

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月 31日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791116

研究課題名（和文） 統合失調症の脳内ネットワークに関する多面的研究：形態・生理・機能的アプローチ

研究課題名（英文） A multifaceted study of brain network in schizophrenia: morphological, physiological and functional approach

研究代表者

高橋 哲也（TETSUYA TAKAHASHI）

福井大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00377459

研究成果の概要（和文）：先行研究として、fMRI が病状の進行や治療効果の指標となりうるかを検討するために、健常者におけるストループ課題による脳賦活の再現性について検討した。結果、ストループ課題による前部帯状回と背外側前頭前野の賦活とその再現性の高さが確認された。また脳波研究では、健常者および統合失調症患者を対象に、アンフェタミン投与による脳皮質機能変化を、脳波の複雑性解析を用いて検討した。結果、アンフェタミンは健常の脳皮質機能を低下させる傾向がある一方、統合失調症においては脳皮質機能において効果的に作用する傾向が見られた。

研究成果の概要（英文）：Reliability of fMRI activations with the Stroop task was preliminary investigated in order to assess a potential ability of fMRI is to monitoring the pathogenic progress or therapeutic interventions. The Stroop task can elicit brain activations in anterior cingulate and dorsolateral prefrontal that have a relatively high degree of reproducibility. As for EEG study, changes of cortical function with amphetamine were investigated in schizophrenia and healthy controls using EEG complexity analysis. As a result, amphetamine tends to reduce cortical function in healthy control which was not seen in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、脳内ネットワーク、認知制御、functional MRI、脳波、非線形解析、ガンマオシレーション

1. 研究開始当初の背景

前頭・側頭葉における脳内ネットワークの異常は、統合失調症の発症メカニズムの解明において重要な鍵を握っており、多様な脳構

造/機能異常によって特徴付けられる。

申請者は脳内ネットワーク機構の解明を目的に、脳内ネットワークを担う重要な組織である脳白質に対して、微細な構造変化の抽

出を可能にするマルチフラクタル解析の適用を進め、その方法論的妥当性を確立してきた^{1,2}.

また脳生理学的には、脳内ネットワークは脳内の多部位間の相互作用によって複雑に制御されているため、その出力である脳波活動は非線形的変動を包含する。従って、脳波解析への非線形理論の応用は、脳内ネットワーク機構の解明において重要な役割を果たす。申請者は、従来の非線形解析法が有した多くの問題点を克服した、新しい非線形解析法であるサンプルエントロピーおよびマルチスケールエントロピー解析の脳波解析への適用を進め、その方法論的妥当性の検証を積み重ねてきた^{3,4,5}.

一方、統合失調症の病態メカニズムに、脳高次機能をつかさどる前頭葉機能障害の関与が多く文献で支持されており、中でも“認知制御の障害”が注目されている。この認知制御とは、複雑な課題（干渉課題）を遂行する過程の中で、多様な情報の中から必要な情報のみを選択し、不必要な情報を制御する機構を意味し、脳内ネットワーク機構が重要な役割を果たす。fMRIを用いた研究では、前部帯状回と背外側前頭前野の関与を指摘し⁶、さらに統合失調症への適用では、同部位における反応性の低下や臨床症状との関連性が報告されている⁷。さらに脳波研究では、前頭前野における γ 波の活動が認知制御機構において重要な役割を果たし、また統合失調症ではこの γ 波の活動の低下と臨床症状との関連性を報告している⁸。

1. Takahashi et al. *Neuroimage* (2006).
2. Takahashi et al. *Psychiatry Res* (2009).
3. Takahashi et al. *Clin Neurophysiol* (2009).
4. Takahashi et al. *NeuroImage* (2010).
5. Takahashi *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press).
6. Kerns et al. *Science* (2004).
7. Snitz et al. *Am J Psychiatry* (2005).
8. Cho et al. *Proc Natl Acad Sci USA* (2006).

2. 研究の目的

統合失調症における脳内ネットワーク障害の解明を目的に、以下の点についてそれぞれ検討を試みた。

(1) 脳構造解析：脳白質のマルチフラクタル解析に加えて、脳白質の構造的特徴の抽出を可能にする拡散協調画像を撮像する。マルチフラクタル解析の結果と拡散強調画像の結果を比較検討し、脳白質構造異常についてさらに言及する。（本検討については、期間内に十分な時間が得られず、これからの課題となっている）

(2) fMRI 研究：健常者および統合失調症患者を対象に、干渉課題（ストゥループ課題）に

よる脳賦活のパターンを比較検討し、さらに薬物療法による影響を検討する。

(3) 脳波研究：前頭葉におけるドーパミン神経活動とそれを制御する gamma aminobutyric acid (GABA) 神経活動の障害は、統合失調症における病態メカニズムにおいて重要な役割を果たす。本研究では、アンフェタミン投与によるドーパミン神経を介した前頭葉の脳機能変化を、聴覚性誘発電位変化を複雑性解析を用いて捉えることで評価し、統合失調症におけるドーパミン神経ネットワーク異常の神経基盤の解明を目指す。

*研究期間内に行われた、fMRI 研究および脳波研究についてそれぞれ記す

3. 研究の方法

fMRI 研究：

fMRI は、正常および病的な認知プロセスを研究する一般的な非侵襲的ニューロイメージングモダリティとしての地位を確立しつつある。病状の変化や治療効果などの経時的変化の検討には高い試験・再試験信頼度が要求されるが、血流変化 (BOLD activation) は、技術的 (磁場の不均一性、体動)、生理学的 (呼吸、心拍の影響)、心理的 (覚醒水準、学習効果) など様々な要因の影響を受ける。従って我々は、まず本研究の目的を達成するための先行研究として、健常者における認知制御課題 (ストゥループ課題) における正誤および干渉効果による血流変化の再現性について検討した。

[方法]

対象：

- ・15 健常成人 (男性 8 名, 女性 7 名)
- ・平均年齢 22.5 (14 - 34, SD: 6.3)

MRI (3.0 T (Siemens TRIO))：

- ・Functional scans: Echo-Planar imaging (TR/TE = 1500 / 30 ms, flip angle = 70° ; 26 slices, in-plane resolution = 3.125 mm × 3.125 mm, FOV = 200 mm)

課題：

- ・3 語 (RED, GREEN, BLUE) の何れかを提示
- ・一致 (congruent) (例: 赤で書かれた「RED」) および不一致 (incongruent) (例: 緑で書かれた「RED」) を提示
- ・1 ブロックは 120 課題によって構成し、70% は congruent 課題とする

・同一のセッションを 4 週間隔で 2 度施行し、再現性を下記の信頼性解析を用いて検討

信頼性解析：

- ・グループ解析：GLM model voxel-wise analysis
- ・級内係数 (Intra-class correlation coefficient analysis: ICC)：関心領域 (region of interest: ROI) の ICC と

voxel-wise ICC をそれぞれ用いる

画像解析：

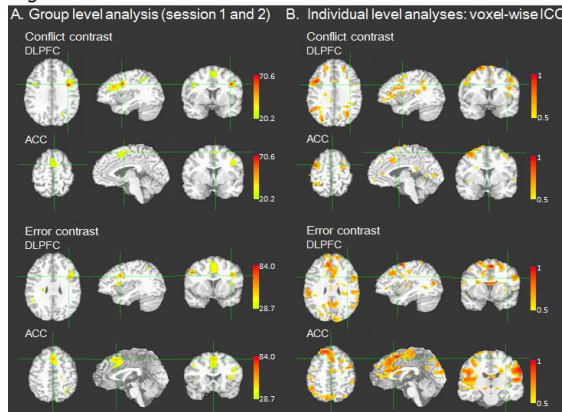
- AFNI (Cox, 1996)を用いて GLM models を用いて解析
- 干渉効果 (conflict contrast : 一致 vs 不一致 および 正誤効果 (error contrast : 正解 vs 不正解) をそれぞれ解析

[結果]

グループ解析: conflict contrast および error contrast において, 前部帯状回 (anterior cingulate : ACC) と背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal : DLPFC) における脳賦活の再現性が確認された (Figure 1A).

Voxel-wise ICC : Figure 1B は, conflict contrast および error contrast の voxel-wise ICC map (ICC > 0.5) を示す. グループ解析で見られた ACC および DLPFC の活性部位に一致して, 高い ICC 値が観察された.

Figure 1



ROI-based ICC 解析：

Figure 2 はセッション間の各脳部位における t 値の散布図である. Conflict contrast では ACC と DLPFC (Figure 2A) に, error contrast では ACC (Figure 2B) にいて高いセッション間の ICC 値が見られた. Table 1 は各 contrast の ACC および DLPFC における ICC を, 各 ROI 設定閾値にごとに示したものである.

Figure 2

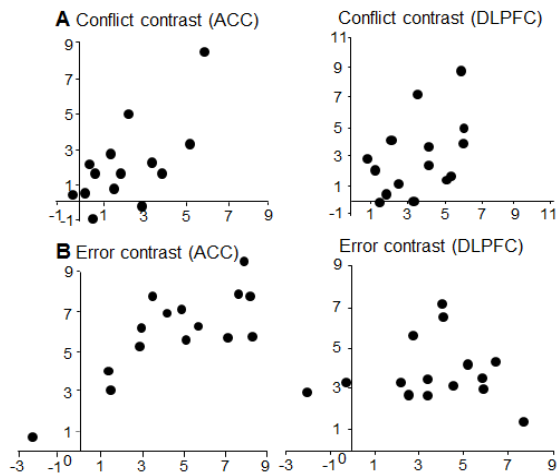


Table 1 ROI-based ICC values for each contrast with their

	Higher threshold		Middle threshold		Lower threshold	
	ICC	p-value	ICC	p-value	ICC	p-value
Conflict-contrasted						
DLPFC	0.51	0.02	0.51	0.02	0.44	0.046
ACC	0.30	0.15	0.30	0.14	0.29	0.15
Error-contrasted						
DLPFC	0.016	0.48	0.02	0.50	-0.018	0.52
ACC	0.67	0.003	0.71	0.001	0.68	0.002

Thresholded: $p < 0.0005$, $P < 0.001$ and $p < 0.005$ (conflict-contrasted) for higher, middle and lower threshold, $p < 0.0001$, $p < 0.0005$ and $P < 0.001$ (error-contrasted) for higher and lower threshold.

脳波研究：

統合失調症患者および健常者を対象に, アンフェタミンを用いて前頭葉におけるドーパミン神経活動を変化させ, それに伴う聴覚性誘発電位の変化 (抑制性ニューロンである GABA 神経活動の同期生発火を反映するガンマオシレーション) をサンエントロピー解析を用いて評価し, 統合失調症におけるドーパミン神経ネットワーク異常の神経基盤の解明を目的とする.

[方法]

対象：健常成人 8 名 (男性 5 名, 女性 7 名, 平均年齢: 29.3 ± 11.1), 統合失調症患者 8 名 (男性 4 名, 女性 2 名, 年齢: 28.0 ± 8.7)

研究デザイン：二重盲検、クロスオーバー、プラセボコントロール

アンフェタミン：d-amphetamine 0.5 mg/kg を経口で 1 回投与

聴覚刺激課題：

- 500 msec のクリック音
- クリック音の周波数 : 40 Hz

脳波解析：

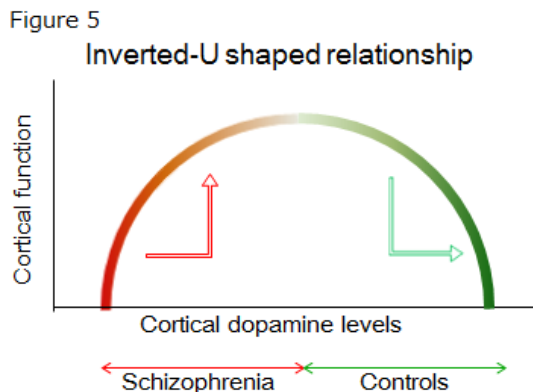
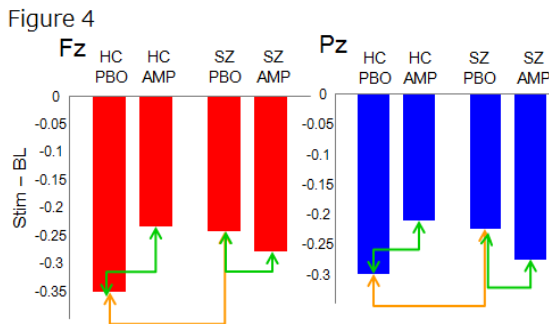
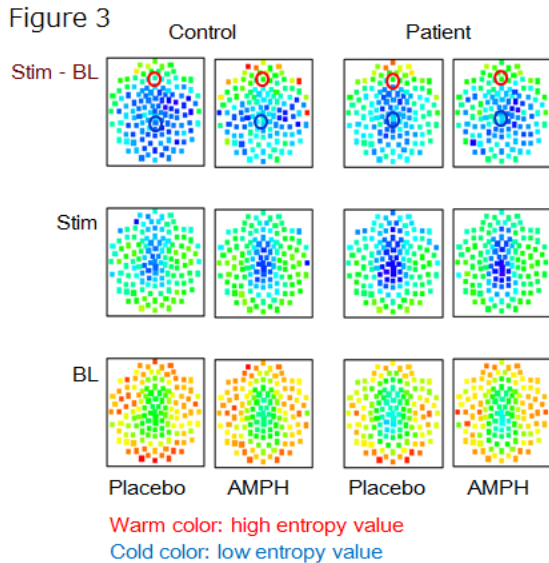
- 解析区間：42 解析区間 (刺激前: BL) および刺激中 (Stim) の脳波をそれぞれ選択
- サンプルエントロピー解析：BL および Stim におけるサンプルエントロピー値を算出し “Stim - BL” を音刺激によって生じたガンマオシレーションの複雑性の変化の指標とし, 脳機能の評価した.

[結果]

健常者および統合失調症患者の双方において, 刺激前 (BL) に比べて刺激 (Stim) (ガンマオシレーション) にて脳波の複雑性 (SampEn 値) の低下 (Figure 3 にて, “Stim - BL” が負の値をとる) を認めた. この結果は, 聴覚刺激課題によって同期性のガンマ波がオシレーションされた結果であり, つまり聴覚刺激課題によるガンマ波の複雑性の低下は, 脳機能を反映すると考えられた.

アンフェタミンの投与において, 健常者ではガンマオシレーションの複雑性が増加したのに対し, 統合失調症患者ではアンフェタミン投与による複雑性の変化は乏しくむしろ低下する傾向がみられた (Figure 4). つまり, アンフェタミンが健常者に対しては負

の、一方統合失調症患者においては正の効果
 が得られたことを反映しているものと考え
 られた。これらの結果は、脳機能（ガンマオ
 シレーション）と脳内ドーパミンレベル間に
 ある逆U字型仮説（Figure 5）に一致するこ
 とから、予備的検討ではあるが、サンプル
 エントロピー解析が統合失調症におけるドー
 パミンのガンマオシレーションに対する影
 響の検討において有用であり、脳機能を測
 る上で有用な手段となり得る可能性が示唆
 された。



4. 研究成果

(1) fMRI 研究の結果から、ストゥループ課題
 による前部帯状回と背外側前頭前野におけ
 る脳賦活の再現性が確認され、fMRI が病状の
 進行や薬物療法の効果を検討する有用なバ
 イオマーカーとなりうる可能性を示唆した。

この結果については、国際学会 (Takahashi T,
 et al., Reliability of fMRI BOLD
 activations in the cognitive control
 network during Stroop task. Society of
 Biological Psychiatry, 65th Annual
 Meeting, 2010 New Orleans (USA).) で発表
 され、現在論文を投稿中である。また統合失
 調症を含めた検討は今後進める予定である。

(2) 脳波研究の結果は、脳機能（ガンマオシ
 レーション）と脳内ドーパミンレベル間に
 ある逆U字型仮説に一致することから、予備
 的検討ではあるが、サンプルエントロピー
 解析が統合失調症におけるドーパミンのガ
 ムマオシレーションに対する影響の検討に
 いて有用であることが示された。

本結果については、国際学会 (Takahashi et
 al., Effect of amphetamine on complexity
 behavior of cortical oscillations in
 schizophrenia. Society of Biological
 Psychiatry, 66th Annual Meeting, 2011 San
 Francisco (USA)) にて発表された。

現在はさらに対象を増やし（各群 13 名）、結
 果の解析を進めている。

(3) 統合失調症を含めた精神疾患における脳
 内ネットワーク障害仮説に関連した、脳波の
 複雑性解析に関する総説 (Takahashi,
 Complexity of spontaneous brain activity in
 mental disorders. Prog Neuropsychopharmacol
 Biol Psychiatry (in press)) およびうつ病に
 おける電気痙攣療法による脳波変化につい
 ての論文 (Okazaki et al., Effects of
 electroconvulsive therapy on neural
 complexity in patients with depression:
 Report of three cases. J Affect Disord (in
 press)) を執筆した。

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 Okazaki R, Takahashi T, Ueno K,
 Takahashi K, Higashima M, Wada Y,
 Effects of electroconvulsive therapy on
 neural complexity in patients with
 depression: Report of three cases. J
 Affect Disord 査読有 (in press)
- ② Takahashi T, Complexity of spontaneous
 brain activity in mental disorders. Prog
 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 査
 読有 (in press)

〔学会発表〕（計 2 件）

- ① Takahashi T, Walker C, Verviest R, Ueno K, Wada Y, Takahashi K, Cho R, Effect of amphetamine on complexity behavior of cortical oscillations in schizophrenia. Society of Biological Psychiatry, 66th Annual Meeting. 2011 05.14., San Francisco (USA)
- ② Takahashi T, Cho RY, Ramaswamy R, Carter C, Cohen J, Reliability of fMRI BOLD activations in the cognitive control network during Stroop task. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Meeting. 2010, 05.22, New Orleans (USA).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 哲也 (TAKAHASHI TETSUYA)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00377459