

が確認された。このような形態異常は統合失調症発症時にすでに存在しているものの、発病後にさらに進行しているということが確かめられつつある。このような形態異常の進行性変化の所見は、統合失調症患者の脳の形態異常の成因を発病前の神経発達障害のみに求めることは困難で、発病前の神経発達障害(first hit)と発病後の進行性の変化(second hit)からなる二段階の病態モデル(two hitモデル)を想定する必要性を示している。

さて、統合失調症のハイリスク者または前駆期における脳形態については未だ報告は少ないものの、すでに脳の形態異常が認められるという報告があり注目を集めている。統合失調症の発症に関連した脳の形態異常を明らかにするためには、発症前からハイリスク者を追跡する前方視研究が必要である。

本年度は統合失調症ハイリスク者の前方視研究の準備をする一方で、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MRI研究を行った。

昨年、われわれは、20～49歳の統合失調症患者を対象に、男女別に脳形態変化を調べ、統合失調症の脳形態変化の性差について検討し、男性でより脳形態変化が強く、性差を認めることを報告した。今回、50歳代の統合失調症患者も加え、さらに多数例を対象とした性差についての検討を行った。また閉経による脳形態変化へ与える影響についても検討を行った。

B. 研究方法

1.5TeslaのGE社製Signa RXを用いて、スライス厚1.5mmでMRI撮像を行った。得られたT1強調画像を、SPM5を用いて、灰白質体積のoptimized voxel-based morphometryを行った。なお、

対象は、ICD-10の診断基準を満たす統合失調症患者

者160名(20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳の4つの年代に分け、男女とも各年代で20名ずつ、計男80名、女80名)、および年齢および性を一致させた健康対照者160名とした。

さらに、40～59歳の女性統合失調症患者のうち、MRI撮像から2年以上前に閉経している患者10名を早期閉経群とし、最終月経がMRI撮像1年以内の患者10名をその対照群とした。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得た上で行った。また、全ての対象には目的と方法を文章および口頭にて十分に説明した後、文章にて同意を得て行った。

C. 研究結果およびD. 考察

20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳の4つの年代で、それぞれ男女別に統合失調症群と健康対照群との間の灰白質体積の比較検討を行った。男性統合失調症群においては、20歳代で両側島回、両側中・上側頭回、前部帯状回の体積減少を認め、30～40歳代でその変化が強まり、さらに両側前頭回の体積減少がみられた。50歳代では、両側島回の体積減少がみられるが、それ以外の変化は少なかった。一方、女性統合失調症群においては、20歳代では両側島回の体積減少が認められ、30～40歳代ではその変化が強まり、前部帯状回の体積減少もみられるが、20～40歳代を通じて同年代の男性群の変化と比べると少なく、男性群ではみられた側頭回の変化を認めなかった。50歳代では、両側中・上側頭回、両側前頭回の体積減少がみられ、40歳代までにみられた変化も全体に強く認められた。

40～59歳で早期閉経群と対照患者群との間の灰白質体積の比較検討を行った。早期閉経群は対照患者群と比較し、右被殻、両側上側頭回、左縁上回の体積減少が認められた(図1)。一方、対照患者群は早期閉経群と比較し、左淡蒼球の体積減少が認められた。

以上より、統合失調症患者の脳形態の変化に関

して、体積減少が起きる脳部位に性差は小さく、男性では体積減少が若年より強くみられ、女性では中年期よりその変化が強くなる可能性が示唆された。また女性統合失調症患者では、早期に閉経した場合にその後の脳形態変化が大きくなることから、エストロゲンなどの性ホルモンの神経保護作用が女性統合失調症患者群において脳の形態変化を防いでいる可能性が示唆された。

E. 結論

統合失調症患者の脳形態の変化については、男性では若年より体積減少が強くみられ、女性では中年期よりその変化が強くなる可能性が示唆された。女性統合失調症患者では、エストロゲンなどの性ホルモンの神経保護作用が脳の形態変化を防いでいる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β -11C]DOPA PET. *Schizophr Res in press*.
2. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koeda

K, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, in press

3. Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T: Differential contributions of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function. *J Neurosci* (2008) 28: 12032-12038
4. 大久保善朗: 自我障害と陰性症状. 松下正明, 加藤敏, 神庭 重信編. *精神医学対話*. 弘文堂 pp91-103, 2008

学会発表

1. Tateno A, Yahata N, Morita T, Masuoka T, Okubo Y: Neural activities underlying self-esteem in healthy adults: an fMRI study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual meeting of JSBP. 2008.9-11-13. Toyama, Japan.
2. 福田一、伊藤逸生、野上毅、鈴木雅之、舘野周、八幡憲明、高橋英彦、田井治康友、鈴木秀典、浅井邦彦、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. 第30回生物学的精神医学会. 2008.9.11-13. 富山

H. 知的所有権の出願・登録状況: なし

図1 早期閉経群と非閉経群の脳形態の比較。

A. 非閉経群 > 早期閉経群



B. 早期閉経群 > 非閉経群



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、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の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、ARMS3例、統合失調症7例、一卵性双生児1組、対照4例の爪と末梢血からDNAを抽出し、マイクロアレイを用いて37万SNPを解析した結果、統合失調症とARMSは遺伝的背景において均質である可能性が示唆された。

A. 研究方法

ARMSと統合失調症における遺伝的リスクの違いを明らかにすることを目的とした。本年度はパイロット研究として16例で検討した。

B. 研究方法

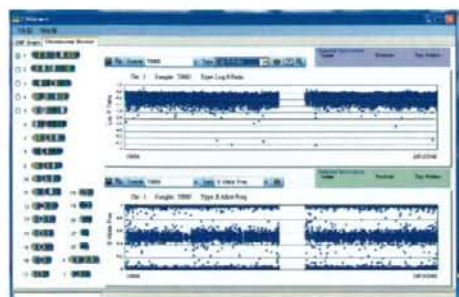
東京大学精神科でリクルートされたARMS3例、統合失調症3例、一卵性双生児1組、対照4例と、松沢病院の統合失調症4例の合計16例を対象とした。双生児は爪から、その他

は末梢血からDNAをフェノールクロロフォルム法により抽出した。

イルミナ社Read Array CNV370Duoを用いてSNP解析を行った。データはMORITEX社製のCNVviewerを用い(図1)、DITハプロタイプ解析ソ

フトにより解析した。本研究は東京都精神医学総合研究所、東京大学、松沢病院の研究倫理委員会の承認を得て、被験者には十分な説明と書面による同意を得てから行われた。

図1



C. 研究結果

解析は16検体を「対照+双生児」vs 統合失調症(解析1)と「対照+双生児」vs「統合失調症+ARMS」(解析2)の2種類で比較する方法で行った。

解析1により有意な関連($P < 0.00017$)の見られたハプロタイプのローカスは4p13-28, 6p22, 8q23, 9q22, 9q33, 10q23-24, 12q14-24, 16q24, 20q13だった(図2)。

この中で6p22はdysbindinのコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、12q14-24, 20q13も連鎖が報告されている。

図2



解析2により有意な関連が見られたハプロタイプのローカスは6p22, 8p22, 8q22, 10a23, 11p12-14, 11q14-24, 12q14-24, 16q11-22, 21q21-22だった(図3)。

このうち6p22はdysbindin, 8p22はneuregulin1がコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、11q14-24, 12q14-24も連鎖が報告されている。統合失調症のみで検討した解析1よりARMSを加えた解析2のほうが、これまで報告された連鎖座位が増えている。

図3



次に2つのハプロタイプの組み合わせ(ディプロタイプ)で2つのローカスの相乗効果を検討した。解析1に

より有意な相乗効果の認められたローカスは4p15と8p12, 4q13-31と8p22, 4q13-31と8p12, 2p14-q21と12q13-24, 2q31と12q13-24だった(図4)。

図4



このうち、8p22はneuregulin1がコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、2q31, 12q13-24も連鎖が報告されている。

解析2により有意な相乗効果の認められたローカスは2p22とXp22, 2p13と7p12, 6p22と9q21, 2q31と12q24だった(図5)。

図5



このうち、6p22はdysbindinのコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、2q31, 12q24も連鎖が報告されている。

次に、劣性遺伝モデルを念頭に有意なホモ・ディプロタイプを示したローカスを検討した。解析1では、1q42, 3q25, 5p12, 5q12-14, 6q24-25だった(図6)。

統合失調症のみで解析した場合のhomo dyplotype関連部位



図6

この中で1q42はDISC1のコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、6q24-25も連鎖が報告されている。

解析2により有意な関連が見られたローカスは1q31-42, 8q24, 9q22, 12p12-13, 18p11-q21だった(図7)。

統合失調症ARMSを加えて解析した場合のhomo dyplotype関連部位



図7

この中で1q42はDISC1のコードされている部位として統合失調症との連鎖が報告されており、18p11-q21も連鎖が報告されている。劣性遺伝モデルを用いると解析1と2でDISC1のローカスが一致して関連を示した。

ホモ・ディプロタイプの相乗効果を検討したところ、解析1, 2ともに1番染色体に有意な関連部位が集中した(図8)。



図8

D. 考察

16例と検体数が絶対的に小さかったが、これまでに連鎖が報告された座位との関連が認められた。爪から抽出したDNAでもアレイ解析は十分可能であることが確認された。DISC1、dysbindin、neuregulin1をコードする染色体座位が関連部位として示唆された。ARMSは統合失調症と同質の遺伝背景を持っている可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T, Preliminary Genome-wide Association Study of Bipolar Disorder in the Japanese Population. *Am J Med Genet* (in press)
2. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa m, Otowa T, Ozaki N, Someya T. Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet* (in press)
3. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa m, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H,

Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* (in press)

4. 糸川昌成, 数藤由美子, 新井誠, 本多真 統合失調症の遺伝子研究による病態解明: 稀な症例を出発点とするこころみ 精神医学 51:185-193, 2009
5. Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa m, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 18:255-256 2008
6. Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa m, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saito H, Sosonkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N. Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia. *J Hum Genet* 53:914-919 2008
7. Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa m, Ozaki N, Someya T. Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62:239-240 2008
8. 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* 101:9-16 2008

2. 学会発表

1. Itokawa M (2009) Genetic study on schizophrenia started from a rare case. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, 吹田 [2009/01/31]
2. 前田直彦, 羽賀誠一, 小幡菜々子, 野原泉, 田中陽子, 新井麻友美, 新井誠, 高橋哲夫, 糸川昌成 (2009) 染色体均衡転座を持つ男性統合失調症から同定された DISC-M の resequence 解析第 4 回日本統合失調症学会, 吹田 [2009/01/31]
3. 田中陽子, 新井誠, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 前田直彦, 羽賀誠一, 糸川昌成 (2009) 統合失調症における Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子解析. 第 4 回日本統合失調症学会, 吹田 [2009/01/31]
4. 中村主計, 高橋努, 川崎康弘, 織壁里名, 豊田英真, 糸川昌成, 山末英典, 笠井清登, 岡崎祐士, 松下正明, 鈴木道雄, 倉知正佳 (2009) 関心領域法を用いた脳 MRI 画像による、初回エピソード統合失調症患者と健常者の判別分析. AU: 高柳陽一郎, 第 4 回日本統合失調症学会, 吹田 [2009/01/30]
5. 糸川昌成 (2009) PLE と遺伝的検索. 平成 20 年度厚生労働省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」第 2 回班会議, 松沢病院, 東京 [2009/01/25]
6. 新井誠, 野原泉, 小幡菜々子, 湯澤公子, 羽賀誠一, 大西哲生, 豊田倫子, 曾良一郎, 氏家寛, 松下正明, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, 糸川昌成 (2008) 遺伝子変異症例からの統合失調症感受性遺伝子の同定. 第 81 回日本生化学会大会, 神戸 [2008/12/11]
7. 糸川昌成, 新井誠, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 羽賀誠一, 吉川武男 (2008) 大きな遺伝子効果を利用した統合失調症の原因研究. 平成 20 年度文部科学省特定領域研究「統合脳」第 5 領域班会議, 東京 [2008/12/14]
8. Koga M, Ishiguro H, Yuzaki S, Arai M, Inada T, Itokawa m, Arinami T (2008) A search for schizophrenia associated genes regulated by epigenetical gene expression. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, Washington DC, USA [2008/11/18]
9. Arai M, Nohara I, Obata N, Haga S, Yuzawa H, Ohnishi T, Toyota T, Sora I, Okazaki Y, Ujike H, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa m (2008) Detection of a vulnerable gene for schizophrenia by investigating a case carrying a rare mutation. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, Washington DC, USA [2008/11/18]
10. 羽賀誠一, 糸川昌成, 新井誠, 数藤由美子, 前田直彦, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 田中陽子, 大西哲生, 松下正明, 岡崎祐士, 吉川武男 (2008) 染色体異常をともなった統合失調症を利用した病態解明の研究. 第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2008/12/05]
11. 新里和弘, 岡崎祐士, 中村亮介, 大島健一, 東儀瑞穂, 野中俊宏, 新井誠, 糸川昌成 (2008) 統合失調症死後脳における海馬の細胞構築異常と遺伝子変異との関連研究. 第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2008/12/05]
12. 新井誠, 野原泉, 小幡菜々子, 湯澤公子, 羽賀誠一, 大西哲生, 豊田倫子, 曾良一郎, 氏家寛, 松下正明, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, 糸川昌成 (2008) 稀な遺伝子変異をもつ症例を出発点とした統合失調症感受性遺伝子の同定. 第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2008/12/05]
13. Itokawa m (2008) Hypoglutamatergic hypothesis: a

- genetic study on schizophrenia. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo [2008/11/01]
14. 河上緒, 梅津寛, 大澤達哉, 石川陽一, 小椋哲, 糸川昌成, 岡崎祐士 (2008) 網膜色素変性症と統合失調症を合併した兄弟の弟例. 東京精神医学会第 84 回学術集会, 東京 [2008/10/25]
 15. Itokawa m, Arai M, Obata N, Nohara I, Arai M, Haga S, Maeda N, Tanaka Y (2008) Molecular mechanism of brain and mind: investigation regarding pathophysiology of schizophrenia. 首都大 バイオコンファレンス 2008, 八王子 [2008/10/23]
 16. Itokawa m, Arai M, Suto Y, Haga S, Obata N, Nohara I, Arai M, Maeda N, Tanaka Y, Yamada K, Toyota T, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T (2008) A gene disrupted by a chromosomal translocation in 4p15.2 was associated with schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka [2008/10/14]
 17. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa m, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T (2008) Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka [2008/10/14]
 18. Doi N, Hoshi Y, Itokawa m, Usui C, Yoshikawa T (2008) Testing genetic models and candidate genes for schizophrenia from an evolutionary viewpoint. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka [2008/10/14]
 19. Doi N, Hoshi Y, Itokawa m, Usui C, Yoshikawa T, Utena H (2008) Mitochondrial DNA hypothesis of schizophrenia: an integration of epidemiological and pathophysiological aspects. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka [2008/10/14]
 20. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Arai M, Inada T, Itokawa m, Arinami T (2008) A search for Schizophrenia associated genes regulated by epigenetical gene expression. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka [2008/10/14]
 21. 糸川昌成 (2008) 都精神研における統合失調症研究. 精神疾患の分子神経生物学的研究のためのワークショップ—米国・日本の研究教育機関における研究の取り組み—, 東京[2008/10/10]
 22. 新井誠, 野原泉, 小幡菜々子, 湯沢公子, 羽賀誠一, 大西哲生, 豊田倫子, 曾良一郎, 氏家寛, 松下正明, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, 糸川昌成 (2008) 稀な遺伝子変異をもつ症例からの統合失調症感受性遺伝子の同定. 第 30 回日本生物学的精神医学会, 富山 [2008/09/13]
 23. 田中陽子, 新井誠, 羽賀誠一, 小幡菜々子, 野原泉, 前田直彦, ロバート・ランベルト, 糸川昌成 (2008) 統合失調症における Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子解析. 第 30 回日本生物学的精神医学会, 富山 [2008/09/12]
 24. 羽賀誠一, 前田直彦, 新井誠, 小幡菜々子, 野原泉, 田中陽子, 糸川昌成 (2008) 統合失調症の de novo 均衡転座を伴う 1 症例から見出した DISC-M の binding partners の単離. 第 30 回日本生物学的精神医学会, 富山 [2008/09/12]
 25. 前田直彦, 新井誠, 小幡菜々子, 野原泉, 羽賀誠一, 田中陽子, 糸川昌成 (2008) 染色体均衡転座を持つ男性統合失調症から同定された DISC-M の resequence 解析. 第 30 回日本生物学的精神医学会, 富山 [2008/09/12]
 26. 豊田英真, 山末英典, 織壁里名, 石井竜二, 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 (2008) 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 30 回日本生物学的精神医学会, 富山 [2008/09/11]

27. 糸川昌成 (2008) 稀な症例を出発点とした統合失調症の遺伝子研究. 第 51 回日本神経化学会大会, 富山 [2008/09/12]

28. 糸川昌成 (2008) 大きな遺伝子効果を利用した統合失調症の病因研究. 平成 20 年度特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ, 合同班会議, 統合シンポジウム, 札幌 [2008/08/09]

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, 長谷川成人, 野中隆, 秋山治彦, 新井哲明 (2008) 遺伝子変異を用いた筋萎縮性側索硬化症の予測法 [出願]. 特許庁, 特願 2008-095035 [2008/04/01]

津市における思春期児童の疫学調査・遺伝疫学研究

分担研究者 谷井久志 三重大学大学院医学系研究科・神経感覚医学講座精神病態学分野 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複数校の12歳～15歳の中学校児童について、自記式調査票による調査に関して携帯電話・睡眠・ボディイメージの問題に関する詳細な解析を行う。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するための準備や生物学的・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)での面接調査のための諸準備を行った。英国の早期介入チームOASISにて用いられているアセスメントパックを翻訳した。K-SADSの使用に関してDr Kaufmannや宮脇大先生により使用許諾を得た。大学生約70人の遺伝子を採取しており、大学生への精神病理調査を合わせて解析する準備をおこなった。

まとめ:面接調査に向けて様々な課題があり、PLEのみならず、携帯電話や睡眠などの諸項目にあわせて早期精神病症状に関する質問項目も加えることができる。既にDNAサンプルがある大学生に対する精神病理調査を行うことで生物学的・遺伝学的検討に繋がる可能性が期待される。

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。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、候補遺伝子多型の関連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

市における自記式調査票による調査に関して携帯電話・睡眠・ボディイメージの問題に関する詳細な解析を行う。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。またK-SADSについて使用のための準備を行う。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ための準備を行う。

(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(平成17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入れ閉封して提出する。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おうことを計画する。

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

全体の約6割の子供達が自分用携帯電話を所有していた。自分用携帯電話を所持している子供は、所持していない子供に比べ、「相談できる相手の数」・「周りの音が気になってなかなか寝付けない」ことを有意に多く、また、「いじめ経験」・「平均睡眠時間」を有意に少なく回答していた。1週間以内にメールのやりとりでイライラ体験を回答した子供は全体の24%にのぼった。また携帯電話を所持している子供はGHQ12平均値が有意に高かった。以上から携帯電話の所持・使用が思春期の子供の人間関係や精神的不調に影響を与えることが示唆された。

PLEスコアが高くなるほど睡眠時間が短くなることが有意に認められ、逆に睡眠時間が短いとPLEスコアが高くなる傾向が性別や学年を問わず認め

られた。聴覚過敏による入眠困難の有無は、有意に睡眠時間の長さに影響するわけではないが、入眠困難があると特にPLEスコアの高い群では睡眠時間が短くなる傾向が認められた。思春期において睡眠の状態が精神病様症状の体験と関与していることが示唆された。

ボディイメージ5段階評価において、（自らの体型を適当と見なす意味の）“ちょうどよい”から離れるほど、精神的不健康度が大きくなる傾向があった。ボディイメージごとの分布と実際の体型の分布には差がみられ、ボディイメージによる体型と実際の体型が一致する人の割合は半分に達しなかった。また、その分布も男女間で違いがあり、男子は対称形の分布をとったのに対して、女子は自己を“太っている”とイメージする方向に分布の偏りがあった。全体として、“やせている”より“太っている”というイメージ群の方で精神的不健康度が高かった。嘔吐経験の有無と、実際の体型・ボディイメージによる自己評価との間にはっきりした関連はみられなかったが、嘔吐経験のある群はない群に対して明らかに精神的不健康であった。このようにボディイメージと精神健康度には明確な関連性がみられ、自己の体型に不満足なイメージを抱いているほど精神的不健康度が高かった。実際の体型とボディイメージとの差が精神的不調を反映するのと同様に、特に女子においてはボディイメージそのものも精神的不調に関連する可能性がある。

2. 面接調査のための準備

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）での検討により、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OASISアセスメントパックについて翻訳を行い、日本の実情に合わせて改変することで利用可能性があ

ることが見出された。またK-SADSの使用について Dr Joan Kaufman、宮脇大先生(大阪市立大学・精神科)とコンタクトを取り、承諾を得た。

3. 大学生を対象とする遺伝子的検討

大学生を対象にした質問紙回答者に対して、informed consent を得て研究を行う。質問紙は大学生に対するこころの健康調査(西田、野中)を適用する。本人の同意を得て、血液または爪を採取し、DNA抽出を行う。すでに71名の大学生のDNAを抽出済みであり、調査データと遺伝子データを検討する。

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、その実態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、この時期の精神病理の実態を解明するために質問紙による検討とともに、面接法による検討が重要な課題である。Poultonらは質問紙評価(PLEQ)と面接法(K-SADS)を比較PLEの出現率について検討し、質問紙法で43%、面接法で32.2%となり、37%のFalse-Positiveがあるものの後ほど精神症状を発現する場合が多い。そのような状況もあり、コホートの追跡調査につなげるためにも面接調査が重要である。

実際の面接調査においてはPLEの各項目に加えて、中学生を取り巻く大きな課題(①携帯電話所持の問題、②睡眠の状況について、③ボディイメージと精神的健康度)に合わせて行うことが考えられる。OASISアセスメントパックは日本の実情に合わせて改変することで利用可能性がある。また調査

対象を小学生に拡大することによって精神病様体験が始まる年齢や各年齢層での体験率の変化を解明することが可能になる。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。現実の面接調査と生物学的検討においては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された。

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。今後は対象を大学生に拡大し、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との関連を調べることで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。

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

Inoue K, Tanii H, Nishimura Y, Masaki M, Nishida A, Kajiki N, Okazaki Y, Ono Y: The current state of refusal to attend school in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 62:623, 2008

2. 学会発表

第27回日本社会精神医学会:2008年2月

第104回日本精神神経学会総会: 2008年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
---------	-----------

西田淳志	東京都精神医学総合研究所 研究員
------	------------------

岡崎祐士	東京都立松沢病院 院長
------	-------------

III. 研究成果の刊行に関する 一覽表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡崎祐士 西田淳志	精神疾患の早期治療	松下正明監修、岡崎祐士編	松沢臨床精神医学セミナー vol.1	日本評論社	東京	2008	180-194
西田淳志・ 岡崎祐士	第二章・病前の諸問題: 思春期のPLEs (Psychotic-like experiences),	岡崎祐士企画担当編集 水野雅文責任編集	『専門医のための精神科臨床リュミエール・第7巻・統合失調症の早期診断・早期介入』	中山書店	東京	2009	印刷中
今村明、岡崎祐士	失調型パーソナリティ障害と統合失調症	福島章	パーソナリティ障害	日本評論社	東京	2008	47-60
針間博彦、 崎川典子、 五十嵐雅	初回エピソード統合失調症の症状学、	岡崎祐士企画担当編集 水野雅文責任編集	「専門医のための精神科臨床リュミエール」第5巻 統合失調症の早期診断と早期介入	中山書店	東京	2008	106-127
伊勢田堯	生活臨床と家族史研究—地域活動が世界基準に世界基準を地域に活かす	伊勢田堯著	生活臨床と家族史研究—地域活動が世界基準に世界基準を地域に活かす	やどかり出版	さいたま	2008	
伊勢田堯	自治体における精神保健活動の課題—今緊急に求められる家族支援・自殺対策・人格障害への対策	伊勢田堯著	PHNブックレット7	萌文社	東京	2008	
糸川昌成	臨床で発見する統合失調症研究	松下正明監修、岡崎祐士編	松沢臨床精神医学セミナー vol.1	日本評論社	東京	2008	253-263
野中猛	相談支援活動とケアマネジメント	松原三郎編集	精神障害者のリハビリテーションと社会復帰(専門医のためのリュミエール4)	中山書店、pp80-88, 2008.1.0.20	東京	2008	80-88
野中猛	各国のアンチスティグマ活動統合失調症の早期診断と早期介入」	岡崎祐士企画担当編集 水野雅文責任編集	専門医のためのリュミエール5)	中山書店、	東京	2009	201-207
松本和紀	前駆期における非生物学的治療	岡崎祐士企画担当編集 水野雅文責任編集	『専門医のための精神科臨床リュミエール・第7巻・統合失調症の早期診断・早期介入』	中山書店	東京	2009	72-79

西田淳志・石倉習子・谷井久志・岡崎祐士	早期の相談・支援・治療につなげるための啓発活動；諸外国の現状と戦略	精神神経学雑誌		印刷中	2009
西田淳志・佐々木司・谷井久志・西村幸香・井上顕・岡崎祐士	一般人口中の精神病様症状体験に関する疫学研究	脳と精神の医学		印刷中	2009
Ken Inouye, Hisasi Tani, Yukika Nishimura Mina Masaki, Naomi Kajiki, Yuji Okazaki, Yuichiro Ono	Current state of refusal to attend school in Japan (letter)	Psychiatry and Clinical Neurosciences	62	622	2008
原田誠一	統合失調症のサイコエデュケーション	精神科	13巻3号	173~177頁	2008
白井有美、崎川典子、岡田直大、針間博彦	マインドマターズ-オーストラリアの学校精神保健増進プロジェクト、「スクールマターズ」	こころの科学	143	119-126	2009
白井有美、川上俊亮、河上緒、徳永太郎、針間博彦	マインドマターズ-オーストラリアの学校精神保健増進プロジェクト、「こころの疾病を理解する」	こころの科学	144	135-143	2009
針間博彦、高濱三穂子、石川陽一石川博康、大島淑夫	マインドマターズ-オーストラリアの学校精神保健増進プロジェクト、「コミュニティマターズ」	こころの科学	145	印刷中	2009
伊勢田堯	パラダイムの転換が求められる家族支援～「歴史的誤り」を正そうとする英国の家族支援政策の紹介～	響き合う街でー主体化をもとにした協働の実践	44	16-24	2008
R Yamazawa, M. Mizuno(6番目)et al	Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients : prospective study	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry	42	159-165	2008
茅野分、水野雅文(2番目)ほか	インターネットを利用した精神障害の早期発見・早期治療 DUI (Duration of Untreated Illness, 疾病の未治療期間)を短縮するために	精神科治療学	23	579-586	2008
水野雅文	精神疾患の早期発見と早期治療	精神神経学雑誌	110	501-506	2008
HKobayashi, M.Mizuno(8番目)et al.	A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: Testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (P S-R) in a Japanese population.	Schizophrenia Research	106	356-362	2008

森田桂子、武士清昭、水野雅文	早期精神病に対する専門外来	精神科治療学	23	1059-1064	2008
石倉習子・山岸若菜	海外事情 イギリス見聞録ーイギリスにおける早期介入サービスの実際	作業療法ジャーナル	42(11)	1181-1183	2008
林 直樹, 五十嵐 雅, 今井淳司, 大澤有香, 内海香里, 石川陽一, 大島淑夫, 徳永太郎, 石本佳代, 前田直子, 針間博彦, 楯林義, 熊谷直樹, 野津 眞, 石井秀宗, 岡崎祐士	自殺関連行動を呈する精神科入院患者の診断と臨床特徴: 都立松沢病院入院例の検討	精神神経誌	111	印刷中	2009
徳永太郎, 林 直樹:	双極II型障害と境界性パーソナリティ障害は関連しているのか?: 自殺関連行動を呈した感情障害患者の検討から.	精神科治療学	23	805-811	2008
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	Schizophrenia Res	103	52-61	2008
Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumoto K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M	Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study	Schizophrenia Res	9	250-262	2008
糸川昌成、数藤由美子、新井誠、本多真	統合失調症の遺伝子研究による病態解明: 稀な症例を出発点とするこころみ	精神医学	51	185-193	2009
Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa m, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya T, Arinami T.	Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia	Psychiatry Genet	18	255-256	2008
Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T.	Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - ¹¹ C]DOPA PET.	Schizophrenia Res			in press.
Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koeda K, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y.	Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia.	Schizophrenia Bull,			in press

Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Sahara T.	Differential contributions of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function.	J Neurosci	28	12032-12038	2008
Masafumi Mizuno, Michio Suzuki, Kazunori Matsumoto, (8人) Masayoshi Kurachi	Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centers	Early Intervention in Psychiatry			in press