosciences 56: 289-290, 2002.

(3) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Takahashi K, Tamaki M, Atsumi Y, Matsushima E, Taira M, Kojima T: Simultaneous recording of EEG and functional MRI. International Congress Series 1232: 351-355, 2002.

2 . 学会発表

【シンポジウム】

(1) Kojima T, Takahashi S, Yara K, Tanabe E, Matsushima E, Arinami T: Exploratory eye movements as a vulnerability marker of schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002.8.