

201446021A

厚生労働科学研究委託費  
障害者対策総合研究事業  
(精神障害分野)

統合失調症の認知および社会機能障害の  
神経生物学的マーカー開発についての研究  
(課題番号：H26 - 精神 - 一般 - 011)

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 住吉太幹

平成 27 年 (2015) 年 3 月



本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野））による委託業務として、独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター総長樋口輝彦が実施した平成26年度「統合失調症の認知および社会機能障害の神経生物学的マーカー開発についての研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費  
障害者対策総合研究事業  
(精神障害分野)

統合失調症の認知および社会機能障害の  
神経生物学的マーカー開発についての研究

(課題番号：H26 - 精神 - 一般 - 011)

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 住吉太幹

平成 27 年 (2015) 年 3 月

## 目次

I. 委託業務成果報告（総括）	
業務主任者 住吉太幹	1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 社会機能評価法開発	9
—統合失調症の認知機能および社会機能評価尺度の妥当性の検討—	
住吉 太幹	
2. 認知・社会機能と関連する遺伝子探索に関わる研究開発	13
功刀 浩	
3. 脳機能および脳構造上の特徴に関わる研究開発	16
—統合失調症におけるマルチプル脳画像解析による認知・社会機能	
バイオマーカーの検索—	
竹田 和良	
4. 脳内および血中物質に関わる研究開発	19
—統合失調症の脳内 N-acetylaspartate 濃度研究—	
吉村 玲児	
5. NIRS の認知機能・社会機能のマーカーへの応用に関わる研究開発	25
—統合失調症の認知および社会機能障害の神経生物学的マーカー開発につい	
ての研究—	
野田 隆政	
6. 認知機能および社会機能のマーカーの応用に関わる研究開発	36
—認知機能および社会機能の障害の電気生理学的指標に関わる研究開発—	
樋口 悠子	
III. 学会等発表実績 一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	45

# I . 委託業務成果報告(総括)

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）

委託業務成果報告（総括）

統合失調症の認知および社会機能障害の神経生物学的マーカー開発についての研究

業務主任者 住吉太幹 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部・部長

研究要旨

日常生活技能や社会への適応は、就労など統合失調症患者の予後・転帰の重要な指標である。その向上には、社会機能的能力およびそれを左右する認知機能が大きな役割を果たす。本研究では、いくつかのモダリティの脳機能画像や生化学的解析を用い、統合失調症の認知・社会機能を反映する神経生物学的マーカーの探索を試みた。結果として、認知機能の測定により患者の就労状況の予測が可能であることが示唆された。また、脳脊髄液中のタンパク、脳内や血液中の生化学指標、脳血流や電気生理学的指標と、認知機能障害や陰性症状などとの間に関連が認められた。以上より、いくつかの生体分子や脳機能変化が、統合失調症の社会機能や認知機能の障害のバイオマーカーの候補として示唆された。

担当責任者

功刀 浩

（国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所疾病研究第三部・部長）

竹田和良

（国立精神・神経医療研究センター病院  
第二精神診療部・医員）

吉村玲児

（産業医科大学 精神医学・准教授）

野田隆政

（国立精神・神経医療研究センター病院  
第一精神診療部・医長）

樋口悠子

（富山大学附属病院 神経精神科・講師）

A. 研究目的

統合失調症患者では、記憶、実行（遂行）機能、語流暢性、注意などを反映する神経心理学的検査の成績が、健常者と比べ 1-2

標準偏差程度低下する。この認知機能障害は、神経心理学的検査によって行われ、主要な認知機能領域を包括する国際標準レベルの検査バッテリーを業務主任者らは開発してきた。

就労、日常生活技能や社会への適応は、このような認知機能検査によりある程度予測される。一方、これらの社会機能をより精緻かつ客観的に反映できる神経生物学的マーカーの開発が望まれる。これまで、統合失調症における認知機能障害の生物学的指標の探索は国内外で散見されるが、社会機能的能力との関連をみた研究は少ない。

本研究は、複数のモダリティの脳機能画像や生化学的解析の結果を用い、統合失調症患者の認知機能および社会機能を反映する神経生物学的マーカーの開発を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 認知・社会機能による就労状況の予測 (住吉太幹、住吉チカ)

統合失調症患者および健常者を対象とした。被検者に MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー(MCCB)、日常生活技能簡易評価尺度(UPSA-B)MCCB を施行した。社会機能の評価尺度としては Social Functioning Scale/Social Adjustment

Scale-MATRICES-PASS 版(SFS/SAS)を用い、社会機能ならびに直近3ヵ月間の就労時間などの算出・評価を行った。

健常者の MCCB、SFS/SAS から得られたデータについて主成分分析を行い、固有値が1以上の因子を独立変数として抽出した。UPSA-B については、同尺度を構成する2領域である「金銭管理」「コミュニケーション」を独立変数とした。患者の就労状況については、就労時間の中央値に基づき”80時間以上”あるいは”それ以下”を従属要因とし、前記の因子得点を独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。

### 2. 脳脊髄液(CSF)を用いたバイオマーカーの探索

(功刀 浩、服部功太郎)

統合失調症患者の脳脊髄液に対しアプタマーを用いた網羅的タンパク質解析(1129分子: 米 Somalogic 社)を行ったデータについて、認知機能障害との相関がある分子を探索した。認知機能障害の評価には、MCCB の成績と相関することが確認されている統合失調症認知機能簡易評価尺度

(BACS; 住吉らが日本語版を開発)を用いた。

### 3. MRI を用いたマーカーの探索と認知リハビリテーション

(竹田和良)

#### 【認知リハビリテーション(NEAR)の施行】

週に2回 約45分間/回のコンピュータセッションと週に1回 約45分の言語セッションからなる認知リハビリテーション(Medalia et al. 2002)を3か月(12週)間実施した。前後に BACS, UPSA-B, SFS/SAS, および脳画像データを取得した。

#### 【MRI 撮像】

安静時脳活動(resting-state fMRI)に加えて、構造画像を用いた DTI 解析を実施した。各撮像は、当センター脳病態統合イメージングセンター(IBIC)の3TMRI(Siemens)を用いて実施した。

### 4. Magnetic resonance spectroscopy (MRS)および血中マーカー

(吉村玲児、堀 輝、中村 純、掛田伸吾、興梠典征)

統合失調症初回エピソード患者に対して、MRS-3T による N-acetylaspartate(NAA)の測定と血清中 BDNF 濃度の測定を行った。年齢と性別をマッチングした健常者にも同様の測定を行った。前頭葉、左基底核、頭頂後頭葉に関心領域(ROI)を設定した。血中 BDNF は sandwich ELISA 法にて測定した。

### 5. 光トポグラフィー(NIRS)測定

(野田隆政)

外来もしくは入院中の精神疾患患者、および健常者を対象とした。

52chNIRS 計測装置(ETG-4000、日立メディコ社製)を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)、脱酸素化 Hb(deoxy-Hb)、Hb 総計(total-Hb)の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題(verbal fluency task: VFT)を用いた。VFT



は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間とした。

社会機能評価には機能の全体的評定尺度 (GAF) を、認知機能評価には BACS を用いた。

## 6. 事象関連電位を用いた検討

(樋口悠子)

アット・リスク精神状態 (ARMS) の診断基準 (Yung et al., 2005) を満たす者、統合失調症患者、および健常者を対象とした。P300 およびミスマッチ陰性電位 (MMN) などの事象関連電位 (ERPs) をデジタル脳波計を用いて計測した。これらの ERP のベースライン時点での特徴と、フォローアップ時でどのように変化するかを調べた。認知機能、社会機能の評価には BACS、および Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者に対し説明を行い、文書による同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. 認知・社会機能による就労状況の予測.

主成分分析より MCCB からは”遂行機能”および”学習/感情統制”の 2 つの因子が得られ、SFS からは”社交性”および”自立/職業機能”の 2 つの因子が得られた。これら 4 因子および UPSA-B の 2 因子を独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を、統合失調症患者から得られたデータに対し行った。その結果、記憶/感情統制ならびに自立/職業機能が有意な予測因子として、就労状況(就労時間 $\geq$ 80 時間/3 ヶ月)を 77.8%の精度で予測することが示された。

### 2. 脳脊髄液 (CSF) を用いたバイオマーカーの探索.

BACS の各項目と強く相関 (Pearson  $r > 0.6$ ) する分子を合計 28 分子見出した。その中にはインターロイキンなど炎症性サイトカインの 1 種や apolipoprotein E (ApoE) のように認知症に関わる分子、シナプス機能にかかわる接着分子、軸索伸長に関わる分子、神経伝達物質など、認知機能障害の病態への関与が示唆される分子が含まれていた。さらに既存薬が作用する分子も 2 個含まれていた。第一は、ペプチドホルモンの一種で、特に言語記憶と正の相関がみられた ( $r=0.67$ )。第二はマトリックスメタロプロテアーゼの一種であり、遂行機能と負の相関がみられた ( $r=0.71$ )。

### 3. MRI を用いたマーカーの探索と認知リハビリテーション.

BACS の各下位項目においてリハビリ前後に改善傾向を示し、composite score において有意な機能改善が認められた。これと相関する脳機能・脳構造上の変化について、データ数を加えて検証を進めている。

### 4. MRS および血中マーカー

NAA 濃度は左基底核において、統合失調症初回エピソード群と健常者群で差が認められた。一方、血清中 BDNF 濃度は統合失調症初回エピソード群と健常者群とで差はなかった。前頭葉の NAA 濃度と血清 BDNF 濃度に正の相関が認められた。さらに陰性症状と血清 BDNF には負の相関が認められた。

### 5. 光トポグラフィー (NIRS) 測定.

統合失調症患者の前頭極や背外側前頭前野に対応する部位において、GAF 得点



が高いほど VFT 施行中の酸化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度の増加が大きかった。

認知機能に関しては、BACS の要約得点、語流暢性、注意機能は、それぞれ背外側前頭前野、前頭極、眼窩前頭前野における oxy-Hb 濃度変化の大きさと相関を示した。

#### 6. 事象関連電位を用いた検討

ARMS 群において、持続長 MMN (duration MMN;dMMN)の振幅は、健常者より小さく、統合失調症患者より大きかった。ARMS を、後に統合失調症を発症した者 (converter; Conv.)、発症しなかった者 (non-converter; Non-C.) に分けて検討した結果、Conv.における振幅はベースラインで有意に小さかった。

MMN に引き続いて現れる成分として、P3a、RON (reorienting negativity) があり MMN と同様、注意機能を反映するといわれている。特に RON 振幅において病期間の有意差が認められ、Conv.-Non-C.間では有意傾向がみられた。

ARMS については縦断データの検討を行った。ベースラインとフォロー時とを比較すると、P3a のフォロー時における振幅の増大が見られた。特に P3a 振幅の増大は SCoRS スコア (日常生活技能を反映) の変化 (改善) と正の相関を示した。

#### D. 考察

##### 1. 認知・社会機能による就労状況の予測.

今回の結果は、新しい情報の獲得や感情の制御が就労の持続に重要であることを示唆する。就労能力のある患者ほど、自らの社会機能をより正確に把握できると推測された。

##### 2. 脳脊髄液(CSF)を用いたバイオマーカーの探索.

統合失調症の認知機能障害と強く相関する見いだされた 28 分子については、認知機能

障害の治療に使用できる可能性が示唆される。

##### 3. MRI を用いたマーカーの探索と認知リハビリテーション.

認知リハビリテーション前後で認知機能の改善がいくつかみれたことより、安静時脳活動及び白質繊維の健全性パラメータの変化との関連を検証し、治療や予後の予測に関わる指標を抽出できる可能性が示唆された。

##### 4. MRS および血中マーカー

統合失調症患者において NAA 濃度が低下していた基底核は、視床や前頭前野との神経回路を有する。その変化が統合失調症の進行や認知機能障害につながる可能性が示唆される。また、前頭葉の NAA 濃度と血清 BDNF 濃度との相関は、前頭葉の神経活動の変化が血清 BDNF より予測可能であることを示唆する。また、血清 BDNF 濃度が陰性症状と負の相関を示したことから、社会機能障害の重症度も反映すると推定され、より詳細な検討が待たれる。

##### 5. 光トポグラフィー(NIRS)測定.

統合失調症の認知機能と NIRS との関連について、2-back 課題施行中の oxy-Hb 濃度と BACS 遂行成績との関連や、前頭前野における oxy-Hb 濃度変化が患者の主観的幸福感と正の相関を示すことが報告されている。今回の結果と併せ、NIRS は精神疾患における社会機能や認知機能の障害のバイオマーカーとしても期待できよう。

##### 6. 事象関連電位を用いた検討

精神病発症リスク状態の患者で、後に統合失調症を発症した者におけるベースライ

ンでの dMMN および RON の振幅の低下は、これらの電位活動が統合失調症のバイオマーカーとなりうる可能性を示すと考えられる。

#### E. 結論

CSF から採取される分子、脳内 NAA 濃度や血清 BDNF、NIRS における oxy-Hb 濃度、脳波から得られる dMMN などは、統合失調症の認知・社会機能障害を予測するバイオマーカーとなりうると思われる。今後、認知機能や社会機能の亜領域への特異性などの検討が望まれよう。

同時にこれらの所見は統合失調症の、より精緻な診断や発症予測、認知・社会機能障害などをターゲットとした治療法の開発など、さらなる臨床応用にもつながる可能性がある。この点については、縦断的検討などが待たれる。

結論として、いくつかの生体分子や脳機能変化が、統合失調症の社会機能や認知機能の障害のバイオマーカーの候補として示唆された。

#### F. 健康危険情報                   なし

#### G. 研究発表（欧文論文に限定）

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

Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34:396-7, 2014

Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Does sleep improve memory

organization? *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014;8:65.

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* 2014;8:172

Matsumoto J., Uehara T., Urakawa S., Takamura Y., Sumiyoshi T., Suzuki M., Ono T., Nishijo H.: 3D video analysis of the novel object recognition test in rats. *Behavioural Brain Research* 272:16-24, 2014

Ninomiya Y., Miyamoto S, Tenjin T, Ogino S, Miyake N, Kaneda Y, Sumiyoshi T., Yamaguchi N.: Long-term efficacy and safety of blonanserin in patients with first-episode schizophrenia; A 1-year open-label trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 68:841-49, 2014

Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T.: Tansospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist, ameliorates aberrant lactate production in the prefrontal cortex of rats exposed to blockade of N-methyl-D-aspartate receptors; Towards the therapeutics of cognitive impairment of schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014 8:291.

Sumiyoshi C., Takaki M., A., Okahisa Y., Patterson T. L., Harvey P.D, Sumiyoshi T.: Utility of the UCSD performance-based Skills Assessment-brief Japanese version: discriminative ability and relation to neurocognition. *Schizophrenia Research Cognition* 1:137-143, 2014

Sumiyoshi T., Kunugi H., Nakagome K.: Serotonin and dopamine receptor in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience* ;8:395.

Stuchlik A., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: convergence of preclinical and

clinical evidence. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014 8:444:

Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). *Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition*. Springer, (in press)

Sumiyoshi T.: Verbal memory. In Kantak KM I and Wettstein JG (Eds). *Handbook of Experimental Pharmacology – Cognitive Enhancement*. Springer, (in press)

Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Nagashima A, Kunugi H. The common functional FKBP5 variant rs1360780 is associated with altered cognitive function in aged individuals. *Sci Rep*. 2014;4:6696.

Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ishida I, Nagashima A, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Kunugi H. Relationship between lifetime suicide attempts and schizotypal traits in patients with schizophrenia. *PLoS One*. 2014;9(9):e107739.

Hori H, Fujii T, Yamamoto N, Teraishi T, Ota M, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Hattori K, Okazaki M, Arima K, Kunugi H. Temperament and character in remitted and symptomatic patients with schizophrenia: modulation by the COMT Val158Met genotype. *J Psychiatr Res*. 2014 56:82-9.

Saito T, Kondo K, Iwayama Y, Shimasaki A, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Esaki K, Ujike H, Inada T, Kunugi H. Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N. Replication and cross-phenotype study based

upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B(5):421-7.

Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Katsuki A, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, Atake K, Iwata N, Nakamura J: Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor at 4 Weeks and Response to Treatment with SSRIs. *Psychiatry Investigation* 11:84-88, 2014

Hori H, Yamada K, Kamada D, Shibata Y, Katsuki A, Yoshimura R, Nakamura J: Effect of blonanserin on cognitive and social function in acute phase Japanese schizophrenia compared with risperidone. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 26:527-533, 2014

Sukegawa T, Inagaki A, Yamanouchi Y, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N: Study protocol: safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. *BMC Psychiatry* 14: 103, 2014

Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J: Duloxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, increased plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol but not homovanillic acid in patients with major depressive disorder. *Clinical Psychopharmacology and*

Neuroscience 12: 37-40, 2014

Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Nakamura J:

Comparison of lithium, aripiprazole, and olanzapine as augmentation to paroxetine for inpatients with major depressive disorder.

Therapeutic Advances in Psychopharmacology 4: 123-129, 2014

Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Atake K, Nakamura J:

No Changes in Plasma Level of 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol after Switching Paroxetine to Milnacipran in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary Study

Journal of Depression and Anxiety, *in press*, 2014

Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Atake K, Katsuki A, Nakano-Umene W, Ikenouchi-Sugita A, Iwata N, Nakamura J:

Serum proBDNF/BDNF and response to fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder patients.

Annals of General Psychiatry 9: 13-19, 2014

Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N, and SCAP study co-operation group:

Clinical study evaluating individually safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with schizophrenia: Validation of the safety

correction for antipsychotic polypharmacy and high-dose method.

International Journal of Neuropsychopharmacology, *in press*,

Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki M, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility for schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology, *in press*,

Nishimura J, Kakeda S, Abe O, Yoshimura R, Watanabe K, Goto N, Hori H, Sato T, Takao H, Kabasawa H, Nakamura J, Korogi Y: Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia- a longitudinal VBM study

Neuropsychiatric Disease and Treatment, *in press*,

Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, Nakamura J:

Fluvoxamine improves some depressive symptoms by indirectly influencing noradrenergic neurons.

Psychiatry Research, *in press*

Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Noda T, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and



meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 75: e906-915, 2014

Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Shimoji K, Higuchi T, Kunugi H: Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord* 165: 59-63, 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 桂卓成, 木口雅史, 佐藤大樹, 敦森洋和, 舟根司, 川崎真護, 野田隆政, 中込和幸. 精神疾患分類法、判別法及び判別基準作成及び学習システム. 特願 2015-002557, 2015年1月8日
2. 脳脊髄液を用いた分子マーカー (出願考慮中)

## Ⅱ. 委託業務成果報告

(業務項目)

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

社会機能評価法開発

—統合失調症の認知機能および社会機能評価尺度の妥当性の検討—

担当責任者 住吉太幹 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部・部長  
研究協力者 住吉チカ 福島大学 人間発達文化学類・教授

研究要旨

統合失調症患者における機能的転帰として認知機能、日常生活技能、社会機能などが注目される。特に就労状況は重要な予後・転帰の指標である。今回、MATRICS Cognitive Consensus Battery (MCCB; 認知機能)、UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B; 日常生活技能)、Social Functioning Scale (SFS; MATRICS-PASS版; 社会機能) を用いて、統合失調症患者における就労状況の予測を試みた。結果として、記憶/感情統制 (MCCBで測定) ならびに自立/職業機能 (SFSで測定) が、就労状況 (就労時間 $\geq$ 80時間/3ヵ月) を予測することが、多重ロジスティック回帰分析から明らかになった。以上より、特定の認知機能および社会機能領域が、統合失調症患者の就労状況の回復に重要であることが示唆された。

A. 研究目的

就労・復学など社会復帰は、統合失調症患者に対する治療のゴールといえる。その促進には他人との関係、日常生活技能などの社会機能の向上が必要であろう。さらに、それらの機能的転帰を下支えする認知機能障害への介入も重要であると言われる。

認知機能とは、種々の記憶、実行機能、注意、語流暢性などを測定する神経心理検査で評価され、統合失調症患者ではその成績が 1-2 標準偏差ほど低下している。認知機能障害を測定する国際標準レベルの検査法としては、MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (MCCB) が代表的であり、我々はその日本語版の開発を過去に行った<sup>1)</sup>。

さらに、MCCB 得点と高い相関を示す統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS)<sup>1)</sup>、日常生活技能簡易評価尺度 (UPSA-B) 日本語版の開発も行い、本邦における臨床研究・開発<sup>2)</sup> などに取り入れられつつある。一方、社会機能の評価尺度としては、Social Functioning Scale/Social Adjustment Scale-MATRICS-PASS 版 (SFS/SAS) などが代表的で、我々はその日本語版<sup>3)</sup> の作成も行った。

今回、統合失調症患者の就労状況が、上記のような機能的転帰の尺度により予測可能か検討を行った。

B. 研究方法

DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たす患者 45 名(男/女=23/22; 平均年齢 37.0 歳)、および健常者 111 名(78/33; 31.0 歳)を対象とした。MCCB, UPSA-B は既報に準じて施行した。SFS/SAS はマニュアルに沿って評点を行い、社会機能ならびに直近 3 ヶ月間の就労時間などの算出・評価を行った。

健常者の MCCB, SFS/SAS から得られたデータについて主成分分析を行い、固有値が 1 以上の因子を独立変数として抽出した。UPSA-B については、同尺度を構成する 2 領域である「金銭管理」「コミュニケーション」を独立変数とした。また、患者の就労状況について、就労時間の中央値(80.3 時間/3 ヶ月)に基づき” 80 時間以上”あるいは” それ以下”を従属要因とし(図 1)、前記の因子得点を独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。

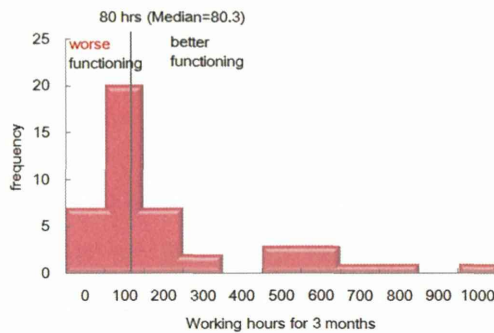


図 1 Total working hours in recent 3 months in patients with schizophrenia

(倫理面への配慮)

本研究における臨床評価の実施は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者に対し説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

1) 主成分分析の結果を表 1 に示す。

表 1

MCCB domains	Normal controls (N=111)			
	Executive function		Learning/ Emotional management	
	F1	F2	SFS domains	
Speed of Processing	0.78	-0.08	Recreation	F1
Working memory	0.70	0.21	Prosocial	Socializing
Attention/vigilance	0.64	-0.32	Interpersonal Communication	Vocational functioning
Reasoning and problem solving	0.55	-0.58	Withdrawal/Social Engagement	Independence/ Vocational functioning
Verbal learning	0.37	0.64	Independence-Competence	
Visual Learning	0.47	0.49	Independence-Performance	
Social cognition	-0.15	0.39	Occupation/Employment	
eigenvalue	2.20	1.28		
R <sup>2</sup>	49.88		eigenvalue	2.17
			R <sup>2</sup>	53.69
			eigenvalue	1.59
			R <sup>2</sup>	



MCCB からは”遂行機能”および”学習/感情統制”の2つの因子が得られ、SFS からは”社交性”および”自立/職業機能”の2つの因子が得られた(表1)。

2) 上記の4因子およびUPSA-Bの2因子を独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を、統合失調症患者から得られたデータに対し行った。その結果、記憶/感情統制( $B=0.30, p=0.04$ )ならびに自立/職業機能( $B=0.47, p=0.03$ )が有意な予測因子として残り( $\chi^2=11.85, p<0.01$ )、就労状況(就労時間 $\geq 80$ 時間/3ヵ月)を77.8%の精度で予測することが示された

#### D. 考察

本研究の結果は、いくつかの認知機能領域や社会機能が就労状況に影響を与えるという海外の報告<sup>4,5)</sup>を支持する。特に今回の結果は、新しい情報の獲得や感情の制御が就労の持続に重要であることを示唆する。SFSの成績が就労状況を予測したことから、就労能力のある患者ほど、自らの社会機能をより正確に把握できると推測される。今後、就労状況の指標として就労時間を用いるなど、より精緻な検討が期待される。

#### E. 結論

特定の認知機能および社会機能領域が、統合失調症患者の就労状況を予測しうることが確認された。

#### (参考文献)

- 1) 住吉太幹・他：認知機能評価システムの構築；MATRICS-CCB-J, BACS-Jおよび社会機能測定法について。精神科治療学 26:1525-31, 2011
- 2) 住吉太幹・他：UCSD 日常生活技能簡易

評価尺度 (UPSA-B)-日本語版; 実施および採点マニュアル, 2011.

3) 住吉チカ、住吉太幹：社会機能評価尺度・日本語版 (MATRICS-PASS 用, 2011.

4) Harvey PD et al.: Validating the measurement of real-world functional outcomes; phase I results of the VARELO Study. Am J Psychiatry 168:1195-1201, 2011

5) Leifker FR et al.: Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and Rand Panel. Schizophr Bull 37:224-343, 2011

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34:396-7, 2014

Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Does sleep improve memory organization? *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014;8:65.

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* 2014;8:172

Matsumoto J., Uehara T., Urakawa S., Takamura Y., Sumiyoshi T., Suzuki M., Ono T., Nishijo H.: 3D video analysis of

the novel object recognition test in rats. *Behavioural Brain Research* 272:16-24, 2014

Ninomiya Y., Miyamoto S, Tenjin T, Ogino S, Miyake N, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N.: Long-term efficacy and safety of blonanserin in patients with first-episode schizophrenia; A 1-year open-label trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 68:841-49, 2014

Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T: Tansospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist, ameliorates aberrant lactate production in the prefrontal cortex of rats exposed to blockade of N-methyl-D-aspartate receptors; Towards the therapeutics of cognitive impairment of schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014 8:291.

Sumiyoshi C., Takaki M., A., Okahisa Y., Patterson T. L., Harvey P.D, Sumiyoshi T.: Utility of the UCSD performance-based Skills Assessment-brief Japanese version: discriminative ability and relation to neurocognition. *Schizophrenia Research Cognition* 1:137-143, 2014

Sumiyoshi T., Kunugi H., Nakagome K.: Serotonin and dopamine receptor in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience* 2014;8:395.

Stuchlik A., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: convergence of preclinical and clinical evidence. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014 8:444:

Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). *Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition*. Springer, (in press)

Sumiyoshi T.: Verbal memory. In Kantak KM I and Wettstein JG (Eds). *Handbook of Experimental Pharmacology – Cognitive Enhancement*. Springer, (in press)

住吉太幹: 統合失調症治療薬について. 技術情報協会 編、「医薬品・医療機器 承認取得のためのデータ・情報の取得とまとめ方」、技術情報協会、東京、p. 377-378, 2014

樋口悠子、住吉太幹: 認知機能の改善Ⅱ. 大森哲郎 編、「統合失調症ケーススタディー～症例が導く社会復帰・QOL向上への道」、メディカルビュー社、大阪、p. 153-155, 2014.

## 2. 学会発表

Sumiyoshi T.: Event-related potentials in early phase schizophrenia; a feasible marker to predict psychosis? In Symposium “Neurobiology of schizophrenia: Electrophysiological indices of symptom dimensions and vulnerability to the syndrome” 16<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2014.9.18. Madrid (Invited lecture).

Sumiyoshi T., Keynote Speech: Research and Development Direction of Anti-Anxiety Drugs and the 5-HT Receptor, 海峡兩岸医薬衛生交流協会, 2014,11, 1,中国湖南省 (Invited lecture)

上原 隆、住吉太幹、倉知正佳：新しい作用機序による統合失調症治療薬の探索. シンポジウム「精神神経疾患の新しい治療薬の展望」. 第36回日本生物学的精神医学会、奈良市、2014. 10. 1

中込和幸、住吉太幹：臨床試験における認知機能評価. 治験教育セミナー. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、2014. 11. 20

H. 知的財産権の出願・登録状況 無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

認知・社会機能と関連する遺伝子探索に関わる研究開発

担当責任者 功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第三部・部長  
研究協力者 服部功太郎 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第三部・室長

研究要旨

脳脊髄液(CSF)は血液に比較して脳由来の物質を多く含んでおり、他の臓器との接触が少なく影響を受けにくいため、脳疾患の分子病態をより良く反映していると考えられる。そこでCSFを収集して研究資源とするとともに、統合失調症の中核的な障害である認知機能障害について統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)を指標としたマーカー探索を行った。その結果、統合失調症の認知機能障害と強く相関する脳脊髄液中のタンパク(バイオマーカー候補)を28分子見出した。その中には既存薬の標的分子が含まれており、それによって統合失調症の認知機能の新しい治療法が開発できる可能性がある。

A. 研究目的

統合失調症の病態（特にその認知機能障害）を反映する生化学的マーカーとして確立したものはなく、診断・重症度評価・機能判定などに有用な分子マーカーを探索することを目的とする。脳脊髄液(CSF)は血液に比較して脳由来の物質を多く含んでおり、他の臓器との接触が少なく影響を受けにくいため、脳疾患の分子病態を、より良く反映していると考えられる。そこでCSFを収集して研究資源とするとともに、統合失調症の中核的な障害である認知機能障害についてのマーカー探索を行った。

B. 研究方法

統合失調症 30 例の脳脊髄液に対しアプ

タマーを用いた網羅的タンパク質解析

(1129 分子：米 Somalogic 社) を行ったデータについて、認知機能障害との相関がある分子を探索した。認知機能障害の評価には、統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けて行われた。被験者には文書を用いて研究について説明し、書面で同意を得た。腰椎穿刺については、安全性に十分配慮した。臨床データは連結可能匿名化した上で研究に用いた。

#### C. D. 研究結果と考察

BACS の各項目と強く相関 (Pearson  $r > 0.6$ ) する分子を合計 28 分子見出した。その中にはインターロイキンなど炎症性サイトカインの 1 種や apolipoprotein E (ApoE) のように認知症に関わる分子、シナプス機能にかかわる接着分子、軸索伸長に関わる分子、神経伝達物質など、認知機能障害の病態への関与が示唆される分子が含まれていた。さらに既存薬が作用する分子も 2 個含まれていた。第一は、ペプチドホルモンの一種で、特に言語記憶と正の相関がみられた ( $r=0.67$ )。本分子の投与は喘息や心不全の患者に対して有効性が報告されている。既に安定性のあるアナログも開発されており、また、血液脳関門を通過することも示されている。第二はマトリックスメタロプロテアーゼの一種であり、遂行機能と負の相関がみられた ( $r=0.71$ )。本分子の阻害薬は既に抗生剤として一般的に使用されており、血液脳関門を通過することも判明している。これらの分子については認知機能障害の治療に使用できる可能性も示唆された。

#### E. 結論

統合失調症の認知機能障害と強く相関する分子 (バイオマーカー候補) を 28 分子見出した。その中には既存薬の標的分子が含まれており、それによって統合失調症の認知機能の新しい治療法が開発できるなど、貴重な成果を得た。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	4 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 件

##### ●論文発表

- 1: Sumiyoshi T, Kunugi H, Nakagome K. Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. *Front Neurosci*. 2014 Dec 4;8:395.
- 2: Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Nagashima A, Kunugi H. The common functional FKBP5 variant rs1360780 is associated with altered cognitive function in aged individuals. *Sci Rep*. 2014 Oct 21;4:6696.
- 3: Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ishida I, Nagashima A, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Kunugi H. Relationship between lifetime suicide attempts and schizotypal traits in patients with schizophrenia. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107739.
- 4: Hori H, Fujii T, Yamamoto N, Teraishi T, Ota M, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Hattori K, Okazaki M, Arima K, Kunugi H. Temperament and character in remitted and symptomatic patients with schizophrenia: modulation by the COMT Val158Met genotype. *J Psychiatr Res*. 2014 Sep;56:82-9.
- 5: Saito T, Kondo K, Iwayama Y, Shimasaki A, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Esaki K, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N. Replication and cross-phenotype study based