

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19735

研究課題名(和文)統合失調症患者の社会機能障害についての多角的脳画像研究

研究課題名(英文)multifaceted neurophysiological study on patients with schizophrenia

研究代表者

織部 直弥(Oribe, Naoya)

九州大学・医学研究院・特別教員

研究者番号：70730498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の社会機能障害に関与していると思われる顔・表情認知に関する脳機能を調べるために、脳磁図、機能的MRIを用いて実験を行った。脳磁図では、顔刺激に対して特に大きく反応するM170という成分について解析を行い、統合失調症患者ではその振幅が減少していることが分かった。

また、機能的MRIでは、日本人の俳優を使って作成した様々な表情を表す写真を呈示した際のBOLD信号(血中酸素濃度に依存する信号)を解析し、統合失調症群では“嫌悪感”を表した表情に対して、下前頭回周辺の信号の低下がみられることが分かった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate neurophysiological findings, which might index the social dysfunction in patients with schizophrenia. We found that the amplitude of M170, which is one of the neural correlates of face processing measured by magnetoencephalography, was reduced in the patients. Also, we adopted the facial emotion stimuli, which are played by Japanese actor/actress, during the measurement of functional MRI. 32 pairs of pictures (Happy, Angry, Sad or Disgust) were shown and the subjects were required to push the button if the two pictures expressed same emotion. We found that the patients with schizophrenia showed reduced BOLD signals in the inferior frontal gyrus only to the disgust faces. These results suggest that schizophrenia patients have inferior frontal gyrus dysfunction in processing disgust faces. This dysfunction might underlie the paranoid notions in patients with schizophrenia.

研究分野：神経生理学

キーワード：統合失調症 脳磁図 機能的MRI M170 顔認知 表情認知

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症の社会機能障害

種々の精神疾患が社会にもたらす損失は莫大なものと推定されているが、なかでも統合失調症患者における社会生活機能の低下は顕著である。就業率は非常に低く、社会からの阻害も著しい。他の精神疾患患者群との比較でも統合失調症患者は、周囲との人的交流が少なく、危機的状況に際しても頼れる人間関係に乏しいことが報告されている。統合失調症患者では疾病の経過を通じて存在する顔認識処理の障害があり、このことがこのような患者の社会機能の低下に、大きな影響を与えていることが知られている。

(2) 顔認識障害の脳波・脳磁図研究

健常者での脳波を用いた事象関連電位研究において、刺激呈示後約 170 ミリ秒前後でピークとなる陰性波形が、顔刺激に対して特異的に大きく反応することが知られており、N170 と呼ばれている。統合失調症患者では顔刺激に対する N170 の振幅が、健常者と比較して有意に低下し、顔ではない視覚刺激に対する反応と差が無くなっていることが報告されており、N170 は統合失調症患者の顔認知機能障害の神経生理学的指標として注目を集めている。一方、脳磁図を用いて測定される N170 の対応成分は M170 と呼ばれる。興味深いことに、M170 は被験者が知っている顔刺激(知人、有名人など)に対してはそうでない顔刺激に対してよりも振幅が大きくなること分かっており、この効果は脳波で測定される N170 では観察されないことから、M170 はより鋭敏に被験者の顔認知機能を反映すると考えられる。しかし統合失調症患者での M170 についての報告は我々の知る限りない。

(3) 顔認知障害の機能的 MRI 研究

脳磁図で得られる M170 は刺激呈示後 200 ミリ秒以内という比較的早期の情報処理課程を反映しているが、機能的 MRI を用いた研究では刺激呈示後数秒間の脳内の血流動態反応を空間的に視覚化することができる。健常者での機能的 MRI を用いた研究では紡錘状回が顔刺激に対して特異的に活動することが確かめられている。統合失調症群を用いた研究では、顔刺激呈示に対する紡錘状回の血流反応が健常者に比べて低下しており、特に右の紡錘状回の異常が強いとされている。一方、健常者で N170 と機能的 MRI を同時測定した研究では、N170 の振幅と紡錘状回及び上側頭回周辺領域での血流反応が関連していることが報告されている。

2. 研究の目的

上記の背景から本研究の目的は、1) 最新鋭の全頭型脳磁図を使用し、統合失調症患者と健常者での顔刺激に対する誘発磁場反応を非常に細かな時間分解能で検索する。2) 高解像度 1.5T MRI を用いて、顔刺激を呈示された際の統合失調症患者と健常者での脳血流の変化の違いを、細かな空間分解能をもつ

て検索する。このように、1.5T MRI による機能的 MRI と最新鋭のツールである高密度 306 チャンネル脳磁図計データを組み合わせることで、高い信頼性をもって統合失調症患者の顔刺激処理に対する脳活動の時間・空間的挙動を多角的に解析することができる。

3. 研究の方法

(1) 対象者の募集

対象者は、健常者群、疾患群とも 20-60 歳の者を対象者とする。患者は、肥前精神医療センター精神科及び九州大学病院精神科にて入院または外来治療中の統合失調症患者とする。診断は構造化面接を行い、DSM-IV に基づき診断をする。本人の同意が得られた者を対象者とする。九州大学内の 306 チャンネルの全頭型脳磁図 (Elekta Neuromag 社製) 及び研究協力施設である肥前精神医療センター内の 1.5T 超電導 MRI 装置 (Achieva Philips 社製、現有) を用いる。

(2) 顔刺激に対する誘発反応の記録

脳磁図：顔刺激として 24cm 四方の顔写真 (男・女 60 回ずつ) 対照刺激として魚の写真 (2 種類、60 回ずつ) 標的刺激として車の写真 (30 回) を用いる。機能的 MRI：現在研究用として世界的に広く使われている顔・表情刺激は、非アジア人のものが殆どであるため、今回日本人の俳優を用いて、新たな顔・表情刺激用の写真の撮影を行い、Web アンケートを用いて 100 人以上の評価者によって妥当性の評価を行った。その結果で、意図された感情を表していると統計学的に有意にみなされた表情写真のみを用いて、機能的 MRI の撮像を行った。機能的 MRI では、無表情の顔写真と、魚、車などの写真を呈示する「顔というものに対する反応を見る」タスクと、様々な感情を表した表情写真を呈示する「顔の表情に対する反応を見る」タスクの二つを行った。

(3) 顔刺激誘発反応の解析

得られた視覚誘発反応に対し、刺激の種類 (顔、魚、車) ごとに加算平均を行い、M170 の振幅、潜時を計算する。機能的 MRI により脳部位における BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号の変動を描出する。

4. 研究成果

脳磁図では、顔刺激に対して特に大きく反応する M170 という成分について解析を行い、統合失調症患者ではその振幅が減少していることが分かった (図 1)。

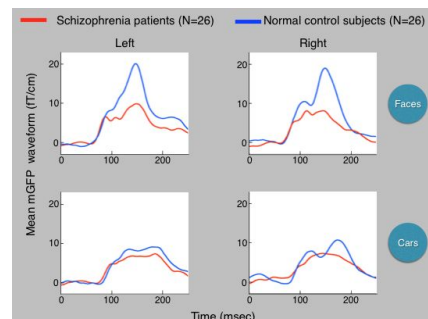


図 1: 上段が顔に対する反応、下段が車に対する反応。統合失調症 (赤線) では、顔に対する反応の振幅が健常者 (青線) に比べて左右とも低下している。

また、機能的 MRI では、無表情の顔写真と、魚、車などの写真を呈示する「顔というものに対する反応を見る」タスクと、様々な感情を表した表情写真を呈示する「顔の表情に対する反応を見る」タスクの二つを行った。統合失調症群では“嫌悪感”を表した表情に対して、下前頭回周辺の信号の低下がみられた(図2)。

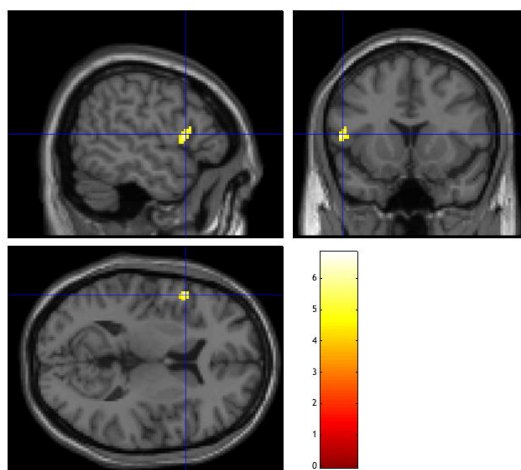


図2:嫌悪感を示す顔刺激に対する BOLD 信号が統合失調症群では健常者と比べて下前頭回周囲で低下している

今回の結果からは、統合失調症群では顔そのものに対する処理に関する神経回路の障害があると同時に、嫌悪感という特定の表情に対する処理についても健常者と違いのあることが示唆された。統合失調症患者では、周囲の人から嫌われているといった被害関係妄想を呈することが多く、今回得られた所見はこのような妄想の基盤となる神経回路を特定することにつながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Hironori Kuga, Toshiaki Onitsuka, Yoji Hirano, Itta Nakamura, Naoya Oribe, Hiroaki Mizuhara, Ryota Kanai, Shigenobu Kanba, Takefumi Ueno
“ Increased BOLD Signals Elicited by High Gamma Auditory Stimulation of the Left Auditory Cortex

in Acute State Schizophrenia.,”

EBioMedicine 12

(September 13, 2016):

143-49,

doi:10.1016/j.ebiom.201

6.09.008. (査読有り)

2. Isomura S, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Nakamura I, Hirano S, Oda Y, Oribe N, Hirano Y, Ueno T, and Kanba S: Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. J. Affect. Disord., 190: 800-806, 2016. Jan 15 (査読有り)
3. Oribe N, Hirano Y, Kanba S, Del Re E, Seidman L, Meshulam-Gately R, Goldstein JM, Shenton M, Spencer KM, McCarley RW, and Niznikiewicz M: Progressive reduction of visual P300 amplitude in patients with first-episode schizophrenia: an ERP study. Schizophr. Bull., 41(2): 460-470, 2015. Mar (査読有り)
4. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, and Spencer KM: Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. JAMA psychiatry, 72(8):

- 813-821, 2015.Aug 01 (査読有り)
- del Re EC, Spencer KM, Oribe N, Mesholam-Gately RI, Goldstein J, Shenton ME, Petryshen T, Seidman LJ, McCarley RW, and Niznikiewicz MA: Clinical high risk and first episode schizophrenia: auditory event-related potentials. *Psychiatry Res.*, 231(2): 126-133, 2015.Feb 28 (査読有り)

[学会発表](計7件)

- 織部直弥. 統合失調症における Common Onset Making の研究. 九州精神神経学会. 2016.12.2. 宜野湾市
- N.ORIBE. Longitudinal Change in Gamma Band Auditory Steady State Response in Patients with Schizophrenia. *Neuroscience* 2016. 2016.11.15, サンディエゴ (アメリカ合衆国)
- 織部直弥. 2016年若手研究者育成プログラムプログレスレポート. 日本生物学的精神医学会. 2016.9.9, 福岡市
- Oribe, N. Japan's hikikomori (social withdrawal) are spreading to Asian societies. International Conference of the Asian Federation of Psychiatric Associations.

2016.5.28, コロンボ(スリランカ)

- Oribe N. Gamma band auditory steady-state responses in first episode psychosis, schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: An ERP study *Neuroscience* 2016. 2015.10.19, シカゴ (アメリカ合衆国)
- 織部直弥. 2015年若手研究者育成プログラムプログレスレポート. 日本生物学的精神医学会. 2015.9.25, 東京
- Oribe N. Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. 日本統合失調症学会. 2015.3.28, 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

織部 直弥 (Oribe, Naoya)

九州大学大学院医学研究院精神病態医学、特別教員

国立病院機構肥前精神医療センター、医師
研究者番号: 70730498

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者

上野 雄文 (UENO TAKEFUMI) 肥前精神医療センター、臨床研究部長 研究者番号: 00441668

久我 弘典 (KUGA HIRONORI) 肥前精神医療センター、脳生理・神経画像 研究室員 研究

者番号:50639903

平野 羊嗣(HIRANO YOJI) 九州大学、医学研
究院、助教 研究者番号:90567497

鬼塚 俊明(ONITSUKA TOSHIAKI) 九州大学、
医学研究院、准教授 研究者番号:00398059

神庭重信(KANBA SHIGENOBU) 九州大学、医学
研究院、教授 研究者番号:50195187