

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)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。さらに、converters 群の RON 振幅 non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。次に dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、FES と NC 間で比較した。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、NC > FES 患者の有意差を認めた。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。また、low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法

を用いた dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を行い、FES と NC 間で比較を行った。

## 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。また、LORETA 法を用いた発生源電流密度の脳画像化は、既報(Pascual-Marqui et al. 1999)に準じて行った。

## 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

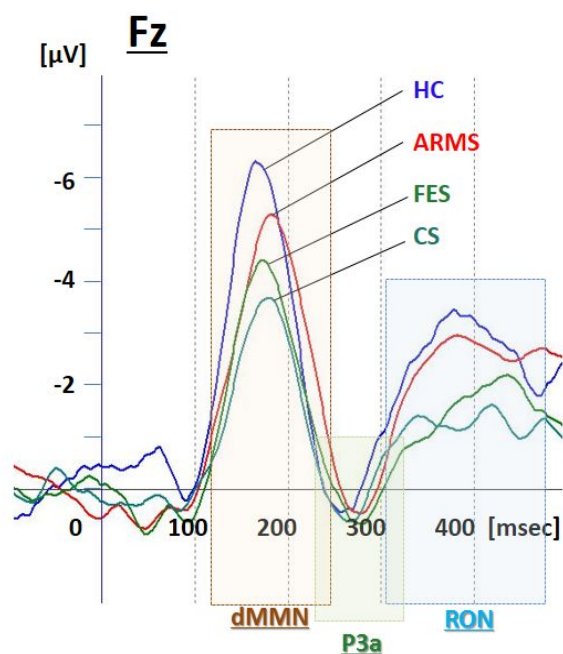
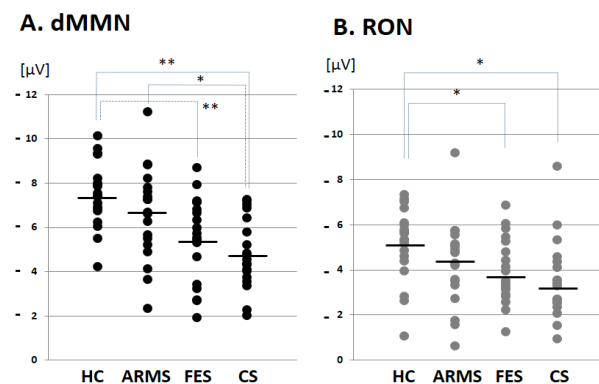


図 2



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

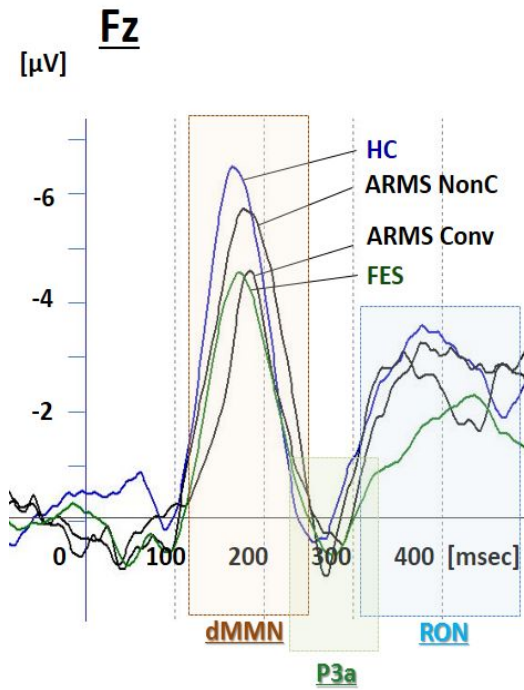
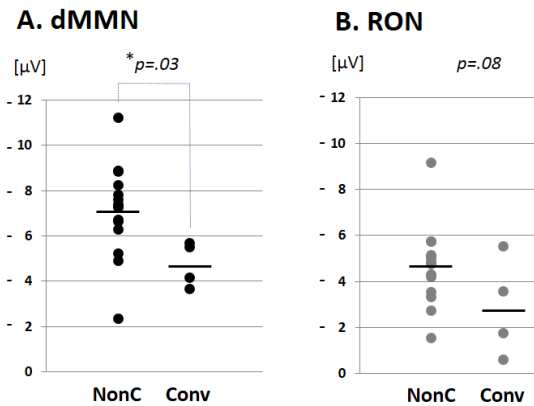
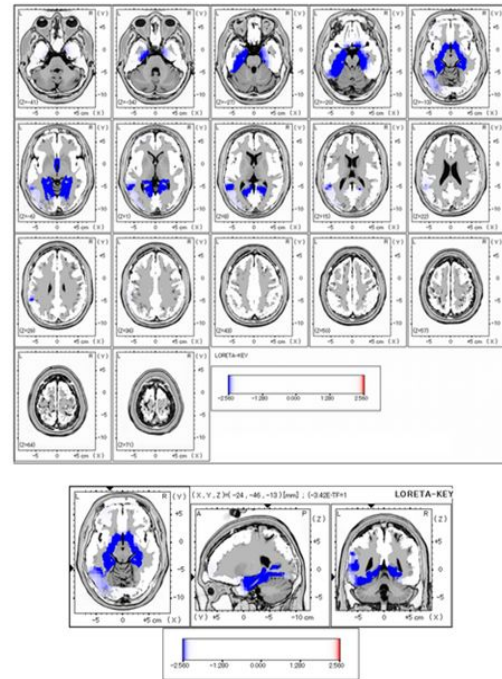


図 4



3) dMMN 電流密度は、側頭葉内側部（海馬傍回、海馬など）や前頭葉（前部帯状回など）において、ES 群 < 健常群の有意差を示した(図 5)。

図 5



#### 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。

また、統合失調症の初期における dMMN 電流密度の三次元分布の変化が、本研究により初めて示された。特に、同疾患の病態生理と関連する側頭・前頭部の脳部位において、dMMN 電流密度の低下を認めた。

#### 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た。

#### F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【雑誌】

- 1) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- 2) Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- 3) Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- 4) Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T., Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- 5) Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT<sub>1A</sub> agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- 6) Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* 46:622-9, 2012
- 7) Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 26:1283-1284, 2012
- 8) 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
- 9) Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin<sub>1A</sub> receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- 10) 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
- 11) Uehara T, Sumiyoshi T., Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.: T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed to MK-801 at the neonatal period. *ISNR Psychiatry* 2012:947149, 2012
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- 15) 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
- 16) Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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)
- 21) 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
- 22) Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 【書籍】**
1. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III*, Springer, New York, 2011, pp.135-148
2. Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 291-319
3. Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Schizophrenia in the 21<sup>st</sup> Century*. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
4. Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
5. Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T., Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
6. 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
- 13 . Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). *Encyclopedia of Psychopharmacology*, Second Edition. Springer, (in press)
2. 学会発表 (シンポジウム)
1. Sumiyoshi T, Uehara T: Brain energy metabolism and cognitive enhancement in psychosis. In Symposium “Modeling psychosis: Focus on cognitive endophenotypes” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2011), 2011, 6, 1 (May 29- June 2), Prague (Invited lecture).
  2. Sumiyoshi T, Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., Suzuki M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium “Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods” (*Organized and chaired by Mucci A.; co-chaired by Sumiyoshi T.*) 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires
  3. 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.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  4. 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.); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  5. 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”; 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  6. 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.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  7. Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).
  8. 住吉太幹、住吉チカ、西山志満子、佐藤 拓、宮澤志保、水上祐子、鈴木道雄、中込和幸、曾良一郎、兼田康宏、Subotnik K.L.、Nuechterlein K.H. : MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価 : 社会的転帰と co-primary measures を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌市、2011.7.18
  9. 住吉太幹、兼田康宏、曾良一郎 : 臨床研究で認知機能検査を取り扱うコツ. シンポジウム「若手教育シンポ : 臨床

- 医学研究を遂行するコツ」. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011.10.27
10. 住吉太幹：認知機能とゲノム. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京大学、2011.10.27
11. 兼田康宏、住吉太幹：認知機能は統合失調症の発症を予測できるか. シンポジウム「統合失調症の早期診断と関連病態」. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋市、2012.3.17
12. 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、古市厚志、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について. シンポジウム「早期介入の実際と工夫」. 第 108 回日本精神神経学会、札幌市、2012.5.28
13. 住吉太幹：認知機能・社会機能による精神疾患診断は可能か？ シンポジウム「バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
14. 上原 隆、住吉太幹、服部浩史、松岡理、伊藤博子、岩上 登、鈴木道雄、倉知正佳：GABA ニューロンをターゲットとした薬物療法の開発. シンポジウム「統合失調症における GABA 機能障害」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
15. 住吉太幹：ARMS の概念と薬物療法を取り巻く問題. ワークショップ「ARMS の薬物療法の是非」. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮、2012.10.18
16. 樋口悠子、住吉太幹、宮西知広、川崎康弘、鈴木道雄：統合失調症および前駆期における事象関連電位. シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」. 第 16 回日本精神保健・予防学会、東京、2012.12.16
17. 住吉太幹：統合失調症における記憶の組織化の異常. 「認知・社会機能セッション」. 第 3 回脳表現型の分子メカニズム研究会、名古屋、2012.12.22
18. 住吉太幹、中込和幸：社会機能の評価臨床研究・開発への応用 . シンポジウム「統合失調症の臨床研究における評価スケールについて」. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会、宜野湾市、2013.10.24
3. その他
- 【書籍編集】
- 1) Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- 2) Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012
- 3) Boutros N., Sumiyoshi T. et al (Eds). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences. Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし