

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17105

研究課題名（和文）脳波を指標とした思春期精神疾患患者の予後予測研究

研究課題名（英文）Research on prediction of prognosis in adolescent patients with psychiatric disorders using electroencephalogram (EEG) as an indicator

研究代表者

多田 真理子 (Tada, Mariko)

東京大学・相談支援研究開発センター・講師

研究者番号：70758193

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：思春期の患者のうち主治医からICD-10でF2（精神病性障害）、F3（気分障害）、F4（神経症性障害）の診断を受けた研究参加者に対し、聴覚関連電位脳波（MMN、ASSR）の計測と臨床症状、社会機能の評価を行った。思春期の精神疾患を持つ患者のMMNとASSRの変化の意義について文献調査を行い、英文総説（Tada et al., 2019; Tada et al., 2020.）を発表した。さらにASSRと病態の関連を考察するために、発生源について調べ、聴覚野から領野外まで広がるネットワークが関与することを明らかにし、原著論文として発表した（Tada et al., 2021）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患の発症時期である思春期の患者において、脳波指標（MMNとASSR）の変化の意義と病態の関連を明らかにした。特に、ASSRの発生源に、従来考えられていたよりも広範囲のネットワークが関与することを明らかにしたことは、臨床像からの早期診断が難しい精神疾患の早期病態の理解や治療開発に貢献することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We measured EEG (MMN and ASSR) and assessed clinical symptoms and social functioning in study participants with a diagnosis of F2, F3, or F4 on the ICD-10 from their attending psychiatrists among adolescents. A literature review (Tada et al., 2019; Tada et al., 2020.) was conducted on the significance of changes in MMN and ASSR in adolescents with psychiatric disorders. To further examine the relationship between ASSR and pathophysiology, we investigated the source and found that a network extending from the auditory cortex to the extrasensory cortex is involved (Tada et al., 2021).

研究分野：精神医学

キーワード：精神疾患 脳波

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、思春期から青年期に発症し社会経済的損失をもたらすが、早期段階(精神病ハイリスク、初発精神病)への適切な支援は予後改善に有用である(Yung et al., World Psychiatry. 2018)。しかし、微弱な陽性症状で診断する精神病ハイリスクは精神病移行率が20%程度に留まる一方で、精神病ハイリスクの基準を満たさなくても精神病発症に至るケースが少なくない(Lee et al., Schizophr Bull. 2018)。

聴覚課題で得られる脳波指標のミスマッチ陰性電位(Mismatch negativity: MMN)と聴性定常反応(Auditory steady-state response: ASSR)は、病態の早期からすでに低下し、認知機能障害や社会機能障害と関連する(Nagai, Tada et al., Schizophr Res. 2013; Tada et al., Cereb Cortex. 2016; Koshiyama, Tada et al., Schizophr Res. 2018)。MMNとASSRの低下は、慢性期では頑健なことがメタ解析で知られ(Erickson et al., Biol Psychiatry. 2015; Thune et al., JAMA Psychiatry. 2016)、精神病ハイリスクのMMN低下は後の発症を予測することも知られることから、精神病ハイリスクの臨床像よりも、MMNやASSRのほうが、その後の経過を予測するマーカーになりえるのではないかと考えた。MMNはNMDA受容体拮抗薬で低下する(Umbricht et al., Arch Gen Psychiatry. 2000)ことからNMDA受容体機能との関連が、ASSRはガンマオシレーション(情報処理に関連する高周波神経活動)に關与するGABAニューロンとの関連が示され(Chen et al., Neuron. 2018)、いずれも神経の興奮/抑制(Excitation/Inhibition: E/I)バランスと関連する。従って、MMNやASSRの低下はE/Iバランス異常を反映していると考えられる。MMN低下は統合失調症に特異的な傾向がある一方、ASSRは自閉症(Wilson et al., Biol Psychiatry. 2007)や双極性障害(Oda et al., PLoS One. 2012)でも低下が報告されるなど、様々な疾患の共通病態と関連することが考えられる。しかし、申請者がこれまでに調べた精神病ハイリスク者以外の思春期患者で、MMNやASSRの低下が予後へどのように影響するかはわかっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症早期病態の理解をすすめるため、従来の精神病ハイリスク者に加え、この基準を満たさない思春期患者でもMMNやASSRを調べ、MMNやASSRの縦断的变化や予後との関連を明らかにすることである。さらにこれらの脳波指標がどのような病態を反映するのかを明らかにすることを目指した。これまでの研究から、思春期患者の多彩な臨床像から、その後の経過を予測することは容易でないことが明らかとなった。国際的にも、精神疾患を症候のみでなくバイオマーカーや分子仮説を考慮して再分類する意義が議論されている(Insel. Science, 2015)。本研究でも、研究対象者を従来のように臨床像で限定するのではなく、思春期の精神的な不調者を広く対象とし、バイオマーカーに注目して疾患横断的な視点で早期病態を理解することが新規である。

### 3. 研究の方法

東京大学医学部附属病院精神神経科で診療を受けた思春期の患者のうち主治医からICD-10でF2(精神病性障害)、F3(気分障害)、F4(神経症性障害)の診断を受けた研究参加者に対し、聴覚関連電位脳波(MMN、ASSR)の計測と臨床症状、社会機能の評価を行った(下図)。脳波計測および臨床症状の調査は縦断的に初回から1、2年後に再調査、計測を行った。

研究用に承認された脳波計を用いて、先行研究で確立した課題によりMMNとASSRを計測する。得られた脳波は、EEGLAB(Delorme and Makeig, J Neurosci Methods. 2004)で解析した。

- ・MMN 2音オッドボール課題で、音の周波数を逸脱させた frequency MMN と音の持続時間を逸脱させた duration MMN を計測した。

- ・ASSR 1msecのクリック音が500ミリ秒間に20回(40Hz 頻度)繰り返されるトレインを200回繰り返し、得られた脳波の時間周波

<p><b>F2 統合失調症圏</b></p>	<p><b>思春期健常対照群</b></p>
<p>「こころのリスク外来」</p> 	<p>「東京ティーンコホート」のサブサンプル</p> 
<p><b>F3 F4 思春期患者</b> + 既存データの活用</p> <p>「精神科一般外来」</p>	

数解析を行い刺激中の 40Hz の反応を計測した。また、ASSR の変化が反映する病態を明らかにするため、発生源に関する研究を行った。

その他、PLE (精神病様体験)、K6 (抑うつ、不安)、WHO-5 (精神的健康状態表)、SSQ6 (ソーシャルサポートと健康)などの質問紙を実施し、予後は、就労・就学の状況、日常生活自立度、通院・服薬状況、入院回数、自傷自殺歴について、本人と養育者から聞き取り調査を行った。

#### 4 . 研究成果

思春期の精神疾患を持つ患者の MMN と ASSR の変化の意義や E/I バランスとの関連、発生メカニズムなどについて文献調査を行い、英文総説 (Tada et al., *Int J Psychophysiol.* 2019; Tada et al., *Clin EEG Neurosci.* 2020.) を発表した。また、思春期の精神疾患を持つ患者における QOL の縦断的变化について、疾患非特異的症状の重要性を見出し原著論文を発表した (Usui et al., *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022)。さらに ASSR の発生源について調べ、従来考えられていたように聴覚野にとどまるのではなく、聴覚野から領野外まで広がるネットワークが関与することを明らかにし、原著論文として発表した (Tada et al., *Cereb Cortex.* 2021)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Usui K, Kirihara K, Tada M, Fujioka M, Koshiyama D, Tani M, Tsuchiya M, Morita S, Kawakami S, Kanehara A, Morita K, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K.	4. 巻 -
2. 論文標題 The association between clinical symptoms and later subjective quality of life in individuals with ultra-high risk for psychosis and recent-onset psychotic disorder: A longitudinal investigation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13359.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tada M, Kirihara K, Ishishita Y, Takasago M, Kunii N, Uka T, Shimada S, Ibayashi K, Kawai K, Saito N, Koshiyama D, Fujioka M, Araki T, Kasai K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Global and Parallel Cortical Processing Based on Auditory Gamma Oscillatory Responses in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cereb Cortex .	6. 最初と最後の頁 4518-4532.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujioka M, Kirihara K, Koshiyama D, Tada M, Nagai T, Usui K, Morita S, Kawakami S, Morita K, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Mismatch Negativity Predicts Remission and Neurocognitive Function in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 770
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2020.00770. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Tada M, Suda Y, Kirihara K, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Araki T, Kasai K, Uka T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Translatability of Scalp EEG Recordings of Duration-Deviant Mismatch Negativity Between Macaques and Humans: A Pilot Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 874
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2020.00874. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Tada M, Kirihara K, Mizutani S, Uka T, Kunii N, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Nagai T, Araki T, Kasai K	4. 巻 145
2. 論文標題 Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis: A review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Psychophysiology	6. 最初と最後の頁 5-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tada M, Kirihara K, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Uka T, Komatsu M, Kunii N, Araki T, Kasai K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gamma-Band Auditory Steady-State Response as a Neurophysiological Marker for Excitation and Inhibition Balance: A Review for Understanding Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin EEG Neuroscience	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1550059419868872.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松下正明、神庭重信、笠井清登	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 344
3. 書名 統合失調症 分担執筆 3章ライフステージに沿った統合失調症の理解と支援、AYA世代の支援.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------