

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791310

研究課題名（和文）事象関連電位を用いた統合失調症前駆期の縦断的検討

研究課題名（英文）Longitudinal evaluation of patients with schizophrenia and at risk mental state using event related potential

研究代表者

荒木 剛（ARAKI TSUYOSHI）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：00456120

研究成果の概要（和文）：

本研究は統合失調症の発病前後における脳機能の変化を事象関連電位によって検証するものである。統合失調症前駆期をふくむアットリスク精神状態の被験者、初発統合失調症患者、健常被験者を対象に、統合失調症の脳病態を反映すると言われている事象関連電位のひとつであるミスマッチ陰性電位を測定した。平成 24 年度末の時点で、アットリスク精神状態の被験者 21 名、初発統合失調症患者 20 名、健常被験者 22 名に対しての測定が修了している。主たる目的は、これらの 3 つの群を比較する横断的検討を行い、統合失調症における進行性脳病態を反映する生物学的指標を得ることである。

聴覚ミスマッチ課題に関しては、本研究では持続時間の逸脱によって得られる持続時間ミスマッチ陰性電位、周波数の逸脱によって得られる周波数ミスマッチ陰性電位の 2 種類のミスマッチ陰性電位を測定した。結果として、持続時間ミスマッチ陰性電位においては、アットリスク精神状態と健常被験者、初発統合失調症患者と健常被験者との間に有意な群間差がみられた。周波数ミスマッチ陰性電位においては、3 群間で有意な群間差は得られなかった。これらより、持続時間ミスマッチ陰性電位の異常が、統合失調症発病前後の脳病態変化を反映している可能性が示唆される。さらに P3a 成分についても検討を行ったところ、両課題において、初発統合失調症患者とアットリスク精神状態では、健常被験者よりも、有意に減衰が認められた。

これまで、精神疾患において診断や予後予測などに使用できる生物学的マーカーはほとんど認められておらず、実際の臨床に応用できる段階にまで至っていない。ミスマッチ陰性電位は臨床応用の可能性もみられており、今後のさらなる検証が必要となる。

研究成果の概要（英文）：

Background

Recent studies showed that at-risk mental state (ARMS) patients and first-episode schizophrenia (FES) patients had reduced amplitudes of mismatch negativity (MMN) and P3a. However, duration and frequency MMN/P3a may reflect different pathophysiology in the early stages of schizophrenia. In this study, we investigated duration and frequency MMN and P3a in ARMS and FES.

Methods

Subjects consisted of 20 FES patients, 21 ARMS patients, and 22 healthy controls (HC). We measured MMN / P3a to duration deviants and frequency deviants relative to standard tones. The ethical committee of the University of Tokyo Hospital approved this study.

Results

Duration MMN amplitude was significantly reduced in ARMS and FES compared to HC. Frequency MMN amplitudes were not significantly different among the three groups. Both duration P3a and frequency P3a amplitudes were significantly reduced in ARMS and FES compared to HC.

Conclusion

Duration MMN/P3a and frequency MMN/P3a have different patterns of deficits in the

early stages of schizophrenia. These findings suggest that duration and frequency MMN/P3a may provide complementary information in the early stages of schizophrenia. These ERP components could be a candidate for the biomarkers in schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,600,000	480,000	2,080,000

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：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、複雑な遺伝・環境要因による神経発達障害を素因として、思春期以降に前駆状態（精神病様症状体験 [psychotic like experiences; PLEs]、知覚過敏、思考力低下、引きこもりなど）の時期を経たのち、幻聴・妄想・思考障害などの陽性症状を呈して顕在発症する臨床症候群である。初発精神病エピソードを抗精神病薬によって治療し、陽性症状が治まったのちには、認知機能低下に基づく社会機能障害が前景にたつ慢性期に移行し、一部は再発を繰り返し難治化する。統合失調症の初発時期の脳病態には、幻聴・思考障害の基盤として重要な上側頭回灰白質の形態・機能に発症後にも進行性異常を認めることが報告されている。こうした進行性脳異常は、顕在発症に先立つ前駆期から始まっている可能性も指摘されており、早期診断の遅れによる未治療期間の延長は社会的予後悪化と強く関連することがわかってきた。

特に、アットリスク精神状態 (ARMS: At Risk Mental State) と呼ばれる Yung らの診断基準を満たした症例の約 30% が 1 年以内に精神病状態へ移行することが報告されており、このようなアットリスク精神状態にある症例は、専門家による適切なフォローや介入の対象となる。このアットリスク精神状態は、軽度の精神症状がみられる場合、明らかな幻覚や妄想などの精神症状が出現したものの 1 週間未満で消失した場合、統合失調型パーソナリティ障害で社会機能が低下してきた場合などを満たす場合に、臨床的に診断される。しかし、このような横断面のみの症候学的診断基準を用いた判断ではまだ偽陽性がみられることもあり、個々人が統合失調症前駆期にあるかどうかを補助診断するために有用な生物学的指標が必要である。そのため、さまざまな生物学的指標を用いて、統合失調症患者の前駆期を対象とした脳病態の機序を解明することによって、アットリスク精神状態の補助診断に役立つとともに、

発症予防や進行阻止のための早期介入の判断の助けにつながる考えた。東大病院では、すでに初回の測定を終えている被験者が増えてきており、現在、それらの被験者を縦断的に follow up し、第 2 回目の測定に入りつつあるところであり、病態の進行を解明できたより有用な研究であると考えている。

統合失調症においてよく検討されてきた生物学的手法に事象関連電位 (Event-related potential; ERP) がある。脳の電気的な神経活動をとらえることのできる方法のひとつであり、特定の聴覚や視覚刺激に対して生じる電位のことを総称する。これまで様々な ERP 成分が報告されており、その中でも統合失調症患者でミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) の振幅減衰がくり返し報告されており、統合失調症に特異的な所見であるとされる。MMN は自動的な刺激変化の検出機能を反映するといわれている。その中でも、聴覚性 MMN は発生源が聴覚皮質に限局すること、聴覚皮質の体積との関連すること、統合失調症において体積変化を伴う進行性の MMN 振幅異常がみられることが報告されている。家族研究においても MMN 振幅異常が認められ、これらより MMN は統合失調症の遺伝的素因と進行性変化の両方を反映しており、特に持続時間の逸脱に伴う MMN (持続時間 MMN) は遺伝的素因を、周波数逸脱に伴う MMN (周波数 MMN) はより進行性変化をとらえる傾向にある。MMN は生物学的なマーカーとしての有用性が期待されている。

2. 研究の目的

ARMS 症例を対象として、精神病前駆状態に対する構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes : SIPS) を用いて、精神病前駆期状態にあるかどうかを判断する。さらにその中で同意を得られた被験者に対して、MMN を主とした事象関連電位測定を行い、それらを統合失調症患者や健常被験

者の事象関連電位との比較を行い精神病前駆期状態にある事象関連電位によってとらえられる特徴を検討する。特に本研究では、縦断的に観察を行い、初回のアセスメントから1年後の再測定を行った被験者を主に対象とする。その結果、精神病を発症した群としない群とに分け、群間比較を行うことによって、事象関連電位を予後予測に用いることが可能かどうかを検討する。またその他の臨床指標や神経画像などとの相関解析も行う。

3. 研究の方法

東大病院精神科における「こころのリスク外来」が開設されており、早期介入を重視した治療を行っているが、そこで同意を得られた方を統合失調症前駆期患者としてリクルートする。構造化面接によって厳密な評価を行い、聴覚事象関連電位 (mismatch negativity) の測定を行う。同じく健常者や統合失調症患者にも同様の課題を行い、群間での比較を行い、前駆期患者の特徴を把握する。さらにその後、縦断的検討を行い、1年後に再検査を行い、前駆期患者における脳病態の進行性変化がみられるかどうかを検証する。また先行研究によると一定の割合で統合失調症を発症することが知られているため、発症した群と発症しなかった群を比較して、得られた事象関連電位成分にどのような差が認められたかを検証する。特に本研究では縦断的な検討に重きを置く

4. 研究成果

平成24年度末の時点で、アットリスク精神状態の被験者21名、初発統合失調症患者20名、健常被験者22名に対しての測定が修了している。主たる目的は、これらの3つの群を比較する横断的検討を行い、統合失調症における進行性脳病態を反映する生物学的指標を得ることである。

聴覚ミスマッチ課題に関しては、本研究では持続時間の逸脱によって得られる持続時間ミスマッチ陰性電位、周波数の逸脱によって得られる周波数ミスマッチ陰性電位の2種類のミスマッチ陰性電位を測定した。

結果として、持続時間ミスマッチ陰性電位においては、アットリスク精神状態と健常被験者、初発統合失調症患者と健常被験者との間に有意な群間差がみられた。周波数ミスマッチ陰性電位においては、3群間で有意な群間差は得られなかった。

これらより、持続時間ミスマッチ陰性電位の異常が、統合失調症発病前後の脳病態変化を反映している可能性が示唆される。

さらにP3a成分についても検討を行ったところ、両課題において、初発統合失調症患者とアットリスク精神状態では、健常被験者よりも、有意に減衰が認められた。

縦断的検討に関しては、十分な症例数が集まらず、統計解析には至らなかった。そのため、MMNのみならず、P3aについても検討を行い、今回は横断的な検討を主に報告した。

これまで、精神疾患において診断や予後予測などに使用できる生物学的マーカーはほとんど認められておらず、実際の臨床に応用できる段階にまで至っていない。ミスマッチ陰性電位は臨床応用の可能性もみられており、今後のさらなる検証が必要となる

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)

査読有

1: Araki T, Niznikiewicz M, Kawashima T, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Disruption of function-structure coupling in brain regions sub-serving self monitoring in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013May;146(1-3):336-43. doi:10.1016/j.schres.2013.02.028.

2: Nishioka M, Bundo M, Koike S, Takizawa R, Kakiuchi C, Araki T, Kasai K, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. *J Hum Genet.* 2013 Feb;58(2):91-7. doi: 10.1038/jhg.2012.140.

3: Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 2013 Jan;143(1):116-24. doi:10.1016/j.schres.2012.11.012.

4: Kirihiro K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Jun;37(2):270-5. doi:10.1016/j.pnpb.2012.02.012.

査読なし

荒木 剛. 【精神病早期介入のエビデンス:ア

アップデート】早期介入の最新のガイドラインの紹介. 臨床精神医学 41: 1363-1367, 2012.

永井達哉、多田真理子、切原賢治、荒木 剛、笠井 清登. 【精神病早期介入のエビデンス: アップデート】精神病アットリスク状態の精神生理学的研究. 臨床精神医学 41: 1427-1431, 2012.

山崎 修道、市川 絵梨子、菊次 彩、吉原 美沙紀、萩原 瑞希、北川 裕子、夏堀 龍暢、小池 進介、江口 聡、荒木 剛、笠井 清登. 【精神病早期介入のエビデンス: アップデート】精神病への認知行動療法 早期支援における認知行動療法の活用. 臨床精神医学 41: 1465-1468, 2012.

〔学会発表〕(計 10 件)

荒木剛、永井達哉、多田真理子、切原賢治、笠井清登: ミスマッチ陰性電位研究の展望 統合失調症のARMS研究におけるMMNの役割と展望. 第 42 回日本臨床神経生理学会、東京、2012 年 11 月 18 日. (シンポジウム)

切原賢治、Anthony J. Rissling、Neal R. Swerdlow、David L. Braff、Gregory A. Light、多田真理子、永井達哉、荒木剛、笠井清登: 統合失調症におけるオシレーションの異常とcross-frequency coupling. 第 12 回精神疾患と認知機能研究会、東京、2012 年 11 月 10 日. (一般演題)

永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、管心、荒木剛、橋本龍一郎、八幡憲明、笠井清登: 精神病性障害の早期段階におけるミスマッチ陰性電位とNMDA受容体機能の関連: 予備的検討. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 30 日. (一般演題・ポスター)

多田真理子、切原賢治、永井達哉、小池進介、岩白訓周、荒木剛、笠井清登: 統合失調症の早期段階におけるガンマオシレーション変化の検討: 聴性定常状態誘発反応を用いた予備的検討. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 29 日. (一般演題・ポスター)

小池進介、岩本和也、高野洋輔、文東美紀、岩白訓周、里村嘉弘、荒木剛、笠井清登: 初回エピソード精神病における末梢血血漿成分のメタボロミクス解析. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 28 日. (一般演題・口演)

西岡将基、文東美紀、小池進介、垣内千尋、

荒木剛、笠井清登、岩本和也: 初発統合失調症患者末梢血試料を用いたDNAメチル化状態の網羅的解析. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 28 日. (一般演題・口演)

管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、多田真理子、夏堀龍暢、永井達哉、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登: 統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後における予後予測因子の検討. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 17 日. (ポスター)

小池進介、滝沢龍、里村嘉弘、西村幸香、高野洋輔、岩白訓周、管心、荒木剛、笠井清登: 初回エピソード統合失調症における語流暢性課題を用いた近赤外線スペクトロスコピーによる血流変化の縦断的变化と社会機能の予測. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 16 日. (ポスター)

多田真理子、永井達哉、切原賢治、小池進介、高野洋輔、荒木剛、笠井清登: アットリスク精神状態および初回エピソード統合失調症における聴性定常状態誘発反応を用いた脳波ガンマ帯域反応: 予備的検討. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 16 日. (ポスター)

西岡将基、文東美紀、小池進介、佐々木司、垣内千尋、荒木剛、笠井清登、岩本和也: 初発統合失調症患者末梢血試料を用いたDNAメチル化状態の網羅的解析. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 16 日. (ポスター)

〔図書〕(計 1 件)

永井達哉、多田真理子、切原賢治、荒木剛、笠井清登: 8. ミスマッチネガティブティの施行法と精神疾患診断. 三國雅彦、福田正人、功刀浩 (編著): 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法、新興医学出版社、2012、pp64-69.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 剛 (ARAKI TSUYOSHI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 00456120

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：