

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10217

研究課題名(和文) 精神疾患の興奮性・抑制性神経機能 - 脳磁図研究

研究課題名(英文) Excitability and inhibitory neural function of psychiatric disorders-MEG study

研究代表者

鬼塚 俊明 (Onitsuka, Toshiaki)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：00398059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：誘発auditory steady-state response (ASSR)は主に抑制性の神経機能を反映し、自発ガンマ活動は主に興奮性の神経機能を反映していると考えられている。全頭型脳磁計を用いて統合失調症54名、双極性障害32名、うつ病22名、健常者62名のASSRを記録し、解析を行った。本研究の結果からは、統合失調症では、興奮性・抑制性神経機能のバランスの障害が顕著で、双極性障害はその程度が軽い統合失調症に近いパターンであり、うつ病は興奮性・抑制性神経機能のバランスの観点からは、健常者に近いと思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、精神疾患を興奮性・抑制性神経機能という観点から、再分類できると思われる。統合失調症では、興奮性・抑制性神経機能のバランスの障害が顕著で、双極性障害はその程度が軽い統合失調症に近いパターンであり、うつ病は興奮性・抑制性神経機能のバランスの観点からは、健常者に近い。将来的に、客観的診断の補助としてこの研究成果が役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Evoked auditory steady-state response (ASSR) mainly reflects inhibitory neural function, and spontaneous gamma activity is considered to mainly reflect excitatory neural function.

ASSRs of 54 schizophrenia, 32 bipolar disorder, 22 depression, and 62 healthy subjects were recorded and analyzed using a whole head magnetoencephalography. According to the results of this study, in schizophrenia, impairment of the balance between excitatory and inhibitory neural functions is remarkable. For bipolar disorder, the pattern is mild but the pattern is close to schizophrenia. Patients with depression seem to be close to healthy subjects.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 双極性障害 うつ病 神経振動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Neural oscillation には、evoked oscillation と induced oscillation がある。Evoked oscillation とは刺激呈示後 50-150 ミリ秒後に生じる、刺激に同期した反応のことであり、ボトムアップの感覚刺激伝達を反映しているとされている。一方、induced oscillation は刺激呈示後 150-400 ミリ秒後に生じ、厳密には刺激に同期しておらず、皮質における動的な神経ネットワークを反映しているとされている。Induced oscillation は刺激に同期していない為に加算平均すると相殺されてしまうので、解析は 1 施行ごとに行う必要がある (図 1)。Induced oscillation は、高次の認知機能と関わりがあるとされている。

Evoked oscillation の一つに steady state response (SSR) があるが、これは規則的な視覚や聴覚刺激呈示により得られる一定時間持続する安定した反応で、刺激頻度に同期して反応の周波数や位相は変化する。SSR は認知機能と直結するものではないが、ある頻度の刺激呈示に神経ネットワークがどの程度同調するかの指標となると考えられる。聴覚刺激で記録されるものを auditory SSR (ASSR) と呼ぶ。

皮質の抑制回路は脳波律動に関与していると考えられている。特に 帯域や 帯域の neural oscillation 発生に重要なのが、GABA を伝達物質とした抑制性の介在ニューロンである。皮質には多種類の神経ペプチドやカルシウム結合蛋白質があるが、多くのものが GABA ニューロンに発現している。parvalbumin (PV) を発現する介在ニューロン (PV ニューロン) は、錐体細胞へ抑制性シナプスを形成し、錐体細胞の発火タイミングを制御していると考えられている。PV ニューロンが多数の錐体ニューロンに GABA 抑制性に作用することで、錐体細胞の活動は同期し、neural oscillation が生じる。また、PV ニューロン間の相補的な gap junction を介した素早い情報伝達も同期活動に重要な役割を果たしていると言われている。

このように、誘発 ASSR は主に抑制性の神経機能を反映し、一方で、自発ガンマ活動は主に興奮性の神経機能を反映していると考えられている。誘発 ASSR と自発 ASSR は精神疾患の病態解明につながると考えられる。

2. 研究の目的

興奮性・抑制性の神経機能を調べることで、統合失調症、双極性障害、うつ病の病態解明および興奮性・抑制性神経機能からみた疾患の再分類が目的であった。

3. 研究の方法

全頭型脳磁計を用いて統合失調症 54 名、双極性障害 32 名、うつ病 22 名、健常者 62 名の ASSR を記録した。

刺激は 1 ミリ秒のクリック音からなり、両側にそれぞれ 20、30、40、80Hz の周波数で連続するクリック音として提示した。それぞれの連続クリックの持続は 500 ミリ秒で、クリックの音圧レベルは 80dB とした。連続するクリック音の間隔は 500 ミリ秒とした。MEG データは全頭型 306 チャンネル脳磁計 (Vectorview; ELEKTA Neuromag, Helsinki, Finland) を用いて取得した。データの解析は、最も強い反応を示す平面型グラディオメーターのうちの 22 チャンネルを選び行った。ASSR のピーク値、位相同期性を計算した。

4. 研究成果

ASSR のピーク値、位相同期性としては、両側半球性に、健常対照者 = うつ病 > 双極性障害 = 統合失調症という結果が得られた。クリック音刺激中のパワー値は、統合失調症 > 双極性障害 > うつ病 = 健常対照者という結果であった。

この結果からは、統合失調症では、興奮性・抑制性神経機能のバランスの障害が顕著で、双極性障害はその程度が軽い統合失調症に近いパターンであり、うつ病は興奮性・抑制性神経機能のバランスの観点からは、健常者に近いと思われる。

なお、本研究課題期間で、別のデータセットであるが、統合失調症では、位相同期カップリングの左右半球バランスが正常対照者とは異なるという研究も行い論文として報告した (Hirano S, et al. Biol Psychiatry: CNI, 3: 69-76, 2018.)。また、初発統合失調症では、進行性に聴覚ガンマ帯域活動が減弱するが、ハイリスク群では進行を認めなかったという研究結果も論文として報告した (Oribe N, Schizophr Res, in press.)。

5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Kuga H, Onitsuka T, Nakamura I, Oribe N, Hirano Y, Mizuhara H, Kanai R, Kanba S, Ueno T: Increased BOLD signals elicited by high gamma auditory stimulation of the left auditory cortex in acute state schizophrenia, EBioMedicine, 12:143-149, 2016.

2. Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, Hirano S, Oribe N, Sato J, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T: Right hemisphere pitch-mismatch negativity reduction in patients with major depression: an MEG study. J Affect Disord, 215: 225-229, 2017.

3. Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Levin M, Spencer KM:

Phase-amplitude coupling of the EEG in the auditory cortex in schizophrenia. Biol Psychiatry: CNI, 3: 69-76, 2018.

4. Oribe N, Hirano Y, del Re EC, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Woodberry KA, Wojcik JD, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T, Shenton ME, Goldstein JM, Niznikiewicz MA, McCarley RW, Spencer KM: Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. Schizophr Res, in press.
5. 平野羊嗣、高橋潤一、鬼塚俊明: 精神疾患におけるバイオマーカーとしての脳波・脳磁図. 分子精神医学. 17: 160-169, 2017.
6. 磯村周一、鬼塚俊明: 薬物による脳波変化-特に有害事象に関して. オベリスク. 23(2), 20-24, 2018.
7. 磯村周一、鬼塚俊明: 知っておきたい脳波検査所見. 臨床心理学. 18, 683-686, 2018.
8. 平河則明、平野羊嗣、鬼塚俊明: 統合失調症の神経生理学的な知見について. 九州精神神経医学. 印刷中.
9. 鬼塚俊明、中村一太、平野昭吾、平野羊嗣: 統合失調症の幻聴の神経基盤 - 脳構造・脳機能研究. 日本生物学的精神医学会誌. 印刷中.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 鬼塚俊明、久我弘典、平野羊嗣、神庭重信、上野雄文: 急性期統合失調症における左聴覚野の過剰反応. 第 12 回日本統合失調症学会(シンポジウム). 2017. 3.24、鳥取県.
2. 鬼塚俊明、平河則明、平野昭吾、平野羊嗣: てんかん、てんかん性精神病の構造 MRI 研究. 第 114 回日本精神神経学会学術総会(シンポジウム). 2018. 6.22. 神戸市.
3. Onitsuka T: The anatomical and functional substrate of auditory hallucinations in patients with schizophrenia. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会 合同年会(シンポジウム). 2018. 9.6. 神戸市.
4. 鬼塚俊明: 統合失調症. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会 合同年会(教育講演). 2018. 9.6. 神戸市.
5. Onitsuka T: MMN findings in patients with schizophrenia and bipolar disorder. WFSBP2018KOBE (symposium). 2018. 9.8. Kobe. 鬼塚俊明、平野羊嗣、平野昭吾: 気分障害のミスマッチ陰性磁場. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会(シンポジウム). 2018. 11.9. 東京.

〔図書〕(計 1 件)

1. 平河則明、平野羊嗣、鬼塚俊明: 神経生理. 最新医学 診断と治療の ABC 136 統合失調症. 村井俊哉企画、最新医学社、大阪、pp 62-70、2018

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 中村 一太

ローマ字氏名：Itta Nakamura

研究協力者氏名：平野 羊嗣

ローマ字氏名：Yoji Hirano

研究協力者氏名：平野 昭吾

ローマ字氏名：Shogo Hirano

研究協力者氏名：平河 則明

ローマ字氏名：Noriaki Hirakawa

研究協力者氏名：久我 弘典

ローマ字氏名：Hironori Kuga

研究協力者氏名：中西 翔一郎

ローマ字氏名：Shoichiro Nakanishi

研究協力者氏名：高橋 潤一

ローマ字氏名：Junichi Takahashi

研究協力者氏名：北島 和俊

ローマ字氏名：Kazutoshi Kitajima

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。