

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24年 5月 17日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791129

研究課題名（和文）統合失調症の幻聴及び聴覚情報処理機構障害の解明に関する研究

研究課題名（英文）An investigation into the cause of auditory hallucination and auditory information processing deficits in schizophrenia

研究代表者

平野 羊嗣（HIRANO YOJI）

九州大学・医学研究院・学術研究員

研究者番号：90567497

研究成果の概要（和文）：

統合失調症の幻聴の神経基盤を解明するために、幻聴や聴覚-視覚情報の統合に関連した神経活動を、神経生理学的手法を用いて多角的に検討した。その結果、幻聴の神経基盤に、聴覚、視覚、および聴覚-視覚統合時の γ 帯域の神経同期活動の異常が関与していることを明らかにした。この結果は、今後の統合失調症の診断、治療ならびに病態解明に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to investigate the neural basis of auditory hallucination in schizophrenia. We analyzed the neural activities related to auditory hallucinations or the audio-visual integration process using new neurophysiological methods. We found that abnormal γ -band neural oscillation activities evoked during audio, visual and audio-visual integration were prominently involved in the neural basis of auditory hallucinations in schizophrenia. These results may contribute to the development of diagnoses, therapies and provide clues to the underlying cause of schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
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：精神神経科学

キーワード：

- (1) 統合失調症 (2) 幻聴 (3) Auditory information processing
(4) Audio-Visual integration (5) 脳磁図 (6) 脳波 (7) 時間周波数解析

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者は様々な認知に関連した障害を併せ持つことが知られており、その中でも患者の正常な社会認知を妨げる大きな要因の一つが幻聴である。また統合失調症患者は、顔貌認知の障害も顕著であることが報告されており、幻聴と顔貌認知障害は結果的に患者の社会生活全般を脅かし、患者の予後をも左右する。これらの認知機能障害の客観的評価は極めて困難であり見逃すことも多いため、治療開始時期や長期予後に対しても多大な影響を及ぼす。実際に多くの難治例の統合失調症患者に、重度の幻聴と顔貌認知障害を認めることも知られている。このように、幻聴と顔貌認知障害の神経基盤を客観的に評価することは、予後も含めた治療的観点からも非常に重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全頭型脳磁図および高密度脳波計、高解像度3T MRIを用い、幻聴を有する統合失調症を対象とし、音（声、click train音）に対する脳内の聴覚情報処理障害の機能的-構造的神経学基盤と、幻聴の発生機序との関連を明らかにすることにある。またさらに、視覚情報（顔刺激）が声に対する聴覚情報処理機構に及ぼす影響を明らかにした上で、統合失調症患者の聴覚-視覚情報の統合機構がどのように障害されているかを客観的に評価する。

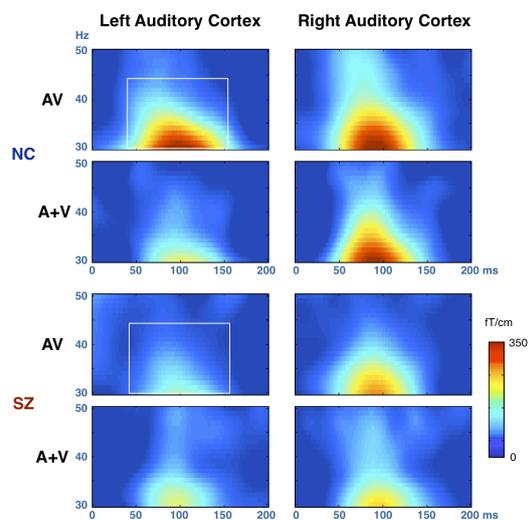
3. 研究の方法

全頭型脳磁図を用い、(1)統合失調症患者30名と健常者20名を対象に、聴覚刺激（声）と視覚刺激（顔）を個々もしくは同時に提示した際の各感覚処理機構の神経活動とその統合様式の違いを、時間周波数解析を用いて検索した。さらに、(2)幻聴を有す患者群の中でも、幻聴の on/off の判別が可能な6名について、幻聴時と非幻聴時での言語音に対する聴覚情報処理機構の違いを、時間周波数解析を用いて調べた。また、(3)高密度脳波計と高解像度3T MRIを用い、統合失調症患者24名と健常者24名を対象に、click train音に対する聴覚野周囲のγ帯域の神経同期活動と聴覚野の灰白質体積、症状との相関を調べた。

4. 研究成果

本研究は幻聴の神経基盤を解明すべく、最新の神経生理学的手法を用いて、幻聴や聴覚-視覚情報処理に関連した神経活動を多角的に検討した。具体的な結果は、

(1)健常者に比べ、幻聴を有する統合失調症患者では、聴覚(声)情報処理の障害に加え、聴覚と視覚(顔)情報の統合処理に関わるγ帯域の神経同期活動が著しく障害されていることを見出した(下図)。



特に左聴覚野での聴覚-視覚情報の統合[AV]に関するγ帯域の神経同期活動が障害されていることがわかる。
 NC:健常者, SZ:統合失調症
 AV:AudioVisual同時刺激時の神経同期活動,
 A+V:Audio刺激時の神経同期活動+Visual刺激時の神経同期活動

(2)統合失調症では、非幻聴時に比べ、幻聴時で、言語音に対する聴覚情報処理機構が、特に左聴覚野において障害されていた。

(3)左聴覚野周囲の40Hzγ帯域の神経同期活動異常が、聴覚野の灰白質体積減少と、幻聴の重症度に関連していた。

本研究では、統合失調症の幻聴と顔貌認知障害の神経基盤に、神経同期活動の異常が関与していることを示した。これらの結果は、今後重要な客観的生物学的指標として、統合失調症の前駆状態を含めた早期の診断や治療、ならびに本質的な病態解明に寄与するものと考えられる。

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 7 件)

1. Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Onitsuka T. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*. 2012. in press. (査読有り)
2. Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Miura T, Onitsuka T. Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011. 133: 99-105. (査読有り)
3. Kikuchi Y, Ogata K, Umesaki T, Yoshiura T, Kenjo M, Hirano Y, Okamoto T, Komune S, Tobimatsu S. Spatiotemporal signatures of an abnormal auditory system in stuttering. *Neuroimage*. 2011. 55: 891-899. (査読有り)
4. Ueno T, Hirano S, Hirano Y, Oribe N, Nakamura I, Oda Y, Kanba S, Onitsuka T. Stability of the Rayleigh distribution. *Proc Inter Cong Imaging and Signal Processing IEEE*. 2011. 5: 2402-2403. (査読有り)
5. Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Ueno T, Kasai K, Kanba S. Differentiation between bipolar disorder and schizophrenia revealed by neural oscillation to speech sounds: an MEG study. *Bipolar Disorder*. 2010. 12:804-812. (査読有り)
6. Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T. Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study. *Schizophrenia Research*. 2010. 117: 61-67. (査読有り)
7. 鬼塚俊明, 大林長二, 角田智哉, 平野昭吾, 平野羊嗣, 前川敏彦, 上野雄文: 統合失調症の顔認知障害と社会機能障害の関連. *認知神経科学*. 13: 64-70. 2011 (査読有り)

〔学会発表〕 (計 12 件)

1. Hirano Y, Quan M, Niznikiewicz M, McCarley RW, Spencer KM: Abnormal γ -band Auditory Steady-State Responses in Schizophrenia: Functional and Structural Evidence. Society of

Biological Psychiatry 67th Annual Meeting, 2012.5.3. Philadelphia, USA

2. Oribe N, Niznikiewicz M, Hirano Y, E.C. del Re, Tasoff T, Spencer KM, McCarley RW: Visual P300 deficits in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia. Society of Biological Psychiatry 67th Annual Meeting, 2012.5.5. Philadelphia, USA

3. Hirano Y, Quan M, Niznikiewicz M, McCarley RW, Spencer KM: Aberrant Gamma-band Auditory Responses in Chronic Schizophrenia. 2012 McGovern MEG Symposium, 2012.4.27. Cambridge, USA

4. Oribe N and Hirano Y: Possible preattentive dysfunction in patients with bipolar disorder: MEG study. 2012 McGovern MEG Symposium, 2012.4.27. Cambridge, USA

5. Hirano Y, Quan M, Niznikiewicz M, McCarley RW, Spencer KM: Abnormal Gamma-band Auditory Steady-State Responses in Chronic Schizophrenia. 2012 Mysell Research Meeting. 2012.3.28. Boston, USA

6. Oribe N and Hirano Y, Tasoff T, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW: Visual P300 deficits in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia. 2012 Mysell Research Meeting. 2012.3.28. Boston, USA

7. E.C. del Re and Hirano Y, Lin A, Voglmaier M, Oribe N, Tasoff T, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW: Electrophysiological and GABA and Glutamate MRS Measures in SPD: Preliminary Results. 2012 Mysell Research Meeting. 2012.3.28. Boston, USA

8. Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Onitsuka T, Kanba S: Reduced high frequency gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Human Brain Mapping* 2011, 2011.6.29, Quebec, Canada

9. Nakamura I and Hirano Y, Ohara N, Oribe N, Hirano S, Ueno T, Onitsuka T: Audio-visual multimodal integration activity in human brain: An MEG study. *Neuroscience* 2011, 2011.11.14, Washington DC, USA

10. Ohara N, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Onituka T: Face processing deficits and social dysfunction in schizophrenia: A magnetoencephalography study. *Neuroscience*

2011, 2011.11.14, Washington DC, USA

11. Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Maekawa T, Tsunoda T, Nakamura I, Tsuchimoto R, Ueno T, Ninomiya H, Onitsuka T, Kanba S: Auditory sensory gating deficit to voices in psychotic bipolar disorder: a MEG study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, 2010. 10. 28- 11. 1, Kobe, Japan

12. 土本利架子, 神庭重信, 平野昭吾, 織部直弥, 上野雄文, 平野羊嗣, 中村一太, 小田祐子, 三浦智史, 鬼塚俊明: 統合失調症における高周波数帯域 γ 同期性の減少. 第11回精神疾患と認知機能研究会. 2011. 11. 5. 東京

〔図書〕 (計 2 件)

1. 神庭重信ら編 (分担:平野羊嗣) 脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために 専門医のための精神科臨床リュミエール 16: 脳磁図と精神疾患. 中山書店. 253-256

2. 加藤敏ら編 (分担:平野羊嗣) 弘文堂. 現代精神医学事典. 2011. 1400 pages.

〔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: (担当管理: 平野羊嗣)

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野羊嗣 (HIRANO YOJI)

九州大学・医学研究院・学術研究員

研究者番号: 90567497

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

神庭重信 (KANBA SHIGENOBU)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 50195187

鬼塚俊明 (ONITSUKA TOSHIKI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 00398059

笠井清登 (KASAI KIYOTO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 80322056

上野雄文 (UENO TAKEFUMI)

九州大学・医学研究院・特任准教授

研究者番号: 00441668

平野昭吾 (HIRANO SHOGO)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号: 10568984

織部直弥 (ORIBE NAOYA)

九州大学・医学研究院・学術研究員

中村一太 (NAKAMURA ITTA)

九州大学・医学研究院・大学院生

Kevin M. Spencer

Harvard Medical School / VA MC

Associate Professor

Robert W. McCarley

Harvard Medical School / VA MC

Professor