

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09856

研究課題名(和文)統合失調症の発症を特異的に予測する検査法の開発：機能MRIによる自我障害の研究

研究課題名(英文) Development of a method of specifically predicting the onset of schizophrenia:
An fMRI study on self-disturbance

研究代表者

松岡 洋夫 (Hiroo, Matsuoka)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00173815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自我機能障害は統合失調症に特異性が高い障害と考えられ、精神病発症リスク状態(ARMS)において、後の発症を予測する指標としても注目されている。しかし、これを客観的に評価する方法はまだ確立されていない。本研究では、特に自我障害を評価するために、感覚結果照合のforwardモデルを適用した課題を新たに作成し患者群と健常群において検討した。感覚結果が予測とずれる条件と予測と合致する条件とで脳活動を比較したところ、健常者では上側頭回や頭頂側頭接合部で賦活があったが、患者では賦活が弱かった。これは自我機能障害を反映していることが示唆され、今後精神病リスク状態の予後予測などの指標として期待される。

研究成果の概要(英文)：Self disturbance is thought to be a highly specific disorder of schizophrenia and is also noted as an index for predicting later onset in psychosis risk state (ARMS). However, a method for objectively evaluating this has not been established yet. In this study, in order to evaluate Self disturbance, we newly created a task applying the forward model of sensory result collation, and examined it in the patient group and healthy control group. Comparing the brain activity with the condition that the sensory result is different from the prediction and the condition that matches the prediction, the activation was performed in the upper temporal gyrus and Temporo-parietal junction in healthy volunteers, but activation was weak in patients. It is suggested that this result reflects the Self disturbance and is expected as an indicator of future prognosis of psychosis risk status.

研究分野：統合失調症

キーワード：Schizophrenia Self disturbance Sense of agency Forward model

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、実在しない現象を知覚する幻覚やありもしない事象を信じ込む妄想といったサイコースと呼ばれる精神症状を特徴とした精神疾患である。社会的な機能を習得する重要な時期である10代から20代といった青年期から成人期初期を好発年齢としていることや、治療によっても社会的予後が不良なケースも少なくないことなどから、患者個人に対しても、社会的にも大きな損失を与える疾患である。治療開始の遅れがその後の不良な転帰と関連していることが示されており、早期に治療を開始することが重要であると考えられている。しかし、临床上統合失調症と診断する上であいまいな症例が少なくなく、病初期などは特に症状は典型的ではないことなどがあり、治療導入するにあたっての診断の困難さがある。その背景として、統合失調症の原因に関していくつかの仮説があるものの、その発症メカニズムを包括的に説明するには未だ十分ではないことなどが挙げられる。研究のみならず臨床的な観点からも、統合失調症の病態理解を深化させる必要性が要請されている。

統合失調症は、幻覚や妄想などの精神病症状を示す代表的な精神疾患であるが、未だにその原因は不明である。また、幻覚や妄想などの症状は、うつ病や双極性障害、心的外傷後ストレス障害、妄想性障害など、統合失調症以外の精神疾患にも認められることがしばしばあり、疾患特異的が決して高いとは言えない。これに対して、統合失調症に中核的かつ特徴的な症状のひとつとして自我障害を重視する立場がある。自我意識が障害されて生じると想定されている症状には、させられ体験や対話性幻聴、考想吹入などの症状が含まれる。させられ体験を例にとれば、自分で行った行為にも関わらず、他者から操られて行為を行わせられた、と感じる症状である。Jaspersによれば、自我意識は、知覚、思考、行為を自分がしているという能動性、外界と他者に対立するという外界への対立性、時間経過の中で自分が同一であるという同一性、自分は一つであるという単一性の4つに区別するとされる。自我障害は、自我意識が障害されることによって生じると考えられ、知覚、思考、行為において、他人と自分の区別がつかなくなり、自分の行為に関わらず他人が行ったと誤って認識してしまったりすると考えられている。

統合失調症の病態を考える上で重要なのは、統合失調症に特徴的で中核的な症状である自我障害に注目することである。

現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)と呼ばれる診断基準を用いて統合失調症の診断を行うことが主流となっている。DSMは、評価者間の診断の違いをなくするために生まれてきた背景がある。そのため工夫として、DSMはその症例の症状の項目を数え上げ、最も近い類型に分類するといったように、診断の上で量的な側面が強調された診断とみなされる。そこには、その症例が発病に至る病態を考慮した質的な評価は排除されている。過去、自我障害の一症状である対話性幻聴などの症状が診断上重視されてきたにも関わらず、操作的類型分類による信頼性に重きを置くようになると、そういった症状は軽視されるようになり診断基準から除外された。すなわち、非特異的な症状から構成される診断項目をもつ現行の診断基準では、統合失調症以外の病態に基づいて幻覚や妄想などが生じている精神疾患に対して統合失調症と誤診してしまうリスクを孕んでいるという問題がある。このような診断上の問題に対して、質的な症状を取り入れる必要性について意見が根強くある。そうした特徴的な異常が評価項目から排除された要因の一つとして、評価者間でその評価のばらつきが生じてしまうことが挙げられる。つまり、診断上、質的な評価をすることに繋がる自我障害は重要であり、また、それを評価基準として採用する上では、評価者によってその評価がばらつかないことが必要である。ところが、症候学的に統合失調症に基づく自我障害を評価することは困難である。従って、自我障害の評価のためには、現状の症候学に基づいた病態理解では不十分であり、病態理解を深化させることで症状評価につなげていく姿勢が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、自我障害の病態理解に向けてエージェンシー感の神経基盤を解明することを目指す。自我意識が障害されることによって生じる自我障害は、自我意識の能動性が深く関与するエージェンシー感の障害と深く関係すると考えられている。エージェンシー感とは、行為の際に、「自分の行為を自分でやっている」もしくは、「自分の行為を自分でコントロールしている」という感覚のことであり、行為に対する能動感、制御感を指し、自己意識の重要な基礎をなすと考えられている。自我障害の一症状である、例えばさせられ体験や対話性幻聴は、エージェンシー感が障害されることによって、自身による行為を自分で引き起こしたと感じられず、結果として行為を行った主体を自分でなく誤って他者であると認識す

ることで生じる、という仮説が提唱されている。エージェンシー感の神経基盤の研究は、自我とは何か、という学術的テーマを解明することにつながると考えられる。また、エージェンシー感に関連した神経機構の研究は、エージェンシー感に障害を来していると思定されている統合失調症の病態理解において意義あるものである可能性がある。

3. 研究の方法

健常成人被験者に視覚合図が提示されたらできるだけ早くボタンを押すという課題を実施させ、ボタンを押す行為に随伴して生じる聴覚刺激と、視覚合図に随伴して生じる聴覚刺激と、行為にも視覚合図にも随伴しない孤立性聴覚刺激を提示した。そのうち、行為に随伴する聴覚刺激ならびに視覚合図に随伴する聴覚刺激に関して、行為ないし視覚合図が生じてすぐさま聴覚刺激が生じる条件と、遅れて聴覚刺激が生じる条件の両者をそれぞれ用意した。視覚刺激として、青色あるいは赤色の四角形をスクリーン中央に200ms提示した。被験者には、視覚合図である青色の四角形がモニター上に現れたらできるだけ早く人差し指でボタンを押すように指示した。タスクに関連した刺激として、赤色の四角形やピッチの異なる3種類の純音といった視覚刺激や聴覚刺激を用意した。それらの刺激は、被験者にとってランダムに出現する妨害要因であった。実際、音に対する脳反応は今回の関心対象であった。あるピッチの音は被験者のボタン押しと随伴して生じ、多くはすぐさま提示され(MP; Motor Perfect contingent)、稀に幾分か遅れて(300ms ~ 700ms)提示される(MI; Motor Imperfect contingent)。別のピッチの音は、何の先行する合図も伴わない、孤立性聴覚刺激である(N; Non-contingent)。さらに別のピッチの音は、赤色の四角形の出現と随伴的である。それはすなわち、視覚合図によってその出現は予想できるということである。

聴覚刺激として、440Hz, 550Hz, 660Hzの異なるピッチの純音を200ms提示した。随伴する刺激の種類と時間的な遅延を操作することによって、音の出現に関して、MP、MI、N、VP、VIの5種類の条件を用意した。その順番や出現するタイミングは偽ランダム化した。

聴覚刺激に関して、3種類のピッチの異なる純音の種類とそれに対応する条件の関係は被験者毎にカウンターバランスをとった。第一の音は、ボタン押しと随伴的な関係にある場合に出現する。第二の音は、視覚合図である赤色の四角形と随伴的な関係にある場合に出現する。第三

の音は、ボタン押しにも視覚合図にも随伴的とはならず孤立性に出現する。この時、視覚合図に随伴する聴覚刺激のうち、遅れて生じる聴覚刺激とすぐさま生じる聴覚刺激におけるコントラストは受動的随伴遅延の効果を示すことが期待される。また、聴覚刺激が孤立性に生じる条件と、聴覚刺激が行為後に遅れて生じる条件のコントラストは、孤立性聴覚刺激に対する反応の効果を示すことが期待される。

4. 研究成果

その結果、右側頭頭頂接合部、右上側頭回、右補足運動野、両側下前頭回、左側頭極で聴覚性随伴性エラーに対する反応が見られた。随伴性エラー関連領域のうち、孤立性聴覚刺激に対する反応ならびに受動的随伴性遅延に対する反応は、右上側頭回における聴覚関連皮質においてのみ観察された。その他の領域ではこれらの反応を示さなかった。

右上側頭回を除く随伴性エラー関連領域は、多様式連合野あるいは運動関連皮質であり、これらの領域とエージェンシーエラーによる説明との係わりに整合的であった。同様に上側頭回の反応領域が単様式皮質であった点も予測エラーによる説明と整合的である。今回の研究は、随伴性エラーに関連する脳領域が、エージェンシーエラーによる説明に基づいて解釈される脳領域と、予測エラーによる説明に基づく脳領域のいずれかにそれぞれ割り当てられること、そして両説明に基づく脳領域から構成されることを、2つの説明を直接比較することによって示した初めての研究である。

本知見を踏まえ、各説明がそれぞれ異なる統合失調症の病態を示唆することと併せて考えると、統合失調症患者には両説明に基づく機能異常が併存しうることが想定される。このことは、統合失調症における患者ごとの症状の不均一性を説明する可能性を秘める。統合失調症を連続的な一連の病的状態の一症状として位置づける立場に立てば、症状を詳細に評価するための症状の不均一性を調べることは重要であると考えられる。そのために機能画像による評価が一助として位置づけられるかもしれない。

また、上記健常者を対象とした研究による経験を踏まえ、課題や症状尺度の再検討を加え、統合失調症患者を対象とし、同様の課題を用いた機能画像研究を行っている。

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 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

1. 第12回日本統合失調症学会

発表者：菊地達郎

発表年：2017年

発表演題：統合失調症の自我障害の解明
に向けた認知課題の開発：エージェンシー
感の変化を引き起こす随伴性エラーに
ついての機能画像研究

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

松岡 洋夫(Hiroo Matsuoka)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：00173815

(2)研究分担者

松本 和紀(Kazunori Matsumoto)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：40301056

(2)研究分担者

杉浦 元亮(Motoaki Sugiura)

東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：60396546

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()