

平成 30 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：2016～2017

課題番号：16K19772

研究課題名(和文)統合失調症における幻聴発生の神経活動基盤の多角的脳画像研究

研究課題名(英文)Brain imaging study of neural activity of auditory hallucination in schizophrenia

研究代表者

中村 一太(Nakamura, Itta)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：90771460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：幻聴は統合失調症者の主症状の1つであり、社会生活機能障害と強い関連が示されている。また、幻聴を持つ統合失調症者の研究では、幻聴症状の程度と種々の聴覚刺激誘発成分とに相関を認める一方で、間欠的な幻聴をもつ統合失調症者の幻聴の開始、終了に関わる即時的な神経活動の変化について未だ明らかになっていない。

本研究では、幻聴体験による自発脳活動および帯域聴性定常反応(ASSR)の即時的な変化について検討を行い、ASSRの早期成分が幻聴体験の有無によって変化する可能性を見出した。今後はさらに大サンプルでの検討を行う事で、幻聴体験の発生に関わる病態解明に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Auditory hallucination is one of the main symptoms of schizophrenic disorder and strong association with social life dysfunction has been shown. Many studies mentioned correlation with the degree of auditory hallucination symptoms and various auditory stimulus-inducing components in schizophrenia, while brain activities related to the start and end of hallucination of schizophrenic patients with intermittent hallucinations have not been cleared yet.

In this study, we investigated the immediate change of spontaneous brain activity and gamma band auditory steady-state response (ASSR), and found the possibility that the early component of ASSR varies depending on the presence or absence of auditory hallucination experience. In the future, considering further examination with a large sample, it is thought that it will lead to elucidation of the pathological condition related to the occurrence of the auditory experience.

研究分野：臨床神経生理

キーワード：統合失調症 幻聴 帯域活動 脳磁図 聴性定常反応

1. 研究開始当初の背景

統合失調症者は著明な社会生活機能の低下をきたし、低い就業率や経済的困難に結びついている(Marwaha et al., 2004)。幻聴は統合失調症者の 50-80%に出現する主症状の1つであり、社会生活機能障害と強い関連を示す事が報告されている(Cheung et al., 1997)。さらに、幻聴に焦点を当てた治療により社会機能と生活の質(QOL)の改善が得られるとの報告(Wiersma et al., 2004)もあり、幻聴発生のメカニズムの解明と幻聴に対する客観的指標の開発は、統合失調症者の社会機能と QOL の改善に大きく貢献すると考えられる。

幻聴を持つ統合失調症者の研究においては、幻聴症状の程度と種々の聴覚刺激誘発成分とに相関を認めており、聴覚刺激誘発成分は幻聴の影響を受ける事が示唆されている(Hirano et al., 2010 Schizophr Res)。申請者らはこれまでに脳磁図を用い、健常者で認める聴覚野での視聴覚統合処理機能(Nakamura et al., 2015)が統合失調症者では障害されていることを見いだした(Nakamura et al., in preparation)。さらに、近年では GABA 系ニューロンを含む抑制系神経回路の関与が示唆される 帯域同期活動の異常が統合失調症者で報告されている。特に 60Hz 以上の高 帯域活動が目立っており、我々はクリック音を用いた聴性定常反応(ASSR)で 80Hz の ASSR パワー値と幻聴との相関を報告しており(Tsuchimoto et al., 2011 Schizophr Res:図 1)、自発脳活動においても我々の研究グループは自発 帯域活動と幻聴の強さが関連することを報告している(Hirano et al., 2015 JAMA psychiatry)。

一方で、間欠的な幻聴をもつ統合失調症者の幻聴の開始、終了に関わる即時的な神経活動の変化についての報告は少ない。安静時自発脳活動での幻聴体験時と非幻聴体験時との比較では、幻聴体験中の 帯域パワーの上昇の報告(Ropohl et al., 2004 Neuroreport)がある一方、Remko (Remko et al., 2012 PlosONE)らは脳磁図を用いて幻聴体験中に左側頭部の パワーと右下前頭回の 帯域パワーの減少、および幻聴開始時に伴う 帯域パワーの減少を報告しており、見解は一致していない。さらに近年、統合失調症の病態に関わるとされる 帯域活動が重要視されているにも関わらず、帯域活動についての検討は殆どなされていない。また、幻聴の出現とその収束に関わる脳波/脳磁図関連の報告も殆どない。機能的 MRI の研究では、安静自発脳活動での幻聴体験についての報告は多く、メタ解析ではブローカ野の一部、島皮質、左聴覚野周囲、左側ウェルニッケ野の一部などが幻聴体験に関わる関連部位として指摘されている(Renaud et al., 2011)。しかしながら、幻聴による外部音声情報処理機構の経時的変化について詳細に調べた報告はなく、より時間分解能を有する脳磁図と

組み合わせた多角的な検討もなされていないことから、脳磁図および機能的 MRI の両面からの幻聴発生メカニズムについて検討することは、統合失調症の病態解明に大きく寄与する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では幻聴を伴う統合失調症者、幻聴を伴わない統合失調症者、健常対照者間で安静時自発脳活動およびクリック音を用いた 帯域聴性定常反応(ASSR)の測定および比較を行い、幻聴の有無に関連した神経活動の変化を高密度脳磁図および機能的 MRI を用いて検討する。更に幻聴を伴う統合失調症者で、幻聴の出現とその収束過程に関わる即時的な自発脳活動および 帯域 ASSR の変化を調べる事で、幻聴体験に関わる神経活動の解明を行う。

3. 研究の方法

3.1 ASSR および自発脳活動の記録

九州大学ブレインセンター内の 306 チャンネル全頭型脳磁計(Elektta Neuromag 社製、現有)を用いて、ASSR の記録と幻聴を持つ統合失調症者については自発脳活動の記録を行った。ASSR 刺激は刺激頻度 40Hz、80dB SPL、持続 1 ミリ秒のクリック音を使用し、聴覚刺激はトリガー信号に動機して、両耳へ 500 ミリ秒間呈示され、刺激感覚は 500 ミリ秒とした。

幻聴を伴う統合失調症者については下記の図 1 の様にボタン押しで幻聴体験の有無を伝えてもらい、それに基づいて幻聴体験時と非体験時との切り分けを行い、周波数解析を行った。

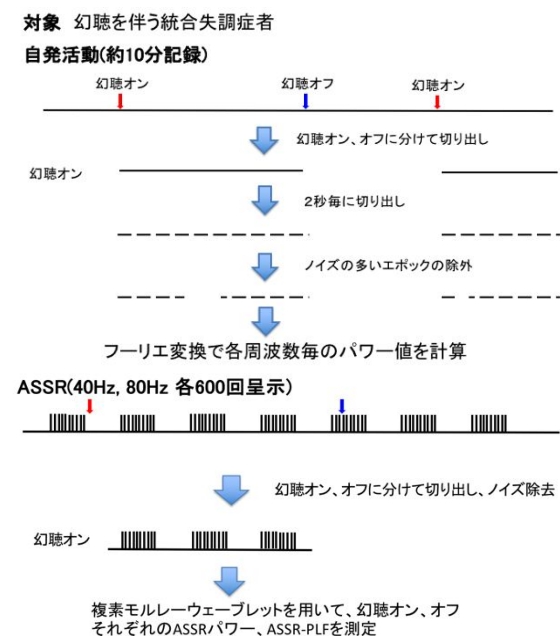


図 1.

) MRI での ASSR-BOLD 信号計測
ASSR 刺激に対しての BOLD 信号の計測をブロックデザインにて行う。記録時間は構造 MRI の撮影時間も含めて約 15 分であり、研究協力施設である医療法人至誠会帆秋病院内の 3 テスラ MRI 装置を用いる。

) 周波数成分の解析
安静時自発活動についてはウェーブレット解析を行い、各周波数毎の成分に分解し、各周波数毎のパワー値を求め、ASSR については得られた聴覚誘発反応に対して、ウェーブレット解析を行い、試行間同期性(PLF)を計算した。得られた値について、) ボタン押しの影響を除去した後統合失調症者(幻聴(+))、幻聴(-)の統合失調症者間での比較を行った。) 統合失調症者(幻聴(+))の幻聴体験時と非幻聴体験時との脳活動の変化について比較を行った。

4. 研究成果

幻聴を伴う統合失調症者については 13 名のリクルート、記録を行なったが、幻聴の出現頻度の偏りなどから、解析から各課題毎に除外した結果、ASSR については 7 名、ボタン押しを伴う自発脳活動および ASSR については 8 名を解析対象者とした。

1) 幻聴の有無による統合失調症者間の比較
幻聴を伴う統合失調症者 7 名と PNASS 合計スコアをマッチさせた、幻聴を伴わない(PANSS の幻聴スコアが 1 点)統合失調者 12 名との間で ASSR の比較を行なったが、40HzASSR-PLF において、本研究では有意差は認められなかった(図 2)

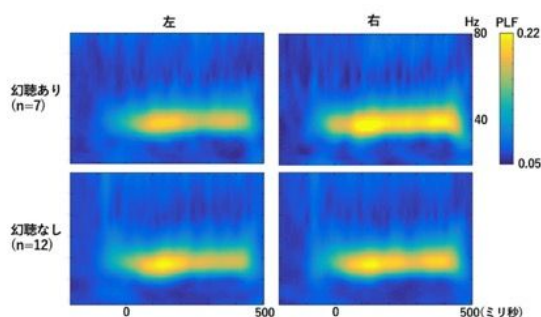


図 2

2) 幻聴に伴う脳活動変化について
幻聴を伴う統合失調症者 8 名について幻聴体験時および非体験時の自発 帯域活動および 40HzASSR-PLF の変化について検討した。結果、自発 帯域活動には有意差は認めなかったが、ASSR-PLF では ASSR 早期(刺激後 100~150 ミリ秒:図 3 赤枠部分)で幻聴体験時に同期性が上昇する傾向が見られた($p=0.06$, 図 3)。

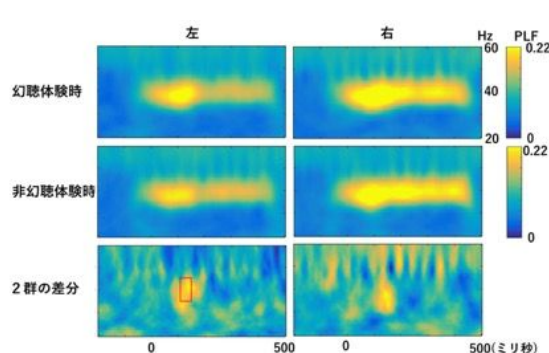


図 3

3) 本研究で得られた知見

幻聴について幻聴を持つ統合失調症者について、種々の聴覚刺激誘発成分とに相関の報告は多いものの、幻聴の出現に関わる報告として、さらに近年注目されている 帯域活動について検討されている報告は存在しない。本研究では、幻聴の有無による統合失調症者間での ASSR の差異は認められなかったが、幻聴体験時、非幻聴体験時に関わる 帯域活動においては、40Hz-ASSR にて早期の時間帯(刺激提示後 100~150 ミリ秒後)に幻聴体験時に同期性が高い傾向が認められた。

本研究では幻聴体験があり、かつ幻聴の認識できる被験者のリクルートが困難であり、さらに幻聴出現の割合によっても解析不能の記録が多くなった事から、幻聴ありの統合失調症者のサンプル数を十分ではないため、統計学的な有意差には至らなかったものと思われる。

本研究の結果は幻聴を伴う統合失調症者では幻聴の出現に関係した、ASSR の 帯域活動の変化を示唆している。この結果から、今後サンプル数を増やして検討を行うことで、ASSR を用いた 帯域活動の評価が、幻聴体験の有無の生物学的な指標として有用となる可能性が考えられる。

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 2 件)

1. Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, Hirano S, Sato J, Oribe N, 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.(査読あり)
2. Kuga H, Onitsuka T, Hirano Y, Nakamura I, Oribe N, Mizuhara H, Kanai R, Kanba S, and 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.(査読あり)

あり)

〔学会発表〕(計2件)

1. 中村一太:
Abnormal face-voice integration in Schizophrenia.
Psychiatry Neuroscience Seminar,
2017.11.6, 佐賀県
2. 久我弘典、鬼塚俊明、中村一太、織部直弥、平野羊嗣、上野雄文、神庭重信:
急性期統合失調症における高帯域聴覚刺激のBOLD反応について. 第16回精神疾患と認知機能研究会, 2016.11.5, 東京都

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村一太(NAKAMURA ITTA) 九州大学、医学
研究院、特任助教
研究者番号: 90771460

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

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

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

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

織部直弥(ORIBE NAOYA) 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:70730498

久我弘典(KUGA HIRONORI) ジョン-ホプキン
ス大学医学研究院

研究者番号: 50639903