

令和 4 年 4 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22286

研究課題名（和文）言語性幻聴の生起メカニズム：既存モデルの認知神経科学的検討と新規モデルの提案

研究課題名（英文）A neurocognitive investigation of mechanism underlying auditory verbal hallucination

研究代表者

田村 俊介（Tamura, Shunsuke）

九州大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：20883333

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、統合失調症における言語性幻聴のメカニズムを解明する前段階として、統合失調症者で音声聴取時に生じる脳内神経オシレーションに異常が生じるかについて検討を行った。音声信号の持つ遅い時間変動である振幅包絡と速い時間変動である時間微細構造に同期して生じるオシレーションとオシレーションの刺激同期性を分析したところ、統合失調症者では刺激同期性のオシレーションとオシレーションともに刺激同期性が健常者に比べて低下し、さらに、健常者では確かめられた両者の相関関係も確かめられなかった。また、オシレーションの異常の度合いが思考・妄想に関わる症状の重症度を予測できることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、統合失調症における言語音声聴取時の神経オシレーション異常を明らかにすることが出来た。言語性幻聴のメカニズムを検討する上で、「統合失調症者に見られる自発発火や内言の異常が言語性幻聴を引き起こすのであれば、それらの異常に関連する脳活動は実際に音声を聴いている時の脳活動と類似した特徴を持つ」という仮説を立てており、今回の成果はこの仮説の検討の足掛かりになると考えている。さらに、オシレーションの異常が思考・妄想に関わる症状と強く相関するという結果は、言語音声を用いた神経オシレーションの計測が統合失調症の診断や症状の予測にも有用である可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined abnormalities of neural oscillations in responses to speech sounds in schizophrenia patients as a preliminary step to elucidate the mechanism of auditory verbal hallucination. We analyzed the degree of stimulus-synchronization of and oscillations, which are phase-locked to the slow temporal fluctuation (amplitude envelope) and fast temporal fluctuation (temporal fine structure) in speech signals, respectively. The results showed that the degree of stimulus phase-locking was decreased in schizophrenia patients compared to normal controls in both and oscillations. The significant positive correlation between and oscillations, which was confirmed in normal controls, was also not observed in schizophrenia patients. It was also found that the degree of abnormality of oscillation can predict the severity of symptoms related to thoughts and delusions.

研究分野：認知神経科学

キーワード：神経オシレーション 統合失調症 音声 脳波 脳磁図

1. 研究開始当初の背景

言語性幻聴(周りに誰もいないのにヒトの言語音声が届く現象)は統合失調症者の約 8 割に見られる症状で、社会生活機能の障害と強い関連を示す(Cheung et al., 1997)。さらに、幻聴に焦点を当てた治療は社会生活機能の改善を促すとされるため(Wiersma et al., 2004)、言語性幻聴のメカニズムを理解することを目的とした本研究は大きな社会的意義を持つ。言語性幻聴の生起メカニズムに関する代表的なモデルとして自発発火モデルと内言モデルが存在する(Cho & Wu, 2013; Moseley & Wilkinson, 2014)。自発発火モデルでは、統合失調症者の脳内において興奮性と抑制性の神経伝達のバランスが障害されることが原因となって、聴覚皮質で異常発生する自発脳活動が外部から入力した音として認識されると考えられている。内言モデルは統合失調症者の主症状の 1 つである自我障害と関連付けたモデルで、自分の脳内で生成した内言が自分由来のものであることが認識出来ずに外部から入力されたものとして認識されることで幻聴が生じると考えられている。つまり、前者のモデルでは聴覚系での情報処理障害、後者では高次脳機能である自我機能の障害が言語性幻聴に関与すると考えられている。通常音声を知覚する際にも聴覚系での情報処理と高次脳機能の両方が重要な役割を担うことを考慮すると、2 つのモデルは言語性幻聴を説明する上で相補的だと考えられる。しかしながら、これまでの研究ではそれぞれのモデルが独立に検討されてきた。

2. 研究の目的

本研究では、言語性幻聴の生起メカニズムに関する複数のモデルを認知神経科学的手法で検証するとともに、最終的にはそれらのモデルを統合及び具体化した新たな言語性幻聴のモデルを提案することを目的とした。従来の研究では、統合失調症者の自発脳活動や内言時の脳活動に健常者と比較して異常が見られかを調べ、その異常と幻聴症状の相関を調べるといった探索的な研究アプローチが取られてきた。ただし、自発脳活動や内言の異常が実際に言語性幻聴をもたらす原因になっているのかについて議論を進めるためには、統合失調症者の自発脳活動や内言時の脳活動を調べるだけでなく、それらの脳活動が通常音声を知覚する際に生じる脳活動と共通する特徴を持つのかどうかを調べる必要があると考えられる。そのために本研究では、「統合失調症者に見られる自発発火や内言の異常が言語性幻聴を引き起こすのであれば、それらの異常に関連する脳活動は実際に音声を聴いている時の脳活動と類似した特徴を持つ」という仮説を立てて実験的検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では、統合失調症者及び健常者の①音声知覚時の脳活動、②自発脳活動・内言時の脳活動を脳波・脳磁計で計測し、神経オシレーションの分析を行なった。

(1) 音声知覚時の脳活動

脳波計測実験には、26名の健常者及び統合失調症者が参加し、脳磁図計測実験には健常者14名が参加した。

脳波計測、脳磁図計測ともに、男性が発声した単語音声「いちぶぶん」(基本周波数を 80 Hz に固定)を聴取する際の脳活動を計測した。音声信号は 10 Hz 以下の遅い時間変動成分である振幅包絡と 50 Hz 以上の速い時間変動成分である微細構造を持つが、振幅包絡と微細構造に同期した遅い神経オシレーション(4-8 Hz, θ オシレーション)と速い神経オシレーション(30 Hz 以上, γ オシレーション)が計測できることを研究開始前に確認していた。また、統制条件として、上記の単語音声から微細構造を取り除いた合成音声である雑音駆動音声や音声と類似した時間特徴を持つ非音声刺激(80 Hz の click train を 5 Hz の速さで振幅変調した刺激)を用いた脳活動計測も行なった。

脳波データの分析では、まず始めに、振幅包絡、微細構造に同期して生じる θ 、 γ オシレーションが刺激の種類によってどのように異なるのか、また、 θ と γ のオシレーションの間にどのような関連が見られるのかについて健常者のデータで検討した。健常者での神経オシレーションの特徴をまとめた上で、統合失調症群では音声知覚時にどのような神経オシレーションの異常が見られるのかを検討した。脳磁図データの分析では、脳磁図のセンサーデータに信号源解析を適用し、音声知覚時に生じる神経オシレーションが脳内のどの領域で生じるかを調べている。脳磁図データは現在解析が進行中であるため、脳波データの解析結果のみ研究成果として記載する。

(2) 自発脳活動・内言時の脳活動

(1)の脳波計測実験に参加をした26名の健常者及び統合失調症者で脳波データを取得した。脳磁図の計測に関しては研究終了時点ではデータが取得出来ていない。取得したデータの解析については現在進行中であるため、研究方法のみ記載する。

統合失調症者及び健常者の自発脳活動や内言時脳活動を脳波計で計測し、統合失調症者に特異的な θ 、 γ オシレーションの異常が見られるかを調べた。統合失調症者の聴覚皮質にお

ける自発脳活動の異常を調べた研究 (Hirano et al., 2015) や内言の脳内機構を調べた研究 (Whitford et al., 2017) では、聴覚刺激を用いた実験が行われている。前者では、自発神経オシレーションの異常発生在聴覚刺激によって誘発される神経オシレーションにどのような影響を及ぼすか、後者では、聴覚刺激と同時に内言を行う際の聴覚誘発電位を調べることで内言が聴覚皮質処理に及ぼす影響が調べられている。そこで本研究では、①で用いた音声刺激と似た時間構造を持つ非音声刺激を用い、その刺激の聴取時によって生じる θ 、 γ オシレーションと自発 θ 、 γ オシレーションの関連性について検討を行なっている。内言時の脳活動については、聴覚刺激の聴取に合わせて内言を行うことで、刺激誘発性の θ 、 γ オシレーションにどのような影響が生じるかを調べ、その結果が健常者と統合失調症患者の間でどのように異なるのかについて検討を行なっている。

4. 研究成果

音声知覚時の脳波データにウェーブレット変換を用いた時間周波数解析を適用し、時間周波数軸上で刺激同期性の指標である Phase locking factor (PLF) の解析を行なった。 γ オシレーションに関しては、統合失調症患者 (SZ)、健常者 (NC) とともに、単語音声 (MS) 及び単語音声と同様の時間的構造を持つ非音声刺激 (AMC) の聴取時に、それらの基本周波数 (80 Hz) と一致する周波数帯域で高い PLF が確認された (図 1A)。一方、微細構造を削除した雑音駆動音声 (NVS) では、同様の傾向は見られなかった。高い PLF が得られた Fz 電極及び Pz 電極の時間周波数データに cluster-based permutation ANOVA を適用したところ、80 Hz 付近の周波数帯域で刺激条件の主効果が見られることが分かった (図 1B)。刺激の主効果が見られた時間周波数帯の PLF 値を各参加者で抽出し、その値を刺激条件間、グループ間で比較した (図 1C)。刺激条件、グループを要因とした two-way ANOVA を行い、Fz 電極、Pz 電極ともに 2 要因の交互作用が得られたため、下位検定を行なったところ、Fz 電極ではどの刺激においても統合失調症患者で健常者よりも低い PLF が得られた。Pz 電極では、MS のみ統合失調症患者で健常者に比べて、低い PLF が得られた。まとめると、音声・非音声に限らず、微細構造に対する γ オシレーションの刺激同期性が低下していることが分かった。 γ オシレーションの興奮性・抑制性の神経伝達機能のバランスを反映すると考えられていることを考慮すると、この結果は統合失調症患者の聴覚皮質における興奮性・抑制性の神経伝達機能のバランスが障害していることによるものと考えられる。

続いて、 θ オシレーションの解析を行なったところ、どの刺激においても、振幅包絡に同期した低周波のオシレーションが計測出来た (図 2A)。FCz 電極における時間周波数データに cluster-based permutation ANOVA を適用し、刺激条件の主効果が優位となった時間周波数帯 (図 2B) の PLF 値を抽出し、その値を刺激条件間、グループ間で比較した (図 2C)。刺激条件とグループを要因とした two-way ANOVA を行なったところ、2 要因の交互作用が有意であったため、下位検定を行なった。その結果、健常者では刺激条件間で有意な PLF の差が見られ、MS > NVS > AMC と非音声刺激に比べて音声刺激の方が刺激に対する θ オシレーションの同期性が高くなったのに対し、統合失調症患者では刺激条件間での PLF の違いは確かめられなかった。また、刺激条件ごとに健常者と統合失調症患者の PLF を比較したところ、MS、NVS 条件では統合失調症患者の PLF が健常者に比べて有意に低くなることが分かった。結果をまとめると、統合失調症患者では言語音

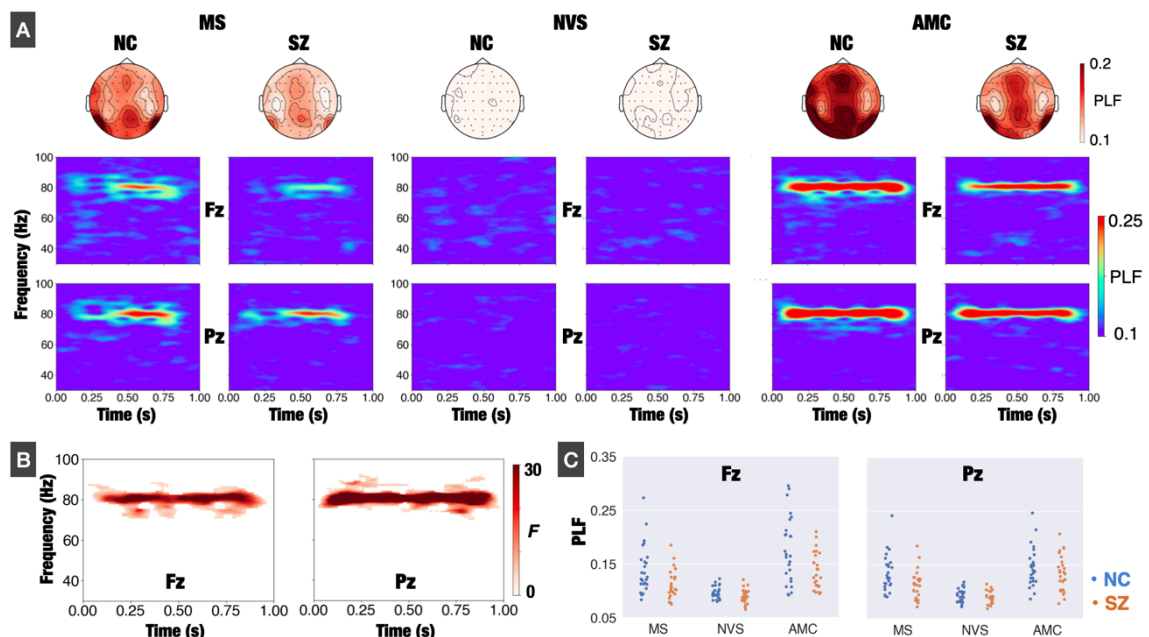


図 1. 脳波 γ オシレーションの分析結果

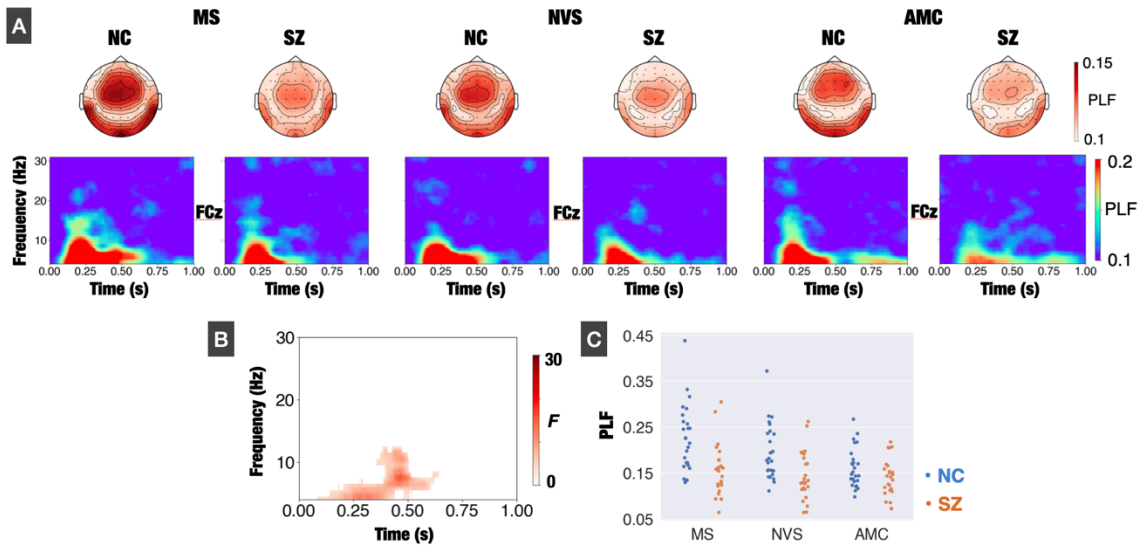


図 2. 脳波 θ オシレーションの分析結果

声に特有の θ オシレーションの異常が見られることが分かった。さらに、 γ オシレーションと θ オシレーションの関連性を調べるために、図 1C 及び図 2C で示した PLF の値の相関係数を各刺激、各グループで調べたところ、MS 条件において、健常者では両者の間で有意な正の相関が確かめられたが ($\rho = 0.40$, $p = 0.04$)、統合失調症者では有意な相関が得られなかった ($\rho = -0.01$, $p = 0.95$)。この結果は健常者で見られる γ オシレーションと θ オシレーションの相互作用が統合失調症者では見られないことを示唆しており、それによって統合失調症者で MS 条件における θ オシレーションの刺激同期性が低下している可能性が考えられる。

最後に、統合失調症群において、 $\theta \cdot \gamma$ オシレーションと症状の相関を調べたところ、MS 条件の γ オシレーションが低いほど、Delusion of Mind Reading ($\rho = -0.65$, $p = 0.03$)、Thought Insertion ($\rho = -0.67$, $p = 0.01$)、Thought Withdrawal ($\rho = -0.67$, $p = 0.01$) の症状が重いことが分かった。言語音声に対する γ オシレーションの異常が、思考・妄想に関する症状を予測できる可能性があることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shunsuke Tamura, Yubin Sung	4. 巻 735
2. 論文標題 Brainstem and early cortical auditory activities associated with language differences in acoustic cue weighting for voicing perception	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2020.135154	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 Yoji Hirano, Itta Nakamura, Shunsuke Tamura, Toshiaki Onitsuka	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-term test-retest reliability of auditory gamma oscillations between different clinical EEG systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.00876	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 Naotoshi Ohara, Yoji Hirano, Naoya Oribe, Shunsuke Tamura, Itta Nakamura, Shogo Hirano, Rikako Tsuchimoto, Takefumi Ueno, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Tomohiro Nakao, Toshiaki Onitsuka	4. 巻 11
2. 論文標題 Neurophysiological face processing deficits in patients with chronic schizophrenia: an MEG study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.554844	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 Yoji Hirano, Shunsuke Tamura	4. 巻 34
2. 論文標題 Recent Findings on Neurofeedback Training for Auditory Hallucinations in Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 245 - 252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YCO.0000000000000693	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 Ryo Mitoma*, Shunsuke Tamura*, Hiroshi Tateishi, Takako Mitsudo, Ichiro Tanabe, Akira Monji, Yoji Hirano *equal contribution	4. 巻 100277
2. 論文標題 Oscillatory Brain Network Changes after Transcranial Magnetic Stimulation Treatment in Patients with Major Depressive Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders Reports	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) 10.1016/j.jadr.2021.100277	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 Nami Taniguchi, Naruhito Hironaga, Takako Mitsudo, Shunsuke Tamura, Ken Yamaura, Shozo Tobimatsu	4. 巻 7
2. 論文標題 Late responses in the anterior insula reflect the cognitive component of pain: evidence of non-pain processing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PAIN Reports	6. 最初と最後の頁 e984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PR9.0000000000000984	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 Shunsuke Tamura, Nobuyuki Hirose, Takako Mitsudo, Nobuhiko Hoaki, Itta Nakamura, Toshiaki Onitsuka, Yoji Hirano	4. 巻 251
2. 論文標題 Multimodal imaging of the auditory-larynx motor network for voicing perception	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.118981	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 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 田村俊介
2. 発表標題 双極性障害のミスマッチ課題時における神経同期活動
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会学術大会 第50回記念大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三苫良, 田村俊介, 立石洋, 門司晃, 平野羊嗣
2. 発表標題 治療抵抗性うつ病への経頭蓋磁気刺激による機能的結合性の改善
3. 学会等名 International Joint Meeting 2020 in Kansai 第23回薬物脳波学会・第37回日本脳電磁図トポグラフィ研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Alexandra Wolf, Shunsuke Tamura, Kazuo Ueda, Yoji Hirano
2. 発表標題 Preliminary Study on Preference Formation under Two Different Tasks (Liking and Shopping) among Healthy Controls
3. 学会等名 2021 Congress of the Schizophrenia International Research Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoji Hirano, Shunsuke Tamura
2. 発表標題 Attention to Sound Modulates Gamma Oscillation: Towards Neurofeedback Training
3. 学会等名 2021 Congress of the Schizophrenia International Research Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoji Hirano, Ryo Mitoma, Shunsuke Tamura, Hiroshi Tateishi, Akira Monji
2. 発表標題 Dynamic Neural Activity Changes After Transcranial Magnetic Stimulation Treatment in Patients With Major Depressive Disorder
3. 学会等名 Society of biological psychiatry 2021 virtual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村俊介, 光藤崇子, 平野羊嗣
2. 発表標題 音声の時間情報に同期する ・ 帯域神経オシレーションの帯域間相互作用とその障害
3. 学会等名 日本音響学会 2021年秋季研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 光藤崇子, 田村俊介, 平野羊嗣
2. 発表標題 音刺激への注意は背景 活動を抑制させ刺激への同期度を高めるか
3. 学会等名 日本音響学会 2021年秋季研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村俊介, 平野羊嗣, 光藤崇子, 鬼塚俊明
2. 発表標題 聴覚ミスマッチ検出におけるガンマオシレーションの役割
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------