

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月25日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16385

研究課題名(和文)統合失調症患者の聴性定常反応についての多角的・縦断的研究

研究課題名(英文)multimodal and logitudinal study on Auditory Steady State Response in 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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):健常者14名、統合失調症19名について脳波及び機能的MRIを用いた聴性定常反応の測定を行い(ベースライン)、約1年後に2回目の測定を行った(フォローアップ)。ベースラインでは、統合失調症患者では、脳波における40ヘルツ刺激に対する聴性定常反応が低下していた。また、機能的MRIでは統合失調症群では80ヘルツ刺激に対するBOLD信号の増大が見られた。フォローアップにおいても、同様の異常が見いだされた。聴性定常反応の縦断的な変化は統合失調症群、健常群ともに有意な変化ではなかった。症状との関連は明らかではなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症患者の生活は、幻覚、妄想、思考障害といった陽性症状、感情鈍麻などの陰性症状、認知機能の低下など多様な症状や二次的な機能低下によって影響を受けており、特にその急性期における障害の程度はあらゆる疾患の中でも最も重いとみなされている。その結果、就業率の低さ、社会からの阻害などの社会機能の低下を来し、現代社会における大きな損失となっていると考えられるが、その病態を客観的に評価する指標は確立されていない。聴性定常反応は、統合失調症のバイオマーカーとして非常に有用である可能性があるが、統合失調症の病期を通じてどのように変化をするのかについて縦断的に評価した研究はない。

研究成果の概要(英文):Fourteen healthy controls (HC) and 19 patients with schizophrenia (SZ) underwent electroencephalography (EEG) recordings and functional MRI while they listened to 20, 30, 40 and 80Hz click sounds. These measurement were repeated at the 1-year followup. At baseline, SZ showed significant reduction in phase locking factor to 40 Hz stimuli and increased BOLD signal to 80 Hz stimuli relative to HC. Same deficits are also found at follow up. No significant progressive changes were found.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳波 ガンマオシレーション 聴性定常反応

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

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の生活は、幻覚、妄想、思考障害といった陽性症状、感情鈍麻などの陰性症状、認知機能の低下など多様な症状や二次的な機能低下によって影響を受けており、特にその急性期における障害の程度はあらゆる疾患の中でも最も重いとみなされている (Salomon et al., 2012)。その結果、就業率の低さ (Marwaha and Johnson, 2004)、社会からの阻害 (Social Exclusion Unit, 2004) などの社会機能の低下を来し、現代社会における大きな損失となっていると考えられる。

統合失調症患者では、灰白質の体積が健常者に比べて減少していることが知られていたが、特に急性期での明らかな精神病症状が見られる際に、側頭葉などの灰白質の減少が進行することが分かってきている (Takahashi, et al., 2010)。一方、早期の治療的介入により進行性変化を抑制できる可能性もあり、本疾患の急性期における病態を評価することの重要性はきわめて大きい。

ある一定の頻度で律動的な感覚刺激を与えると、対応する感覚野の神経細胞はそれに同調して同じ頻度で反応する。聴覚でのこの反応は一般に聴性定常反応 (Auditory Steady State Response; ASSR) と言われ、脳波を用いて測定することができる。この反応は特に、一秒間に 40 回の頻度、つまり 40Hz の刺激に対して最も顕著にみられることがわかっており、20-80Hz 程度の刺激を用いて測定されることが多い。ここで、ガンマ帯域 (40-100Hz 程度) の神経同期活動は、離れた脳部位が統合的に活動し、高次の認知機能を維持するために重要な役割を果たしていることが分かっており (Bosman et al., 2014)、ASSR はガンマ帯域の神経活動を反映する重要な指標であると考えられている。

統合失調症では ASSR に障害が見られることが、初発群においても (Spencer et al., 2008)、慢性期群においても (Light et al., 2006, Hirano et al., 2015 など) 報告されており、最新のメタアナリシスにおいても 40Hz 刺激に対する ASSR の異常所見は、信頼性の高い強固な所見であることが確認されている (Thune et al., 2016)。特に、Hirano らの研究では、統合失調症群では健常群と比較して ASSR の位相同期性は低下しているが、刺激中の自発活動としてのガンマ帯域皮質活動 (自発ガンマ) は逆に増加していることが示されている。また、この自発ガンマが高いほど位相同期性は減少し、幻聴も重度であることも明らかにされている。このように ASSR 及びその刺激中の自発活動を検討することで、統合失調症の病態に関わる皮質活動の異常と、その症状との関係に迫ることができると考えられる。しかし、我々の知る限り統合失調症での ASSR を縦断的に調べた研究はなく、上記の ASSR 位相同期性や自発ガンマ活動の異常が、疾患の病期を通じて同様の関係性を保ちながら見られるものなのか、疾患の各ステージにおいて異なった様相を示すものなのかは分かっていない。我々が予備的に行った研究では、数ヶ月にわたる断薬で症状が増悪して入院となったある統合失調症患者の ASSR 位相同期性が、服薬によって改善することが示されており、ASSR は臨床に応用出来るバイオマーカーとして非常に有用である可能性がある。また、我々の研究室では、機能的 MRI を用いて、ASSR が生じている際の BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号 (ASSR-BOLD) を調べ、統合失調症急性期において 80Hz 刺激に対する聴覚野での ASSR-BOLD が健常者に比べて有意に増加していることも見いだした。さらに、予備的研究において、ASSR-BOLD と、脳波で測定される刺激中の自発ガンマは相関していることが予想された。以上をまとめると、統合失調症での ASSR 位相同期性は、健常者群と比較した場合、急性期から慢性期にかけて持続的に低下していると考えられるが、個人内では症状に依って変動している可能性がある。その背景として、急性期では 80Hz のクリック音刺激に対する ASSR-BOLD の増加や、慢性期では 40Hz クリック刺激に対する自発ガンマの増大が影響している可能性があるが、これらの指標を網羅的かつ経時的に追いかけた研究はない。

### 2. 研究の目的

上記の背景から、本研究の目的は、1) 統合失調症群、健常者群において多チャンネル脳波計及び機能的 MRI を用いて 帯域刺激に対する ASSR を測定し、約 1 年後に再検査を行い、統合失調症における ASSR によって表される神経回路異常の経時的変化について検討を行う。2) 脳波で測定された ASSR の位相同期性、自発ガンマと機能的 MRI において測定された ASSR-BOLD の経時的な変化と症状評価尺度、

副作用評価尺度などの変化と合わせて検討することで、治療反応性を予測する因子を見出すことである。このように、機能的 MRI と多チャンネル脳波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の聴覚野における神経回路異常を多角的に解析することができる。また、各指標を縦断的に解析することで治療反応性を客観的に評価または予測する因子を見出すことが出来るため、長期的には統合失調症の急性期において治療反応性や個別の薬剤への反応を予測するバイオマーカーの確立につながる可能性がある。

### 3. 研究の方法

統合失調症患者、健常対照者について、クリック音刺激 (20Hz, 30Hz, 40Hz, 80Hz) に対する反応を脳波及び機能的 MRI を用いて測定する。また、症状評価や認知機能の評価も同時に行う。脳波と機能的 MRI の測定間隔は 1 週間以内とする。初回の検査から約 1 年後のタイミングで脳波、機能的 MRI 及び症状・認知機能の再測定を行う。

研究期間内に統合失調症患者 19 名、健常対照者 14 名について、2 度の測定を終了することができた。

#### 脳波及び機能的 MRI を用いた ASSR の計測

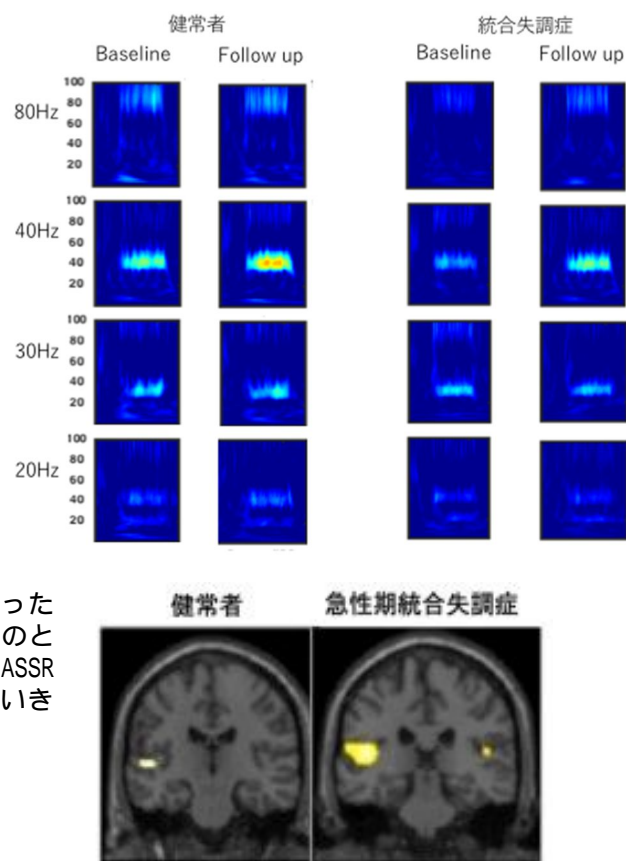
脳波記録は脳波記録用にセッティングされた検査室にて行い、被験者には覚醒、安静開眼の状態を保持してもらおう。音刺激として、20Hz、30Hz、40Hz 及び 80Hz の頻度で提示されるクリック音 (80dB SPL、持続 1 ミリ秒) を用いる。クリック音連続再生の持続時間は 500 ミリ秒、刺激間隔は 500 ミリ秒とし (この組み合わせを 1 トライアルと呼ぶ、計 1 秒。 ) 各周波数とも全部で 150 トライアルが呈示される。これらの音刺激は検査室内のコンピューターにインストールされた刺激呈示ソフト (Superlab, Cedrus Corporation 社、現有) で制御し、ヘッドフォンを通じて被験者に呈示される。MRI の記録時は、被験者には覚醒、安静開眼の状態を保持してもらおう。15 秒の刺激なしブロックを 8 回、15 秒のクリック音刺激ブロック 8 回を組み合わせたブロックデザインとする。一つのクリック音刺激ブロックには、クリック音刺激が 15 トライアル含まれることになり、各周波数ごとに計 120 トライアルが呈示されることになる。刺激呈示は機能的 MRI 測定専用設計されたヘッドフォンを通じて呈示される。

#### 脳波及び機能的 MRI で得られた ASSR の解析

得られた脳波波形から、各トライアルごとに時間周波数解析 (ウェーブレット変換) を行い、呈示クリック音の周波数に対応した ASSR のパワー値、位相同期性を計算する。また、各トライアルごとにフーリエ変換を行い、刺激中の自発ガンマも計算する。機能的 MRI により聴覚野における ASSR-BOLD の変動を描出する。

#### 4 . 研究成果

初回測定 (baseline) では、脳波で測定された 40Hz 刺激に対する ASSR の位相同期性 (phase locking factor: PLF) が統合失調症群では有意に低下していた。2 度目の測定 (Follow up) でも、同様に 40Hz 刺激に対する PLF は、統合失調症群で有意に低下していた。その他の刺激帯域では健常群と統合失調症群で有意な差は認めなかった (図 1)。自発ガンマについては、有意な群間差は認めなかった。予備的研究の段階で認められた症状と ASSR の関連は、現時点での解析では有意な相関は認めなかった。また、機能的 MRI では先行研究と同様に、統合失調症群では 80 ヘルツ刺激に対する BOLD 信号の増大が見られた。統合失調症の ASSR に関しては、群全体で見ると経時的な変化は有意ではなかったが、患者個人では、値が低下しているものもあれば、増加しているものも認められ、今回着目した幻聴症状などの相関は明らかではなかったものの、何らかの病態の変化を反映しているものと思われた。今後、より詳しい解析を行うことで、ASSR の背後にある病態変化について明らかにしていきたい。



#### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. [Oribe N](#), Hirano Y, del Re E, Seidman LJ, Meshulam-Gately RI, Woodberry KA, Wojcik JD, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T, Shenton M, Goldstein J, Niznikiewicz M, McCarley RW, and Spencer KM: Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. Schizophrenia Research, 2019 in Press. 査読有り
2. Hirakawa N, Kuga H, Hirano Y, Sato J, [Oribe N](#), Nakamura I, Hirano S, Ueno T, Oda Y, Togao O, Hiwatashi A, Honda H, Kanba S, and Onitsuka T: Neuroanatomical substrate of chronic psychosis in epilepsy: an MRI study. Brain imaging and behavior, 11(6 Pt 1): 805, 2019. 査読有り
3. Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, [Oribe N](#), Kanba S, Onitsuka T, Levin M, and Spencer KM: Phase-Amplitude Coupling of the Electroencephalogram in the Auditory Cortex in Schizophrenia. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 3(1): 69-76, 2018. 査読有り

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

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Naoya Oribe, Facial Emotion Processing in Schizophrenia using Newly Created Facial Stimuli by Japanese Actors; fMRI study, Neuroscience meeting, Washington, DC, 2017
2. 織部直弥, 統合失調症における使用薬剤と生化学データの関連についての網羅的研究, 日本精神神経学会学術総会, 名古屋, 2017
3. 織部直弥, 統合失調症ハイリスク群における視覚事象関連電位の縦断的研究, 日本生物学的精神医学会, 神戸, 2018
4. Naoya Oribe, Neurophysiological investigations in patients with bipolar disorder, WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, Kobe, 2018
5. 織部直弥, ARMS における神経生理学について, 第 22 回日本精神保健・予防学会学術集会, 小平市, 2018
6. Naoya Oribe, Gamma band auditory steady-state responses in bipolar disorder patients, International Society for Bipolar Disorder, Sydney, 2019

〔図書〕(計 1 件)

織部直弥: シゾイドパーソナリティ障害 『日本臨牀』別冊「精神医学症候群(第 2 版)III」, 日本臨牀社. 2017 年. 全 4 ページ

〔その他〕

織部直弥, 統合失調症の神経生理～事象関連電位・神経同期活動から見えてくるもの～, 大日本住友 Web セミナー, 2019

## 6 . 研究組織

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。