

の対照 (phase I) を用い、同定された結果を 3,285 例の患者と 7,951 例の対照 (phase II) で追認し 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3 の欠失が確認されたとしている。また、これらは自閉症との合併も示唆された。

2009 年には『Nature』誌の同じ号に 3 つのグループから single nucleotide polymorphism (SNP) アレイによる GWAS の結果が報告された<sup>17-19)</sup>。3 グループとも 6p22.1 に関連を認め、領域内に major histocompatibility complex (MHC) があり、この結果は神経免疫仮説との関係から興味を持たれている。また、これらは双極性障害とのオーバーラップも示唆された。

## VI. CDRV 仮説に基づいた研究

St Clair<sup>20)</sup> らは、統合失調症や感情障害を含む精神疾患が 1 番染色体長腕と 11 番染色体長腕の均衡転座 t (1:11) (q43, q21) とほぼ共分離している 77 名からなる大家系を発見した。この家系において、転座保有者 34 名中 16 名が統合失調症、気分障害などの精神疾患に罹患していたが、転座を持たない 43 名からは精神疾患が 5 名しか確認されなかった。

そして、転座大家系の発見から 10 年後、正確な転座部位が t (1:11) (q42.1:q14.3) に改められ、1 番染色体の転座断端から未知の遺伝子 *DISC1* (Disrupted In Schizophrenia-1) が同定された<sup>21)</sup>。*DISC1* 遺伝子は、転座によって第 9 エクソンから 3' 側が失われていた。この欠失による *DISC1* の機能障害が、統合失調症や感情障害の病態に関与することが想定された。

その後、*DISC1* と統合失調症の関連が多数報告され、基礎研究でも神経の分化発達に重要な役割を果たすことが明らかにされている<sup>22,23)</sup>。*DISC1* 研究は、発端家系でしか同定されない染色体転座という稀な遺伝子異常をきっかけとして、一般症例の病態へ敷衍して解明をはかった CDRV 仮説の成功例である。

## VII. CDRV 仮説に基づいた自験例

われわれも多発家系の発端症例から稀な変異を同定し、当該症例をプロトタイプとして一般症例の病態へ敷衍する研究を行った。症例は 48 歳の男性で、3 人同胞の第 3 子として出生した。3 親等内に同胞全員を含め 5 名の統合失調症罹患者がいる。

高校入学頃から、同級生の女子を「自分の双子だ」と述べ妄想が認められたため精神科に通院を始めた。間もなく「マイクで行動を探られている」と興奮状態に

なり入院した。以後 4 回の入院歴がある。24 歳頃から父母と兄に対し「顔はそっくりだが中身は入れ替わった偽物である」と訴え、Capgras 症候群を認めた。43 歳のとき同症候群に基づく家人への傷害によって入院した。その後 5 年が経過したが、治療抵抗性の妄想と解体症状が持続し電気痙攣療法が繰り返され、閉鎖病棟での入院が継続していた。

## VIII. 稀な遺伝子変異の同定

われわれは、本症例が強い遺伝負因を持っていることから、比較的大きな機能変化を伴う遺伝子変異が家系内に存在する可能性が高いと考えた。そこで、遺伝子解析を目的として、研究協力について本人と後見人に説明し書面による同意を得て末梢血を採取した。6 番染色体短腕 6p21 は、連鎖解析研究によって複数のグループから統合失調症との連鎖が報告されており、ここにコードされている *glyoxalase I* (*GLO1*) に注目した。*GLO1* は、酸化ストレスなどで生じる有害なカルボニル化合物を分解解毒する酵素である。

症例の DNA を用いて *GLO1* 遺伝子の解析をしたところ、第 1 エクソンにアデニンが 1 塩基挿入する新規のフレームシフト変異 (ヘテロ接合体) を同定した。症例のリンパ球を用いて *GLO1* の発現を測定したところ、mRNA、蛋白量、酵素活性ともに健常者の 50% まで低下していた (Fig. 5)。

カルボニル化合物はメイラード反応を介して蛋白質などを修飾し、終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) を生成する。AGEs が蓄積する状態は「カルボニルストレス」と提唱され<sup>24)</sup>、糖尿病性網膜症や動脈硬化の発症、進展、増悪に関与し、心不全や冠動脈疾患による死亡率とも相関する。カルボニルストレス消去系には、*GLO1* 以外にビタミン B<sub>6</sub> があり、カルボニル化合物と結合して AGEs の腎排泄を促進したり、メイラード反応を抑制したりする。

症例では *GLO1* 活性が 50% まで低下していることから、血中 AGEs (ペントシジン) 濃度の上昇、およびカルボニル消去に動員されることによるビタミン B<sub>6</sub> の低下が予測された。そこで、症例の末梢血を解析したところ、AGEs 濃度は対照の 3.7 倍に増加し、ビタミン B<sub>6</sub> は対照の 20% レベルにまで低下していた (Fig. 6)。

## IX. 稀な症例から一般症例への敷衍

症例では稀な新規のフレームシフト変異によって、

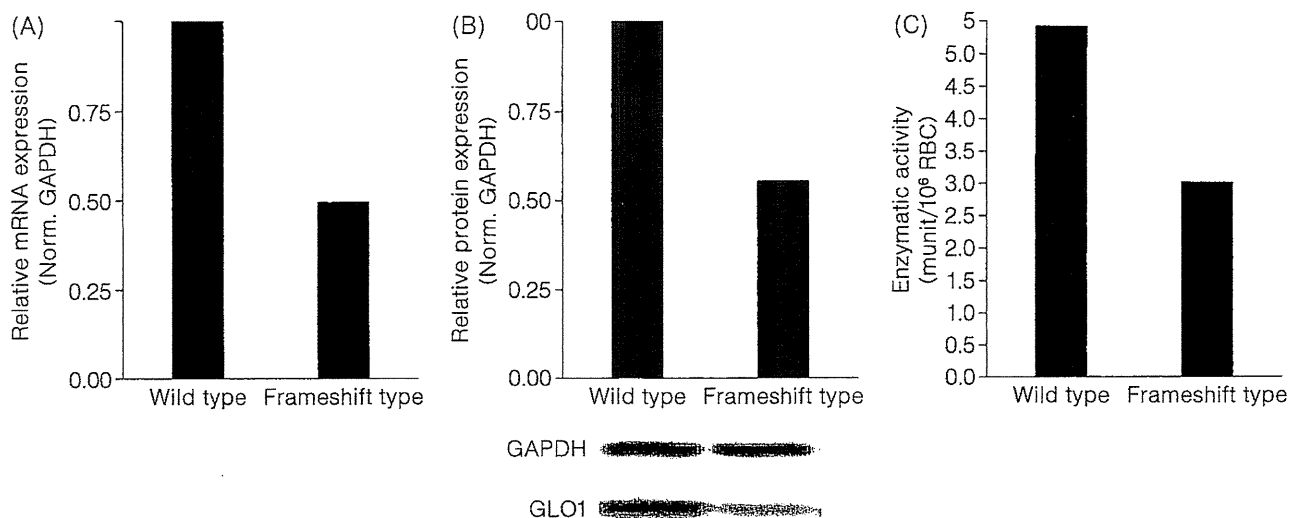


Fig. 5 フレームシフト変異保持者の GLO1 発現と酵素活性

A : フレームシフト変異保持者の GLO1 mRNA は対照の 50% の発現であった。B : Western blot による蛋白発現解析によると、フレームシフト変異保持者の GLO1 蛋白量は対照の 50% の発現であった。C : フレームシフト変異保持者の GLO1 酵素活性は対照の 50% であった。

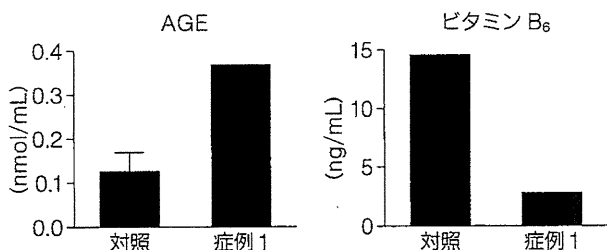


Fig. 6 フレームシフト変異を持つ症例の末梢血における AGEs とビタミン B<sub>6</sub> 濃度

症例の末梢血では AGEs が対照の 3.7 倍、ビタミン B<sub>6</sub> は 20% レベルであった。

GLO1 活性が 50% 低下するという大きな機能変化がもたらされていた。一般症例では、より軽度な活性低下を伴った頻度の高い多型が存在するのではないかと考え、GLO1 遺伝子の関連研究を行った。統合失調症 202 例と年齢・性別の一致した対照 187 例を用いて、データベースに登録されている 9 カ所の SNP の頻度を比較した。

その結果、GLO1 の活性中心近傍に位置する 111 番目のグルタミン酸がアラニンへ置換するミスセンス変異 (Glu111Ala) において、有意ではないものの、Ala アレルが統合失調症で高い頻度で認められた (患者 8%、対照 5%)。特に Ala111 ホモ接合体は 4 例同定されたが、すべて統合失調症だった。

そこで、Glu111 型と Ala111 型の GLO1 の cDNA に緑色蛍光蛋白質 (green fluorescent protein : GFP) を融合したコンストラクトを COS-7 細胞へ導入し、強制発

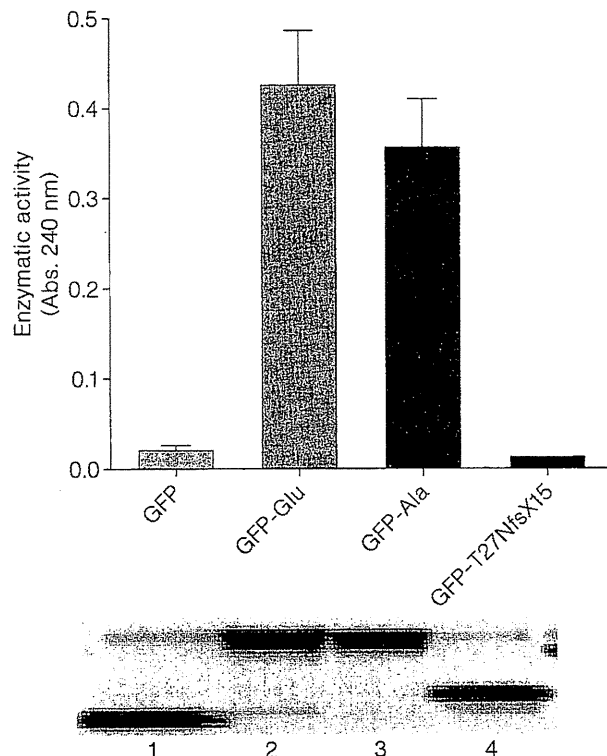


Fig. 7 COS-7 細胞に発現させた GLO1 の酵素活性

GFP 融合 GLO1 を Glu111 型、Ala 型、フレームシフト変異型 (T27NfsX15) について COS-7 に発現させ、GFP で免疫沈降し、回収したコンストラクトの酵素活性を測定した。下段レーン 1 : GFP、2 : GFP-Glu、3 : GFP-Ala、4 : GFP-T27 NfsX15。

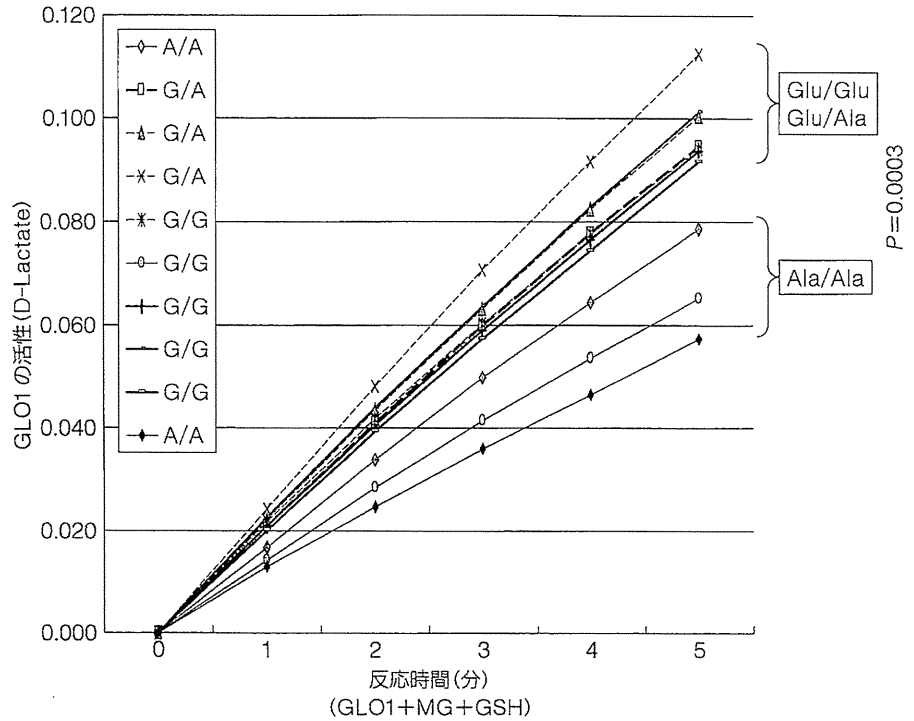


Fig. 8 Ala ホモ接合体と他の genotype のヒトにおける GLO1 の酵素活性  
 メチルグリオキサールとグルタチオンを 37°C で 10 分間混合後、赤血球由来の GLO1 を添加し、産生されるラクティルグルタチオン量を 240 nm で測定し、GLO1 酵素活性とした。

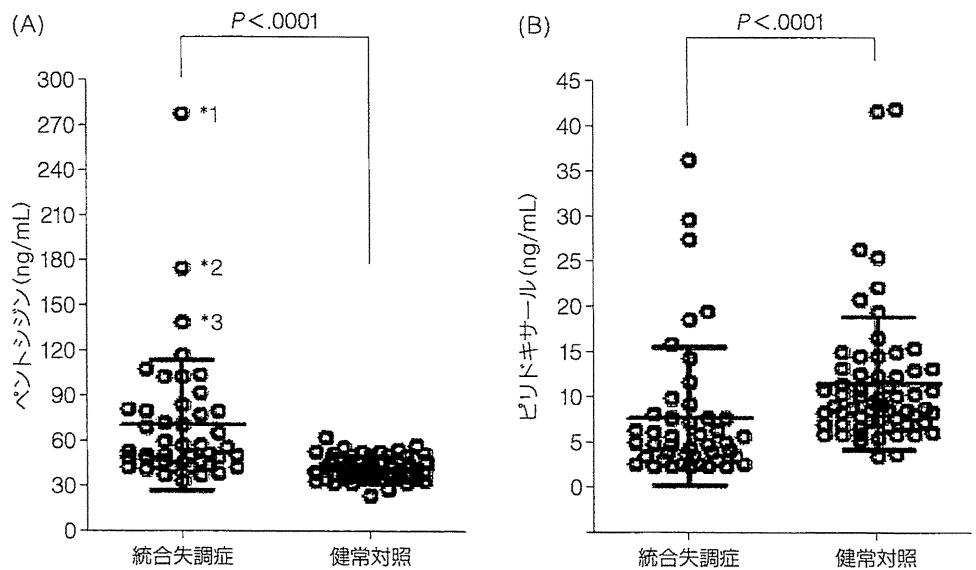


Fig. 9 統合失調症と対照の AGEs とビタミン B<sub>6</sub>  
 A : 末梢血中の AGEs (ペントシジン) 濃度。B : 末梢血中のビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキサール) 濃度。\*1, \*2, \*3 は治療抵抗性で長期入院している難治例だった。  
 Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, et al: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 67: 589-597, 2010 より転載

現させた GLO1 蛋白を GFP で免疫沈降して回収し酵素活性を測定した。その結果、Glu111 型より Ala111 型の GLO1 で酵素活性が低かった (Fig. 7)。次に、Ala ホモ接合体 3 名の赤血球を用いて酵素活性を測定したところ、Glu/Glu, Glu/Ala 型のヒトより有意に GLO1 活性が低下していた (16% 低下,  $P=0.0003$ ) (Fig. 8)。

50% 活性低下を伴うフレームシフト変異だけでなく、一般症例にも 16% 活性低下を伴う Ala111 ホモ接合体が

存在することから、統合失調症には軽度に AGEs が蓄積している症例が広く存在する可能性があると考えた。そこで、AGEs の蓄積要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患を除外規定にして、45 例の統合失調症と 61 例の健常対照の末梢血を用いて AGEs とビタミン B<sub>6</sub> を測定した。その結果、統合失調症では対照より有意に AGEs 濃度が上昇し ( $P<.0001$ )、ビタミン B<sub>6</sub> 濃度が有意に低下していた ( $P<.0001$ ) (Fig. 9)<sup>25)</sup>。

AGEs蓄積の有無と患者・対照を $\chi^2$ 検定したところ、統合失調症はAGEs蓄積と有意に関連した( $\chi^2=28.69$ , 自由度=1,  $P<0.0001$ , オッズ比=25.81, 95%信頼区間=3.515~57.64)。ビタミンB<sub>6</sub>低下の有無と患者・対照を $\chi^2$ 検定した結果、統合失調症はビタミンB<sub>6</sub>低下と有意に関連した( $\chi^2=25.90$ , 自由度=1,  $P<0.0001$ , オッズ比=10.58, 95%信頼区間=3.942~28.27)。

## X. 考 察

多発家系の発端者から、GLO1遺伝子に50%の活性低下をもたらす新規のフレームシフト変異を同定した。症例では、カルボニル消去系に機能不全を招来しAGEsが対照の3.7倍に増加し、カルボニルスカベンジャーであるビタミンB<sub>6</sub>の枯渇を認めた。稀だが大きな活性低下をもたらす変異を持った症例において、顕著なAGEs蓄積を同定し、これをプロトタイプとして一般症例に敷衍し46.7%の患者でAGEs蓄積を認めることができた(ペントシジン蓄積あり>55.2 ng/mL; 対照の平均+2 SDをカットオフ値)。

強い効果の単一遺伝子が病態に関与することを予測し多発家系に注目したからこそ、顕著なカルボニルストレスを同定することができたと考ええる。また、この症例をプロトタイプとしてとらえた結果、一般症例からもカルボニルストレスを見出せたと考ええる。130 ng/mLを超える顕著なAGEs蓄積と3 ngを下回る顕著なビタミンB<sub>6</sub>低下を併せ持つ症例は全体の6%に過ぎない。やみくもに検体を検討しても、カルボニルストレスを見逃した可能性が高かった。

近年、欧米では万の単位の検体を用いて、万のオーダーで遺伝子解析を行うビッグサイエンスが流行である。しかし、症例を丁寧に検討することによる病態解明の試みは依然として重要である。疾患名しかラベルのない万の検体より、家族歴や病状経過、服薬内容などが詳細な50検体のほうが、はるかに有用な研究情報をもたらすと考える。統合失調症は異種性を内包した症候群であり、今回はカルボニルストレスを伴う比較的均一で小さな一群を抽出することができたと考えている。

50%という大きな活性低下をもたらすフレームシフト変異の発見ののち、16%活性低下という軽度の活性低下を伴うAla111ホモ接合体を同定したことも、一般症例へ敷衍する過程では重要なステップだったと考える。すなわち、*in vitro*と*in vivo*の結果が一致したことで、一般症例のスクリーニングを実施する見通しがついた。

AGEs蓄積の統合失調症に対するオッズ比は25.81

だった。統合失調症の遺伝子研究は、関連が報告された遺伝子多型のほとんどのオッズ比が1.5未満と小さい効果しかない。遺伝子研究の結果と比べたとき、AGEs蓄積の統合失調症へのリスクファクターとしての寄与は、極めて大きい可能性が示唆される。

対象からAGEsの増加要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患は除外してある。カルボニルストレスを認めた症例の一部はGLO1の遺伝的活性低下がAGEs蓄積に寄与したと考える( $\chi^2=7.727$ , 自由度=1,  $P=0.0054$ , オッズ比=5.632)。しかし、フレームシフトやAla111ホモ接合体を認めた症例は一部であり、多くのカルボニルストレスの発生機序解明は不明である。GLO1遺伝子に変異を持たない症例から、その後の解析でGLO1代謝以外の複数のカルボニル消去経路に異常を同定しており、統合失調症のカルボニルストレスにも異種性がある可能性が示唆された(未発表)。

遺伝子変異を持った症例については、カルボニルストレスが発症前から存在した可能性が考えられ、こうした症例に発症前からピリドキサミンの予防的投与を行うことで、発症回避の可能性が期待できる。また、一部であるが健常者からもフレームシフト変異を同定しており、これら健常者ではAGEs蓄積が認められなかった。こうした保因者では、GLO1の補酵素であるグルタチオンや亜鉛の血中濃度が、発症者より有意に高い値を示した(未発表)。これがGLO1の活性低下を代償してカルボニルストレスを抑制した可能性を考えると、発症回避に向けた予防法としてカルボニル消去系因子の補充療法に検討の価値がある。

ビタミンB<sub>6</sub>はピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミンからなり、互いに平衡関係にある。生体内ではピリドキサルがほとんどを占め、今回計測したビタミンB<sub>6</sub>もピリドキサルである。カルボニル消去作用を持つのはピリドキサミンだけであり、市販のビタミンB<sub>6</sub>剤(ピリドキサル)を服用しても、体内でピリドキサミンに移行する量は微量である。われわれは、カルボニルストレスの改善効果を狙いピリドキサミンの第I相臨床試験を実施した。有害事象を認めず、Zucker fatty ratでAGEs生成阻害に有効な1日曝露量(AUC<sub>0-24</sub>)46  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ に達するピリドキサミン投与量も決定した。現在第II相試験を準備中である。

## 文 献

- 1) Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC: Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiat* 60: 1187-1192, 2003

- 2) Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M: A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2 (Ser311->Cys). *Biochem Biophys Res Commun* **196**: 1369-1375, 1993
- 3) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, et al: Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* **343**: 703-704, 1994
- 4) Itokawa M, Toru M, Ito K, Tsuga H, Kameyama K, et al: Sequestration of the short and long isoforms of dopamine D2 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol* **49**: 560-566, 1996
- 5) Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT: Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* **8**: 911-915, 2003
- 6) Glatt SJ, Jönsson EG: The Cys allele of the DRD2 Ser311Cys polymorphism has a dominant effect on risk for schizophrenia: evidence from fixed- and random-effects meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **141B**: 149-154, 2006
- 7) Jönsson EG, Sillén A, Vares M, Ekholm B, Terenius L, et al: Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **119B**: 28-34, 2003
- 8) Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D: The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* **79**: 565-575, 1983
- 9) Javitt DC, Jotkowitz A, Sircar R, Zukin SR: Non-competitive regulation of phencyclidine/sigma-receptors by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist D-(-)-2-amino-5-phosphonovaleric acid. *Neurosci Lett* **78**: 193-198, 1987
- 10) Anastasio NC, Johnson KM: Atypical anti-schizophrenic drugs prevent changes in cortical N-methyl-D-aspartate receptors and behavior following sub-chronic phencyclidine administration in developing rat pups. *Pharmacol Biochem Behav* **90**: 569-577, 2008
- 11) Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, et al: A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics* **13**: 271-278, 2003
- 12) Badner JA, Gershon ES: Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* **7**: 405-411, 2002
- 13) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, et al: Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* **73**: 34-48, 2003
- 14) Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A et al: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* **455**: 232-236, 2008
- 15) Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, et al: Strong association of *de novo* copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* **40**: 880-885, 2008
- 16) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, et al: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* **320**: 539-543, 2008
- 17) Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, et al: Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* **460**: 753-757, 2009
- 18) International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, et al: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* **460**: 748-752, 2009
- 19) Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S et al: Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* **460**: 744-747, 2009
- 20) St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, et al: Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* **336**: 13-16, 1990
- 21) Morris JA, Kandpal G, Ma L, Austin CP: DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Hum Mol Genet* **12**: 1591-1608, 2003
- 22) Mao Y, Ge X, Frank CL, Madison JM, Koehler AN, et al: Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell* **136**: 1017-1031, 2009
- 23) Danovi SA: Psychiatric disorders: The risk of DISC1 at the synapse. *Nat Rev Neurosci* **11**: 730, 2010
- 24) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* **55**: 389-399, 1999
- 25) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, et al: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **67**: 589-597, 2010

# 光トポグラフィー検査(NIRS)による 脳機能測定

ふくだまさと よしだ すみこ すぎむらゆうじ  
 福田正人\*1・吉田寿美子\*2・杉村有司\*2  
 おがわ まさる おおたにとしゆき ひぐちともえ  
 小川 勝\*3・大溪俊幸\*4・樋口智江\*4  
 うちやまともえ やすいたみこ  
 内山智恵\*4・安井臣子\*4

## 新しい知見

“光トポグラフィー”は、近赤外線(光)を用いて脳機能を検査する近赤外線(光)スペクトロスコーピー(near-infrared spectroscopy, NIRS)の保険収載名である。2002年より脳外科手術前の検査として保険適用となっていたが、2009年に精神疾患における「うつ症状の鑑別診断補助」として先進医療の承認を受け、精神疾患についての初めての臨床検査となった。精神疾患は、受診患者が300万人を超え、厚生労働省により医療法に基づく5大疾病の一つに定められたので、今後は検査希望が増えるものと予想される。

## 用語解説

- 近赤外線(光)…赤の可視光と遠赤外線(光)の中間の光。生体のある程度は透過し、ヘモグロビンにより吸収されやすい特徴があるため、生体のヘモグロビン濃度の測定に利用できる。パルスオキシメータは指についてその透過光を利用することで、動脈血の酸素飽和度を測定している。
- 近赤外線(光)スペクトロスコーピー(NIRS)…近赤外線を用いて生体のヘモグロビン濃度を計測し、局所の血液量を推定する方法論。“近赤外分光法”とも呼ばれる。頭部について散乱光を利用すると、頭表から2~3cmの範囲が測定でき、大脳皮質の血液量変化を捉えることができる。そのデータは、脳活動に伴う大脳皮質の活性化を反映する。
- 光トポグラフィー…頭部用のNIRSによる脳機能測定についての保険収載検査名。所要時間や手技の点で、脳波より簡便な検査である。
- 先進医療…厚生労働省が「将来的な保険導入のための評価を行うために、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要」と定める医療。新規治療薬の臨床治験に相当し、研究から診療への発展を検討するための中間段階と位置づけられる。
- うつ症状…精神疾患の症状として認められる、うつと関連する気分や行動や身体についての症状。うつ病に限らず、双極性障害(躁うつ病)・統合失調症など他の精神疾患においても広く認められるため、原因となる疾患についての鑑別診断が必要となる。

\*1 群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学・准教授 ☎371-8511 前橋市昭和町3-39-22

\*2 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 \*3 国立病院機構沼田病院臨床検査部

\*4 東京都立松沢病院検査科

## NIRS とは

### 1. NIRS の原理

NIRS とは、近赤外線(光)を用いて生体のヘモグロビン濃度を計測することで局所の血液量を推定し、測定部位の機能を検討する方法論である。日本語では、“近赤外線(光)スペクトロスコピー”、“近赤外分光法”などとされることが多い。

近赤外線には生体のある程度は透過し、ヘモグロビンにより吸収されるという特徴がある。パルスオキシメータは指についてのその透過光を利用することで、動脈血の酸素飽和度を測定する。頭部について散乱光を利用すると、頭表から2~3 cmの範囲の血液量(近似的には血流量)が測定できるので、大脳皮質の活動を捉えることができる。これがNIRSである。“光トポグラフィ検査”は、頭部用NIRSの保険収載検査名である。NIRSを含めて、光を利用して脳機能を測定する方法論を“光脳機能イメージング”と総称する。

### 2. NIRS の特徴

NIRS を functional MRI (fMRI) などの他の脳機能画像検査と比較すると、①測定の対象が大脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない、②空間分解能がおおよそ2 cmで脳回程度である、③ヘモグロビン濃度の絶対値が得られない、という短所がある一方で、④光を用いるため完全に非侵襲的なので繰り返しての検査ができる、⑤座位など自然な状況で検査ができるので日常生活に近い状態の脳機能を明らかにできる、⑥発話や運動を行いながら検査ができるので刺激処理(入力)だけでなく反応行動(出力)に伴う脳機能を検討しやすい、⑦時間分解能が高いので脳機能の時間的な変化を捉えられる、⑧装置が小型で移動可能であり検査場所の制約が少ない、⑨装置が安価でランニングコストも低廉である、という長所がある。

こうした特徴は、「自然な状態の被検者の大脳皮質の賦活反応性の時間経過を、非侵襲的で簡便に全体として捉えることができる検査」とまとめられ、内科における超音波のような位置づけの検査と言える。こうしたデータの厳密性や定量性についての限界を踏まえた利用が望ましい。NIRS測定に用いられているレーザあるいは発光ダイ

オードによる近赤外線は、曇天時の太陽光の1/3程度のエネルギーであり、長時間や反復しての検査でも安全性に問題はない。

### 3. NIRS で得られるデータ

NIRS で得られるデータは、近赤外線が生体内を通過した距離(光路長)と、通過部位におけるヘモグロビン濃度の積である(光路長濃度積)。光路長をほぼ一定と仮定して簡便にヘモグロビン濃度と略称することが多く、酸素化ヘモグロビン濃度(oxy-Hb)と脱酸素化ヘモグロビン濃度(deoxy-Hb)、および両者を合計した総ヘモグロビン濃度(total-Hb)が測定できる。

これらのデータは、近赤外線の入射ファイバーと検出ファイバーの間隔を3 cm程度とした場合には、両者を結ぶバナナ状の領域の平均値を示す。頭皮や頭蓋骨の血液量が変わらない場合には、およそ大脳皮質におけるヘモグロビン濃度の変化を反映するので、その部位の脳血液量の変化の指標であり、脳血流量とおおむね一致する。fMRIのBOLD(blood oxygenation level dependent)信号が主に細静脈のdeoxy-Hbを反映するとされるのに対し、NIRSのデータは主に毛細血管のヘモグロビンを反映するとされる。脳機能の指標としては、oxy-Hbを用いることが多い。

### 4. 精神疾患の脳機能測定における意義

座位などの自然な姿勢で発声や運動を行いながら検査ができるというNIRSの特徴は、被検者の負担や苦痛が少ないというだけでなく、脳機能測定にとって本質的な意味がある。精神機能のうち特に情意の機能や、精神疾患における抑うつ気分・不安・幻覚などの自覚症状(体験症状)は、検査の際の姿勢や動きにより大きな影響を受けると予想できる。日常生活に近い自然な状況で検査を行うことのできるNIRSは、こうした情意の機能や自覚症状の脳機能を検討するために適している。

NIRSは、装置の開発においてわが国の医療機器企業が世界に先行しているため、精神疾患についての臨床応用としての承認もわが国の先進医療が初めてである。また研究においても、精神疾患についての英文原著論文おおよそ90編の2/3近くは日本発であり、わが国から世界に発信できる医療技術となっている。

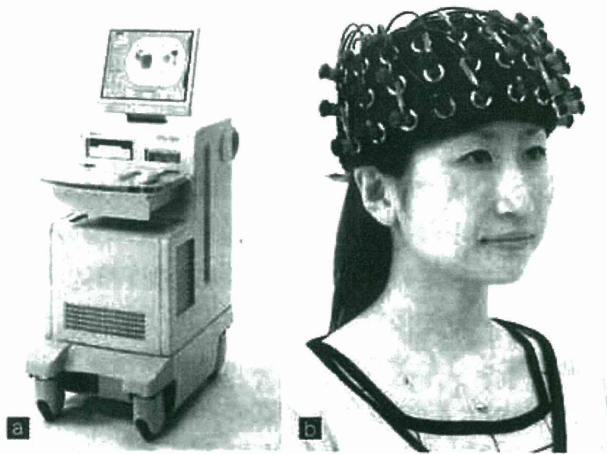


図1 NIRS装置(a)とプローブ(b)

## 光トポグラフィー検査の実際

### 1. 先進医療としての光トポグラフィー検査

NIRS検査は2002年より保険収載されており(D236-2光トポグラフィー 670点)、「言語野関連病変(側頭葉腫瘍等)又は正中病変における脳外科手術に当たり言語優位半球を同定する必要がある場合」、「難治性てんかんの外科的手術に当たりてんかん焦点計測を目的に行われた場合」が適用となっている。

精神疾患については、2009年に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。名称にあるように、「鑑別診断補助」を目的とする検査である。精神医療の専門家にとって、精神疾患の診断では臨床症状と病歴の詳細な聴取と評価が基本となることは大前提であるが、検査を希望する当事者や家族から過大な期待を寄せられることが多いので、「補助」という言葉の意味について十分な説明が必要である。

### 2. 先進医療の適応と施設基準

先進医療の適応となるのは、①うつ症状を呈している、②ICD-10のF2(統合失調症圏)またはF3(気分障害圏)が強く疑われる、③脳器質的疾患に起因するものではない、の3条件を満たす場合である。先進医療の実施のための施設基準として、医師については精神科・心療内科で5年以上の経験がある精神保健指定医、保険医療機関については神経内科または脳神経外科の常勤医と臨床

検査技師がおり、医療機器保守管理体制・倫理委員会・医療安全管理委員会があることなどが条件となっている。2011年9月末現在で13施設が承認を得ており、13,000円程度で実施している場合が多い。

### 3. 検査装置と検査環境(図1,2)

先進医療の実施には、医療器具として薬事承認された多チャンネルのNIRS装置が必要である。52チャンネルのNIRS装置の場合には、光ファイバーを3×11に配置した測定用プローブを、左右対称で最下列が脳波記録国際10-20法のT<sub>3</sub>-Fz-T<sub>4</sub>のラインに一致するように設置する。T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>およびT<sub>3</sub>-Fzの距離を記録し、NIRSチャンネルと標準脳の対応を頭囲により補正する際に利用する。

測定中にプローブがずれて動くことのないよう、また近赤外線の入射と検出ファイバーが皮膚に密着するように、適度な強さで固定する。脳波の電極のように記録のためのペーストは不要なので、プローブの装着は脳波よりはるかに容易である。ただ、ファイバーと皮膚の間に頭髮が挟まると光が吸収されるので、その部分の髪はかき分ける。

検査に用いる部屋は、一般的な昼光で、できるだけ防音されていることが望ましい。NIRS装置は被検者の後方になるように設置し、検査者は被検者の体動を視認でき、かつ被検者の視界に入りにくい位置に立つ。検査用の椅子は、体動によるアーティファクト混入を減らすためにヘッドレストと肘掛を備えたものとし、また検査を通して疲れや痛みが生じないようにリクライニング機構があるとよい。被検者前方のディスプレイに「+」マークを呈示して、頭部や眼球の動きをなるべく少なくする。

頭部の動きや体動などがあると、記録にアーティファクトが混入するので、被検者に協力を依頼する。また、検査中は被検者を観察して、アーティファクトの原因となる体動の有無を確認する。アーティファクトの混入のために測定をやりなおす場合は、再測定までに10分程度は間隔を空けることが好ましい。

### 4. 言語流暢性課題

検査に用いる課題は、前頭葉機能検査として一



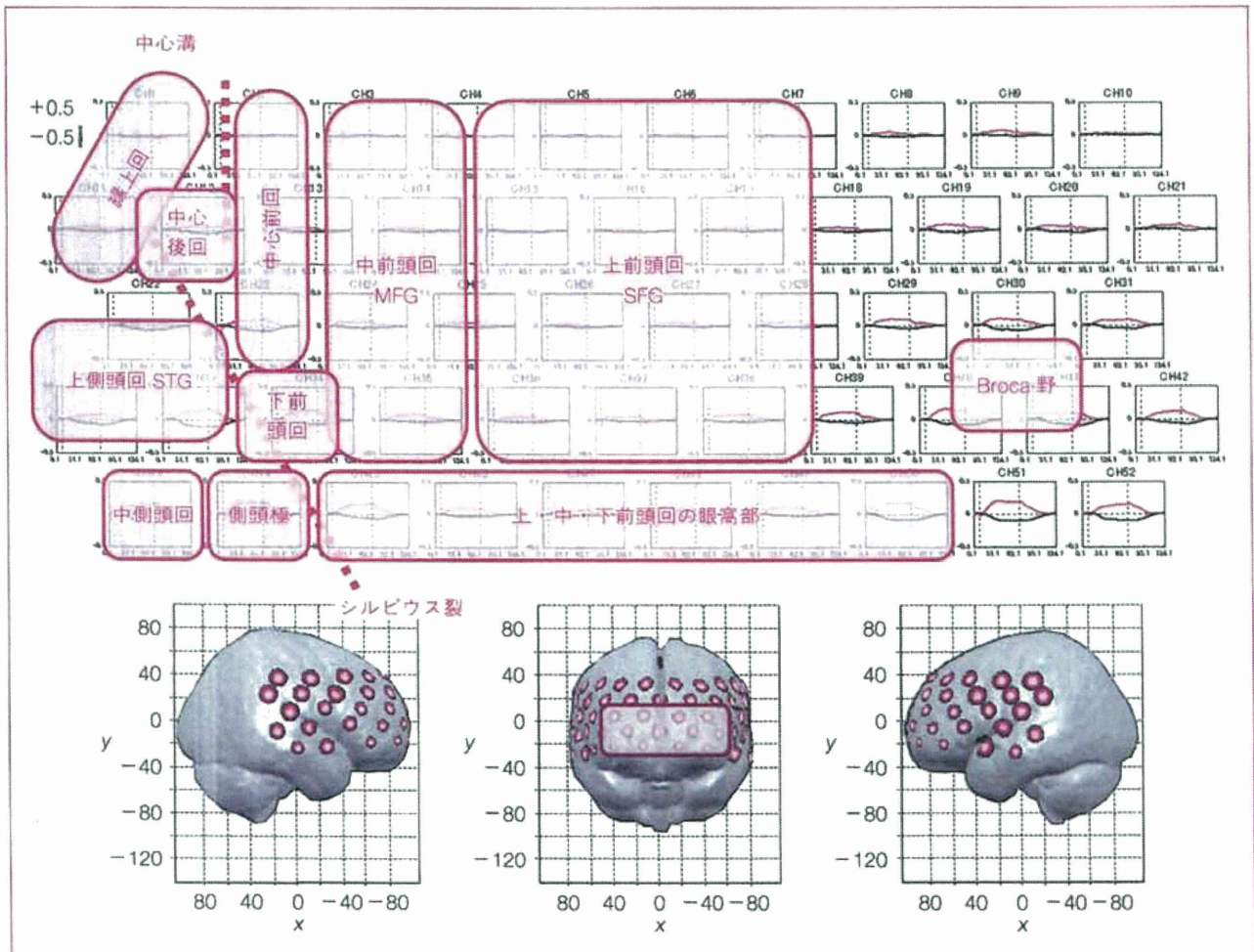


図2 NIRS チャンネルと脳構造の対応

般に用いられる言語流暢性課題(letter fluency)をNIRS測定用に修正したものである。この課題では、指定した頭文字で始まる言葉をなるべく数多く言うように求める。課題を自動提示できる装置もある。

まず、「始め、あいうえお」という音声指示により、「あいうえお」の発声を30秒間繰り返す。これは、ベースラインで無意味音を反復することで、発声による脳賦活の影響を除いたデータを得るための方法である。

次に、音声指示した頭文字で始まる言葉について口頭でなるべく多く答えることを求めることを20秒ごとに3回繰り返す。言語流暢性課題は60秒間で行うことが多いが、20秒ごとに頭文字を変更するのは精神疾患患者でも回答が途切れることを少なくするためである。回答が途切れると、発声なくなる影響に加えて、被検者が課題の遂行を放棄したかどうかの判別が難しくなってしまう。また、頭文字を音声指示し回答を口頭で求め

るのは、課題の負荷を高めるためである。20秒ごとの語数を課題成績として記録する。最後に、「止め、あいうえお」の音声指示により、「あいうえお」を70秒間繰り返す。

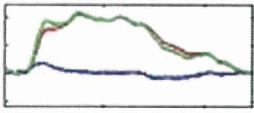
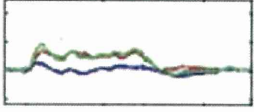
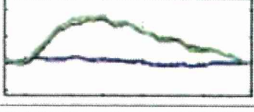
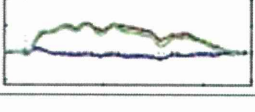
## 光トポグラフィー検査の結果の評価

### 1. データ解析のための前処理

NIRSデータについては、賦活前後のレベルにより一次補正を行う。ブロック・デザインの測定において、課題により賦活した脳活動が課題終了後しばらくたつと賦活前のレベルに戻ることを仮定した方法である。レーザーの特性によりNIRS信号が直流変動することがあるので、それにも対応している。60秒間の言語流暢性課題の開始前-10~0秒区間の10秒間と終了後60~70秒区間の10秒間をそれぞれ前後のゼロレベルとして一次補正する。

また、移動平均法を用いてNIRSデータを平滑化する。ウィンドウ幅5秒のNIRSデータを

表 NIRS で捉えた精神疾患の前頭葉機能(模式図)

	NIRS 波形	賦活反応性
健常者		明瞭
うつ病		減衰
双極性障害		遅延
統合失調症		非効率

平均して、ウィンドウ中央の時点における NIRS データとする。アーティファクトなどに基づく高周波数成分を除去する目的としている。

## 2. 視察によるデータの判定(表, 図 3)

得られたデータのうち特に oxy-Hb に注目し、その波形データを視察により検討し、また補助としてトポグラフィ表示を参考にする。注目するのは前頭部から得られるデータで、①全体的な賦活の大きさ(積分値)、②課題全体を通じた賦活のタイミング(重心値)、③課題初期の賦活のスムーズさ(初期賦活)、の3点についてである。

前頭部における賦活が大きい場合には、前頭葉の賦活反応性が十分であることを示し、気分障害や統合失調症の状態にはない可能性を示唆する。うつ状態の双極性障害では賦活が大きいこともあるが、この後に述べるピークが後半となることが多い。

前頭部における課題全体を通じた賦活のタイミングとは、賦活の大きい時点が課題前半/課題後半/課題終了後のいずれかという点である。波形が滑らかな場合にはピークとして認められるが、波形が不規則な場合にはピークとして捉えにくいこともある。健常者では、課題前半から課題中盤にピークを認めることが多い。ピークが課題終了前後あるいは課題終了後にあったり、あるいはピークが明瞭でなく課題終了前後や課題終了後の賦活が大きい場合は、統合失調症や双極性障害であることが多い。

課題初期の賦活のスムーズさは、波形の最初の

部分の傾き(立ち上がり方)として表れる。うつ病では賦活の大きさは小さくても、この部分の傾きは速やかであることが多いので、細かな観察が重要である。この傾きが小さく全体の賦活も小さい場合には統合失調症を、傾きは小さいが賦活の増加が緩やかに続いて全体として大きい場合には双極性障害を考える。双極性障害の躁状態では、この傾きが急峻だが間もなく低下してしまうパターンを示すことがある。

## 3. 自動解析の試み(図 4)

上記の結果は各疾患についての群平均データの特徴をもとにした判定であるが、個別データについて定量的で自動的な特徴抽出の試みを進めている。具体的には、①前頭前野背外側面にほぼ対応する前頭部 11 チャンネルの平均波形を算出し、②得られた oxy-Hb 平均波形について、課題区間における oxy-Hb 増加の累積(積分値)と課題開始前～課題終了後の区間における oxy-Hb 増加の時間軸上の中心位置(重心値)の 2 パラメータを自動抽出し、③積分値と重心値の 2 パラメータの組み合わせにより、波形パターンを 5 分類する、という手順である。

二つのパラメータのうち、積分値は脳賦活の大きさを表す指標である。光路長の個人差や部位差があるため、チャンネル間の平均波形を求めることや個人間で比較することは望ましくないとされるので、それを含んだ一つの近似値としての指標である。もう一つの重心値は、脳賦活のタイミングを表す指標であり、時間分解能が高い NIRS の特徴を生かした指標である。この 2 指標を用いると、波形を 5 パターンに分類でき、この 5 パターンが疾患ごとに異なる分布を示すという予備的な結果を得ている。

こうしたパラメータの自動抽出に基づく解析においては、①複数チャンネルを平均した波形に基づくもので、チャンネルごとの波形の相違を考慮していない、②上記の二つのパラメータ以外の特徴を考慮していないなどのことがあるため、視察判定を併用することで疾患ごとの特徴をより捉えやすくなる印象がある。

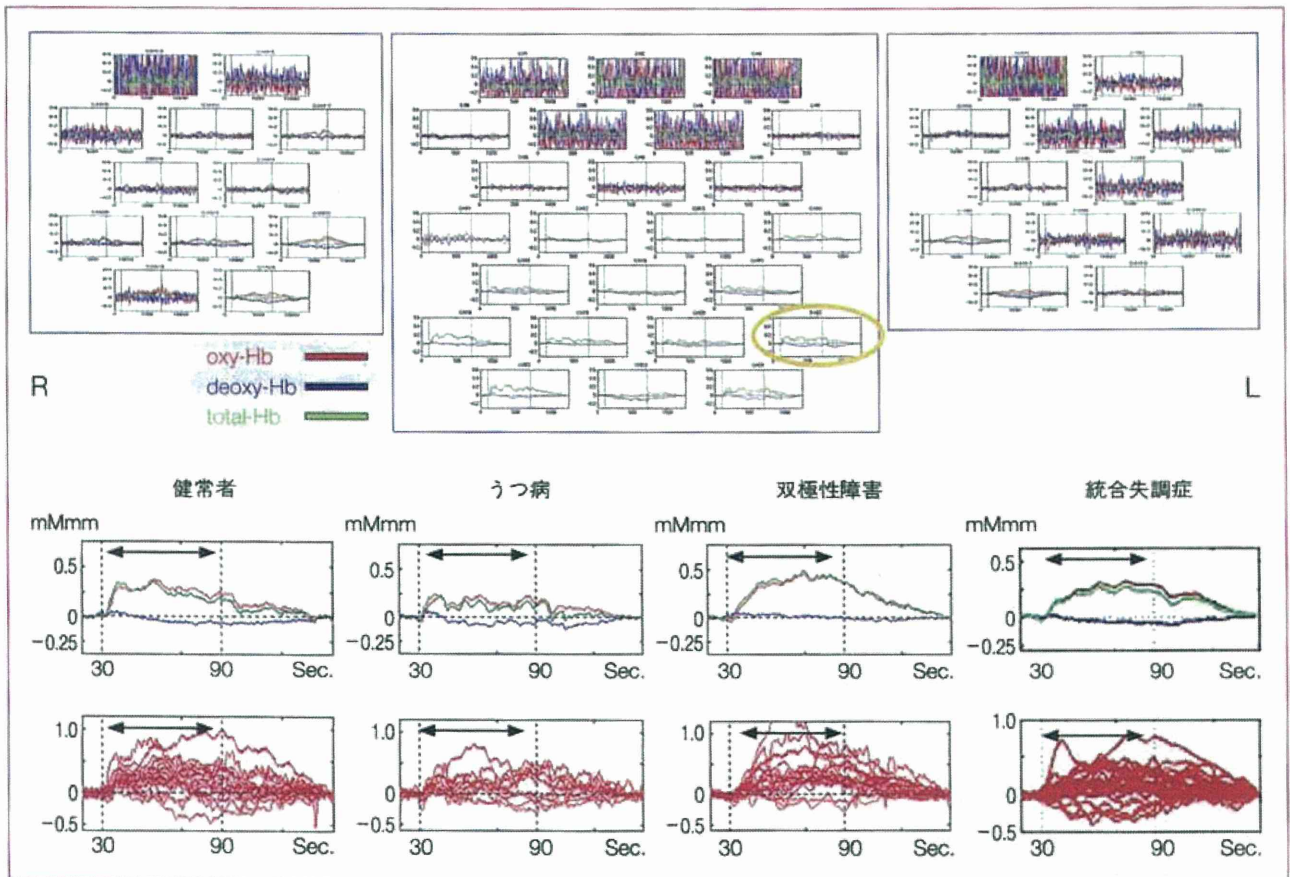


図3 NIRS で捉えた精神疾患の前頭葉機能

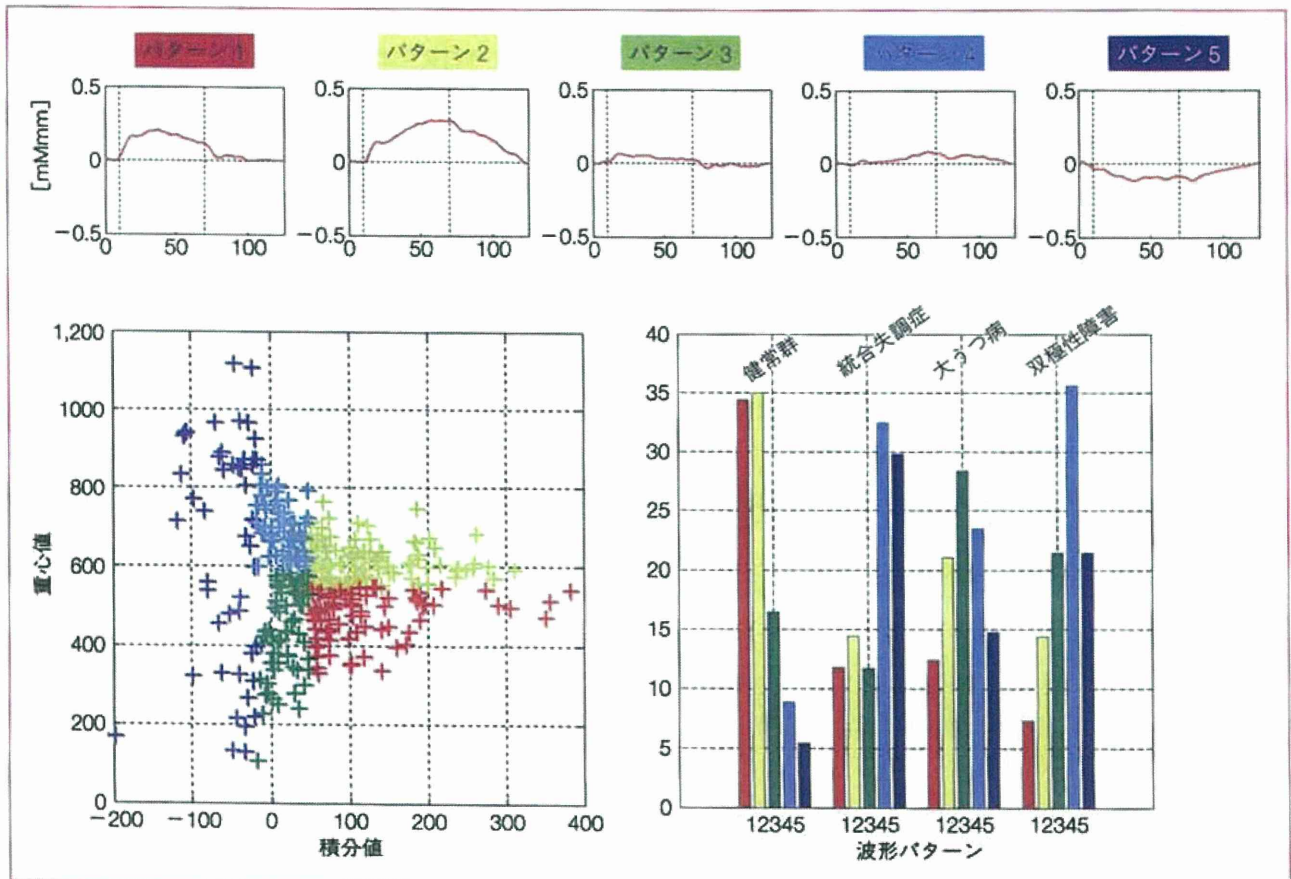


図4 NIRS データの自動解析と疾患ごとの分布

## 精神疾患のための臨床検査

### 1. 精神疾患の診断の現状

精神疾患は予想以上に多い疾患である。認知症や統合失調症を除いても、わが国の一般人口における精神疾患の1年有病率8.8%、生涯有病率24.4%という報告がある。生命に及ぼす影響や障害の原因としても重要で、WHOが用いている障害調整生命年(disability-adjusted life years, DALY)を指標にすると、わが国では精神神経疾患がその20.7%を占め第1位で、悪性新生物や循環器疾患を上回っている。医療機関を受診する患者はその一部にすぎないが、厚生労働省の患者調査ではわが国の受診患者数は149万人(1990年)→218万人(1996年)→258万人(2002年)→323万人(2008年)と増加を続けている。そのため2011年には、癌・脳卒中・急性心筋梗塞・糖尿病とならび、医療法に基づいて厚生労働省が定める5大疾病の一つに指定された。

こうした精神疾患の診断や治療は、主に臨床症状と病歴とに基づいて行われており、多くの精神疾患の診断や治療に有用な臨床検査は現在のところ確立されていない。そのため、一般外来を受診する患者における精神疾患についての内科医と精神科医の診断一致率は19.3%に過ぎず、患者5人のうち4人は見逃されるか誤診されているという現状がある(WHO調査)。また、臨床検査が未確立であることが、予防や早期診断を困難にしている側面がある。

### 2. 精神疾患のための臨床検査の意義

脳画像検査法の進歩などにより精神疾患における脳の微妙な変化が捉えられるようになり、脳科学の対象が「理性脳→感情脳→社会脳→自我脳」と精神疾患に近づいてきたことなどから、今後は精神疾患についての臨床検査の実現が期待されて

いる。NIRSのような検査で「こころの病を目に見えるようにする」ことは、問診に基づく診断や治療の客観性や確実性や定量性を高めるための補助検査として医療者にとって役立つばかりでなく、そのデータを当事者や家族にも見てもらうことで、当事者中心の精神科医療を進めるうえでも有用と考えられる。

なお、本稿で述べた先進医療についての研修の機会として、国立精神・神経医療研究センター病院が、検査技術についての「光トポグラフィー講習会」と、データ判読についての「光トポグラフィー判読セミナー」を開催している。また、NIRSによる脳機能測定の情報交換の場として日本光脳機能イメージング研究会があり、毎年200名以上の参加者がある(<http://jofbis.umin.jp>)。

### 謝辞

原稿に貴重なコメントをいただきました群馬大学医学部附属病院検査部の臨床検査技師の皆さんに深謝いたします。

### 参考図書

#### 【NIRS全般について】

酒谷薫：NIRSの基礎と臨床。新興医学出版，2012

#### 【精神疾患におけるNIRSについて】

福田正人：精神疾患とNIRS—光トポグラフィー検査による脳機能イメージング。中山書店，2009

#### 【先進医療としてのNIRSについて】

福田正人：NIRS波形の臨床判読—「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック。中山書店，2011

#### 【精神疾患の脳画像検査について】

福田正人：精神疾患と脳画像。中山書店，2007

