

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591713

研究課題名(和文)脳磁図を用いた統合失調症の前駆期診断マーカーの開発

研究課題名(英文)Framing a biomaker of prodromal schizophrenia by magnetoencephalography

研究代表者

前川 敏彦 (Maekawa, Toshihiko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40448436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症は生物学的診断マーカーがなく、臨床経過や特徴的な症状によって診断されている。本研究は初回入院6か月以内(初発)と慢性期の統合失調症を対象に本人の意図によらない自動的な反応を引き起こす視覚課題中の脳磁場活動に違いがあるかを検討した。結果、初発統合失調症は健常者と同様の反応であったが慢性期統合失調症では、脳磁場反応が低下していた。したがって、今回の視覚課題を利用して脳磁場測定を行うことで統合失調症の脳機能を客観的に評価できる。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia is often decided by its clinical course and peculiar symptom without biological markers. In this study, automatic brain magnetic response from a visual task in patients with first episode schizophrenia and chronic schizophrenia were tested. In summary, there were no difference of the responses between in first episode schizophrenia and healthy control. However, the response in patients with chronic schizophrenia was declined. Therefore, the brain function of schizophrenia can be estimated objectively by measuring brain magnetic response during our visual task.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：初発統合失調症 脳磁図 視覚情報処理 ミスマッチ陰性電位 バイオマーカー ウインドミル

1. 研究開始当初の背景

統合失調症 (SZ) は思考と知覚の独特で根本的な歪曲と不適切なあるいは鈍麻した感情で特徴づけられる原因不明で予後不良の精神疾患であるが、その病態は未だに十分に解明されてはいない (図1)。

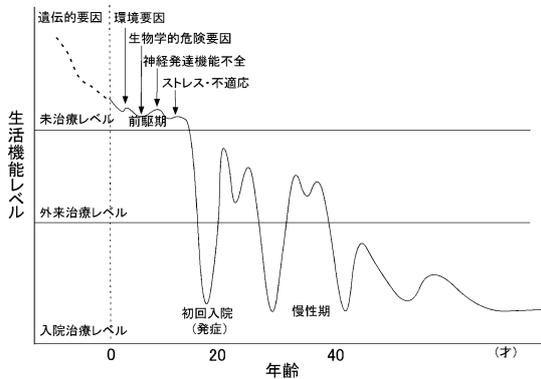


図1 SZの臨床経過

しかし、疫学研究、家族研究、遺伝子研究、神経心理学研究、神経生理学研究、脳画像研究などから、SZは進行性の脳疾患であり、早期介入によって疾病の進行を食い止められる可能性が見いだされており、この領域のトピックスのひとつは早期発見のためのバイオマーカーの同定である。ところで、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるフェンシクリジン (PCP) 乱用者はSZとよく似た精神症状を示すことから、SZの病態仮説として「グルタミン酸作動性神経系機能低下説」が提唱されているが、脳波を用いた事象関連電位 (ERP) の一成分である聴覚ミスマッチ陰性電位 (aMMN) は聴覚情報自動処理機能 (Automatic Auditory Information Processing, AAIP) とグルタミン酸 NMDA 型受容体機能を反映していることが知られており、aMMN と MRI を用いた構造画像解析 (VBM) を組み合わせた研究によって、慢性期 SZ では aMMN の減衰と側頭葉の体積減少に相関があることが発見されている (Kasai et al., Arch Gen Psychiatry, 2003)。また、aMMN を用いた SZ の縦断研究では、罹病期間と陰性症状が aMMN の振幅と関連していることが報告されている (Umbricht et al., Biol Psychiatry, 2006)。研究代表者は、H22 年 5 月まで米国ハーバード大学精神科においてポスドク研究員として SZ の発症予備群 (前駆期) を対象に aMMN を指標とした前向き研究を行ってきたが (Boston CIDAR Study, <http://www.bostoncidar.org/bostoncidar/>), 前駆期 SZ では aMMN 異常は認められない可能性が見い出された。従って、発病前後に SZ の AAIP とグルタミン酸 NMDA 受容体機能の異常が始まっている可能性がある。以上のように、これまで SZ の AAIP は aMMN を指標としてよく調べられてきたが、SZ の聴覚以外の感覚情報処理異常も繰り返し報告されており、SZ の脳機能異常を解明する上で感覚情報処理のマルチモダリティー研究は必要であ

る。最近、aMMN の視覚相当成分である視覚 MMN (vMMN) が同定されたが、未だ世界的にも研究者が少ない。研究代表者らは先行研究において、vMMN が視覚情報自動処理

(Automatic Visual Information Processing, AVIP) の指標となること (Maekawa et al., Clin Neurophysiol, 2005)、慢性期 SZ では vMMN が減衰しており、vMMN が服薬量や年齢に相関していることを発見した (前川ら、臨床脳波, 2008)。vMMN と細胞レベルで SZ の脳構造異常を結びつける報告は未だないが、マウス視覚皮質の臨界期モデルと SZ の死後脳研究から、SZ では視覚皮質の臨界期終了不全が起こっており関連分子の減少が指摘されている (Morishita et al., Schizophrenia Bulletin 2009;35 (Sup11):50)。このことは、SZ の視覚皮質には異常があり、vMMN 異常の脳基盤である可能性があると考えられた。aMMN は発症前後で異常が出現することが示唆されたが、vMMN 異常がどの時点から出現するのかわかっていない。以上の知見から、SZ の AVIP の発症早期からの縦断研究は SZ の脳機能異常解明をさらに押し進め、将来感覚情報のマルチモダリティーバイオマーカー開発に寄与できると考えるに至った。

2. 研究の目的

先行研究から慢性期 SZ では vMMN が減衰しており、SZ の AVIP は服薬量や年齢に相関していることが見いだされているが、どの時期から異常が出現するのかわかっていない。本研究では、脳波と同等の高時間分解能と MRI 同等の高空間分解能をもつ全頭型 306ch MEG を用いて vMMN の磁場相当成分である視覚ミスマッチ脳磁場反応 (vMMR) を指標にした SZ の AVIP を発症早期から縦断的に解析し、AVIP と病期との相関および責任脳領域を同定する。本研究により SZ のマルチモダリティー感覚情報処理機能異常を解明できる。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は初発統合失調症 (初回入院後 6 か月以内の患者; FES) 群と慢性期統合失調症群 (初回入院後 1 年以上で完全寛解には至っていない患者; CSZ) 群と年齢、性別、利き手を一致させた各対照 (NC) 群各群 30 人。

表 1 に患者評価項目を列記する。検者側のバイアスを最小にするため評価者は代表者とは別に 2 名の精神科医であった。

(2) 視覚実験条件

被験者には防音された暗室の中の安楽椅子に座り、イヤホンからの物語に注意集中しながら前方のスクリーン中心を固視するように指示した。正面のスクリーン画面中心には 2 種類のウインドミルパタン {標準刺激 (S)、逸脱刺激 (D)} と同じ大きさの白色円形刺激 {標的刺激 (T)} を呈示時間 200 ms、刺激間隔 800 ms、8 : 1 : 1 の割合でランダムに呈示し、T でボタンを押すように指示した

(図 2)。

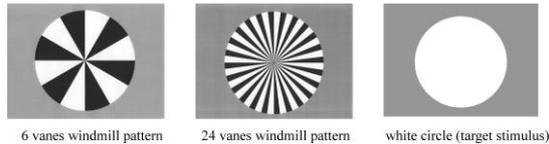


図 2 ウィンドミルパターン視覚刺激

行動指標として、T に対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙 (4 者択一, 10 問) により被験者の注意が物語の内容と T の同定に向いていたことを確認した。実験中は 306ch MEG を用いて持続して脳磁場を記録した。

(3) 記録と解析

得られた MEG データはオフライン処理し、刺激ごとに加算平均を行い、S に対する反応から D に対する反応を引算して vMMR を抽出した。先行研究から外側側頭後頭部を関心領域 (ROI) に設定した (図 3)。

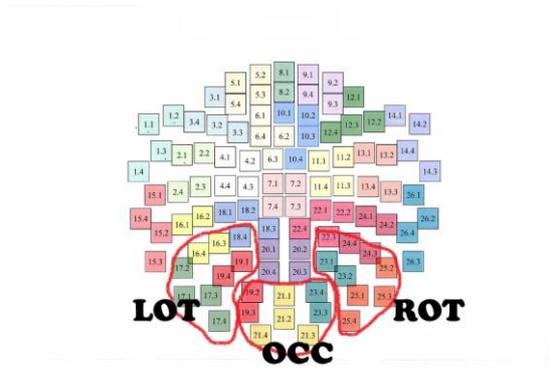


図 3 関心領域

LOT: left occipito-temporal, OCC: occipital ROT: right occipito-temporal

4. 研究成果

H26年3月時点で実験に参加した者はFES9人, CSZ9人, NC15人であった(表1)。

	FES (N=9)	CSZ (N=9)	NC (N=15)
性別 (女性/男性)	4/5	5/4	2/13
年齢 (歳)	27.9 (10.0)	44.4 (9.0)	28.6 (6.4)
教育年数 (年)	13.4 (3.7)	14 (2.6)	18.6 (2.2)
利き手 (右/左)	9/0	14/1	15/0
SES score	3.4 (0.9)	3.7 (1.2)	1.5 (0.6)
GAF score	50 (11.3)	45.9 (11)	N/A
PANSS positive	18.3 (3.9)	19.4 (5.9)	N/A
PANSS negative	23 (3.7)	25 (4.1)	N/A
抗精神病薬投与量 (CP 換算) (mg)	387.5 (345.3)	785.2 (543.2)	N/A

表 1 被験者プロフィールと臨床評価

被験者群の行動指標とした質問紙の正答率は、FES群:85.7%, CSZ群80.0%, NC群:95.4%, ボタン押しの正答率と反応時間はそれぞれ、FES群:95.4%, 453.1ms, CSZ群:96.1%, 482.1ms, NC群:98.2%, 455.7msといずれもNC群の方がCSZ群よりも優れている傾向であった。MEG解析では、全被験者とも後頭部に限局して誘発反応を認めたが、vMMRはCSZ群では減衰傾向であった (図4)

本研究ではvMMRは刺激呈示後150~300msに誘発された。脳波を利用した先行研究ではvMMNは早期成分 (MMN1:150~200ms) と後期

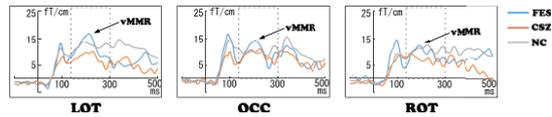


図 4 各被験者群の vMMR

成分 (MMN2:200~350ms) の二つのピークがあったが、vMMRのピークは一つであった (前川ら, 臨床脳波, 2008)。今回は両側側頭後頭部と後頭部中心を解析したが、より詳細な空間分布を調べれば発生源を分けられたかもしれない。しかし、今回の結果からCSZ群のvMMRはFES群やNC群のvMMRよりも減衰しており、FES群ではvMMRに反映される視覚情報自動処理過程の異常が認められず、統合失調症が進行する過程で障害される可能性が示唆された。今後はさらに被験者数を増やしていく予定である。

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 20 件)

- ① Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuka T, Ogata K, Yamasaki T, Ueno T, Tobimatsu S, Kanba S: Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Front Hum Neurosci* 7:403. 2013. 査読有
DOI: 10.3389/fnhum.2013.0040.
- ② 前川敏彦, 中村一太, 小原尚利, 小田祐子, 鬼塚俊明, 浦川智和, 飛松省三, 神庭重信: 統合失調症の視覚ミスマッチ脳磁場反応. 第 28 回日本生体磁気学会大会論文集 査読有, 2013, pp. 112-113
<http://www.nips.ac.jp/smf/JBBS/ronbun.html>
- ③ 前川敏彦, 黒木俊秀, 飛松省三: サプリミナル顔刺激を用いたアスペルガー症候群の情動刺激処理の解明. 明治安田こころの健康財団研究助成論文集 査読無, 48, 2013, pp. 98-114
http://www.my-kokoro.jp/kokoro/books/contents/item_10.php
- ④ Yamasaki T, Ogata K, Maekawa T, Ijichi I, Katagiri M, Mitsudo T, Kamio Y, Tobimatsu S: Rapid maturation of voice and linguistic processing systems in preschool children: A near-infrared spectroscopic study. *Exp Neurology* 250:313-320, 2013
DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.10.005
- ⑤ Maekawa T, Hirano S, Onitsuka T: Auditory and visual mismatch negativity in psychiatric disorders: a review. *Curr Psychiatry Rev*, 8(2), 2012, 97-105 査読有
DOI: 10.2174/1573400511208020097
- ⑥ 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. Clin Neurophysiol 123, 2012.1762-1768 査読有
http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.024
- ⑦ Maekawa T, Onitsuka T, Tobimatsu S: Visual mismatch negativity in psychiatric disorders. Int J Psychophysiol 85, 2012, 324 査読有 DOI:10.1016/j.ijpsycho.2012.06.095
- ⑧ Maekawa T: Longitudinal study of sensory information processing in schizophrenia using whole head 306-ch magnetoencephalography. The Report of Study Result by Subsidy, Magnetic Health Science Foundation, 2012, pp. 34-36 査読無
http://www.maghealth.or.jp/file/houkokusyo_japanese2010.pdf
- ⑨ Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, et al: Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. PLoS ONE 7(7):e39955, 2012. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0039955
- ⑩ Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, Kamio Y: Top-down and bottom-up attention in high functioning autism spectrum disorder. Res Autism Spectrum Disord 5:201-209, 2011. 査読有 DOI: 10.1016/j.rasd.2010.03.012
- ⑪ Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, et al: Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res, 133: 99-105, 2011. 査読有
http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.020
- [学会発表] (計 23 件)
- ① Maekawa T, Tobimatsu S, Kanba S: Altered visual predictive systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P300. 2013 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, 2013. 8.29, Bali, Indonesia.
- ② 前川敏彦: 事象関連電位概説. 第464回福岡臨床と脳波懇話会, 2013. 5.15, 福岡市.
- ③ 前川敏彦, 中村一太, 小原尚利, 小田祐子, 鬼塚俊明, 浦川智和, 飛松省三, 神庭重信: 統合失調症の視覚ミスマッチ誘発磁場反応. 第28回日本生体磁気学会, 2013. 6.8, 新潟市.
- ④ 勝木聡美, 前川敏彦, 鬼塚俊明, 飛松省三, 神庭重信: 双極性障害の視覚予期システム異常: 視覚ミスマッチ陰性電位とP300研究. 第10回日本うつ病学会, 2013. 7.20, 北九州市.
- ⑤ 前川敏彦, 浦川智和, 廣永成人, 緒方勝也, 飛松省三: 「回転する蛇」錯視に関する神経オシレーション. 神経オシレーション研究会. 2012. 7. 12, 岡崎市
- ⑥ 竹田功昂, 浦川智和, 前川敏彦, 廣永成人, 緒方勝也, 飛松省三: 「回転する蛇」錯視に関する神経オシレーション. 第24回臨床神経生理研究会. 2012. 8. 25, 熊本市
- ⑦ Maekawa T: Visual mismatch negativity in psychiatric disorders. The 16th World Congress of Psychophysiology of the International Organization of Psychophysiology (Symposium). 2012. 9.18, Pisa, Italy
- ⑧ 前川敏彦, 鬼塚俊明, 中村一太, 小田祐子, 小原尚利, 勝木聡美, 神庭重信: 統合失調症の視覚ミスマッチ脳磁場の検討: MEG研究. 第34回日本生物学的精神医学会. 2012. 9. 29, 神戸市
- ⑨ 前川敏彦, 浦川智和, 廣永成人, 緒方勝也, 飛松省三: 「回転する蛇」錯視に対する神経磁場活動の時間周波数解析. 第41回日本臨床神経生理学会. 2012. 11. 9, 東京都
- ⑩ 前川敏彦, Margaret A. Niznikiewicz, Robert W. McCarley: 初発統合失調症の多モダリティ-ERPs: Boston CIDAR Projectの中間報告. 第41回日本臨床神経生理学会学術大会, 2011年11月12日, 静岡市
- [図書] (計 6 件)
- ① 前川敏彦: ミスマッチ陰性電位: 臨床応用. モノグラフ 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために: 日本臨床神経生理学会認定委員会編, pp. 115-120, 東京都, 2013.
- ② 前川敏彦, 鬼塚俊明: EEG (誘発電位, 脳電図を含む). 脳画像でみる精神疾患: 山内俊雄, 松田博史編, pp. 111-126, 新興医学出版社, 東京都, 2013
- ③ Yamasaki T, Maekawa T, Takahashi H, Fujita T, Kamio Y, Tobimatsu S: Electrophysiology of autism spectrum disorders. In: Colin R. Martin, Victor R. Preedy, Vinood B. Patel (Eds.) Comprehensive guide to autism, Springer, New York,
6. 研究組織
(1) 研究代表者
前川 敏彦 (MAEKAWA, Toshihiko)
- 研究者番号: 40448436

(2) 研究分担者

鬼塚 俊明 (ONITSUKA, Toshiaki)

研究者番号 : 00398059

(3) 連携研究者

神庭 重信 (KANBA, Shigenobu)

研究者番号 : 50195187

(4) 連携研究者

飛松 省三 (TOBIMATSU, Shozo)

研究者番号 : 40164008

(5) 連携研究者

平野 羊嗣 (HIRANO, Yoji)

研究者番号 : 90567497

(6) 連携研究者

平野 昭吾 (HIRANO, Shogo)

研究者番号 : 10568984