

国際的にどのような評価を受けることができるかどうか検討した。

## B. 研究方法

### 1) 基本システム (Operating System; OS) の選定

OSとしてはUbuntu 10.04 LTSを選定した。画像解析を行うためにはOSは動作が安定し、かつセキュリティ的にも堅牢であることが好ましい。Ubuntu 10.04 LTSは2010年4月のリリースから3年間のセキュリティアップデートが保証されていること、また、動作もより安定したシステムになるように配慮されていることからこのOSを選定した。

### 2) 画像解析ソフトウェアの選定

画像解析ソフトウェアとしては、画像解析でよく使われており、かつ、再配布可能なライセンスを有する以下の12のソフトウェアを選定し、システムに組み込んだ。(アルファベット順)

1. 3D Slicer
2. AFNI
3. AMIDE
4. Caret
5. FSL
6. ITK
7. LIPSIA
8. MINC software packages
9. MRIConvert
10. MRICron
11. Virtual MRI
12. (x)Medcon

### 3) ユーザーインターフェースのカスタマイズ

Ubuntu 10.04 LTSの画面は広く使用

されているWindowsやMac OS Xと異なる。具体的にはWindowsでの「スタート」ボタンが左上に配置されていたり、シャットダウンボタンが右上に配置されているといった具合にである。しかし、UbuntuをはじめとしたLinuxの利点として、ユーザーインターフェースも自由にカスタマイズできるということが挙げられる。このため、ユーザーインターフェースをWindowsとほぼ同様にし、はじめて使用するユーザーでも直感的にシステムを使用することができるようにした。

### 4) USB起動できるためのシステム構築

上記の手順で必要な画像解析ソフトウェアが組み込まれ、ユーザーインターフェースもカスタマイズされたシステムをRemastersysというソフトウェアを用いてUSBメモリにインストールできる配布可能なパッケージとした。そしてこのシステムをLin4Neuroと命名した。

### 5) 処理速度の計測

Lin4NeuroをUSBメモリから立ち上げた場合と、通常のコンピュータシステムと同様にハードディスクにインストールした場合で、信号値不均一補正の処理速度がどの程度異なるかを検証した。

### 6) インターネットでの公開

このシステムが国際的にどの程度評価を受けることができるかを検討するため、インターネットで公開した。  
(<http://www.lin4neuro.net>)

## C. 研究結果

### 1) ユーザーインターフェースのカスタマイズ効果

図1にUbuntu 10.04 LTSのデフォルト

ト画面、図 2 に Lin4Neuro の画面を示す。ユーザーインターフェースは全く異なっており、Lin4Neuro はより Windows ユーザーを意識したものとなっている。これまでに Linux を使用した経験のない研究者数名に Lin4Neuro を体験してもらったところ、すぐに必要なソフトウェアを起動することができ、速やかに解析作業にとりかかることができた。

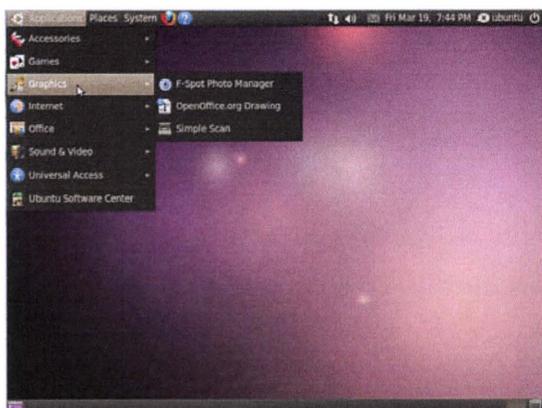


図 1 Ubuntu 10.04 LTS のデフォルト画面

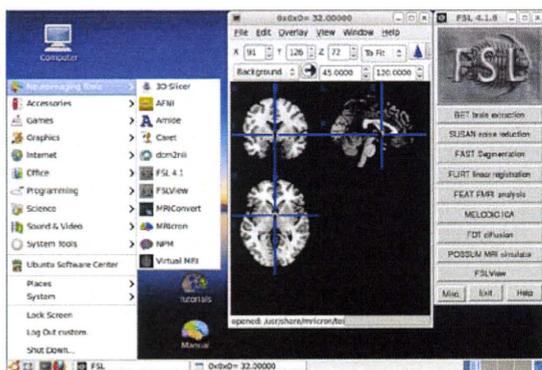


図 2 Lin4Neuro の画面

## 2) 処理速度の測定結果

最初に Lin4Neuro の起動速度であるが、Core2Quad 2.33GHz の CPU、4GB のメモリを搭載しているワークステーションで計測したところ、40 秒で起動することができた。これは USB メモリから直接起動しても、ハードディスクにインス

トールして起動してもほぼ同じ結果であった。この起動速度は一般的な Windows マシンに比べて非常に速いものである。

さらに、10 名の MRI データを用いて上記のワークステーションで信号値不均一補正を行った。その結果、Lin4Neuro を USB から起動させた場合の処理速度は 11 分 1.30 秒、ハードディスクにインストールした場合の処理速度は 11 分 1.38 秒と同等の結果が得られた。

3) インターネットで公開したことによる反響  
2010 年 9 月下旬にインターネットで Lin4Neuro を公開したところ、半年間で約 5000 アクセスが認められた。MRIcron の開発者であるクリストファー・ローデン教授からはジョージア工科大での自分のクラスの教材として使用したいという要望があり、実際にクラスで使用されている。

(<http://www.cabiatl.com/CABI/resources/course/>)その他にも、様々なリクエストがあり、国際的にも需要があることがわかった。

## D. 考察

画像解析に携わったことのある者なら誰でも、実際の画像解析にとりかかる前に解析ソフトウェアの設定に何時間も苦労した経験があるはずである。Lin4Neuro はその苦労を軽減し、速やかに解析にとりかかることを可能にする。

また、今回、処理速度の測定において、USB 起動の Lin4Neuro はハードディスクか

ら起動したシステムと何ら遜色ない結果を得ることができた。これは、自分のコンピュータを容易に画像解析システムにすることができるということを意味している。USB メモリを挿し込み、電源を入れ直すだけで、画像解析システムを立ち上げることができるのである。また、ハードディスクにインストールせずに処理することができるため、画像解析が終わった後は電源をきり、USB メモリを抜いて再度コンピュータを起動すればふだんの自分の環境にすぐに戻ることができる。

さらに、このシステムを用いることでどこでも同じ環境を再現することができる。同じ USB メモリを持ち歩けば、コンピュータを問わず全く同じ環境を再現することができる。これはすなわち、多施設共同研究において同一の環境を構築することができることに他ならず、また、教育現場においても、有用である。実際にジョージア工科大では授業に Lin4Neuro が使用され、学生にも好評であるとのフィードバックをいただいている。今後、多施設共同研究がより広く行われていることを考えるとこのようなシステムを持っていることは解析を進めていくうえで非常に有用と考えられる。

現在もなお、海外の研究者から様々なリクエストが寄せられている。今後もさらなる利便性を求めて開発を継続する予定である。

## E. 結論

多施設共同研究に向けた共通画像解析システムとして Ubuntu Linux をベースにした USB メモリから起動できる統合画像解析システムを開発した。起動速度、処理速度において通常のシステムと全く遜色がなく、実用に足りるシステムを構築することができた。

F. 健康危険情報:なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

**Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, Asada T.** (2011) Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis. *BMC Med Imaging.* 11:3.

**Ota M, Nemoto K, Sato N, Mizukami K, Yamashita F, Asada T.** (2010) Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Sep 24. [Epub ahead of print]

**Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Tachikawa H, Ota M, Takeda T, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T.** (2010) Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci.* 64(4):421-5.

### 2. 学会発表:

**根本清貴** 脳血流 SPECT の認知症への応用 第50回日本核医学会学術総会, 2010

**根本清貴** 地域検診における画像診断 第

29 回日本認知症学会学術集会, 2010

田村昌士、根本清貴、山下典生、松田博史、  
水上勝義、朝田隆 高齢者における全脳  
灰白質容積の変化—地域縦断コホート研  
究から 第 29 回認知症学会学術集会,  
2010

Tamura M, Nemoto K, Yamashita F,  
Kodama C, Matsuda H, Mizukami K,  
and Asada T. Total gray matter  
volume is preserved in normal aging:  
a longitudinal community-based  
cohort study *Alzheimer's Association  
International Conference on  
Alzheimer's Disease 2010*, 2010

Nemoto K, Yamashita F, Kodama C,  
Tamura M, Matsuda H, Mizukami K,  
Asada T. Longitudinal regional  
cerebral blood flow change due to  
normal aging: a community-based  
study *Alzheimer's Imaging  
Consortium of Alzheimer's  
Association International Conference  
on Alzheimer's Disease 2010*, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
分担研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と  
適切な治療・予防法への応用についての研究

〔分担研究課題〕 MRI

分担研究者 山末英典（東京大学大学院医学系研究科精神医学分野・准教授）

研究要旨

統合失調症の臨床病期による脳病態の差異について、脳形態・代謝・機能を反映する MRI 指標を用いて検討した。前年度までに得た結果から、病期進行に関連が深いと考えられたシルビウス裂の上面を成す下前頭回の形態・機能について掘り下げた。すなわち形態については、機能的異種性が示唆されている下前頭回を前部と後部に区分して用手的な体積測定を行った。また、機能については単語プライミング課題を用いて同部位の言語関連機能にも光を当てた。また、<sup>1</sup>H-MR-Spectroscopy については更に被験者数を増して所見を確定させた。

その結果、前駆期では下前頭回の有意な体積減少を認めず、初発では右半球の前部の、慢性期では左右両側の前部・後部両方の有意な下前頭回灰白質体積減少を認めた。慢性期では左半球の前部下前頭回体積減少が顕著な患者ほど妄想症状が重度であった。言語プライミング課題施行中には、前駆期でも発症後でも同様に下前頭回・上側頭回に賦活低下を認め、この賦活低下は語流暢性課題成績低下と関連した。内側前頭前野のグルタミン酸濃度は前駆期には有意に上昇しているがその後濃度低下が進行し、慢性期には健常対照よりも有意に低下していた。一方で N-acetyl aspartate 濃度低下は慢性期でのみ認めた。

A. 研究目的

統合失調症は臨床的には、経過と共に病像が変化し、介入方法も病期に対応させて変化させることが一般的である。また一方で、脳画像技術の進歩によって、機能性精神疾患である統合失調症にも様々な脳の異常が認められることが明らかにされてきた。しかし、客観的に統合失調症の臨床病期を判断するような脳形態画像指標は検討が乏しく確立されていない。本研究では、脳形

態・代謝・機能を反映する MRI 指標が病期の進行と共に緩やかにしかし確実に変化するという仮説に基づき、統合失調症の臨床病期に対応した脳病態を明らかにすることを目的としている。

本年度は、前年度までの成果から病期進行への関与が重要視された下前頭回について機能・形態の両面から詳細な検討を加えた。また、内側前頭前野の神経生化学的変化の病期に伴う進行について

<sup>1</sup>H-MR-Spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS)の被験者を追加して検討を行った。

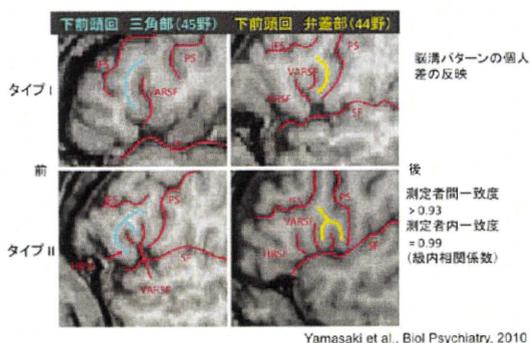
## B. 研究方法

### 脳形態 MRI 解析

東京大学医学部附属病院精神神経科に外来通院中または入院治療中の DSM-IV で診断した慢性期の右利きの統合失調症男性患者 29 例および、年齢や性別を一致させた右利きの健常対照群合計 29 名、同様に病初期患者 15 名とその対照 16 名、前駆期患者 16 名とその対照 16 名を対象とした。

脳形態異常は、慢性期患者については GE1.5 テスラ MRI 装置で撮像した 1.5mm slice の、病初期および前駆期患者については GE3 テスラ MRI 装置で撮像した 1mm slice の全脳の T1 強調画像を元に、3D slicer 上で用手的な方法で下前頭回の前部と後部に区分して灰白質体積を測定した (図 1)。体積測定方法については測定者間一致度と測定者内一致度が十分に高い事を確認した。臨床病期毎にそれぞれの健常対照群と診断の有無による局所灰白質体積を比較した。

図1 下前頭回の区分と体積測定



Yamasaki et al., Biol Psychiatry, 2010

### Functional-MRI (f-MRI)

アットリスク患者 11 名、統合失調症患者 20 名および健常対照 20 名を対象とし、GE3 テスラ MRI 装置を用いて、単語を繰り返し提示すると語彙や意味などの処理が速くな

るプライミング課題を活用した言語プライミング課題を作成し、遂行中の脳活動を記録した。得られたデータは、SPM 8 を用いて画像統計解析を行った。

### <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS)

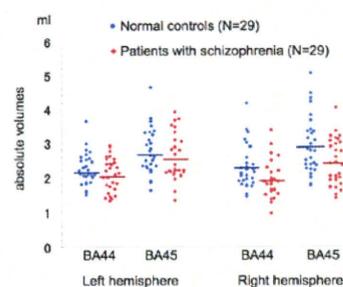
データ収集を継続し、前駆期患者 16 名、病初期統合失調症患者 13 名、慢性期統合失調症患者 30 名と健常対照 70 名を対象とし、GE3 テスラ MRI 装置を用いて、関心領域を内側前頭前野に設置した。関心領域内は組織組成を定量して脳脊髄液包含量を補正した。スペクトラム分析は LCModel ver6.1 を用いた。

## C. 研究結果

### 脳形態 MRI 解析

慢性期では左右両側の前部・後部両方の有意な下前頭回灰白質体積減少を認めた ( $p < 0.05$ ) (図 2)。慢性期では左半球の前部下前頭回体積減少が顕著な患者ほど妄想症状が重度であった ( $\rho = -0.492, p = 0.007$ )。

図2 慢性期における体積減少

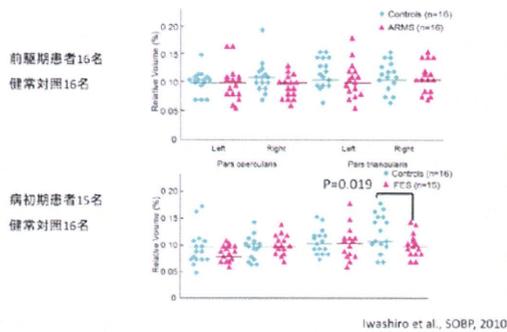


Suga et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010

病初期および前駆期については、反復測定分散分析の結果、前駆期群と健常対照群は診断の主効果及び診断と領域や側性との相互作用に有意な効果は認められなかった。病初期群では、診断×領域×側

性の有意な相互作用を認めた( $p=0.004$ )。次に、下前頭回の後部、前部それぞれにおいて、被験者間要因を診断、被験者内要因を側性とした反復測定分散分析を行った。後部においては有意な効果を認めなかったが、前部においては、診断×側性の相互作用を認めた( $p=0.019$ )。Post hocの多変量分散分析で病初期群は健常者群より右の前部の灰白質体積が有意に小さいことが示された ( $p=0.019$ ) (図3)。

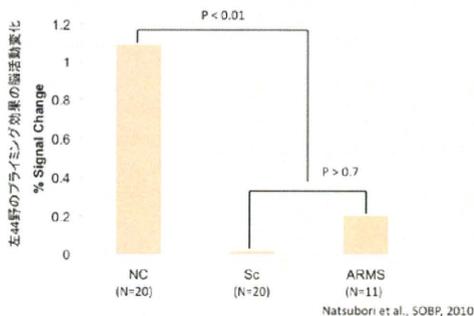
図3 病初期の限局した体積減少



### f-MRI

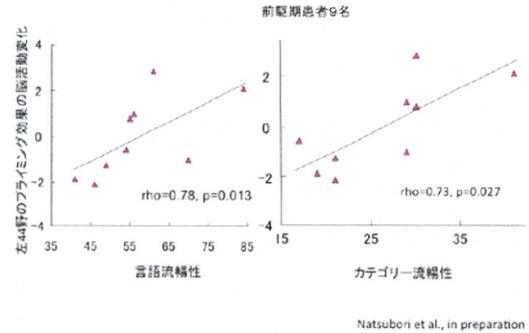
左半球の下前頭回後部で、年齢を共変量に入れた一変量分散分析で、健常対照群と比較して前駆期群で有意な% Signal Changeの差の低下 ( $F_{1,28}=10.2, p=0.003$ ) を認めた。同様に左半球の下前頭回後部の健常対照群と発症群では差のある傾向 ( $T_{38}=1.85, p=0.07$ ) を認めた (図4)。

図4 下前頭回の機能不全と言語プライミング



更に、この前駆期群での左半球の下前頭回後部のプライミング課題遂行中の活動低下は言語流暢性課題成績と有意に相関をしていた ( $p<0.05$ ) (図5)。

図5 下前頭回の機能不全と言語関連認知機能障害



### <sup>1</sup>H-MRS

1元配置分散分析による解析の結果、N-Acetyl Aspartate (NAA)濃度 ( $p<0.001$ )とグルタミン酸濃度 ( $p=0.037$ )に有意な群間差を認めた。内側前頭前野のNAA濃度の低下は、前駆期群や病初期患者群と比較して慢性期患者群で認め、同部位のグルタミン酸濃度に関しては、前駆期では有意に増加している一方で慢性期には有意に低下し、臨床病期とともに濃度低下も進行する結果を得た (図6)。

さらには、慢性期患者群において、グルタミン酸濃度とPANSSの陰性尺度に有意な相関を認めた ( $r=0.56, p=0.025$ ) (図7)。

図6 グルタミン酸系代謝物濃度の異常と病期による変化

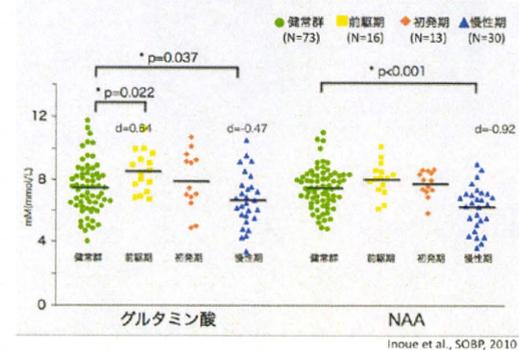
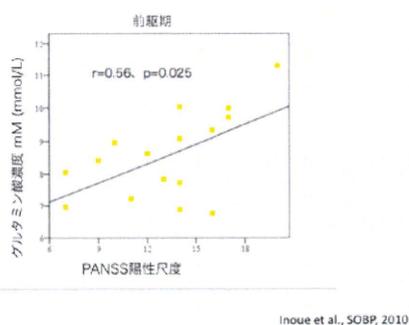


図7  
前駆期のグルタミン酸濃度高値と陽性症状



#### D. 考察

統合失調症の顕在発症に伴い、下前頭回においては、右前部の灰白質体積の減少が先行して生じる可能性が示唆された。これは、慢性統合失調症群において右の下前頭回の前部の灰白質体積の減少が最も大きかった結果と矛盾せず、さらに病初期には体積減少部位がより限局している事を示した。前駆期群において有意な差が認められなかった原因は、顕在発症前では下前頭回の体積減少は生じていないという可能性や、前駆期群では後に統合失調症を発症する者と発症しない者が混在するため、後に発症する群で体積減少があっても結果が弱まってしまい、今回のサンプルサイズでは差が検出できなかった可能性等が考えられる。この点については今後更にサンプルサイズを増し、更に縦断的な追跡研究を行って検討されるべきであると考えられる。

今回の検討では、前駆期群でプライミング課題施行中の左下前頭回の脳機能の異常が示され、発症群でもその傾向が見られた。

先行研究においては、言語記憶の障害が遺伝的な脆弱性の表れであるとする報告 (Seidman et al., 2002) や、精神病発症前の臨床的ハイリスク状態においても既に認められ、発症に伴ってさらに増悪が認められるとされている (Seidman et al., 2010)。本研

究の結果から、fMRIの信号変化上前駆期群および発症群においてプライミング施行中の左下前頭回の機能不全を示唆する結果が得られ、言語処理過程の障害が病前から存在し、それが発症脆弱性を示唆する要素である可能性を脳機能のレベルで支持した。

<sup>1</sup>H-MRSでは、慢性期患者群におけるNAAの低下を認め、神経細胞の障害が示唆された。前駆期患者群、病初期患者群、慢性期患者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。

#### E. 結論

下前頭回の形態面・機能面について統合失調症の発症前後から慢性期にかけて病態が進行し、言語関連の認知機能障害や妄想等の症状が形成・進行していく事を示唆した。また、前頭前野でのグルタミン酸系の神経生化学的変化も病期進行の背景を成す事を示唆した。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

Abe O, Yamasue H, Yamada H, Aoki S, Kasai K, Inoue H, Takei K, Suga M, Matsuo K, Kato T. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 181: 64-70, 2010.

**Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Kasai K, Ohtomo K**(2010) Cerebral asymmetry in patients with schizophrenia: a voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Magn Reson Imaging* 31: 221-6

**Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers M, Aoki S, Sasaki T, Kasai K** (2010) Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. *Brain Res* 1331: 51-57.

**Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Kabasawa H, Sasaki H, Takei K, Suga M, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K**(2010) Sex dimorphism in gray/white matter volume and diffusion tensor during normal aging. *NMR in Biomedicine* 23: 446-58.

**Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Masuda N, Mozue Y, Nakamura K, Kawasaki Y, Itokawa M, Sato Y, Yamasue H, Kasai K, Okazaki Y, Suzuki M**(2010) Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research* 121: 55-65.

**Abe O, Takao H, Gono W, Sasaki H, Murakami M, Kabasawa H, Kawaguchi H, Goto M, Yamada H, Yamasue H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K**(2010) Voxel-based analysis of the diffusion tensor. *Neuroradiology* 52: 699-710.

**Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K**(2010) Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psy Clin N* 260: 465-73.

**Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K**(2010) Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults. *Biological Psychiatry* 68:1066-72.

**Gono W, Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Takao H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K**(2010) Age-related changes in regional brain volume evaluated by atlas-based method. *Neuroradiology* 52: 865-73. .

**Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K**(2010) Gray and White Matter Asymmetries in Healthy Individuals Aged 21-29Years: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Human Brain Mapping* Sep [Epub ahead of print].

**Sugishita K, Yamasue H, Kasai K**(2010) Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea improved negative symptoms in a patient with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 665.

**Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H,  
Sasaki H, Gono W, Takano Y, Takei K,  
Kasai K, Ohtomo K**(2011) Cortical thickness,  
gray matter volume, and white matter  
anisotropy and diffusivity in schizophrenia.  
*Neuroradiology* Jan [Epub ahead of print].

## 2. 学会発表

**第 106 回日本精神神経学会学術総会にて**  
(広島, 2010.5.20-22)

- ・ 杉下和行、音羽健司、蒲谷洋平、荒木剛、  
山末英典、笠井清登：Blonanserin 内服中  
に高度徐脈を呈した統合失調症の一例

**第 32 回日本生物学的精神医学会にて 3 題**  
(北九州, 2010.10.7-9)

- ・ 井上秀之、山末英典、阿部修、八幡憲明、  
高野洋輔、岩白訓周、夏堀龍暢、武井邦夫、  
小池進介、村上瑞穂、桂正樹、五ノ井渉、  
佐々木弘喜、高尾英正、笠井清登：統合失  
調症における臨床病期の進行に伴うグルタ  
ミン酸神経系の異常：3 テスラ MRS を用い  
た検討
- ・ 夏堀龍暢、山末英典、八幡憲明、橋本龍  
一郎、井上秀之、高野洋輔、岩白訓周、  
武井邦夫、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾  
英正、阿部修、笠井清登：統合失調症に  
おける単語の意味および語彙判断のプロ  
グラミング効果の fMRI 研究
- ・ 岩白訓周、山末英典、管心、夏堀龍暢、  
高野洋輔、井上秀之、里村嘉弘、小池進介、  
八幡憲明、村上瑞穂、桂正樹、五ノ井渉、  
佐々木弘喜、高尾英正、阿部修、笠井清登：  
ARMS(at risk mental state)群と初発統合失調  
症群における下前頭回の灰白質体積減少

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と  
適切な治療・予防法の選択への応用についての研究

〔分担研究課題〕 血液中の生体内物質の測定に関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）

研究要旨

統合失調症の「臨床病期 clinical staging」の概念を確立する目的で、脳画像検査所見変化の背後にある生体物質の変化を測定した。今回、統合失調症の病態に関係していることが示唆されている神経栄養因子および成長因子の一つである脳由来神経栄養因子(BDNF)および上皮成長因子(EGF: epidermal growth factor)の血液中濃度を ELISA 法を用いて測定した。さらに、グルタミン酸神経伝達に関わっているアミノ酸の血液濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。現在、脳画像検査所見との関連について解析中である。

A. 研究目的

今回の研究は、統合失調症の「臨床病期 clinical staging」の概念を確立する目的で、脳画像検査所見変化の背後にある生体物質の変化を測定することを目的としている。神経栄養因子の一つである脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain-derived neurotrophic factor)は脳の発達過程だけでなく、成熟してから脳の高次機能に深く関わっている事が知られている。また、BDNF は気分障害だけでなく、統合失調症の病態にも関わっている可能性が示唆されており、統合失調症患者の血液中 BDNF 濃度が健常者として変化しているという報告、差が無いという報告が発表されている。最近のメタ解析では、統合失調症患者の血清 BDNF 濃度は健常者と比較して減少している事が報告されている。しかしながら、統合失調症の臨床

病期に分けての検討は、今のところ報告されていない。一方、上皮成長因子(EGF: epidermal growth factor)が、統合失調症患者の血液中や死後脳において減少している事が報告されているが、差が無いという論文も報告されている。

本年度は、東京大学医学部附属病院で採集した血液中の BDNF 濃度、EGF 濃度およびグルタミン酸神経伝達に関わるアミノ酸濃度を測定し、臨床病期との関連や脳画像所見との関連について調べることを目的とした。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院で採集した健常者および統合失調症患者の血液中の BDNF および EGF 濃度を ELISA 法を用いて測定した。アミノ酸（D 型セリン、L

型セリン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸)濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。

【倫理面への配慮】健常者・統合失調症を対象とした血液中の生体物質の測定に関する研究の実施については、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た (平成 20 年 7 月 7 日)。その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。東京大学医学部附属病院で集めた血液中の生体物質の測定に関する研究について、千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認 (平成 20 年 11 月 4 日) された後、測定を開始した。

#### C. 研究結果

本年度は、健常者 6 例、健常双生児 25 例、統合失調症患者 12 例、ARMS 患者 21 例の血漿中 BDNF および EGF 濃度を ELISA で定量した。さらに全サンプル中の血漿中アミノ酸濃度は、HPLC で定量した。今回の全ての結果と脳画像検査所見の結果との関連について、現在検討中である。

#### D. 考察

BDNF は脳の発達過程における神経伝達に深く関わっている事より、今回の統合失調症患者における血漿中 BDNF の減少は、この疾患の発達障害仮説と関係している可能性もある。EGF については健常者と患者群では有意な差は無かった。現在、臨床病期との関連、さらには脳画像検査所見の結果との関連について検討中である。

#### E. 結論

統合失調症患者の血漿中 BDNF 濃度は健常者と比較して有意に減少していた。さらに脳画像検査所見の結果との関連について検討中である。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ishikawa, M. and Hashimoto, K. (2010) The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *J. Receptor Ligand Channel Res.* 3, 25-36.
2. Okamura, N., Reinscheid, R., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Neuropeptide S attenuates neuropathological, neurochemical and behavioral changes induced by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Neuropharmacology* 58, 166-172.
3. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in patients with Alzheimer's disease. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 6.
4. Toyohara, J., Ishiwata, K., Sakata, M., Wu, J., Nishiyama, S., Tsukada, H. and Hashimoto, K. (2010) *In vivo* evaluation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonists [ $^{11}\text{C}$ ]A-582941 and [ $^{11}\text{C}$ ]A-844606 in mice and conscious monkeys. *PLoS ONE* 5, e8961.
5. Shirayama, Y., Obata, T., Matsuzawa, D., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Ikehira, H., Hashimoto, K. and Iyo, M.

- (2010) Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with the neurocognitive deficits in schizophrenia: a preliminary study. *Neuroimage* 49, 2783-2790.
6. Iwayama, Y., Hattori, E., Maekawa, M., Yamada, K., Toyota, T., Ohnishi, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Kikuchi, M., Hashimoto, K., Iyo, M., Inada, T., Kunugi, H., Ozaki, N., Iwata, N., Nanko, S., Iwamoto, K., Okazaki, Y., Kato, T. and Yoshikawa, T. (2010) Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B* 153B, 484-493.
  7. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Fluvoxamine for aripiprazole-associated akathisia in patients with schizophrenia: a potential role of sigma-1 receptors. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 11.
  8. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hashimoto, K. and Hamazaki, T. (2010) Omega-3 fatty acids for the secondary prevention of posttraumatic stress disorder following an accidental injury: An open-label pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30, 217-219.
  9. Hindmarch, I. and Hashimoto, K. (2010) Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Human Psychopharmacol. - Clin. Exp.* 25, 193-200.
  10. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Fluvoxamine for blonanserin-associated akathisia in patients with schizophrenia: report of 5 cases. *Ann Gen Psychiatry* 9, 17.
  11. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in intensive care units: report of 5 cases. *Ann Gen Psychiatry* 9, 18.
  12. Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M. (2010) Effects of cilostazol on cognitive deficits in mice after repeated administration of phencyclidine. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 26-29.
  13. Shirayama, Y. and Hashimoto, K. (2010) A case of psychotic depression treated with fluvoxamine monotherapy. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 53-54.
  14. Kishimoto, A., Todani, A., Miura, J., Kitagaki, T. and Hashimoto, K. (2010) The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 23.
  15. Hashimoto, K. (2010) Editorial: Novel therapeutic drugs for neuropsychiatric disorders. *Open Med. Chem. J.* 4, 1-2.
  16. Hashimoto, K. (2010) Glycine transport inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Open Med. Chem. J.* 4, 10-19.
  17. Toyohara, J. and Hashimoto, K. (2010)  $\alpha 7$  Nicotinic receptor agonists: potential therapeutic drugs for treatment of cognitive impairments in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Open Med. Chem. J.* 4, 37-56.
  18. 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. and Itokawa, M. (2010) Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 589-597.
19. Hashimoto, K. (2010) Comments to "The effect of risperidone on D-amino acid oxidase activity as a hypothesis for a novel mechanism of action in the treatment of schizophrenia". *J. Psychopharmacol.* 24, 1133-1134.
20. Shiina, A., Shirayama, Y., Niitsu, T., Hashimoto, T., Yoshida, T., Hasegawa, T., Haraguchi, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fujisaki, M., Fukami, G., Nakazato, M., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 27.
21. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for postoperative delirium: report of 3 cases. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 28.
22. Nakazato, M., Hashimoto, K., Schmidt, U., Tchanturia, K., Campbell, I.C., Collier, D.A., Iyo, M. and Treasure, J. (2010) Serum glutamine, set shifting ability and anorexia nervosa. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 29.
23. Hashimoto, K. (2010) Abnormality of cerebral perfusion in the posterior cingulate gyrus of a refractory patient with schizophrenia and minocycline treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1132.
24. Hashimoto, K. (2010) Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 341-357.
25. Tanibuchi, Y., Wu, J., Toyohara, J., Fujita, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Characterization of [<sup>3</sup>H]CHIBA-1001 binding to  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors in the brain from rat, monkey, and human. *Brain Res.* 1348, 200-208.
26. Hashimoto, K., Fujita, Y., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M. (2010) Effects of cilostazol on dizocilpine-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 74-78.
27. Hashimoto, K. (2010) Neurosteroid pregnenolone and sigma-1 receptor function. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 115.
28. Toyohara, J., Wu, J. and Hashimoto, K. (2010) Recent development of radioligands for imaging  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Curr. Top. Med. Chem.* 10, 1544-1557.
29. Tanibuchi, Y., Shimagami, M., Fukami, G., Sekine, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen. Hospital Psychiatry* 32, 559.e1-e3.
30. Niitsu, T., Shirayama, Y., Fujisaki, M.,

- Hashimoto, K. and Iyo, M. (2010) Fluvoxamine improved negative symptoms and cognitive impairments in a patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1345-1346.
31. Minase, T., Ishima, T., Itoh, K., and Hashimoto, K. (2010) Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by the ROCK inhibitor Y-27632: a potential role of IP3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 648, 67-73.
32. Wu, J., Toyohara, J., Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Zhang, J., Chen, H., Matsuo, M., Wang, R.F., and Hashimoto, K. (2010) Characterization of [<sup>125</sup>I]CHIBA-1006 binding to  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Brain Res.* 1360, 130-137.
33. Fukami, G., Hashimoto, T., Shirayama, Y., Hasegawa, T., Watanabe, H., Fujisaki, M., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2010) Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 37.
34. Hashimoto, K. and Ishima, T. (2010) A novel target of action of minocycline in NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells: translation initiation factor eIF4A1. *PLoS One* 5, e15430.
35. Maekawa, T., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Watanabe, A., Iwayama, Y., Ohba, H., Hattori, E., Yamada, K. and Yoshikawa, T. (2010) Analyses of mechanism for mouse strain-dependent prepulse inhibition point to a role of *Shmt1* (*SHMT1*) in mice and schizophrenia. *J. Neurochem.* 115, 1374-1385.
36. Wu, J., Ishikawa, M., Zhang, J., and Hashimoto, K. (2010) Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2010, ID 548913.
37. Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Horio, M., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Effects of quetiapine on dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in mice: a possible role of the  $\alpha 1$  adrenergic receptors. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 133-136.
38. Chen, H., Wu, J., Zhang, J. and Hashimoto, K. (2010) Recent topics on pharmacotherapy for amphetamine-line stimulants abuse and dependence. *Curr. Drug Abuse Rev.* 3, 222-238.
39. Gong, N., Gao, Z.Y., Huang, J.L., Wang, Y.C., Hashimoto, K. and Wang, Y.X. (2011) A series of DAO inhibitors specifically prevents and reverses formalin-induced tonic pain in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336, 282-293.
40. Zhang, L., Haraguchi, S., Koda, T., Hashimoto, K. and Nakagawara, A. (2011) Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J. Biomed. Biotech.* 2011, ID 831092.
41. Hashimoto, K. (2011) Role of mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine. *Expert Rev. Neurother.* 11, 33-36.
42. Sofuoglu, M., Mooney, M., Kosten, T.R., Walters, A. and Hashimoto, K. (2011) Minocycline attenuates subjective-rewarding effects of

- dextroamphetamine in humans. *Psychopharmacol.* 213, 61-68.
43. Takatsu, Y., Fujita, Y., Tsukamoto, T., Slusher, B. and Hashimoto, K. (2011) Orally active glutamate carboxypeptidase II inhibitor 2-MPPA attenuates dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits. *Brain Res.* 1371, 82-86.
  44. Ozeki, Y., Pickard, B.S., Kano, S.I., Malloy, M.P., Zeledon, M., Sun, D.Q., Fujii, K., Wakui, K., Shirayama, Y., Fukushima, Y., Kunugi, H., Hashimoto, K., Muir, W.J., Blackwood, D.H. and Sawa, A. (2011) A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder: altered L-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression. *Neurosci. Res.* 69, 154-160.
  45. Itoh, K., Ishima, T., Kehler, J. and Hashimoto, K. (2011) Potentiation of NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells by papaverine: role played by PLC-gamma and IP<sub>3</sub> receptors. *Brain Res.* 1377, 32-40.
  46. Hashimoto, K. and Ishima, T. (2011) Neurite outgrowth mediated by translation elongation factor eEF1A1: a target for antiplatelet agent cilostazol. *PLOS ONE* 6, e17431.
  47. Hashimoto, K. (2011) Novel potential therapeutic approaches for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 17, 92-93.
  48. Hashimoto, K. (2011) Glycine transporter-1: a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 17, 112-120.
  49. Ishikawa, M. and Hashimoto, K. (2011) Alpha-7 nicotinic receptor: a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 17, 121-129.
  50. Zhang, L., Yokoi, F., Jin, Y.H., DeAndrade, M.P., Hashimoto, K., Standaert, D.G. and Li, Y. (2011) Altered dendritic morphology of Purkinje cells in *Dyt1* ΔGAG knock-in and Purkinje-cell specific *Dyt1* conditional knockout mice. *PLoS ONE* 6, e18357.
  51. Sakata, M., Wu, J., Toyohara, J., Oda, K., Ishikawa, M., Ishii, K., Hashimoto, K., and Ishiwata, K. (2011) Biodistribution and radiation dosimetry of the α7 nicotinic acetylcholine receptor ligand [<sup>11</sup>C]CHIBA-1001 in humans. *Nuc. Med. Biol.* 38, 443-448.
  52. Hashimoto, K. (2011) Can minocycline prevent the onset of Alzheimer's disease? *Ann. Neurol.* 69, 739.
  53. Toyohara, J., Ishiwata, Sakata, M., Wu, J., Nishiyama, S., Tsukada, H., and Hashimoto, K. (2011) *In vivo* evaluation of carbon-11 labelled non-sarcosine-based glycine transporter 1 inhibitors in mice and conscious monkeys. *Nuc. Med. Biol.* 38, 517-527.
  54. Shirayama, Y., Muneoka, K., Fukumoto, M., Tadokoro, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Infusions of allopregnanolone into the hippocampus and amygdala, but not into nucleus accumbens and medial prefrontal cortex, produce antidepressant effects on the learned helplessness rats. *Hippocampus* in press.
  55. Matsuzawa, D. and Hashimoto, K. (2011) Magnetic resonance spectroscopy study of

- antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxi. Redox Sig.* in press.
56. Hashimoto, K. (2011) The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* in press.
  57. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: An open-labeled pilot study. *Psychother. Psychosom.* In press.
  58. Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* In press.
  59. Tokita, K., Yamaji, T. and Hashimoto, K. (2011) Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* In press
  60. Shirayama, Y., Konishi, T. and Hashimoto, K. (2011) Effects of add-on cilostazol on cognition in patients with schizophrenia: an open-label pilot trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* In press.
2. 学会発表
1. Yoshikawa, T., Maekawa M., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Watanabe, A., Iwayama, Y., and Ohba, H. (2010) Elevated SHMT1 level leads to lowered glycine availability and reduced prepulse inhibition in mice and is associated with schizophrenia: a new molecule relevant to NMDA theory of schizophrenia. 65<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, New Orleans, LO, May 20-22, 2010.
  2. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hashimoto, K. and Hamazaki, T. (2010) Omega-3 fatty acids for secondary prevention of posttraumatic stress disorder following an accidental injury: An open-label pilot study. 9<sup>th</sup> Conference of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Maastricht, Germany. May 29-June 3, 2010.
  3. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. XXVII CINP Congress, Hong Kong. June 7, 2010.
  4. Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in patients with Alzheimer's disease. XXVII CINP Congress, Hong Kong. June 7, 2010.
  5. Shiina, A., Shirayama, Y., Niitsu, T., Hashimoto, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Adjunctive tropisetron therapy for cognitive deficits in patients with schizophrenia: a 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. XXVII CINP Congress, Hong Kong. June 9, 2010.
  6. Shimmura, C., Suda, S., Tsuchiya, K.J., Hashimoto, K., Ohno, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., Kemeno, Y., Nakamura, K., Takei, N., and Mori, N. (2010) Dysregulation of glutamatergic

- biosynthetic pathway in subjects with autism. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. November 14-17, 2010.
7. Inoue, R., Harai, T., Hashimoto, K., Tanaka, A., and Mori, H. (2010) Pentylentetrazole-induced seizure is attenuated in serine racemase knockout mice. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. November 14-17, 2010.
  8. Hashimoto, K. and Ishima, T (2010) A novel target for action of minocycline in the potentiation of NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells: translation initiation factor eIF4A. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. November 14-17, 2010.
  9. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Matsumura, K., Hamazaki, T., and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in the omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress. 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of American Psychosomatic Society. San Antonio, TX, USA. March 9-12, 2011.
  10. 橋本謙二 (2010) シンポジウム28 統合失調症の社会復帰～QOLの向上を目指したバイオソーシャルな取り組み. 統合失調症の病態からみた新しい治療法の開発. 第106回日本精神神経学会学術総会. 平成22年5月20-22日. 広島市
  11. 吉川武男、前川素子、大西哲生、橋本謙二、渡邊明子、岩山佳美、大羽尚子、服部栄治、山田和男 (2010) プレパルス抑制と統合失調症におけるSHMT1遺伝子の関与の可能性. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会. 平成21年9月2-4日. 神戸市
  12. 田所重紀、岡村斉恵、橋本謙二、関根吉統、伊豫雅臣 (2010) AripiprazoleはDopamine Supersensitivityを改善するか? 第20回日本臨床精神神経薬理学会/第40回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成22年9月15-17日. 仙台市.
  13. 堀尾菜央、藤田有子、河野眞美、井上蘭、森 寿、橋本謙二 (2010) セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウスの脳および末梢臓器におけるDセリン濃度. 第6回D-アミノ酸研究会学術講演会. 平成22年9月17-18日. 富山市.
  14. 藤田有子、伊豫雅臣、橋本謙二 (2010) 覚せい剤関連精神障害に対する抗生物質ミノサイクリンの作用. 第37回日本脳科学学会. 平成22年10月17-18日. 中国天津市.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と  
適切な治療・予防法への応用についての研究

〔分担研究課題〕統合失調症における臨床病期と脳構造変化

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

研究要旨

統合失調症の発症早期における病態進行の生物学的機序を明らかにするために、初回エピソード統合失調症患者 18 例、統合失調型障害患者 13 例、健常者 20 名において、2～3 年間隔で構造 MRI による縦断的比較を行った。ストレス脆弱性の一指標と考えられる下垂体体積は、統合失調症群と統合失調型障害群ともに経時的増大を示し、統合失調症群で陽性症状の改善不良と関連した。健常者では有意な変化はなかった。これらの所見から、統合失調症の初回エピソードを含む発症早期（臨床病期の 2～3a 期）には視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能が亢進しており、治療臨界期におけるストレス脆弱性の成立機序として重要であることが示唆された。

A. 研究目的

近年の統合失調症の脳構造画像研究により、前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、脳灰白質減少などの構造変化が顕著に進行することが報告されている。すなわち、発症および臨床的進行を示す臨床病期の 1b～2～3 が、神経生物学的脳病態も進行する時期であることが示唆されている。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などについては不明な点が多く、また本邦では、統合失調症患者における進行性の脳構造変化について縦断的に検討した研究は非

常に少ない。

われわれは、初回エピソードの統合失調症患者、統合失調型障害患者および健常者において、2～3 年の間隔において撮像した磁気共鳴画像（MRI）の解析により、統合失調症早期の縦断的脳構造変化について検討した。

B. 研究方法

初回エピソードの統合失調症患者 18 例（男 12 女 6、平均年齢 23.1 歳）、統合失調型障害患者 13 例（男 9 女 4、平均年齢 22.8 歳）と健常者 20 名（男 11 女 9、平均

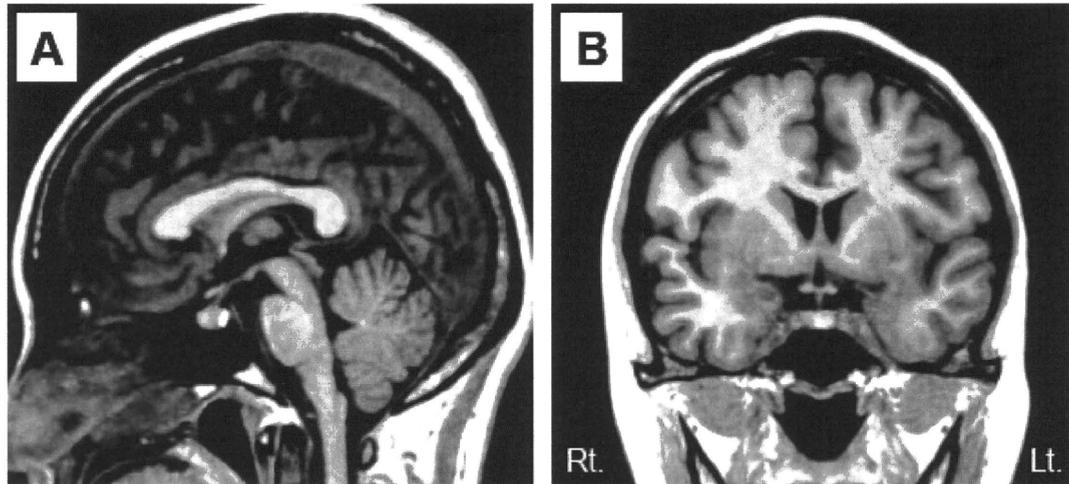


図 1

年齢 23.2 歳)において初回(ベースライン)の MRI を撮像し、その 2~3 年後に 2 回目(フォローアップ)の MRI 撮像を行い、その比較を行った。MRI は 1.5T のスキャナ(Magnetom Vision, Siemens)により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により脳下垂体の体積を手動的に計測した(図 1)。

### C. 研究結果

#### (1) 脳下垂体体積の比較

ベースライン時の横断的比較では、統合失調症患者における脳下垂体の体積(平均  $768\text{mm}^3$ )は、統合失調型障害患者( $703\text{mm}^3$ )および健常者( $719\text{mm}^3$ )より有意に大きかった。フォローアップ時の比較では、統合失調症患者( $830\text{mm}^3$ )および統合失調型障害患者( $762\text{mm}^3$ )の脳下垂体体積は、健常者( $688\text{mm}^3$ )より有意に大きかった。

ベースライン時とフォローアップ時の縦断的比較では、統合失調症患者および

統合失調型障害患者では脳下垂体体積の有意な増加が認められたが、健常者では有意な変化はなかった。脳下垂体体積の縦断的な変化の程度は、統合失調症患者および統合失調型障害患者では健常者より有意に大きかったが、両患者群では有意差はなかった。

定型抗精神病薬(9 例)と非定型抗精神病薬(18 例)を服用していた患者の間で、脳下垂体体積の経時的変化に有意な差はなかった。

#### (2) 縦断的体積変化と臨床指標との相関

統合失調症患者において、脳下垂体体積の増大がより顕著であるほど、妄想の経時的改善が不良であり、またフォローアップ時の思考障害がより強かった(図 2)。統合失調型障害患者では相関は認められなかった。

統合失調症患者において、フォローアップ期間中に服用した抗精神病薬の総量が多いほど、幻覚の改善が良好であったが、服薬量と脳下垂体の体積変化との相関はなかった。