

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

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕神経認知機能を用いた精神病の早期診断

分担研究者 住吉太幹（国立精神・神経医療研究センター 上級専門職）

研究要旨

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位(MMN)を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)それぞれ 19 名を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。converters 群と FES 群、および non-converters 群と NC 群間には有意差は認めなかった。さらに、converters 群の RON 振幅は non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

A. 研究目的

脳波から抽出されるミスマッチ陰性電位(mismatch negativity, MMN)、P300 (P3a, P3b) など事象関連電位 (event-related potentials, ERRs)のうち、MMN は注意に依存しない(pre-attentive)成分とされる。特に、持続長 MMN(dMMN)の振幅は、統合失調症で減弱し、発病初期や前駆期においてすでに変化することが知られている。また、注意方向の再補正を反映する reorienting negativity (RON) は P3a に続いて出現する陰性成分で、刺激呈示から 400-600 ミリ秒後にピークを示す。

本研究では dMMN/P3a/RON について、

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)間で比較を行った。さらに、後に統合失調症に移行する ARMS 者と移行しない ARMS 者間で、ベースラインにおけるこれら ERRs 成分の比較を行った。

B. 研究方法

精神疾患の分類と診断の手引き (DSM)-IV-TR 版の統合失調症あるいは統合失調症様障害の診断基準を満たし、発

症から2年以内の患者19名(FES群; 男/女=9/10, 平均±標準偏差 年齢(歳) = 22.8±5.2) 発症から2年以上の患者19名(CS群; 9/10, 22.9±3.6) Yung (2003) の診断基準を満たす ARMS 者19名(9/10, 19.4±3.6) および NC19名(9/10, 19.4±2.5) を対象とした。本研究は富山大学医学部倫理委員会で承認され、すべての被験者より文書による同意を得て行われた。

前頭(Fz)誘導における dMMN/P3a/RON の測定は、Higuchi et al. (in press)に準じた。

C. 研究結果

1) dMMN 振幅は、HC>FES, CS; ARMS>CS の有意差を認め、RON 振幅は HC>FES, CS の有意差を認めた。P3a については有意な群間差は認めなかった(図1に波形を、図2に群間比較を示すプロットを示す)。

図1

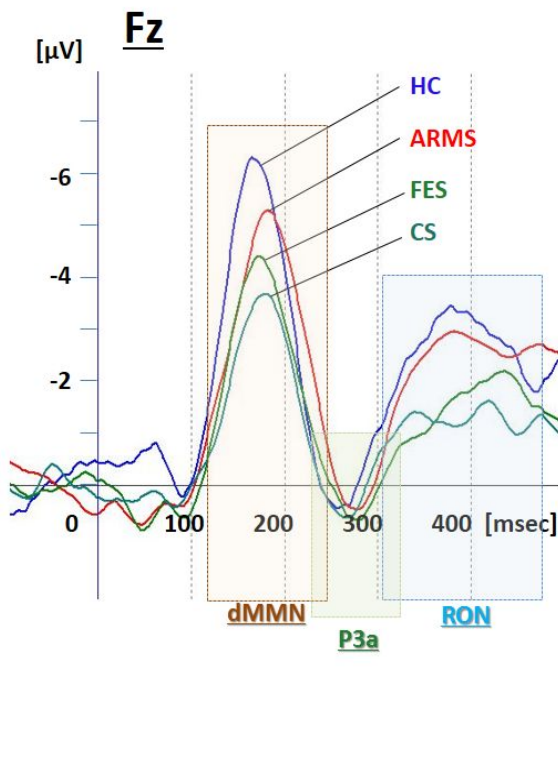
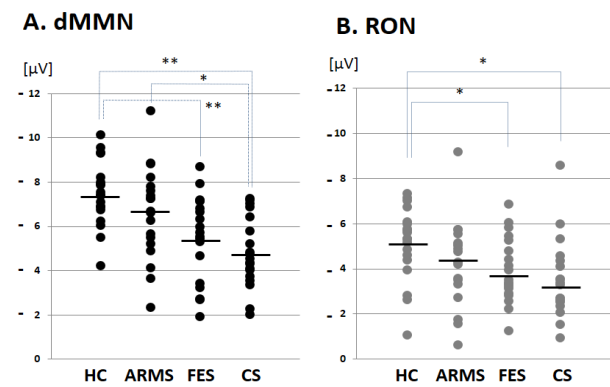


図2



2) ARMS 者において、後に統合失調症に移行した4名(converters, Conv)と移行しなかった15名(non-converters, Non-C)との間で、ベースラインにおける各 ERPs 成分の振幅を比較した。dMMN 振幅は、Non-C>Conv の有意差を認める一方、Conv 群と FES 群、および Non-C 群と NC 群間には有意差は認めなかった。RON 振幅については、Non-C>Conv の有意傾向を認めた。(図3に波形を、図4に群間比較を示すプロットを示す)。

図3

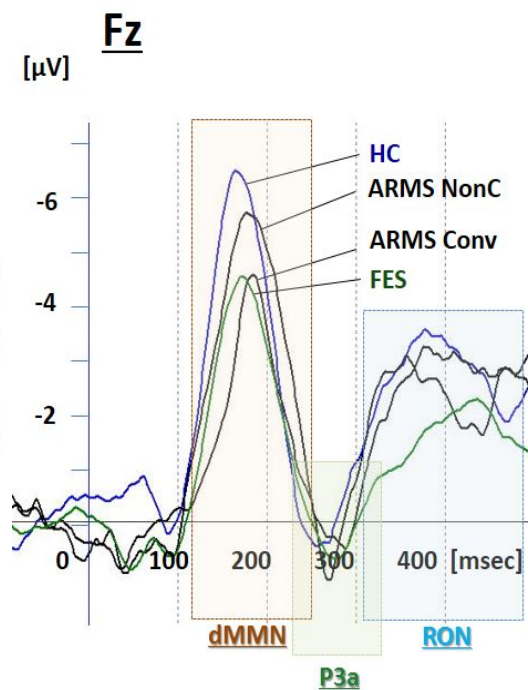
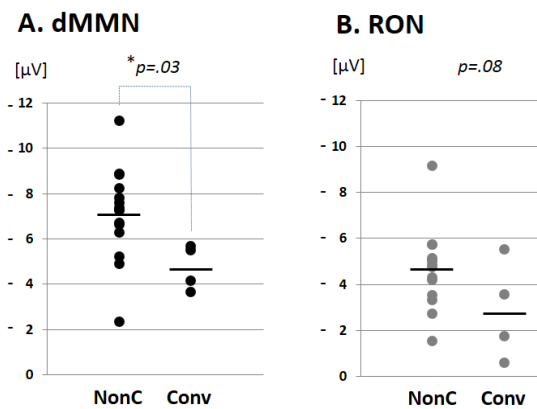


図 4



D. 考察

本研究における所見は、dMMN 振幅が ARMS 者の統合失調症への移行のバイオマーカーであることを示唆する先行研究の結果を支持する。さらに RON 振幅も統合失調症発症のマーカーとなる可能性が、今回初めて示された。

E. 結論

ERPs などの神経認知機能の評価は、統合失調症前駆期への早期介入に資すると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- [1] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin_{1A} receptor agonists on

cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013

- [3] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013
- [4] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- [5] Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013
- [6] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [7] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013
- [8] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [9] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140
- [10] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral*

Neuroscience 2013 Oct 21;7:148

- [11] Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014
- [12] Uehara T., Sumiyoshi T., Rujescu D., Genius J., Matsuoka T., Takasaki I., Itoh H., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801 reduces mRNA expression of mGlu3 receptors in the medial prefrontal cortex of adolescent rats. *Synapse* 68:202-208, 2014
- [13] Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T., Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O.: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- [14] Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [15] Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Effect of sleep on memory organization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- [16] Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)

【邦文雑誌】

- [17] 兼田康宏、住吉太幹、中込和幸・他：統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み. *精神医学* 55:167-175, 2013.
- [18] 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、

鈴木道雄：富山県における早期介入活動の実際と工夫. *日本精神神経学雑誌*. 115:180-86, 2013.

- [19] 住吉太幹：統合失調症における認知機能障害. *臨床精神医学*. 42:1461-67, 2013
- [20] 住吉太幹：双極性障害における神経認知機能の障害. *精神科*. 24:399-402, 2014

【書籍】

- [21] Uehara T, Sumiyoshi T.: Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: *Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders*. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148
- [22] 住吉太幹：診断分類と統合失調症の異種性. 福田正人 他 編、「統合失調症」, 医学書院、東京、p. 94-102, 2013
- [23] 住吉太幹、油井邦雄：多価不飽和脂肪酸とアンメット・ニーズ克服の可能性. 小澤寛樹 編、「精神と栄養～メンタルヘルスの新たな視点～」, 医薬ジャーナル、大阪、p. 94-102, 2013

2. 学会発表

- [1] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of outcome in early psychosis. In Symposium “Early identification of markers of variations in trajectories of outcome in psychotic disorders” (Chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition

- in schizophrenia. In Symposium “Do atypical antipsychotic drugs enhance cognition in schizophrenia? – Preclinical and clinical evidence” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [3] Higuchi Y., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. In Symposium “EEG and ERP in psychiatry – novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis”; 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [4] Nakagome K., Noda T., Sumiyoshi T.: Near-infrared spectroscopy reflects neurocognitive impairment of affective disorder. In Symposium “Neurocognitive impairment and visualizing techniques in major psychoses: An overview” (Co-Chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [5] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia. 14th International Congress on Schizophrenia Research, 2013.4.21-25(22), Orland, USA
- [6] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Patterson T.L., Harvey P.D., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version. 14th International Congress on Schizophrenia Research, the University of Miami – International Congress Cognition Satellite, 2013.4.20-21(20), Orland, USA
- [7] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [8] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Seo T., Suzuki M., Higuchi Y.: LORETA current source density for duration mismatch negativity in first episode schizophrenia and at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [9] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Nishiyama S., Mizukami Y., Patterson T., Harvey P., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version: Standardization and cross-national issues. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto
- [10] Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし