

特定する必要がある。あるいは、特定事例に標準的なサービスの種類と回数を設定する必要がある。次に、サービスの単価は、わが国の先行研究では、診療報酬点数が用いられていた(Mino et al 2007)。しかし、精神疾患のケアには、精神保健福祉士や臨床心理士の活動など診療報酬点数の算定に含まれていないケアがある。また、診療報酬に収載されたサービスでも、医師、看護師の労働時間を十分に反映していないことが問題となっている(松原2004)。それゆえ、サービス提供者や国の立場で分析する場合に診療報酬点数を用いると過少評価となる可能性がある。また、医療保健福祉サービスの単価を集計した資料は作成されていないため、病院、診療所、薬局、保健所、訪問看護ステーションなどサービスの提供主体ごとに、労務費、材料費、設備・施設の経費を含めた、医療保健福祉サービスの1単位あたりの原価の計算が必要である(飯島ら、2003)。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
該当せず。
2. 学会発表  
該当せず。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
1・2・3ともに該当事項なし

#### H. 参考文献

Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al : Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*. 65(7):762-71, 2008.

Curtis L, Netten A: *Unit Cost of Health and Social Care*. Canterbury: Personal Services Unit, 2006.

Drumond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al : *Method for the Economic Evaluation of Health Care* Third Edition. London: Oxford University Press, 2005

Francis J, McDaid D et al : SCIE's work on economics and the importance of informal care in Curtis L: *Unit Cost of Health and Social Care*. Canterbury: Personal Services Unit: 27-33, 2009.

飯島佐知子、福田敬、小林廉毅、他: 診療行為別原価計算に基づく胃がん症例の原価算出と在院日数・診療報酬の比較. *日本公衆衛生雑誌* 59:314-324, 2003.  
松原三郎: 精神科受診の期間と費用. *こころの科学* 15 61-65, 2004.

McCorene P, Dhanasoiri S, Patel A et al : PAYING THE PRICE -The cost of mental health care

in England to 2026. London Kings' Fund .2008

Mino Y, Shonodera S, Inoue S et al : Medical cost analysis of family psychoeducation for schizophrenia. *Psychiatr Clin Neurosci* 61:20-24, 2007.

Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M, et al : Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med*. 39(10):1617-26, 2009.

#### 研究協力者

萩 典子	四日市看護医療大学
高村光幸	三重大学産業医学研究プロジェクト
飯島佐知子	順天堂大学医療看護学部
伊勢田堯	都立松沢病院非常勤医員伊勢田堯 (東京都立松沢病院分担研究者)
原田雅典	(三重県立こころの医療センター 分担研究者)
針間博彦	(東京都立松沢病院分担研究者)
西田淳志	(東京都精神医学総合研究所)
岡崎祐士	(東京都立松沢病院)
白井有美	(東京都立松沢病院)

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(こころの科学研究事業)  
「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」  
分担研究報告書

英国における精神病早期介入・家族支援・危機介入に関する精神保健サービスの視察報告

分担研究者 伊勢田 堯 東京都立松沢病院・非常勤医員

研究要旨

○わが国への精神病早期介入サービスの開発・導入を推進するために、英国における精神病早期介入・家族支援・危機介入に関する精神保健医療サービスの視察と英国保健省精神保健局長アップルビー教授および現地関係者との交流、特に、実際の活動、サービスユーザーと家族への視察を行った。

○英国保健省や関係者との協力関係の発展させることができた。

○なかでも、Jo SmithをはじめとするEISに従事する人たちとの交流が広がり、多くのことを学ぶことが出来た。

○今回の視察で初めて交流することが出来たノッティンガムの精神保健の先駆的取り組みを視察できたことは大きな成果であった。

○サービスユーザーおよび家族から、経過と体験したサービスについて聴取するなかで、EISおよび家族支援の発展振りと有効性を確認できた。

○報告者が参考とすべきと考える視察で得られた留意点は、①EISを他の訪問サービスの一環として捉えること、すなわちホールシステムアプローチのなかに位置づける文脈で理解すること、更には精神保健改革を全体として進める中でEISも効果を発揮するものであること、②EISは、あくまでもサービスユーザーと家族のニーズを中心とすること、症状と障害の治療・軽減を主要な目標としないこと、③サービスの目標は、サービスユーザーと家族のリカバリーにあり、普通の生活が出来るようにすることであること、④早期介入サービスであればあるほど家族支援が重要であること、⑤それらを実現するためには、ニーズに応じたアウトリーチサービスを中心とすること、⑥これらのサービスを効果的にするためには多職種協働のチームアプローチが欠かせないこと、⑦チームアプローチを推進する際に、NWWから学ぶべきことが多いこと、などであった。

A. 研究目的

英国における精神病早期介入・家族支援・危機介入に関する精神保健医療サービスの視察と英国保健省精神保健局長アップルビー教授および現地関係者との交流により、わが国への精神病早期介入サービスの開発・導入を推進する。この目的を達成するために、今回は可能な限り、実際の活動、サービスユーザーと家族への面接を重視する視察を行った。

B. 研究方法

視察参加者:

- 伊勢田堯(東京都立松沢病院分担研究者)
- 原田雅典(三重県立こころの医療センター分担研究者)
- 針間博彦(東京都立松沢病院分担研究者)
- 西田淳志(東京都精神医学総合研究所分担研究者)
- 白井有美(東京都立松沢病院研究協力者)

視察先:

- ルイス・アップルビー英国保健省精神保健局長との面会  
10月12日月曜日
- ジェフ・シェパード教授との懇談  
10月12日月曜日
- ウスター州NHストラスト早期介入チームとの意見交換および視察・情報収集  
10月13日火曜日 意見交換  
10月14日水曜日 視察
- ノッティンガム州 Healthcare Trust 家族、早期介入、危機介入サービス視察  
10月15日木曜日
- ロンドン精神医学研究所危機介入サービス  
10月16日金曜日

(倫理面への配慮)

視察先の個人情報保護を遵守する。

## C. 研究結果

### I. ルイス・アップルビー英国保健省精神保健局長との面会

2008年11月視察以降の精神保健改革の動向についての説明を受け、ルイス・アップルビー教授の2010年2月の来日についての要望を伝え、これからの日英交流の発展について協力要請を行った。

### II. ジェフ・シェパード教授との懇談

ポストNSF(The National Service Framework for Mental Health)の動向について説明を受け、これまでの日英交流の貢献に感謝の気持ちを伝え、更なる交流の発展への協力要請を行った。

### III. ウスター州NHSTラスト早期介入チームとの意見交換および視察・情報収集

交流会では(National Mental Health Development Unit, NMH DU, 旧National Institute of Mental Health in England, NIMHE)のEIプログラムで責任者Dr David Shiers, NMH DUの責任者、最高経営責任者、コンサルタント精神科医など主要な関係者が参加する懇談会が開催され、交流を深めた。

視察対応責任者であるウスター早期介入サービス(EIS)責任者Jo Smithチャーター臨床心理学博士を中心に、プライマリー・ケア・トラストのコミッショナーSusan Harris, 臨床チームマネジャーTony Gillam, Dr Katherine Brunet臨床心理士などの早期介入チーム職員が対応してくれた。

午前中はEIチームミーティングに参加。ケース担当者からの短い報告と多職種スタッフからの要領のいい討論が印象的であった。電子カルテによって最新の情報が共有されるので文書の提出はなく、報告者の負担も最小限にされ、実質的な検討が行われていた。

Tony GillamからEISの概要・サービス経路の説明があった。Jo Smithからは、評価、転帰、調査研究の説明があった。

その後、ケースマネジャー、精神科医、心理士、ソーシャルワーカー、OT、職業支援ワーカー、児童青年期精神保健サービスのケースマネジャー、処方看護師の役割について説明があった。

サービスユーザーと家族から直接EISとの関わりと経験を聴取した。高校時代に発病した女性患者からは、学校の教師から勉学支援を受け、大学入学資格試験では最高ランクの成績を取り、大学に進み、就労できたという話があった。心理的相談、カウンセリング中心ではな

い、就学・就労支援を中心とするEISの実際を知ることが出来た。

ウスター州NHSTラスト早期介入チームの視察から学んだところは、①NSFの7つの全国基準が包括的に推進されていること、②地域精神保健チーム(CMHT, Community Mental Health Team)を基盤とし、危機解決・家庭治療チーム(CRHT, Crisis Resolution/Home Treatment Team)、積極的アウトリーチチーム(AO, Assertive Outreach Team)、EI Teamの3つの訪問型専門治療サービスが柔軟に連携するホールシステムアプローチ(The whole system approach)として発展していること、③サービスユーザーと家族自身から直接体験を聴取できて、EISの臨床効果を確認できたこと、④NSFIによる人材開発における「新しい仕事の仕方、NWW, New Ways of Working」の発展により、多職種協働によるそれぞれの職種が能力が発揮しあえる仕事ぶりとその効果を確認できたこと、などである。

### IV. ノッティンガム州 Healthcare Trust 家族、早期介入、危機介入サービス視察

対応責任者は、ノッティンガム大学準教授Jelie Repper心理学博士であった。トラスト内にあるサービスユーザー・家族参加センターでは、この地域を担当し、約5千人の職員をもつNHSTラストの最高経営責任者Mike Cookeが歓迎挨拶に参加してくれた。彼は、自らが躁うつ病であることを公表し、アンティスティグマ・キャンペーンの先頭に立って活動している。

トラストの家族支援の責任者Niegel Walkerからトラストの家族支援戦略についての説明を受けた後、EISから家族支援を受けた経験のある二人の家族(母親)からの経験談を聴取した。

トラストのリカバリー支援責任者でもあるJelie Repperから全国的な家族アセスメント研究について説明を受けた。

EISにおける家族支援について、臨床責任者で家族支援責任者であるJacqui Cullen, EISの心理士であるChristine Collinsonから説明を受けた。

成人サービスマネジャーの臨床家のGarry Bevisから、主にCRHTとCMHTの関連性、役割などについて説明を受けた。

ノッティンガム視察で学んだ点は、①トラスト全体で精神保健サービスを精力的に取り組んでいること、②ホールシステムアプローチ、特に、EI, CRHT, CMHT、およびGP, A&E(救急)サービス、③特に、EISにおける家族支援の重要性と効果、④二人の母親の経験談から、家族への情緒的・实际的サポート、母親自身の就労継続支

援、母親へのレスパイトサービスが提供され、Carers Act(家族支援法)が地域の現場で活かされていること、などを学ぶことが出来た。

#### V. ロンドン精神医学研究所危機介入サービス

ロンドン危機介入サービスであるCRHTを視察した。急性期治療における入院を最小限にするために導入されたCRHT、CRHTと入院サービス、A&Eとの連携などCRHTの実際の説明を受けた。

CRHTが増え、入院部門、救急部門との連携が強化されることによって入院患者も減少しているエビデンスが示された。

#### D. 考察

EISが引き続き力強く発展していることを見聞することが出来た。この発展の原動力になっているものは、何と言っても、サービスユーザーと家族のニーズに正面から応え、最高のサービスを提供することによって、精神発病の衝撃を最小限にして、可能な限り普通の生活が出来るようにするという崇高な目標を掲げていることであると考える。

この背景には、NSFの包括的な発展の文脈の上に、保健サービスを中心とした多職種協働のCMHTを基礎にしたEI、CRHT、AOの3つの専門サービスが密接に連携した訪問サービスが普及・発展していることがある。

これらの専門家による訪問チームが柔軟に、そして活発に機能しているのは、NWWの発展があるようだ。NWWとは、NSFによる人材開発の一環として取り組まれている「新しい仕事の仕方、NWW, New Ways of Working」である。多職種の職員がそれぞれの能力を発揮し、対等の関係で協働している様子を見聞できた。何よりもケアコーディネーターが会議をまとめるリーダーシップは素晴らしいものがあつた。コンサルタント精神科医も立場が弱くなっているわけではなく、要所要所を押さえた発言で検討会をリードしていた。

要領のよい会議も電子カルテで情報は共有され、レジュメの提出はなく、事例担当者の負担も最小限にされ、実質的な検討を深めることに集中することを可能にしていた。

#### E. 結論

○英国保健省や関係者との協力関係の発展させることができた。

○なかでも、Jo SmithをはじめとするEISに従事する人

たちとの交流が広がり、多くのことを学ぶことが出来た。○今回の視察で初めて交流することが出来たノッティンガムの精神保健の先駆的取り組みを視察できたことは大きな成果であった。

○サービスユーザーおよび家族から、経過と体験したサービスについて聴取するなかで、EISおよび家族支援の発展振りと有効性を確認できた。

○これらの視察で得られた成果は、わが国でEISを発展させるための目標と課題を明確に、わが国に活かす方策を検討する際に、視察富むものであると考える。報告者が参考とすべきと考える留意点は、①EISを他の訪問サービスの一環として捉えること、すなわちホールシステムアプローチのなかに位置づける文脈で理解すること、更には精神保健改革を全体として進める中でEISも効果を発揮するものであること、②EISは、あくまでもサービスユーザーと家族のニーズを中心とすること、症状と障害の治療・軽減を主要な目標としないこと、③サービスの目標は、サービスユーザーと家族のリカバリーにあり、普通の生活が出来るようにすることであること、④早期介入サービスであればあるほど家族支援が重要であること、⑤それらを実現するためには、ニーズに応じたアウトリーチサービスを中心とすること、⑥これらのサービスを効果的にするためには多職種協働のチームアプローチが欠かせないこと、⑦チームアプローチを推進する際に、NWWから学ぶべきことが多いこと、などであった。

#### F. 健康危険情報 特に無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)伊勢田堯、西田淳志、岡崎祐士：英国における精神保健福祉改革の動向～更なる進化のプロセス～. 精神保健政策研究、18:79-88, 2009.

2)伊勢田堯：求められる家族への支援 英国の精神保健福祉施策から学び、明日につなげる施策づくりを. 響き合う街で、51:27-33,2009.

3)伊勢田堯、長谷川憲一、近藤智恵子、小川一夫：家族とともに取り組む急性期治療の指針. 精神科臨床サービス、10:22-26,2010.

4)伊勢田堯、岡崎祐士、針間博彦、西田淳志：紹介：「新しい仕事の仕方」を実践したコンサルタント精神科医の日記～英国の精神保健改革における人材開発への挑戦～. 心と社会、139:(2月出版予定),2010.

5)伊勢田堯、岡崎祐士、針間博彦、西田淳志：英国の精神医療改革における人材開発～新しい仕事の仕方( New Ways of Working, NWW)～. 臨床精神医学、39:(2月出版予定),2010.

2. 学会発表  
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

研究協力者

原田雅典(三重県立こころの医療センター)

針間博彦(東京都立松沢病院)

西田淳志(東京都精神医学総合研究所)

岡崎祐士(東京都立松沢病院)

白井有美(東京都立松沢病院)

## **(E) 早期介入と平行した精神病性疾患の早期病態解明**

厚生科学研究費補助金（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

分担研究報告書

分担研究報告書「PLE体験者と非体験者の脳画像比較と縦断的追跡研究」

分担研究者 笠井清登 東京大学大学院医学系研究科精神医学・教授

#### 研究要旨

本研究の目的は、psychotic like experiences (PLEs)体験者と非体験者の脳画像比較と縦断的追跡を行うことである。平成20年4月より東京大学医学部附属病院精神神経科に「こころのリスク外来」、東京大学保健センターに「こころのリスク相談室」をそれぞれ設置し、リクルートを開始した。脳画像として、MRI、事象関連電位(ERP)、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を、神経心理検査法としてBACS-Jをそれぞれ用い、血液生化学マーカー、遺伝子解析を加えた包括的な評価を進めている。各モダリティで統合失調症前駆期、初発精神病、慢性期統合失調症にそれぞれ特異的な結果を得ることができた。

#### A研究目的

本研究の目的は、psychotic like experiences (PLEs)体験者と非体験者の脳画像比較と縦断的追跡を行うことである。

本年度は、本格稼働した当院精神神経科「こころのリスク外来」から得た脳画像(MRI, ERP, NIRS)を中心に、健常群(HC)、統合失調症前駆期群(ARMS)、初発精神病群(FEP)、慢性期統合失調症群(ChSZ)に分け、それぞれ特徴的な所見が得られるかどうか検討した。

#### B.研究方法

脳構造評価として、MRIおよび拡散テンソル解析(DTI)を用いた灰白質体積計測、白質軸索走行を行った。また機能的MRIを用いて、実行機能課題、情動・社会認知課題を行った。機能指標として、ERP成分mismatch negativity (MMN)を用いた。前頭葉機能の指標として、語流暢性課題施行時の52ch NIRS機器(ETG-4000, Hitachi Medical, co. ltd.)を用いた。認知機能検査としては、短時間で施行出来、繰り返し測定可能な神経心理バッテリーBACS-Jを用いた。

統合失調症前駆期および精神病発症の診断を客観的に行うため、SIPS/SOPS日本語版を用いた。初発精

神病の定義として、a. 年齢15歳から40歳、b. DSM-IV基準を満たす、c. 抗精神病薬による治療が通算16週以内、及びd. 精神病症状を認めてから5年以内、という基準を作成した。

リクルート体制として、こころのリスク外来ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>)を作成し、近隣病院・精神科クリニックに周知し、各種講演・講義で紹介した。

岡崎班共同研究として、東京都精神医学総合研究所・糸川昌成氏との共同研究を行っており、東京大学保健センターと東京大学医学部附属病院における生化学マーカー測定、爪および血液を試料とした遺伝子解析を進めている。また平成21年11月より松沢病院「ユースメンタルサポートセンターわかば」が開設されるにあたり、東京都精神医学総合研究所・西田敦志氏との共同研究を行う体制を整えた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、東京大学医学部倫理委員会・東京都精神医学総合研究所倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者(未成年者の場合は親権者)から文書にてイ

ンフォームドコンセントを得ている。

以下、今年度解析対象とした各モダリティのB.研究方法およびC.研究結果を、MRI, ERP, NIRSに分けて記載する。

## 1. MRI

### B. 研究方法

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H-MRS}$ ) は、前駆期患者11名、初発統合失調症患者6名、慢性期統合失調症患者28名を対象とし、General Electric社製3テスラMRI装置を用いて、関心領域を内側前頭前野(脳梁前部中央の20x20x20mm)に設置した。スペクトラム分析はLCModel ver6.1を用いた。

一方、Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) は、前駆期患者12名、初発統合失調症患者6名、慢性期統合失調症患者14名を対象とし、General Electric社製3T MRI装置を用いて、提示された表情の観察、模倣、および対照条件として顔面筋の運動を指示し、これに同期してfMRIを遂行した。表情は、fear、happiness、sadnessの3種類で、動画および静止画にて提示した。得られたデータは、Statistical Parametric Mapping 8を用いて画像統計解析を行った。

### C. 研究結果

$^1\text{H-MRS}$ において、1元配置分散分析による解析の結果、NAA (N-Acetyl Aspartate) ( $F=6.67$   $p=0.003$ )、Glu (Glutamate) ( $F=3.54$   $p=0.039$ )、NAA + NAAG (N-acetyl-aspartyl-glutamate) ( $F=10.18$   $p<0.001$ )に有意な群間差を認めた。ARMS群、初発群と比較して慢性群でNAA濃度の低下を認め、Gluに関しては、臨床病期の進行とともに濃度が低下する結果を得た。さらには、慢性群において、GluとPANSSの陰性尺度に有意な相関を認めた (Pearson  $r=0.447$   $p=0.025$ )。

fMRIでは、年齢、利き手、性別比を一致させた健常対照と直接比較した慢性群では、課題施行中の下前頭回、上側頭溝、島前部における賦活の程度が小さいことを認めた。背景情報が異なるため、統計学的な検討はできなかったが、各条件とも健常対照に比べ、疾患群の賦活領域の範囲と程度が減弱しており、ARMS群と初発群では特異的な賦活のパターンを示すことが示唆された。

## 2. 事象関連電位(ERP)

### B. 研究方法

対象はARMS該当者9名(男:女=6:3)、FEP患者4名(男性)、健常対照群10名(男性)である。

課題はduration MMNは標準刺激1000Hz, 50msec, 逸脱刺激1000Hz, 100msec、frequency MMNは標準刺激は同じ、逸脱刺激は1200Hz, 50msecを用いて、2つの刺激(80dB SPL, rise/fall 1ms)を deviant 刺激を200回、standard 刺激を1800回、ランダムに両耳より提示し、音は無視して、無音のアニメビデオを鑑賞するように教示した。2つの課題の順番は被験者毎に変えて counter balanceをとった

脳波測定は64電極を用いてElectrical Geodesic, Inc. システムにて記録。ReferenceはCzにて導出し、後に average referenceとして解析。その他の条件は、sampling rate: 500Hz、bandpass filter: 0.1-100 Hz、offline filter: 0.1-20 Hz、とし、解析区間は刺激を基準に-100 ms から500 msを用いた。MMNは刺激後100から250 msecの間で最も陰性の電位として同定した。

### C. 研究結果

両条件ともに、平均値としてはARMS群やFEP群のMMN振幅はやや低下しているような印象が見受けられるが、統計的にはMMNの振幅や潜時に有意な群間差を認めなかった。

## 3. 近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)

### B. 研究方法

東大病院精神神経科こころのリスク外来患者、東大病院精神神経科外来・入院患者、及び松沢病院外来・入院患者から測定したARMS該当者14名(男:女=8:6)、FEP患者17名(10:7)を対象とした。健常対照群として25名(14:11)を加え、また発症年齢及び精神病未治療期間(DUP)をマッチさせたChSZ患者41名(21:20)も解析した。

課題は、NIRSで多く用いられているletter versionの言語流暢性課題を用いた。52チャンネルのNIRS装置(ETG-4000, 日立メディコ社製)を用いて、酸素化ヘモグロビン変化量および脱酸素化ヘモグロビン変化量を測定した。プローブキャップは、国際10/20法に基づき、一番下のプローブラインがFp1-Fp2ラインを通るよう装着した。

解析は、task中の酸素化ヘモグロビン平均変化量を用い、各チャンネルでone-way ANOVAを用いて検定した。有意水準はFDR補正を用い、 $p<0.00098$  ( $=0.05/52$ )とした。事後検定として、Tukey検定を用いた。

### C. 研究結果

測定したチャンネルの広範囲(38/52ch)で、群間変化を認めた。事後検定では、左IFGにあたる領域のチャ



ンネルで健常群と比して、ARMS群、FEP群、ChSZ群で有意な血流低下を認めた。ARMS群、FEP群、ChSZ群での有意な血流変化は認めなかった。前頭極部にあたる領域のチャンネルでARMS群、ChSZ群で課題終了後の再上昇傾向を認めたが、FEP群では認めなかった。

再上昇を認めない原因を検討したところ、従来型抗精神病薬を使用した患者や多剤併用した患者群に比して、新規抗精神病薬のみを使用した患者群では、前頭極部や左背外側前頭前野にあたる領域のチャンネルで、課題終了後の再上昇傾向を認めず、有意な血流増加を認めた。

#### D. 考察

<sup>1</sup>H-MRSでは、統合失調症患者慢性群におけるNAAの低下を認め、神経細胞の障害が示唆された。ARMS患者群、初発群、慢性群と臨床病期が進行するに従って、グルタミン酸濃度の低下を認め、発病前後におけるグルタミン酸の動的変化が進行性の脳病態と関連する可能性を示した。一方、fMRI研究において、統合失調症患者における課題施行中の脳賦活変化が認められた部位は、ヒト・ミラーニューロンシステムとその関連領域にあたり、同疾患に認められる社会認知障害の神経基盤である可能性を示唆した。臨床病期により特異的な賦活の相違が示唆された。

ERPに関してはまだ被験者数が少なくpreliminaryなデータであるため確定的なことは言えないが、現時点では、ARMS患者や初発統合失調症患者のMMNIは健常者に比べて大きな差を認めなかった。

NIRSに関してはARMS群にてすでに課題中の血流低下、及び課題終了後の不適切な血流再上昇を認め、発症前より何らかの脳機能異常を持つ可能性を示唆した。FEP群に関しては従来より統合失調症の特徴といわれていた、課題開始時の血流増加率の低下・課題中の血流低下・課題終了後の不適切な血流再上昇いずれも認めなかった。またこれらは新規抗精神病薬内服者に認め、近年報告されている新規抗精神病薬の神経保護作用を捉えている可能性がある。発症年齢及びDUPをマッチさせたChSZ群ではARMS群・FEP群と比して有意な血流低下を認めず、早期発見・早期介入することで前頭葉血流が保持される可能性が示唆された。今後は簡便で外来ベースで行える特徴を生かし、また松沢病院にて同一のプロトコルを開始したこともあって、さらなる被験者数獲得に努めていきたい。

全体としては、今後ARMS群、初発群の症例数を増やし、背景情報をマッチさせた健常被験者との比較を行

うことや、縦断的なフォローアップによる発病群・未発病群に分けた解析を行い、臨床病期による各モダリティの信号パターンの相違を検証することにより、統合失調症の早期診断・早期治療法の開発、効果的な薬剤選択法の開発につながる可能性があると考えられた。また今後は遺伝子情報や各モダリティ間のデータの関係性を探索することによって、統合失調症の病態解明につながる可能性があると考えられた。

#### E. 結論

ARMS患者、FEP患者に対してMRI・ERP・NIRSを測定し、早期発見・早期介入につながる客観的な診断法に関する知見を得た。また縦断的研究プロトコルを確立し、予備的な成果を得た。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

○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. **Schizophr Res** 103: 52-61, 2008.

○Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Muroi M, Sasaki H, Aoki S, Kasai K: Structural disruption of the dorsal cingulum bundle is associated with impaired Stroop performance in patients with schizophrenia. **Schizophr Res** 114: 119-127, 2009.

○Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 33(3): 491-498, 2009.

○Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between Catechol-O-Methyltransferase Val108/158Met Genotype and Prefrontal Hemodynamic Response in Schizophrenia. **PLoS ONE**. 4(5): e5495, 2009.

##### 2. 学会発表

○荒木 剛、高野洋輔、小池進介、井上秀之、切原賢治、笠井清登：事象関連電位を統合失調症の早期介入のマーカーとして応用する試みについて。第31回日本生物学的精神医学会 シンポジウム、京都、2009年4月25日。

○Araki T, Niznikiewicz MA, Kasai K: Event-related

Potential Investigations into Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry, Toyama, Japan, September 12, 2008. (symposium)

○Araki T, Niznikiewicz MA, Kasai K: Action monitoring and anterior cingulate cortex in schizophrenia. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, JAPAN, Nov 2, 2008. (symposium)

○井上秀之、山末英典、武井邦夫、高野洋輔、五ノ井渉、高尾英正、阿部修、笠井清登: At risk mental stateの内側前頭前野におけるグルタミン酸神経系の異常: 3テスラMRSによる統合失調症患者との比較. 第9回精神疾患と認知機能研究会、東京、2009年11月7日。(口頭発表)

○笠井清登: 統合失調症の脳病態と早期介入. 第17回脳の世紀シンポジウム、東京、2009年9月30日。(講演)

○笠井清登: 統合失調症の進行性脳病態を示唆する脳画像所見. 第4回日本統合失調症学会、大阪、2009年1月30日。(シンポジウム)

○笠井清登: 統合失調症の早期介入と神経画像. 第4回日本統合失調症学会、大阪、2009年1月31日。(ランチョンセミナー)

○笠井清登: 統合失調症の進行性脳病態と早期介入. 第415回広島精神神経学会、広島、2008年12月13日。(特別講演)

○笠井清登: 形態画像による病態解析. 第48回日本核医学学会、幕張、2008年10月26日。(シンポジウム)

○笠井清登: 神経画像を用いた統合失調症の進行性脳病態の研究. 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月11日。(シンポジウム)

○Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kobayashi T, Kasai K: Impairments in gamma band activity during gaze perception in schizophrenia. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Ja

panese Society of Biological Psychiatry, Toyama, Japan, September 11, 2008. (symposium)

○滝沢龍、笠井清登、福田正人: fNIRSの精神医学・心理学への応用. 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日。(ワークショップ)

○滝沢龍、笠井清登、福田正人: 統合失調症のNIRS研究. 第31回日本生物学的精神医学会、シンポジウム「統合失調症の神経画像研究・アップデート」、京都、2009年4月23日

○Ryu Takizawa, Kiyoto Kasai. Clinical NIRS application to psychiatric diagnosis and evaluation. Symposium: Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatry: Current status and future prospect. 9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France, June 28, 2009.

Ryu Takizawa, Masaru Kinou, Kohei Marumo, Kiyoto Kasai. Application of NIRS to Diagnosis and Clinical Evaluation in Psychiatry. Symposium: Near-infrared spectroscopy in psychiatry. 13th Pacific Rim College Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, JAPAN, Oct 30- Nov 1, 2008.

Ryu Takizawa, Kiyoto Kasai, Masato Fukuda: Application of fNIRS to psychiatry and psychology. Workshop: Functional NIRS for Brain Mapping. From the Principle to the Clinical Applications. The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Tokyo, JAPAN, Jul 9, 2008.

○Takei K, Yamasue H, Kasai K: Different patterns of disrupted white matter integrity in schizophrenia vs autism-spectrum disorder. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress, Toyama, Japan, Sep. 12, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)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、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。我々は統合失調症の一部に、終末糖化産物(Advanced Glycation Endproducts; AGEs)が糖尿病や腎障害などの原疾患がないにもかかわらず蓄積(カルボニルストレス)する一群がいることを見出した。本年度は、東京大学の7例(ARMS2例、健常者5例)を含む177例の末梢血を用いてカルボニルストレスの予備的検討を行った。

#### A. 研究目的

ARMSと統合失調症におけるカルボニルストレスの関連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東京大学の7例(ARMS2例、健常者5例)、多施設共同研究による統合失調症180例、健常者102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ARMS2例、健常者5例、一卵性双生児1組、対照4例と、多施設共同研究による統合失調症180例、健常者102例を対象とNAをフェノールクロロフォルム法により抽出した。

抹消血を用いてHPLCによりAGEsであるpentosidineを測定した。また、SRLへ外注してpyridoxal(ビタミンB6)を測定した。血清クレアチニンとHbA1cを測定して腎機

能障害と糖尿病を除外した。本研究は東京都精神医学総合研究所、東京大学、松沢病院および共同研究施設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。

#### C. 研究結果

統合失調症180例中172例でペントシジンの測定が終了し、27例(15.7%)でペントシジンの蓄積(>55ng/ml)が認められた。また、統合失調症では対照より有意なpyridoxalの低下を認めた( $P < 0.0001$ ) (図1)。

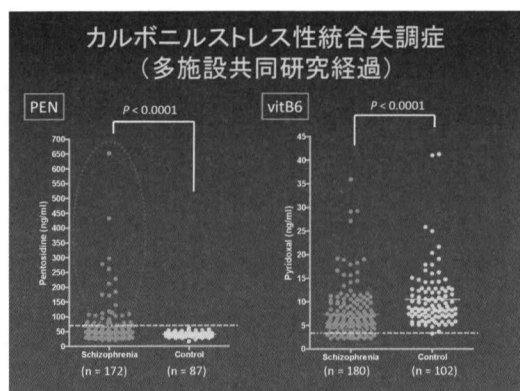


図1. 血清AGEとビタミンB6濃度

東京大学のARMS2例、健常者5例はいずれもペンチン蓄積、pyridoxal低下はみられなかった(表1)。

CONT/SCH/Other	Sample ID	Age	Sex	Enzymatic activity (mUnit/10 <sup>6</sup> RBC)	Pentosidine (ng/ml)	Pyridoxamine (ng/ml)	Pyridoxal (ng/ml)	Pyridoxine (ng/ml)
C	NC-LTD-001A	29	M	6.49	42.81	<0.2	5.0	<3.0
C	399 NC-LTD-002A	26	M	7.54	29.06			
C	401 NC-LTD-003A	31	M	7.42	31.29			
C	NCLTD-005A			7.43	21.82	<0.2	7.6	<3.0
C	T-NCLTD-006A (T032)	16	M	6.40	21.82	<0.2	10.2	<3.0
ARMS	ARMS STEP-007	24	F	5.74	26.94	<0.2	4.2	<3.0
ARMS	ARMS5 STEP005D	19	M	6.78	31.54	<0.2	13.4	<3.0

表1 東京大学のサンプル結果

#### D. 考察

統合失調症の約16%には、AGEの二大蓄積要因である糖尿病と腎機能低下がないにもかかわらずAGEが増加していた。我々が先行して今回とは独立したサンプル(統合失調症45例、対照61例)で同定したAGEの蓄積が、今回再現された。一部にはAGEの解毒酵素glyoxalase1のフレームシフト変異やGlu111AlaのAlaホモ接合体による酵素活性低下が寄与していることを我々の先行研究で認めている。今回、ARMSで初めてAGEの予備的検討を行ったが、カルボニルストレスを認めなかった。症例数が少なく今後さらに検体を拡大して検討する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, **Itokawa M**, Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. *Arch Gene Psychiatry* (in press)
2. Doi N, Hoshi Y, **Itokawa M**, Usui C, Yoshikawa T, Tachikawa H. Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint. *PLoS One* 4(11):e7799 2009
3. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi 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, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2483–2494 2009
4. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, **Itokawa M**, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* (in press)
5. Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, **Itokawa M**, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, Arinami T. Association of the HSPG2 Gene with Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*. (in press)
6. Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, **Itokawa M**, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. The dopamine D3 receptor (*DRD3*) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis *Schizop Res* (in press)
7. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Orikabe L, Toyoda E, Mozue Y, Sato Y, **Itokawa M**, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Matsushita M, Suzuki M. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (in press)
8. Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, **Itokawa M**, Asukai N, Okazaki Y. Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12–15 years. *Acta Psychiatr Scand* (in press)
9. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike, Inada T, Iwata N, Kunugi H, **Itokawa M**, Otowa T, Ozaki N, Someya T. Two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. *J Hum Genet* (in press)
10. Tamaoka A, Arai M, **Itokawa M**, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Akiyama H. TDP-43 M337V Mutation in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *Int Medicine* (in press)
11. 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)
12. 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)
13. 河上緒、梅津寛、大澤達哉、石川陽一、小椋哲、合川勇三、**糸川昌成**、岡崎祐士 網膜色素変性症と統合失調症を合併した兄弟例 *東京精神医学会誌*(印刷中)
  11. 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* 54:62-65 2009
  12. **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ところみ. *精神医学* 51:185-193 2009
2. 学会発表
1. **糸川昌成**, **新井誠**, 市川智恵, 西田淳志, 大西哲生, 豊田倫子, 氏家寛, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男 (2009) カルボニルストレス性統合失調症の診断と治療の最先端. 第 19 回日本メイラード学会学術総会, 金沢 [2009/11/20]
  2. 吉田眞理, 櫻井信夫, 三室マヤ, 橋詰良夫, 新井哲明, 長谷川成人, 新井誠, **糸川昌成**, 秋山治彦. (2009)TDP-43 G298S 変異示す認知症を伴う家族性 ALS. 日本認知症学会 仙台
  3. **新井誠**, 市川智恵, 西田淳志, 大西哲生, 豊田倫子, 氏家寛, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, **糸川昌成** (2009) カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 19 回日本メイラード学会学術総会, 金沢 [2009/11/20]
  4. **新井誠**, 湯澤公子, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 市川智恵, 豊田倫子, 大西哲生, 氏家寛, 曾良一郎, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, **糸川昌成** (2009) カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸 [2009/10/24]**Itokawa M** (2009) A novel concept of mental illness: A carbonyl stress induced schizophrenia—a glyoxalase 1 deficit pedigree with psychosis. 10th International Symposium on the Maillard Reaction, Cairns, Australia [2009/08/31]
  5. **糸川昌成**, 吉川武男 (2009) 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 21 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, 札幌 [2009/08/10]
  6. **糸川昌成**, **新井誠**, 市川智恵 (2009) 統合失調症の診断・治療法の開発. 第 8 回国際バイオフォーラム&国際バイオ EXPO, 東京ビッグサイト, 東京 [2009/07/01-03]
  7. **糸川昌成**, **新井誠** (2009) 介入研究と並行する遺伝子解析研究. 平成 21 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 1 回班会議, 東京 [2009/06/14]
  8. **新井誠**, 湯澤公子, 野原泉, 小幡菜々子, 羽賀誠一, 大西哲生, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 岡崎祐士, 吉川武男, 宮田敏男, **糸川昌成** (2009) カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/25]
  9. 高柳陽一郎, 中村主計, 川崎康弘, 高橋努, 織壁里名, 豊田英真, 茂末諭理子, **糸川昌成**, 佐藤洋子, 山末英典, 笠井清登, 倉知正佳, 岡崎祐士, 鈴木道雄 (2009) 関心領域法を用いた脳構造による初回エピソード統合失調症患者と健常者の判別. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/25]
  10. 金子尚史, 渡部雄一郎, 布川綾子, 村竹辰之, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, **糸川昌成**, 音羽健司, 尾崎紀夫, 染矢俊幸 (2009) 二段階サンプルによる関節リウマチ感受性遺伝子と統合失調症との関連研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/25]
  11. 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, 市川智恵, 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 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/24]
  12. **糸川昌成**, 羽賀誠一, 前田直彦, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 市川智恵, 田中陽子, 大西哲生, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 岡崎祐士, 吉川武男 (2009) 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 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/24]

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1. **糸川昌成**, 東原和成, 白須未香(2009)精神疾患の診断方法[出願]. 特許庁, 特願 2009-256133 [2009/11/09]

津市における疫学調査・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、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。また大学生など青年期にある若者を対象に関するこころの健康に関する調査を行い、心理学的検査・脳波(事象関連電位)など精神生理学的検査、遺伝学的検討を行う。

**結果:**大学生約150人の遺伝学的検討を行い、その中で62名の協力を得て精神的健康調査を行った。遺伝学的検討の結果、Sigma1受容体A61C(Gln2Pro)多型についてPro Carriers型についてPLEとの関連性の可能性を示唆する所見が得られたが、COMT多型や他の遺伝子多型についてはPLEとの関連性は見出されなかった。

**まとめ:**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青年期において精神病様症状体験と遺伝子多型との関連性を示唆する所見が得られた。これらの知見は環境要因などの関与と共に遺伝子的基盤の関与についても示唆するものである。

### 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。

最近、fMRIや光トポグラフィー(NIRS)など脳機能画像研究による検討と通じて、前頭葉機能とドパミン・レベルに関する逆U字モデルが提唱されている。逆U字モデルはドパミンが正常範囲のとき前頭葉機能は最適とし、統合失調症でCOMT多型間で前頭葉機能低下に差異を生じることを説明するモデルであり、統合失調症においてはCOMT多型の中ではVal/Val多型が前頭葉機能の低下を招きやすいとされる。そこで、本研究においてはCOMT多型や他の遺伝子多型についてPLEとの関連性を検討することによって精神病の前駆状態における特徴を見出すことも考慮した。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

三重大学学生を中心とした精神疾患に罹患していない青年を対象とした。互いに血縁関係ではなく、日本人のみを対象にした。研究内容を説明し、書面によるインフォームドコンセントが得られた対象者からサンプルの提供を求めた。健常者人数は約150名であった。血液提供が可能な健常者から血液7mlを採取し、DNAを抽出した。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。

### 2. 遺伝子的・生物学的解析

#### (1) 遺伝子多型の検討

##### (a) COMT Val158Met 多型

PCR-RFLPによりCOMT val158met多型遺伝子型の同定を行った。Forward Primerとして5'-TCG TGG ACG CCG TGA TTC AGG-3', Reverse Primerとして5'-AGG TCT GAC AAC GGG TCA GGC-3'のPrimerを使用してCOMT遺伝子(遺伝子地

図場所: 染色体22q11.2、HSCOMT2の遺伝子、ジーンバンク受入番号z26491、dbSNPのG/A1947 polymorphism: rs165388)のVal158Met多型を検討した。PCRは50ng~100ngのGenomic DNA, 0.5pmolのprimer、2.0mM MgCl<sub>2</sub>、50mM KCl、0.2mM deoxyribonucleotide triphosphate(dNTP)、そして1U of Taq polymerase( TakaRa, CO, Japan)を含んだ計25μlの反応系で行った。増幅条件は、最初の熱変性を95°C3分間の後、熱変性95°C for 30sec、アニール64°C for 30sec、伸長72°C for 30secのプロセスを35サイクル、そして最後の伸長を72°C10分間で行った(Thermalcycler SP, TaKaRa, CO, Japan)。得られたPCR産物にmet-158変異体のみを切断する制限酵素HspII(Promega, USA)を4U加えて、37°C for 6hoursの条件で制限酵素処理を行った。制限酵素処理後、PCR生成物に対して4%アガロースゲルE-Gel (Invitorgen)で100V、30minの電気泳動を行ったのち、UV照射下でバンドを確認した。COMT Val/Val(HH)として136, 121および81bpの制限断片、COMT- Val/Met(HL)アレルとして136, 121, 96および81bpの制限断片、COMT-Met/Met(LL)アレルとして96と81bpの制限断片が見出された(COMT-Hアレルとして136, 121, および81bpの制限断片、COMT-Lアレルとして136, 121, 96 および81 bpの制限断片が見出された)。

##### (b) MAOA多型

Forward Primerとして5'-CCC AGG CTG CTC CAG AAA-3', Reverse Primerとして5'-GGA CCT GGG CAG TTG TGC-3'を用いた。PCRは50ng~100ngのGenomic DNA, 0.5pmolのprimer、2.0mM MgCl<sub>2</sub>、50mM KCl、0.2mM dNTP、そして1U of Taq polymeraseを含んだ計25μlの反応系で行われた。増幅条件は、熱変性を94°C3分間の後、熱変性94°C for 40sec、アニール59°C for 40sec、伸長72°C for 1minのプロセスを35サイクル、そして最後の伸長を72°C for 3minで行った( Thermalcycler SP, TaKaRa, CO, Japan)。PCR生成物に対して4%アガロースゲルE-Gel (Invitorgen)で100V、30minの電気泳動を行ったのち、UV照射下でバンドを確認した。解析の結果、209bp付近と239bp付近の2種類のバンドを確認することができ、209bp付近のフラグメントを3repeat多型、239bp付近のフラグメントを4repeatと判定した。女性では一つないし二つのフラグメントが、男性では一つのフラグメントが確認された。MAOAはX染色体に存在するため、男

性は一つのアリル, 女性は2つのアリルを有していることから, 遺伝子型の判定が行われた。

(c) C(-1019)G 5-HT1A promoter多型

PCR-RFLPにより多型遺伝子型の同定を行った。Forward Primer 5'-GGC TGG ACT GTT AGA TGA TAA CG-3', Reverse Primer 5'-GGA AGA A GA CCG AGT GTG TCA T-3'を使用して5-HT1A遺伝子(遺伝子地図場所: 染色体5q11.2-q13, ジーンバンクID: 3350, dbSNPの-1019C>G)のプロモーター領域多型を検討した。PCRは50ng~100ngのGenomic DNA, 0.1nmolのprimer, 2.0mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM KCl, 0.2mM dNTP, そして1U of Taq polymerase( TakaRa, CO, Japan)を含んだ計25μlの反応系で行った。増幅条件は、最初の熱変性を95°C5分間の後, 熱変性95°C for 30sec、アニール59.5°C for 40sec、伸長72°C for 50secのプロセスを35サイクル, そして最後の伸長を72°C5分間で行った(Thermalcycler SP, TaKaRa, CO, Japan)。得られたPCR産物に5-HT1A -1019 Gアレルのみを切断する制限酵素BseG I (Fermentas)を4U加えて、55°C for 16hoursの条件で制限酵素処理を行った。制限酵素処理後、PCR生成物に対して4%アガロースゲルE-Gel (Invitrogen)で100V, 45minの電気泳動を行ったのち、UV照射下でバンドを確認した。5-HT1A -1019C/Cアレルとして163bpの制限断片、5-HT1A -1019C/G アレルとして163, 146および17bpの制限断片、5-HT1A -1019G/Gアレルとして146および17bpの制限断片が見出された(5-HT1A -1019Cアレルとして163bpの制限断片、5-HT1A -1019Gアレルとして146および 17 bpの制限断片が見出された)。

(d) Sigma1 receptor A61C(Gln2Pro)多型

(e) BDNF Val66Met多型

いずれもTaqMan real-time PCR assay(Livak KJ, 1999)を使って同定した。分析評価は、各アレルについての配列特異的minor groove binder probeを含む。各アレルの増幅を区別するために、各プローブには異なるリポーター蛍光色素で5' のラベルが付いている(VICと6-carboxyfluorescein: FAM)。多型を同定するためのプライマープローブのセットは、Applied Biosystems (Courtaboeuf, France)から購入された。各々の反応混合物(20μl)は、20ngのDNA、900nMのフォワードプライマーとリバースプライマー、200nMのアレル特異的プローブ、2X(10μl)のTaqMan Universal PCR Master Mix

(Applied Biosystems, Courtaboeuf, France)を含む。PCRは、ABI PRISM 7300 Sequence Detection Systemに基づいて次のように実行された。92°Cで15秒間、60°Cで1分間のプロセスを40サイクル行った後、95°Cで10分間行った。

(倫理面への配慮)

本研究にあたり調査内容を書面および口頭で説明し、書面でもって同意を得た。なお、本研究に関しては三重大学医学部倫理委員会の承認を受けている。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. 遺伝子的・生物学的解析

大学生への調査において遺伝学的検討に協力が得られた約150名を対象に、精神的健康についての調査に関する任意の協力についての依頼を行い、上記の中で62名について調査の協力を得られることができた。

その中でPLEが認められたものは5%以下であり、この群を解析の対象とすることは統計学的に難しい状況にあった。そこでPLEについて「あったかもしれない」と回答したPLE(±)群 24.2% (15/62)とし、「なかった」と回答したPLE(-)群 75.8% (47/62)として比較検討を行った。

COMTval158Met多型

	PLE(±)	PLE(-)
Val/Val	7	23
Val/Met	5	12
Met/Met	2	6

X<sup>2</sup>=0.212304, P=0.910409

	PLE(±)	PLE(-)
Val/Val	7	23
Met Carriers	7	18

X<sup>2</sup>= 0.156504, P= 0.761906

MAOA uVNTR多型

女性	PLE(±)	PLE(-)
4/4	3	8
3/4	2	5
3/3	1	4

X<sup>2</sup>=0.126509, P=1

男性	PLE(±)	PLE(-)
4	2	8
3	7	15

X<sup>2</sup>= 0.475011, P= 0.680786

C(-1019)G 5-HT1A promoter多型

	PLE(±)	PLE(-)
CC	11	23
CG	2	17
GG	2	3

$X^2=3.5989, P=0.16539$

	PLE(±)	PLE(-)
CC	11	23
CG+GG	4	20

$X^2=1.8055, P=0.179049$

Sigma1 A61C (Gln2Pro) 多型

	PLE(±)	PLE(-)
Gln/Gln	4	28
Gln/Pro	8	15
Pro/Pro	3	4

$X^2=5.12147, P=0.056844$

	PLE(±)	PLE(-)
Gln/Gln	4	28
Pro Carriers	11	19

$X^2=4.93069, P=0.0380445$

- (a) COMT Val158Met 多型
- (b) MAOA多型
- (c) C(-1019)G 5-HT1A promoter多型
- (e) BDNF Val66Met多型

いずれもPLE(±)とPLE(-)群で差異は認めなかった。

(d) Sigma1 receptor A61C(Gln2Pro)多型

Gln/Gln多型PLE(±) 4名、PLE(-)群28名  
Pro carriers多型PLE(±) 11名、PLE(-)群19名  
 $X^2=4.93069, P=0.0380445$

とPro carriers多型でPLE(±)が多くなる傾向を認めた。

D. 考察

前頭葉機能とドパミン・レベルに関する逆U字モデルは統合失調症でCOMT多型間で前頭葉機能低下に差異を生じることを説明するモデルであり、統合失調症においてはCOMT多型の中ではVal/Val多型が前頭葉機能の低下を招きやすいとされる。またSigma1受容体A61C(Gln2Pro)多型についてはPro Carriers型がGln/Gln型よりも統合失調症で前頭葉機能低下を来すことについても逆U字モデルで説明できるとする報告もある。本研究においてはA61C(Gln2Pro)多型についてはPro Carriers型についてPLEとの関連性を示唆する所見が得られたが、COMT多型や他の遺伝子多型についてはPLEとの関連性は見出されなかった。今後は精神病の前駆状態においてSigma1受容体A61C(Gln2Pro)多型についての層別化された検討の必要性について考慮される。

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、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。健康度思春期児童への面接調査と生物学的検討を同時に進めていくことには多くの克服すべき課題があり、時間をかけた取り組みが必要である。

今回は調査対象を主に大学生として精神病様体験と遺伝子多型との関係を検討した。今後は精神病体験以外の精神病理事項の関連性についての検討が必要である。近赤外光トポグラフィー(NIRS)を用いた語流暢課題中の前頭葉機能と遺伝子多型に関しての検討において統合失調症とパニック障害に関してCOMT Val158Met多型やSigma1受容体A61C(Gln2Pro)多型でCOMTに関してはVal/Val多型、Sigma1に関してはPro Carriers型で有意に賦活が低くなるという結果が得られている。そのような多型間の差異が前駆状態における一つの指標になる可能性が考えられる。そこで予備的な検討であるが脳波などを用いて遺伝子多型と精神症状的な指標との比較検討を行っている。このように遺伝学的検討には多くの克服すべき課題とともに可能性があり、今後とも時間をかけた取り組みを必要としている。

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。今回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精神病様症状と遺伝子多型との関連性を示唆する所見が得られた。これらの知見は環境要因などの関与と共に遺伝子的基盤の関与についても示唆するものである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y

Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12–15 years, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, in press

Tanii H, Nishimura Y, Inoue K, Koshimizu H, Matsumoto R, Takami T, Hara N, Nishida A, Okada M, Kaiya H, Okazaki Y

Asymmetry of prefrontal cortex activities and catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in patients with panic disorder during a verbal fluency task: near infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 452:63–67, 2009

2. 学会発表

第31回日本生物学的精神医学会:2009年4月

第11回光脳機能イメージング研究会:2009年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし