

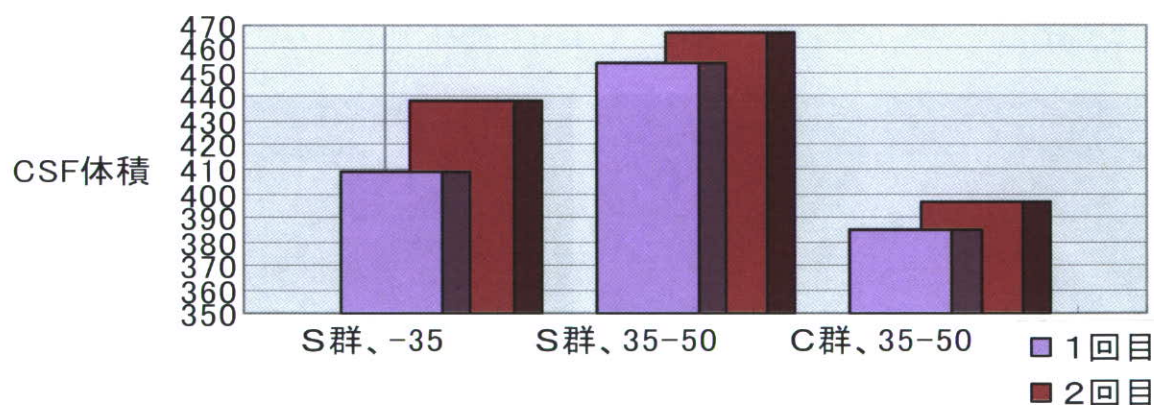
群において、2 回目 MRI 検査で初回に比べて有意な体積減少を左側頭回において認められた(前頁図参照)。一方、統合失調症 35 歳以上群においては、2 回目で初回よりも体積が小さい有意差を、右上前頭回および左中前頭回において認められた。(上図参照)。

統合失調症の若年群で左側頭回の体積減少が認められたことは、これまでの初回エピソードの症例に対する縦断研究に関する報告と一致していた。今回の研究からは、発症早期では側頭回の体積減少が、慢性期においては前頭皮質などの体積が減少する

発症早期より拡大の進行が始まっている可能性が考えられた(下図参照)。

#### E. 結論

多数例の統合失調症患者について年齢別に層別して脳形態異常について調べる横断的 MRI 研究と、平均して約 500 日間隔で行った MRI 検査を解析した縦断的 MRI 検査を行い、統合失調症患者の進行性



可能性が示唆された。

CSF 体積に関する検討では、平均 500 日間の撮影間隔では、1 回目と 2 回目の比較で、どの群にも有意な変化を認めなかった。しかしながら、有意差はないものの、統合失調症 35 歳未満群の CSF 平均値は健常者 35 歳以上群のそれよりも大きく、他 2 群に比べて 1 年間の拡大率が大きかった。この結果からは、

の脳形態異常について調べた。

横断的 MRI 研究において、疾患群および対照群を 20 歳代、30 歳代、40 歳代、50 歳代の 4 つの年代に分け、それぞれの群での年代別比較を行ったところ、各年代において、疾患群は対照群と比較して体積がより小さかった。さらに 4 つの年代別で疾患と対照の 2 群比較を行ったところ、両側下側頭回、両側上側

頭回、および両側前部帯状回で体積減少を認め、年代の上昇に伴い体積減少領域の拡大を認めた。以上より、健常群における加齢変化とは異なる、統合失調症による進行性の形態変化の存在が示唆された。

縦断的 MRI 研究では、2 回目 MRI 検査で初回に比べて有意な体積減少を、統合失調症 35 歳未満群においては左側頭回において、統合失調症 35 歳以上群においては、右上前頭回および左中前頭回において認めた。以上から、発症早期では側頭回の体積減少が起き、慢性期においては前頭皮質の体積が低下する可能性が示唆された。また CSF 体積については、有意差はないものの、統合失調症 35 歳未満群の 1 年間の拡大率が大きく、統合失調症における脳室拡大が発症早期より始まっている可能性が考えられた。

本研究の関連研究では、多数例の統合失調症患者を対象に神経栄養因子の異常を明らかにするとともに、fMRI を用いて高次脳機能研究などを行った。

#### F.健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, Okubo Y, Suzuki H: Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* in press. 2008
2. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural Correlates of Human Virtue Judgment. *Cereb Cortex.* in press. 2008
3. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T.: Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* in

press. 2008

4. Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T.: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* in press. 2008
5. Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Kato M, Okubo Y. Brain Activations during Judgments of Positive Self-conscious Emotion and Positive Basic Emotion: Pride and Joy. *Cereb Cortex.* in press. 2008
6. Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T.: GABA(A)/Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [(11)C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for alpha5 subunit. *Schizophr Res.* 2008 Feb;99(1-3):333-340. 2008
7. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Ito M, Kato M, Onuma T: Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res.* 78(2-3):201-6. 2008
8. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Okubo Y, Tanaka H. Neural responses to human voice and hemisphere dominance for lexical-semantic processing--an fMRI study. *Methods Inf Med.* 46(2):247-50. 2007
9. Takahashi H, Kato M, Hayashi M, Okubo Y, Takano A, Ito H, Suhara T. Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. *Neuroimage.* 15;34(4):1643-9. 2007

##### 学会発表

1. 大久保善朗: 特別講演 ニューロイメージングを用いた抗うつ薬の薬効評価 第 5 回多摩メンタルヘルス懇話会 2007.6.6 東京
2. 大久保善朗: 講演 分子イメージングでみた統合

- 失調症-PET による病態と治療効果の評価日本  
精神病院協会脳画像勉強会 2007.6.20 東京
3. 大久保善朗:特別講演ニューロイメージングでみた統合失調症治療第 2 回米子精神科セミナー  
2007.6.22 米子
  4. 大久保善朗:ランチョンセミナー PET を用いた  
抗精神病薬の薬効評価第 10 回日本薬物脳波  
学会学術集会 2007.7.7 東京
  5. 肥田道彦、高橋英彦、松浦雅人、浅井邦彦、田  
中博、大久保善朗:声に含まれる感情の認知に  
関する fMRI 研究. 第 28 回日本生物学的精神医  
学会. 2007.7.11-13 札幌
  6. 荒川亮介、伊藤浩、奥村正紀、大久保善朗、須  
原哲也:抗精神病薬による下垂体ドーパミン D2  
受容体占有率についての検討:高プロラクチン  
血症との関係. 2007.7.11-13 札幌
  7. 八幡憲明、高橋英彦、浅井邦彦、鈴木秀典□、  
大久保善朗:選択的セロトニン再取り込み阻害  
薬が注意機構に及ぼす影響に関する検討:薬理  
学的 fMRI 研究. 2007.7.11-13 札幌
  8. 福田一、伊藤逸生、八幡憲明、高橋英彦、田井  
治康友、浅井邦彦、鈴木秀典、大久保善朗:統  
合失調症発症後の脳の形態変化に関する MRI  
研究. 2007.7.11-13 札幌
  9. 成重竜一郎、館野周、八幡憲明、大久保善朗:う  
つ病における脳形態異常に対する MRI  
voxel-based morphometry による検討.  
2007.7.11-13 札幌
  10. 下田健吾、木村真人、大久保善朗:拡散テンソ  
ル MRI を用いた認知障害を伴う老年期うつ病の  
検討. 2007.7.11-13 札幌
  11. 伊藤逸生、八幡憲明、織田健司、高橋英彦、田  
井治康友、浅井邦彦、鈴木秀典、大久保善朗:  
統合失調症患者における脳形態変化の性差に  
関する MRI 研究. 2007.7.11-13 札幌
  12. 大久保善朗:ランチョンセミナー 循環器疾患とう  
つ病. 第 13 回日本心臓リハビリテーション学会  
2007.7.14 東京
  13. 大久保善朗:特別講演. てんかんの分子イメー  
ジング. 第 36 回大阪てんかん研究会  
2007.7.21 2007.7.22 大阪
  14. 大久保善朗:特別講演. うつ病のガイドラインを  
めぐって. 2007.9.30 東京
  15. 大久保善朗:シンポジウム 脳機能画像からみ  
た精神科薬物療法. 第 17 回日本臨床精神神経  
薬理学会 2007.9.30
  16. 大久保善朗:特別講演. 分子イメージングを用  
いた向精神薬の薬効評価第 36 回慶應ニューロ  
サイエンス研究会 2007.10.28 東京
  17. 大久保善朗:特別講演. 脳機能画像からみた統  
合失調症の薬物療法 PsyMEX 2007.11.10 郡  
山
  18. 大久保善朗:特別講演. 脳機能画像からみた精  
神疾患の病態と治療. 広島精神神経学会  
2007.12.8 広島
  19. 大久保善朗:特別講演. 脳機能画像からみた統  
合失調症の薬物療法 第 109 回 北信診療所医  
会講演会 2008.1.31 長野
  20. 大久保善朗:特別講演. 脳画像からみた統合失  
調症の病態と治療. 第 3 回 東京五大学精神医  
学集談会 2008.2.14 東京
  21. 大久保善朗:講演. 職場のメンタルヘルス 日  
本医科大学産業医研修会 2008.3.15
- H. 知的所有権の出願・登録状況:なし

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学 研究事業)  
 「思春期精神病理の疫学と精神疾患の早期介入方策に関する研究」(主任研究者:岡崎祐士)  
 (分担)研究報告書

「疫学調査とリンクした遺伝学的検索」  
 (分担)研究者 糸川昌成 東京都精神医学総合研究所 プロジェクトリーダー

研究要旨:統合失調症の発症から治療開始までの期間(精神病未治療期間:DUP)が短い程、再発が少ない等転帰が良いことが報告され(Crow ら, 1986)、さらに発症に先行する前駆期からの介入が有効との研究や報告がなされ、1990 年代中葉からオーストラリア、英国、北欧、オランダ、ドイツ等では、施設、地方自治体あるいは国として統合失調症を初めとする精神疾患への早期支援と治療が導入された。英国は1999年からは、それを中心とする精神保健・医療システムに移行した。介入対象としての前駆期は、診断上のあいまいさを拭いきれなかったが、近年、ニュージーランドの出生コホート研究(約1000人を0歳~26歳まで前向き追跡)において、11歳時の面接で精神病症状体験 psychotic like experiences(PLE)が14%余りに認められた。

西田らは三重県津市で教育委員会の協力を得て、5200人の中学生(12-15歳)にニュージーランドと同じ調査項目を含む質問紙調査を行ったが、約15%子どもが精神病症状体験があると回答した。本研究では、津市調査の再現性確認と共に、対象と方法を拡大し、調査対象を10-15歳に広げ、異なる複数地域を追加して、質問紙調査と共面接調査を加えて質問紙調査の妥当性を検討しつつ、思春期児童の精神病理体験の実態の詳細を把握する。また精神病理体験の脳的基盤や遺伝的リスクファクターを検討する。

報告者は、調査児童で親権者から同意の得られた対象から、爪・口腔粘膜を採取し、遺伝子解析を行う。遺伝子多型と精神病様体験との関連を明らかにすることを目的とする。本年度は、唾液と爪からDNA抽出を試み、*MTHFR*, *DRD2* 遺伝子の機能性多型をPCR-direct sequence法を用いてタイピングし適正な条件を同定した。また、子供から同意をとるにあたり成人用の説明文書を子供用に作り直す作業を完了させた。

A. 研究目的

PLEを呈する被験者における遺伝的リスクの有無を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

報告者と研究協力者の2名の両手5指の爪を市販の爪きりで切断し、口腔粘膜を綿棒で拭い取り ISOHAIR を用いて DNA を抽出した(図1)。*MTHFR*, *DRD2* 遺伝子の機能性多型 PCR-direct sequence法を用いてタイピングした(図2、3)。本研究は東京都精神医学総合研究所研究倫理委員会の承認を得て行われた。

図1. ISOHAIR によるDNA抽出

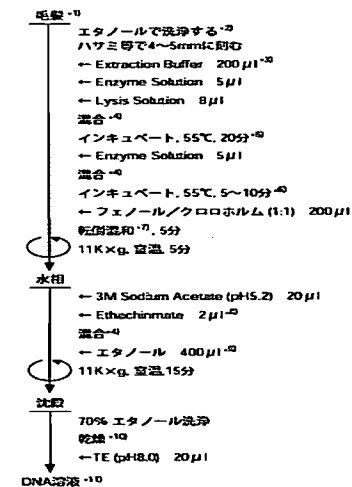


図2.MTHFR の PCR 条件

GO-Taq DNA pol. Kit (Promega)	Working	St. vol.		reaction vol.	
		$\mu$ l	$\mu$ l	$\mu$ l	$\mu$ l
Sterilized DW	—	10.75	4.375		
5 $\times$ PCR Buffer	1x	5.00	2.500		
2.5mM dNTP mixture	0.2mM	2.00	1.000		
5 $\mu$ M Primer 1: MTHex5-F1	0.5 $\mu$ M	2.50	1.250		
5 $\mu$ M Primer 2: MTHex5-R1	0.5 $\mu$ M	2.50	1.250		
Template:	—	2.00	2.000		
5u/ul GO-Taq DNA polymerase	5 unit/ $\mu$ l	0.25	0.125		
<b>Total Vol.</b>		<b>25.00</b>	<b>12.500</b>		

temperature	duration	cycle
95	2 min	1
95	30 sec	
61	30 sec	35
72	45 sec	
72	2 min	1

PCR product: 529 bp

図3. DRD2 の PCR 条件

GO-Taq DNA pol. Kit (Promega)	Standard Vol.		1/2 vol.	
	stock	$\mu$ l	$\mu$ l	$\mu$ l
Sterilized DW	—	12.75	5.375	
5 $\times$ PCR Buffer (Promega)	—	5.00	2.500	
2.5mM dNTP mixture (Promega)	2.5 mM each	2.00	1.000	
Primer 1: D2-710rev1	5 $\mu$ M	1.50	0.750	
Primer 2: D2-711rev1	5 $\mu$ M	1.50	0.750	
Template:	—	2.00	2.000	
GO-Taq DNA polymerase (Promega)	5 unit/ $\mu$ l	0.25	0.125	
<b>Total vol.</b>		<b>25.00</b>	<b>12.500</b>	

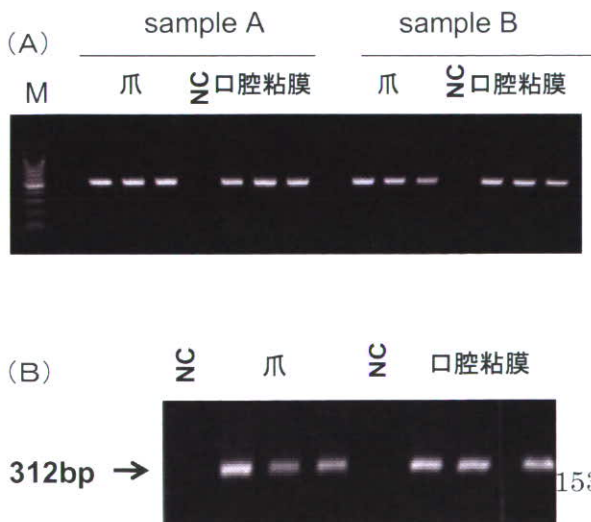
temperature	duration	cycle
94	5 min	1
94	30 sec	
58	15 sec	35
72	20 sec	
72	2 min	1

PCR product: 312 bp

C. 研究結果

爪、口腔粘膜ともに DNA は十分量が採取でき、PCR は指摘条件により目標部位の増幅に成功した(図4A, B)。

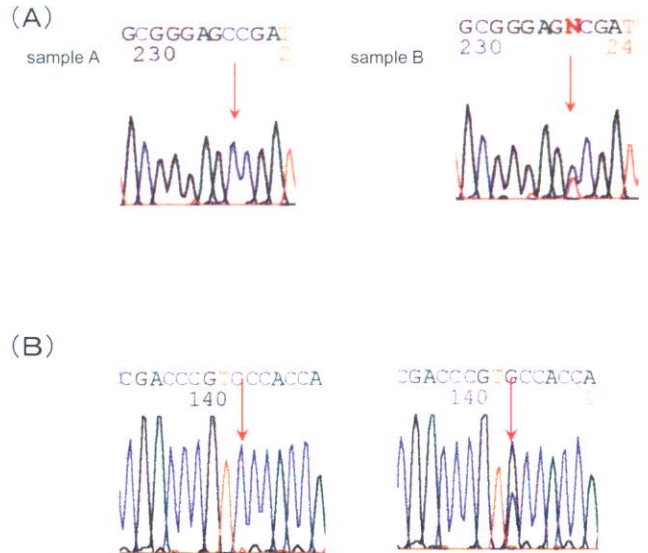
図4.PCR による目的部位の増幅結果



(A) MTHFR, (B) DRD2

Direct sequence の結果、遺伝子型の判定は爪、口腔粘膜由来のDNAとも一致した(図5A, B)

図5. PCR-direct sequence の結果



(A) MTHFR, (B) DRD2

D. 考察

爪、口腔粘膜ともに遺伝子型判定をPCR-direct sequence 法で実施するに十分なDNAの量と純度を得ることが可能だった。また、爪、口腔粘膜による遺伝子判定に差は生じなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. Schizophr Res (in press)
- Arai M, Obata N, Kockelkorn TJP, Yamada K, Toyota T, Haga S, Yoshida Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T, Itokawa M: Lack of association between

- polymorphisms in the 5' upstream region of the DISC1 gene and mood disorders. *Psychiat Genet* 17: 357 2007
3. Inoue S, Imamura A, Okazaki Y, Yokota H, Arai M, Hayashi N, Furukawa A, Itokawa M, Oishi M. Synaptotagmin XI as a candidate gene for susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:332-340 2007
  4. Itokawa M, Iwata K., Takahashi M., Sugihara G., Sasaki T., Abe Y., Uno M., Hobo M., Jitoku D., Inoue K., Arai M., Yasuda I., Shintani M. Acute confusional state after designer tryptamine abuse *Psychiat. Clinic. Neurosci.* 61:196-199 2007
  5. 藤田俊之、高橋美佐子、新井誠、安田一郎、林直樹、糸川昌成 5-MeO-DIPT により急性再燃をきたした覚醒剤精神病の1例 *精神医学* 49(1):59-61, 2007
2. 学会発表
    1. Arai M, Haga S, Ohnishi T, Nohara I, Obata N, Niizato K, Izawa R, Furukawa A, Iwayama Y, Toyota T, Yoshikawa T, Itokawa M (2007) A novel frameshift mutation of a zinc metalloenzyme identified in a monozygotic twin concordant for schizophrenia. *Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, SanDiego, USA* [2007/11/06]
    2. 羽賀誠一, 新井誠, 大西哲生, 野原泉, 岩山佳美, 新里和弘, 伊澤良介, 黒田浩, 阿部万洋, 古川愛造, 小幡菜々子, 豊田倫子, 吉川武男, 糸川昌成 (2007) 統合失調症の一卵性双生児一致例に同定したフレームシフト変異. 第29回日本生物学的精神医学会, 札幌 [2007/07/12]
    3. 新井誠, 大西哲生, 羽賀誠一, 野原泉, 新里和弘, 伊澤良介, 黒田浩, 阿部万洋, 古川愛造, 小幡菜々子, 豊田倫子, 吉川武男, 糸川昌成 (2007) 稀な遺伝子変異からの統合失調症感受性遺伝子の同定. 第29回日本生物学的精神医学会, 札幌 [2007/07/12]
    4. 小幡菜々子, 新井誠, 野原泉, 羽賀誠一, 古川愛造, 豊田倫子, 山田和男, 吉川武男, 糸川昌成 (2007) 統合失調症における DISC1 遺伝子の稀な変異の解析. 第29回日本生物学的精神医学会, 札幌 [2007/07/12]
    5. 織壁里名, 山末英典, 石田竜二, 井上秀之, 高柳陽一郎, 糸川昌成, 鈴木道雄, 倉知正佳, 岡崎祐士, 笠井清登 (2007) 覚醒剤精神病患者における統合失調症と共通または特異的な脳形態異常部位の同定. 第29回日本生物学的精神医学会, 札幌 [2007/07/12]
    6. 糸川昌成, 新井誠, 数藤由美子, 小幡菜々子, 野原泉, 羽賀誠一, 吉川武男 (2007) 稀な症例を出発点とした統合失調症の病態研究. 平成19年度文科省科学研究費補助金「特定領域研究」第5領域「病態脳」夏のワークショップ (班会議), 札幌 [2007/08/21]
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
    1. 糸川昌成, 新井誠 (2007) 統合失調症の判定方法 [出願]. 特許庁, 特願 2007-209412 [2007/08/10]
    2. 糸川昌成, 宮田敏男, 新井誠 (2007) 統合失調症の検査および治療 [出願]. 特許庁, 特願 2007-214047 [2007/08/20]

津市における思春期児童の疫学および遺伝疫学研究

分担研究者 谷井久志 三重大学大学院 准教授

**研究要旨:**近年、様々な精神疾患に関して、その発症に先行する病前発達期にすでに何らかの異常や障害が存在し、発達過程における症状や障害の「連続性・継続性」が示唆されている。三重県津市における約5,200人の中学1～3年生の調査によって10数%の生徒において精神病様体験(PLE)を認めた。ここで、PLEという表現系が後の精神疾患の発現に関係すると考えられることから、精神疾患の脆弱性の基盤となる遺伝子的・生物学的所見を検討することで、精神疾患の予防や早期の治療的介入に向けた知見を得ることを目的とする。

**研究方法:**三重県津市において、さらに複数校の10歳～15歳の小・中学校児童について、自記式調査票による調査を行う。またその妥当性を検証するための一部児童への面接による疫学調査を実施したり、生物学的・遺伝疫学的検討を行うための準備を行う。

**結果:**追加調査校(A・B校、生徒総数約1000名)で調査により、精神病様症状体験をする者が同様の割合で存在することが見出された。また、保護者への質問紙による調査によって、本人と保護者の間で大きな認識の隔たりがあることが示唆された。早期精神病症状の遺伝研究・コルチゾール測定に関するサンプリングの先行例は少数例の研究に留まっていた。

**まとめ:**早期精神病症状に関する生物学的検討の先行例は少数例の研究に留まっている。今回の研究にあたり中学生・小学生に向けた説明文書や同意書の工夫、サンプリング方法の工夫が必要である。ひとつのサンプリングの方法として、爪試料の活用があり、郵送の活用、抽出方法の検討が必要である。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

西田淳志 三重大学大学院 大学院生  
岡崎祐士 東京都立松沢病院 院長

A. 研究目的

近年、様々な精神疾患に関して、その発症に先行する病前発達期にすでに何らかの異常や障害が存在することが示唆され、病因の解明のみならず、予防的観点からも精神疾患の発達の病態が注目を集めている。この精神疾患の発達の病態に関する研究は、昨今、「発達の精神病理」とよばれる新たな研究領域として確立されつつあり、この発達の精神病理への関心の高まりは、近年、報告された病前特徴研究の知見に因るところが大きい。その最も代表的なものは、ニュージーランドにおける出生コホート研究の知見である。それによると、成人期前期に何らかの精神科的診断に該当した

者のうち、その75%が18歳までに、また、50%が15歳までに、すでに何らかの精神科的診断に該当していたことが明らかにされた。この知見によって、これまで、一般的には成人期以降に発症すると考えられていた多くの精神疾患について、児童期や思春期、青年期に、すでに顕著な精神病理的症状が出現している可能性が示唆された。また、主として成人期以降に顕在発症すると考えられている精神疾患の中核的症状の一部が、すでに児童期や思春期に認められることなどから、発達過程における症状や障害の「連続性・継続性」が示唆されている。

本研究ではそのニュージーランドの出生コホート研究で使用された精神病症状5項目を含む、51項目とWHO\_QOL12項目からなる自記式調査用紙を作成した。三重大学医学部研究倫理委員会の承認を得た後、三重県津市教育委員会の協力と市内中学校の協力を得て、調査用紙の修正を含む検

討を行い、全体でも部分でも自由に拒否でき、無記名で、学校関係者は一切記入内容を見ることができない方法で、約5,200人の中学1～3年生の調査への協力を得た。その結果、10数%の子どもにおいて精神病様体験(PLE)を認め、それが自殺念慮、切れた体験、いじめなどと強い統計学的相関があることを確認した。ニュージーランドの知見と極めて類似した精神病様体験の存在は早期治療介入にとって極めて重要である。本研究では、空間的・時間的再現性を確認し、かつ面接によって真のPLEの有病率を把握し、思春期児童の精神病理全般(「切れる心」、うつ、自殺、摂食障害等)や環境要因(いじめ/いじめられ、被虐待、薬物・アルコール使用等)との関係を明らかにする。思春期PLEは、統合失調症のみと関連するのではなく、様々な精神疾患と関連するようである。これを成長しつつある自我意識の不安定性のあらわれと考えるならば、その後のすべての精神障害への発展が想定されるものであり、それが思春期になりPLEという表現型をとると考えられる。そのような精神疾患への脆弱性の基盤となる個体側の因子、とくに遺伝子的所見の存在が期待されるので、これらのPLE体験者と非体験者間の生物学的マーカーの差異や関連遺伝子の発現の相違や、候補遺伝子多型の相関研究は実施する価値があると考えられる。

前回の自記式の調査のみで面接所見がない。従って、子どもの体験の実態が把握できない。また、他の地域でも再現性がある知見かどうか確認ができない。一定期間後の変化も未調査である。これら予備調査の制約を克服し、知見の再現性を確認し、統合失調症を中心とする精神疾患の早期の治療的介入の可能性と現実性を明らかにすることを目標とした。

## B. 研究方法

### 1. 疫学研究

#### (1) 調査地域と計画

独自作成の自記式調査票で実施した三重県津市において、さらに複数校の10歳～15歳の小・中学校児童について、自記式調査票による調査と、妥当性を検証するための一部児童への面接による疫学調査を実施するための準備を行う。具体的には平成19年度に小学校5～6年生(10～12歳)の調査、およびH18年に調査した同様の内容を他の中学校生徒について2年後(平成20年)の調査を行う(いずれも自記式に面接調査併用)

#### (2) 研究の方法

(i) 研究者らが独自に作成した51項目と12項目のWHO\_QOLからなる質問紙を使用。生活・睡眠習慣、食生活、身体イメージ、薬物・アルコール、精神

病症状体験、自殺念慮、衝動性、いじめ、虐待、対人関係などの項目を含む。面接はあらかじめ訓練した面接員によって、各項目に限って確認的面接を行う。

(ii) 津市において2回目の疫学調査の実施を検討する。具体的には、一昨年の調査で協力した1年生が3年生となるが、追跡調査の依頼を含め再度、全校に協力依頼する形となる。無記名で行い、アンケートには全体でも部分でも自由に拒否でき、記入後は配布した大型封筒に直ちに投入封鎖して提出する。研究者らが速やかに回収する。学校関係者は一切記入内容を見ることができない。結果は、全体および学校単位の結果を学校にフィードバックし、学校精神保健の参考にしてもらうことを計画する。

### 2. 遺伝子的・生物学的解析研究

(1) 早期精神病症状・精神病前駆状態に関する遺伝学的研究・生物学的研究の先行例や文献的検索を行う。

(2) 三重県津市内の協力中学校、およびその校区の小学校を対象にした面接調査の際に質問紙・面接回答者に対して、informed consent を得て研究を行う。疫学調査時に、DNAを採取できる爪、唾液(または血液)のいずれかの採取に協力可能な児童からは、本人と親権者の同意を得て、採取するための同意書・説明文書の準備を行う。具体的な手順として、① あらかじめ学校と父母会を通じて親権者から唾液または爪からDNA採取(匿名)への同意を確認する。② さらに本人も同意した場合にのみ、唾液または爪を採取し、DNA抽出を行うこととする。

(倫理面への配慮)

本研究は、専門家との意見交換および既存資料に基づいた研究である。ただし、必要な場合には倫理的側面を十分に配慮して研究を進めた。

## C. 研究結果

### 1. 疫学的調査検討

前回調査における結果の信頼性と変化を確認する目的で、追加調査校(A・B校、生徒総数約1000名)で調査により、精神病様症状体験をする者が同様の割合で存在することが見出された。保護者への質問紙による調査によって、本人と保護者の間で大きな認識の隔たりがあることが示唆された。また、対象を小学生に拡大する準備を行った。その結果、追加調査校(A・B校)の地区の小学校に協力を得ることができた。

### 2. 文献的な検討

早期精神病症状の遺伝研究・コルチゾール測定に関するサンプリングの先行例は少数例の研究に留まっていることがわかった。



#### D. 考察

統合失調症の発症に先行する特徴の研究は、性格標識の記載、遺伝と環境要因を統合した脆弱性概念や、成因仮説としての神経発達障害仮説の提唱を経て、現在、その実体解明と早期治療と予防を展望する段階に至っている。

統合失調症の最近の臨床の焦点は、青年期から成人期前期に該当する前駆期・前駆症状の早期発見・早期介入にあるが、一方で、今日までの病前特徴研究の成果により、10歳前後の思春期から青年期中期までの発達期に発症予防を展望して働きかけを行うもうひとつの重要な時期があることが示唆された。今後、統合失調症のこの時期の発達病理を解明し、精神的発達、脳発達を健やかに育むための精神保健システムを作り上げていくことも統合失調症の予防や治療を考えていく上で重要な課題と考えられる。

McGorryらは早期支援システムを地域で確立するための4つの取り組みを提案しているが、その内容は下記のとおりである(McGorry et al., 2007, MJA)。

- ①徹底した情報提供(疫学調査に基づく)・啓発教育活動を展開し、地域社会における若年者の精神保健的問題に対する理解や関心(メンタルヘルスリテラシー)を高める。
- ②前線サービス提供者(一般医、学校関係者、地域保健師など)の対応能力(早期発見と初期のマネジメント)を高める。
- ③前線サービス提供者と地域精神医療サービスとの連携を強化する。
- ④若年者(12~25歳)専門の精神医療サービスを確立し、アセスメント、治療および社会復帰、職業訓練などのサービスを包括的に提供するセンター機関を立ち上げる。

津市におけるいて来年度に向けては以下のような津市での来年度の啓発・相談活動として、①津市公立中学校全校(約7000名)を対象に、啓発リーフレットの配布すること。ウェブとリンクさせ、さらに詳しい思春期精神保健情報を発信すること。②モデル校において、子どもからのメール相談事業の検討し、精神医療チームとの連携すること。③前線サービス提供者(地域一般医、保健師、養護教員、スクールカウンセラー)へのパンフレットの配布や相談事業窓口の設定がある。

このような準備段階を経て、モデル校(A・B校、生徒総数約1000名)での、面接調査を実施し、生物学的試料収集も行うことを計画する。この面

接調査の際に質問紙・面接回答者に対してインフォームドコンセントを得て研究を行う。また保護者・教員を対象とした調査も行う。また調査対象を小学生に拡大する準備を行い、追加調査校(A・B校)の地区の小学校に協力を得ることができた。この調査によって何歳頃から精神病様体験が始まるか、また、各年齢層での体験率の変化が判明する。また、精神病体験以外の精神病理事項の分布や、精神病症状体験との関連が分かると考えられる。

今回の研究の課題として中学生・小学生に向けた説明文書や同意書の工夫、サンプリング方法の工夫が必要である。ひとつのサンプリングの方法として、爪試料の活用があり、郵送の活用、抽出方法の検討が必要である。

#### E. 結論

大規模調査により、精神病様症状体験を有する者が一定の割合で存在することが見出された。保護者への質問紙による調査によって、本人と保護者の間で大きな認識の隔たりがあることが示唆された。今後は対象を小学生に拡大し、遺伝学的・生物学的なサンプリングを進めることによって精神病様症状体験の発現時期の推察とともに、家庭や学校の環境要因などの関与と共に遺伝子的基盤も検討できると考えられる。

ここで早期精神病様症状の遺伝学的研究・生物学的研究の先行例は少数例の研究に留まっており、研究を進めていくにあたり、克服すべき課題があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nishida A, Tanii H, Nishimura Y, Kajiki N, Inoue K, Okada M, Sasaki T, Okazaki Y. Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teens. *Schizophrenia Research* 99:125-133, 2008

##### 2. 学会発表

第27回日本社会精神医学会:2008年2月・福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)  
なし

厚生労働省科研費こころの健康科学研究事業  
「思春期精神病理の疫学と精神疾患の早期介入方策に関する研究」班  
平成 19 年度研究報告書付録

生物学的研究文献抄訳

都立松沢病院

伊澤良介

東京都精神医学総合研究所

糸川昌成

長崎大学

今村明

日本医科大学

大久保善郎

三重大学

谷井久志

東京大学

笠井清登・荒木剛・高野洋輔・滝沢龍・山崎修道

## 目次

1) 遺伝子研究	表題 P.3	抄訳 P.9-P.12
2) 画像研究		
2-1) ARMS 者の研究 (メルボルン・グループなど)	表題 P.3	抄訳 P.13-P.19
2-2) 遺伝的ハイリスク者の研究 (エジンバラ・グループなど)	表題 P.4	抄訳 P.20-P.30
3) 神経心理学的研究	表題 P.4-P.6	抄訳 P.31-P.56
4) その他の生物学的マーカー研究	表題 P.6	抄訳 P.57-P.58
5) 薬物介入研究	表題 P.6-P.7	抄訳 P.59-P.60
6) その他の参考文献	表題 P.7-P.8	

## 文献表題

### 1) 遺伝子研究

McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al:  
Relationship of  
catechol-O-methyltransferase variants to  
brain structure and function in a population  
at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 61:  
1127-1134, 2007.

Hall J, Whalley HC, Job DE et al: A  
neuregulin 1 variant associated with  
abnormal cortical function and psychotic  
symptoms. *Nat Neurosci* 9: 1477-1478,  
2006.

Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram  
S, Scambler P, Skuse D. COMT  
Val108/158 Met modifies mismatch  
negativity and cognitive function in 22q11  
deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 58:  
23-31, 2005.

Christina Sobin C, Kiley-Brabeck K,  
Karayiorgou M: Lower prepulse inhibition in  
children with the 22q11 deletion syndrome.  
*Am J Psychiatry* 162: 1090-1099, 2005.

### 2) 画像研究

2-1) ARMS 者の研究 (メルボルン・グルー  
プなど)  
Borgwardt SJ, Riecher-Rossler A, Dazzan  
P, et al: Regional gray matter volume  
abnormalities in the at risk mental state.  
*Biol Psychiatry* 61: 1148-1156, 2007.

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, et al:  
Hippocampal and amygdala volumes  
according to psychosis stage and  
diagnosis: a magnetic resonance imaging  
study of chronic schizophrenia,  
first-episode psychosis, and ultra-high-risk  
individuals. *Arch Gen Psychiatry* 63:  
139-149, 2006

Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al:  
Pituitary volume predicts future transition to  
psychosis in individuals at ultra-high risk of  
developing psychosis. *Biol Psychiatry* 58:  
417-423, 2005

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al:  
Neuroanatomical abnormalities before and  
after onset of psychosis: a cross-sectional  
and longitudinal MRI comparison. *Lancet*  
361: 281-288, 2003

Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, et al:  
Proton magnetic resonance spectroscopy  
in first episode psychosis and ultra high-risk  
individuals. *Schizophr Bull* 29: 831-843,  
2003

Yucel M, Wood SJ, Phillips LJ, et al:  
Morphology of the anterior cingulate cortex  
in young men at ultra-high risk of  
developing a psychotic illness. *Br J  
Psychiatry* 182: 518-524, 2003

Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, et al:  
Non-reduction in hippocampal volume is  
associated with higher risk of psychosis.

Schizophr Res 58: 145-158, 2002

2-2) 遺伝的ハイリスク者の研究 (エジンバラ・グループなど)

Stanfield AC et al: Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. *Biol Psychiatry* 63: 80-85, 2008.

Whalley HC, Simonotto E, Moorhead W, et al: Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60: 454-462, 2006

Seidman LJ et al: Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of working memory. *Schizophr Res* 85: 58-72, 2006.

Marjoram D et al: A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 31: 1850-1858, 2006.

DeLisi LE et al: Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging* 148: 61-66, 2006.

Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, et al: Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage* 25: 1023-1030, 2005

Whalley HC et al: Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Brain* 128: 2097-2108, 2005.

Morey RA et al: Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry* 62: 254-262, 2005.

Harris JM, Whalley H, Yates S, et al: Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 56: 182-189, 2004

Whalley HC et al: fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Brain* 127: 478-490, 2004.

Lawrie SM et al: Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 985: 445-460, 2003.

3) 神経心理学的研究

Pflueger MO et al: Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis: working memory as a potential trait marker. *Schizophr Res* 97: 14-24, 2007.

Eastvold AD et al: Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res* 93: 266-277,

2007.

Niendam TA et al: The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 33: 772-781, 2007.

Myles-Worsley M et al: The Palau Early Psychosis Study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr Res* 89: 299-307, 2007.

Keefe RS et al: A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res* 88: 26-35, 2006.

Marjoram D et al: A neuropsychological investigation into 'Theory of Mind' and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Res* 144: 29-37, 2006.

Seidman LJ et al: Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull* 32: 507-524, 2006.

Niendam TA et al: Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophr Res* 84: 100-111, 2006.

Silverstein S et al: Perceptual organization in first episode schizophrenia and

ultra-high-risk states. *Schizophr Res* 83: 41-52, 2006.

Whyte MC et al: Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 59: 730-739, 2006.

Lencz T et al: Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 863-871, 2006.

Diwadkar VA et al: Genetically predisposed offspring with schizotypal features: an ultra high-risk group for schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 230-238, 2006.

Hans SL et al: Development from birth to adolescence of children at-risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 384-394, 2005.

Oner O et al: Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophr Res* 76: 293-299, 2005.

Johnstone EC et al: Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 186: 18-25, 2005.

Brewer WJ et al: Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later developed first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162: 71-78, 2005.

Metsanen M et al: Early presence of thought disorder as a prospective sign of mental disorder. *Psychiatry Res* 125: 193-203, 2004.

Hawkins KA et al: Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 67: 115-122, 2004.

Wood SJ et al: Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 33: 1239-1247, 2003.

Byrne M et al: Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112: 38-48, 2003.

Hambrecht M et al: Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome. *Br J Psychiatry Suppl* 43: s30-37, 2002.

Johnstone EC et al: Distinguishing characteristics of subjects with good and poor early outcome in the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry Suppl* 43: s26-29, 2002.

Wolf LE et al: Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr Res* 57: 173, 2002.

Cosway R et al: Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med* 30: 1111-1121, 2000.

Erlenmeyer-Kimling L et al: Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 157: 1416-1422, 2000.

#### 4) その他の生物学的マーカー研究

Thompson KN, Berger G, Phillips LJ et al. HPA axis functioning associated with transition to psychosis: combined DEX/CRH test. *J Psychiatr Res* 41: 446-450, 2007.

Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P et al. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res* 41: 561-569, 2007.

#### 5) 薬物介入研究（代表的なもの）

McGlashan TH et al: Randomized double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J*

Psychiatry 163: 790-799, 2006.

McGorry PD et al: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the

6) その他の参考文献 (総説など ; 表題のみ)

Berger G et al: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. Early Intervention in Psychiatry 1: 114-127, 2007

Addington J: The promise of early intervention. Early Intervention in Psychiatry 1: 294-307, 2007.

Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, et al: Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 31: 465-484, 2007.

Simon AE et al: Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. Schizophr Bull 33: 761-771, 2007

Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, Yücel M, Yung AR, Phillips LJ, Sun DQ, McGorry PD: Neuroimaging and emerging psychotic disorders: the Melbourne ultra-high risk studies. Int Rev Psychiatry 19: 371-381, 2007.

Brewer WJ et al: Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. Schizophr Bull 32: 538-555, 2006.

risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry 59: 921-928, 2002.

Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ, Berger G: Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. Aust N Z J Psychiatry 40: 725-741, 2006.

Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS: Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. Schizophr Bull. 32: 166-178, 2006.

Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, et al: Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. Schizophr Res 79: 45-57, 2005

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. Mol Psychiatry 10: 434-449, 2005.

Addington AM, Gornick M, Duckworth J, et al. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. Mol



Psychiatry 10: 581-588, 2005

Stone WS et al: Searching for the liability to schizophrenia: concepts and methods underlying genetic high-risk studies of adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 403-417, 2005.

Keshavan MS et al: Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res* 79: 45-57, 2005.

Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD: Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31: 672-696, 2005.

Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C: Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 48: s8-18, 2005.

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 8174-8179, 2004.

Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, et al: Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 61: 17-22, 2004.

## 統合失調症発症の高リスク群における catechol-O-methyltransferase の変異型と脳構造、脳機能との関係

McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al: Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 61: 1127-1134, 2007.

### 対象

対象は、スコットランドの16歳～25歳のHR群（ハイリスク群）78名（うち男性31名）である（Edinburgh High Risk Studyの対象者の一部）。HR群をさらにハイリスクであるが精神症状が未発現のHR群（no symptom）35名（うち男性16名）、何らかの精神症状はあるが統合失調症と診断するに至らないHR群（with symptoms）32名（うち男性10名）、本研究の進行中に統合失調症を発症したHR群（schizophrenia）11名（うち男性5名）に分類した。統合失調症の診断はMcGuffinらによる操作的診断チェックリストを用いた。同じ地域から統合失調症の遺伝負因のない健常対照群15名（うち男性9名）を選択した。

### 方法

1995～1999年にWingらによるPresent State Examination第9版を用いて臨床的評価を行った。また2004年までの2年間にsMRI、fMRIによる脳画像検査も行った。2004年にHR群、健常対照群の血液を採取しカテコールO-メチル基転移酵素（以下COMT）の遺伝子型を調べた。COMTの遺伝子型の内訳はHR群（no symptom）MM12名・MV17名・VV6名、HR群（with symptoms）MM13名・MV14名・VV5名、HR群（schizophrenia）MM1名・MV3名・VV7名であった。COMTの遺伝子型と脳構造、脳機能の関係をベースラインにおける脳構造、脳機能のデータを用いて比較検討した。

### 結果と考察

まずCOMT Val対立遺伝子のHR群はCOMT Metホモ接合型のHR群と比較して有意に統合失調症の発症リスクを増大させた。脳構造に関して75名のHR群についてCOMTの遺伝子型と脳構造（sMRIのデータ）の関係について解析したが、COMT Valホモ接合型のHR群はCOMT Met対立遺伝子のHR群と比較して有意に前帯状皮質の灰白質密度を減少させた。Val/MetとMMには有意差が認められなかった。脳機能に関して57名のHR群についてCOMTの遺伝子型と脳機能（fMRIのデータ）の関係について解析したが、COMT Val対立遺伝子のHR群はMetホモ接合型のHR群と比較して言語課題をより難解にしていた時に前外側前頭皮質、前・後帯状皮質において有意に高い活動が認められた。COMT Val対立遺伝子は統合失調症の発症リスクと関連があり、また前頭前野の構造や機能に大きく影響すると考えられた。COMT Val108/158Met多型は染色体22q11欠失症候群においてミスマッチ陰性電位(mismatch negativity)と認知機能を修飾する。（抄訳者氏名：今村 明）

neuregulin 1 の変異はコルチゾール機能の異常と精神病症状と関連がある

Hall J, Whalley HC, Job DE et al: A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. Nat Neurosci 9: 1477-1478, 2006.

#### 対象

調査時年齢 16~25 歳で、家系の 2 名以上に統合失調症患者のいる 79 名のハイリスク群 (Edinburgh High Risk Study の対象者の一部) が対象である。

#### 方法

NRG1 は 8p にあり、neuregulin 1 をコードする遺伝子で、神経系の発達とその可塑性に関与し、統合失調症の候補遺伝子と考えられている。5'末端にリスクと関係するハプロタイプ (deCODE haplotype) が存在する。今回 deCODE haplotype に含まれる 4 つの SNP (SNP8NRG221132、SNP8NRG221533、SNP8NRG241930、SNP8NRG243177) と 2 つのマイクロサテライト (microsatellites 478B14-848、420M9-1395) を検討した。

#### 結果と考察

SNP8NRG243177 で精神病症状の出現について高度に有意な効果がみられた (Fisher's exact test 13.5,  $p=0.001$ )。この SNP では C/C, C/T, T/T の 3 つの genotype があるが、T/T では 100%精神病症状がみられていた (他 2 つは 50%以下)。また Hayling sentence completion task 施行中の fMRI では、T/T タイプの被検者は、内側前頭前皮質や側頭後頭接合部で有意な活動性の低下がみられた。また、National Adult Reading Test (NART) で発症前 IQ の検査を行ったところ、T/T の被検者は、他のタイプと比べて有意に IQ が低かった。以上の結果より、NRG1 の変異は、統合失調症でみられる精神病症状や認知機能障害と関係するような脳皮質の異常となんらかの関係があることが示唆された。

(抄訳者氏名：今村 明)

## 22q11 欠失症候群における COMT 多型の MMN や認知機能への影響

Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S, Scambler P, Skuse D. COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 58: 23-31, 2005

### 対象

22q11 欠失症候群患者（英国 22q11 サポートグループ）25 名（年齢 16.3±2.1 歳、男性 14 名、女性 11 名、IQ65.5±13.4）と年齢・性別・IQ に差がない対照（教育機関の学習障害支援施設）25 名（年齢 15.9±3.0 歳、男性 16 名、女性 9 名、IQ72.5±14.6）。

### 方法

頬内粘膜から採取した DNA を用いて COMT Val108/158Met 多型を判定し、ミスマッチ陰性電位、言語性作業記憶(verbal working memory)、視空間作業記憶(visuospatial working memory)、受容性言語能力(receptive language)、表出性言語能力(expressive language)と遺伝子型との比較検討を行った。CAPA(Child and Adolescent Psychiatric Assessment)を用いて精神医学的評価を行い遺伝子型と比較した。

### 結果と考察

各種認知機能の 22q11 欠失症候群 (N=25) と対照群 (N=25) の比較では、視空間作業記憶と受容性言語能力に両群間で有意な差を認めなかったが、言語性作業記憶と表出性言語能力では 22q11 欠失症候群が対照群より有意に低い値を示した。また、ミスマッチ陰性電位では対照群と比較して 22q11 欠失症候群の前頭中心電極で平均電位の有意な低下が認められたが、高音刺激 (tone) と音声刺激 (speech) に対する応答の特異性は認めなかった。post hoc 解析では高音刺激における刺激音(deviant)の持続時間、および音声刺激における刺激声(deviant)で有意な群間の効果を認めた。CAPA による精神医学的評価では、気分状態、不安、強迫、注意、反対行動において有意な群間の差を認めた。遺伝子型との比較では、22q11 欠失症候群前者において言語性作業記憶で有意に対照群より低い成績と Met アレルが関連し、ミスマッチ陰性電位では前頭中心電極で平均電位の有意な低下と Met アレルが関連した。CAPA の評価点と遺伝子型に有意な関連は認めなかった。カテコールアミン代謝の障害が 22q11 欠失症候群の精神疾患のリスクに関与する可能性が示唆された。

(抄訳者氏名：糸川昌成)