

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09823

研究課題名(和文) 初発統合失調症の事象関連電位MMNを用いた病態生理研究

研究課題名(英文) Event related potential study in first episode schizophrenia using mismatch negativity

研究代表者

荒木 剛 (ARAKI, TSUYOSHI)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00456120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症初発期患者、リスク期患者、健常被験者に対して、聴覚事象関連電位(mismatch negativity)の測定を行った。まずは横断的研究として、リスク期21名、初発患者20名、健常者22名より、持続時間MMNにおいてリスク期と健常者、初発患者と健常者との間に有意差を認めた。周波数MMNでは差を認めなかった。

縦断的研究(リスク期16名、初発患者14名、健常者16名)では変化がなかった。これらより、持続時間MMNが精神病早期における素因をとらえる指標となること、また早期においては、進行性変化がみられないことが明らかとなった。持続時間MMNがバイオマーカーとなりうる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Duration and frequency mismatch negativity were recorded for subjects (first episode schizophrenia patients, ultra high risk patients and healthy controls). Cross sectional study showed that duration MMN is impaired in patients groups. Longitudinal study showed that these MMN do not change for 1 to 2 years. Duration mismatch negativity can be a biological marker for early stage schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、複雑な遺伝・環境要因による神経発達障害を素因として、思春期以降に前駆状態の時期を経たのち、幻聴・妄想・思考障害などの陽性症状を呈して顕在発症する臨床症候群である。初発精神病エピソードを抗精神病薬によって治療し、陽性症状が治まったのちには、認知機能低下に基づく社会機能障害が前景にたつ慢性期に移行し、一部は再発を繰り返し難治化する。統合失調症の初発時期の脳病態には、幻聴・思考障害の基盤として重要な上側頭回灰白質の形態・機能に発症後にも進行性異常を認めることが報告されている。こうした進行性脳異常は、顕在発症に先立つ前駆期から始まっている可能性も指摘されており、早期診断の遅れによる未治療期間の延長は社会的予後悪化と強く関連することがわかってきた。

特に、アットリスク精神状態 (ARMS: At Risk Mental State; リスク期) と呼ばれる Yung らの診断基準を満たした症例の約 30% が 1 年以内に精神病状態へ移行することが報告されており、リスク期では専門家による適切な支援が必要とされる。このリスク期は、軽度の精神症状がみられる場合、もしくは明らかな幻覚や妄想などの精神症状が出現したが 1 週間未満で消失した場合、もしくは統合失調型パーソナリティ障害で社会機能が低下してきた場合などを満たす場合に、臨床的に診断される。しかし、横断面のみの症候学的診断基準を用いた判断では偽陽性がみられることもあり、個々人がリスク期にあるかどうかを補助診断する有用な生物学的指標が必要である。そのため、さまざまな生物学的指標を用いて、リスク期患者を対象とした脳病態の機序を解明することにより、リスク期の補助診断に役立ち、発症予防や進行阻止のための早期支援の助けになると考えられる。

統合失調症においてよく検討されてきた生物学的手法に事象関連電位 (Event-related potential; ERP) がある。脳の電氣的な神経活動をとらえる方法のひとつであり、特定の聴覚や視覚刺激に対して生じる電位を総称する。ERP 成分の中でも統合失調症患者でミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) の振幅減衰がくり返し報告されており、統合失調症に特異的な所見である。MMN の測定では、聴覚オッドボール課題を用いる。この課題では、同じ長さ・高さの音 (標準刺激) を繰り返し呈示し、長さや高さが異なる音 (逸脱刺激) を少ない割合で提示する。すると、標準刺激によって得られ ERP と、逸脱刺激によって得られる ERP では波形が異なり、この両者の差波形が MMN である。課題の間は、モニター上のアニメをみてもらい、特別に刺激への注意を必要とせず、比較的、被験者へ負担が少ないのが特徴である。MMN は、潜時 100-200msec 前後で、前頭～中心部優位に出現する陰性の電位とし MMN

は自動的な刺激変化の検出機能を反映するといわれている。その中でも、聴覚性 MMN は発生源が聴覚皮質に限局すること、聴覚皮質の体積との相関すること、統合失調症において体積変化を伴う進行性の MMN 振幅異常がみられることが報告されている。MMN は統合失調症の遺伝的素因と進行性変化の両方を反映しており、特に持続時間の逸脱に伴う MMN (持続時間 MMN) は遺伝的素因を、周波数逸脱に伴う MMN (周波数 MMN) はより進行性変化をとらえる傾向にある。MMN は生物学的マーカーとして期待される。

2. 研究の目的

東大病院精神科における「こころのリスク外来」が開設されており、早期支援を重視した治療を行っているが、そこで同意を得られた方を統合失調症リスク期患者・初発期患者としてリクルートする。構造化面接によって厳密な評価を行い、聴覚事象関連電位 (mismatch negativity) の測定を行う。同じく健常者にも同様の課題を行い、群間での比較を行い、それぞれの特徴を把握する。さらにその後、縦断的検討を行い、1 年後に全ての群の被験者において再検査を行い、リスク期・初発期患者における脳病態の進行性変化がみられるかどうかを検証する。特に本研究では縦断的な検討に重きを置く。

3. 研究の方法

東京大学医学部附属病院精神神経科外来もしくは病棟において同意を得られたリスク期患者、初発統合失調症患者、さらに健常被験者に対して、事象関連電位の測定を行った。まずは横断的研究として、リスク期患者 21 名 (男性 12 名女性 9 名)、初発統合失調症患者 20 名 (男性 15 名女性 5 名)、健常被験者 22 名 (男性 18 名女性 4 名) に対して、聴覚 mismatch negativity (MMN) 課題を用いた事象関連電位測定を終えている。

聴覚刺激において、持続時間を変化させた持続時間 MMN と周波数を変化させた周波数 MMN の 2 種類の事象関連電位成分を測定し、それぞれの MMN の振幅を各個人で測定し、統計解析を行った。

次に、縦断的研究として、第 1 回目の測定の約 1 から 2 年後に 2 回目の測定を行った。リスク期患者 16 名 (男性 7 名女性 9 名)、初発統合失調症患者 14 名 (男性 11 名女性 3 名)、健常被験者 16 名 (男性 9 名女性 7 名) に対して、聴覚 mismatch negativity (MMN) 課題を用いた事象関連電位を測定した。

なお本研究は東京大学倫理委員会の承認を得ている。

4. 研究成果

横断的研究においては、持続時間 MMN においては、3 群間で有意差がみられ、さらなる解析によって、リスク期患者と健常被験者、初発統合失調症患者と健常被験者との間に有意差が認められた。周波数 MMN においては群間で有意差は認められなかった。(図 1)

これらより、リスク期患者において発病前か

ら何らかの脳の生理学的基盤の変化が認められることが明らかとなった。またリスク期について鋭敏に変化をとらえる課題と、そうでない課題があることが明らかになった。次に、縦断的研究においては、持続時間 MMN も周波数 MMN とともに第 1 回目と第 2 回目では変化がみられなかった。(図 2)
 これらより、持続時間 MMN が精神病早期における素因をとらえる指標となることが示された。また、これらは精神病の早期においては、進行性変化がみられないことが明らかとなった。持続時間 MMN が有用なバイオマーカーとなる可能性を秘めているが、これは進行性の脳病態を反映するのではなく、発達の素因を反映する可能性が示された。

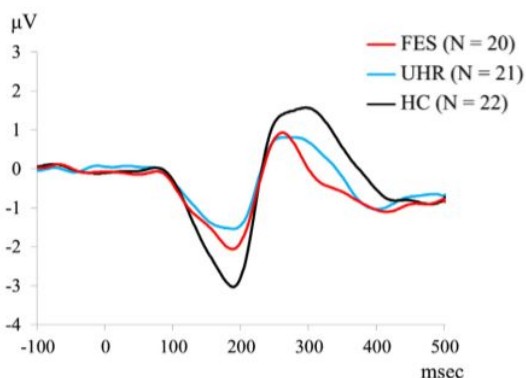


図 1 3 群の持続時間 MMN
 FES=初発期 UHR=リスク期 HC = 健常群

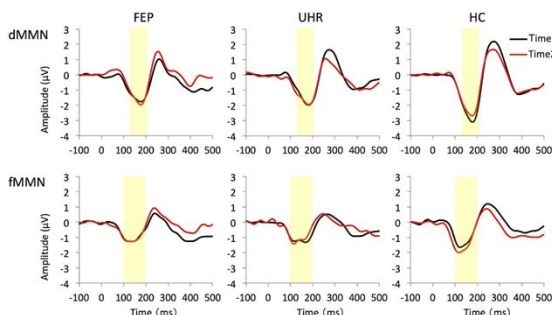


図 2 3 群の Time 1 と Time 2 の MMN

これまでに見てきたように、統合失調症リスク期から存在すると思われる統合失調症における MMN 振幅低下が反映する生物学的異常は、認知機能障害や社会機能障害に大きな影響を及ぼすことが報告されている。
 したがって、今後、MMN 振幅低下のメカニズムを明らかにすることは、統合失調症に対する治療法の解決や、リスク期患者への支援法の開発に大きく貢献すると思われる。また、長期的な予後を追跡することによって、発症群や寛解群など疾患の推移との関連、さらには社会的な生活能力などリカバリーの側面から評価することによって、リスク期や初発期の MMN が予後予測の指標の一端となりうる可

能性も秘めている。
 今後は、実験動物や疾患モデルを用いた回路・分子レベルの MMN の発生メカニズム研究を行うと同時に、障害のメカニズムの解明が行われることが必須である。
 事象関連電位成分である MMN を統合失調症の臨床研究と基礎研究を橋渡しするトランスレータブル脳指標として活用することによって、臨床研究と基礎研究のそれぞれの成果を合わせて解釈を進めていくことが、統合失調症の病態解明に極めて有用であると思われる。
 こうした研究の進展により、統合失調症の新たな診断・治療の開発に大きな前進がもたらされると期待される。

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)

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K: Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res.* 195:378-384, 2018
 DOI: 10.1016/j.schres.2017.09.045.
 Epub 2017 Oct 3.

Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K and Kasai K: Reduced Mismatch Negativity is Associated with Increased Plasma Level of Glutamate in First-episode Psychosis. *Sci Rep* 7: 2258, 2017
 DOI: 10.1038/s41598-017-02267-1.
 Epub 2017 May 23.

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, Suga M, Araki T and Kasai K: Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res* 190:32-38, 2017
 DOI: 10.1016/j.schres.2017.03.015.
 Epub 2017 Mar 14.

藤岡真生、越山太輔、多田真理子、切原賢治、永井達哉、荒木 剛、笠井 清登。【精神疾患の生物学的診断指標-現状と開発研究の展望】統合失調症バイオマーカーとしてのミスマッチ陰性電位。精神医学 59 : 817-825, 2017.

多田真理子、永井達哉、切原賢治、小池進介、越山太輔、荒木剛、笠井清登：早期介入研究アップデート 早期精神病および精神病リスク群における神経生理学的研究 認知機能

と社会機能の理解を目指して．日本社会精神
医学会雑誌 24:409-414, 2015

〔学会発表〕(計8件)

<シンポジウム>

荒木剛 統合失調症の事象関連電位 MMN を
中心に。臨床神経生理学会 2017年

荒木剛 早期精神病のバイオマーカー；ミス
マッチ陰性電位。日本精神保健予防学会
2016年

荒木剛 統合失調症における MMN。臨床神経
生理学会 2016年

荒木剛 ミスマッチ陰性電位(MMN)による統
合失調症研究 リスク期・初発統合失調症患
者の MMN。臨床神経生理学会 2015年

<ポスター>

越山太輔、切原賢治、多田真理子、永井達哉、
藤岡真生、小池進介、管心、荒木剛、笠井清
登：統合失調症の早期段階におけるミスマッ
チ陰性電位と認知機能・全般的社会機能レベ
ルとの相関解析．第 39 回日本生物学的精神
医学会、札幌、2017年9月28日。(一般演題・
ポスター)

多田真理子、切原賢治、越山太輔、藤岡真生、
小池進介、荒木剛、笠井清登：統合失調症早
期段階の自発ガンマ活動と聴覚誘発ガンマ
オシレーションの変化．第 39 回日本生物学
的精神医学会、札幌、2017年9月29日。(一
般演題・ポスター)

切原賢治、永井達哉、多田真理子、越山大輔、
荒木剛、笠井清登：統合失調症における神経
オシレーションの同期と相互作用の変化．第
45 回日本臨床神経生理学会、大阪、2015年
11月5日。(ポスター)

多田真理子、切原賢治、永井達哉、越山大輔、
小池進介、荒木剛、笠井清登：精神病ハイリ
スクおよび統合失調症早期段階におけるベ
ースラインのオシレーション変化．第 37 回
日本生物学的精神医学会、東京、2015年9月
24日。(一般演題・ポスター)

6．研究組織

(1)研究代表者

荒木 剛 (ARAKI, Tsuyoshi)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00456120