

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860990

研究課題名(和文) 神経オシレーションを用いた統合失調症の情報処理メカニズムの解析

研究課題名(英文) The analyses of altered neural oscillations in schizophrenia

研究代表者

切原 賢治 (KIRIHARA, Kenji)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80553700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では統合失調症の早期段階における脳活動の変化を明らかにすることを目的とした。初回エピソード統合失調症患者、精神病ハイリスクにある者、健常対照被験者で脳波を測定した。脳波を解析した結果、統合失調症の早期段階でミスマッチ陰性電位の振幅が低下していること、および神経オシレーションが変化していることを見出した。本研究の結果は、ミスマッチ陰性電位および神経オシレーションが統合失調症の早期段階における有用なバイオマーカーであることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study is to investigate neural activity in early stages of schizophrenia. We recorded electroencephalography in patients with first-episode schizophrenia, individuals at ultra-high risk, and healthy control subjects. We found reduction of mismatch negativity amplitude and alterations of neural oscillations in early stages of schizophrenia. These findings suggest that mismatch negativity and neural oscillations may be useful biomarkers for early stages of schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：神経オシレーション ミスマッチ陰性電位 脳波 統合失調症 臨床病期

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の約 1%が罹患する疾患で、主として青年期に発病し、長期にわたって日常生活能力や社会機能の障害をもたらす。そのため、統合失調症の病態生理を解明し、治療に役立てていくことは当事者にとっても社会にとっても重要である。

統合失調症患者における脳活動の変化を調べる方法の一つに脳波がある。脳波に反映される脳活動として、事象関連電位がこれまで最も研究されてきた。事象関連電位とは、被験者に刺激を提示して課題を行わせる間に脳波を測定し、得られた脳波を加算平均して明らかになる一過性の電位変動である。事象関連電位には、課題や波形により様々な成分があり、その一つがミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) である。統合失調症患者では MMN の振幅が健常者よりも小さいことが繰り返し報告されている。

脳波に反映される脳活動として近年注目されているのが神経オシレーションである。神経オシレーションとは一定のリズムの神経活動のことであり、周波数により (1-4Hz)、(4-8Hz)、(8-14Hz)、(14-30Hz)、(30-200Hz) オシレーションと呼ばれる。神経オシレーションは神経細胞が協調して活動するためのメカニズムと考えられており、事象関連電位とも関連する。統合失調症患者の神経オシレーションは、健常者とは異なったパターンを示すことが繰り返し報告されている (Sun, Kirihara et al., Brain Res, 2011)。

2. 研究の目的

近年の研究により、統合失調症を発症してから早期に治療した患者ほど予後が良いことが明らかにされつつある。また、発症前のハイリスク期に支援することで、発症を遅らせたり予防したりする可能性も指摘されるようになってきた。そのため、統合失調症の早期段階における病態生理を解明し、支援に役立てていくことは重要である。

本研究では脳波を用いて統合失調症の早期段階における病態生理を調べた。脳波の指標としては MMN と神経オシレーションを用いた。統合失調症の MMN や神経オシレーションを調べた研究はこれまでに多くあるが、そのほとんどが慢性期を対象にした研究であり、早期段階に注目した研究はまだ少ない。

本研究の目的の一つは、統合失調症の早期段階における MMN を調べ、統合失調症のどの段階で MMN が変化しているかを明らかにすることである。MMN は提示する音の種類により duration MMN や frequency MMN などに分類されるが、これまでの研究で統合失調症における MMN の変化は MMN の種類によって異なることが報告されている。そこで、本研究では MMN の種類にも注目し、duration MMN と frequency MMN の両方を統合失調症の早期段階で調べ、MMN の種類による変化の違いも調

べた。

本研究のもうひとつの目的は、統合失調症の早期段階における MMN の変化の背景にあるメカニズムを調べることである。近年の研究により、神経オシレーションが事象関連電位の生成に関連することが報告されつつある。研究代表者はこれまでに神経オシレーションの研究を行ってきた (Kirihara et al., Biol Psychiatry, 2012)。そのため、本研究でも神経オシレーションの解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 研究参加者

初回エピソード統合失調症患者 (first episode schizophrenia: FES)、精神病ハイリスクにある者 (ultra-high risk: UHR)、健常対照被験者 (healthy control: HC) が本研究に参加した。

FES は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版で統合失調症の診断基準を満たす、年齢が 15~40 歳、抗精神病薬の使用が累積で 16 週以内、精神病症状の持続が 60 ヶ月以内の 4 つを全て満たす患者とした。

UHR は、統合失調症前駆症状の構造化面接で UHR の診断基準を満たす、年齢が 15~30 歳、抗精神病薬の使用が累積で 16 週以内の 3 つを全て満たす者とした。

HC は、年齢が 15~40 歳で、精神疾患の既往歴および第一度親族に精神疾患の家族歴がない者とした。

神経疾患、5 分以上の意識消失を伴う頭部外傷、電気けいれん療法の既往、推定病前知能が 70 以下、アルコールや薬物の乱用または依存の既往がある者は対象から除外した。

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を受けている。全ての研究参加者は、書面にて研究の説明を受け、書面にて研究参加の同意を示した。

(2) 課題

研究参加者は聴覚オッドボール課題を行った。この課題では同じ音 (標準刺激) が繰り返し提示されるが、時々違う音 (逸脱刺激) が提示される。逸脱刺激として音の持続時間を長くした音を用いた課題と、音の周波数を高くした課題の 2 種類を行った。一つの課題で音は全部で 2000 個あり、そのうち 90% を標準刺激、10% を標的刺激とした。標準刺激は 1000Hz、50ms とし、持続時間を長くした逸脱刺激は 1000Hz、100ms とし、周波数を高くした逸脱刺激は 1200Hz、50ms とした。音が出て次の音が出るまでの間は 500ms とした。研究参加者は課題中に無声映画を見て、音は無視した。

(3) 脳波

研究参加者が聴覚オッドボール課題を行っている間に脳波を測定した。電極は 64 個で基準電極は Cz とした。サンプリング周波数は 500Hz、フィルターは 0.1-100Hz とした。

(4)MMN の解析

測定した脳波を解析した。平均電位基準とし、フィルターを 0.1-20Hz とし、刺激提示前 100ms から刺激提示後 500ms の区間に分けた。ベースラインを補正した。独立成分分析によりまばたきや眼球運動を補正した。±100 μ V を超える区間はアーチファクトとして除去した。逸脱刺激に対する脳波を加算平均して得られた波形から、標準刺激に対する脳波を加算平均して得られた波形を引き、得られた波形から MMN 振幅を測定した。

持続時間を逸脱させた刺激にて生じた MMN を duration MMN (dMMN) とし、振幅は 135-205ms の平均振幅とした。周波数を逸脱させた刺激にて生じた MMN を frequency MMN (fMMN) とし、振幅は 100-200ms の平均振幅とした。MMN の解析には、健常者で有意な MMN が出現する 21 電極を用いた。

(5)神経オシレーションの解析

基準は平均電位基準とした。フィルターは交流雑音を除去するため 50Hz のノッチフィルターを使用した。独立成分分析によりまばたきや眼球運動を補正した。±100 μ V を超える区間はアーチファクトとして除去した。得られた脳波に対し、ウェーブレット変換による時間周波数解析を行った。

(6)統計解析

群間の性別の割合を比較するにはカイ 2 乗検定を行った。年齢の群間差を調べるには分散分析を行った。MMN 振幅の群間差を調べるには、群を被験者間因子、電極を被験者内因子とした分散分析を行った。分散分析で有意差を認めるときは、ボンフェローニの方法によるその後の検定を行った。検定は両側検定とし、有意水準は 0.05 とした。

4. 研究成果

(1)研究参加者

本研究には 20 人の FES、21 人の UHR、22 人の HC が参加した。男性と女性の比率は群間で有意差を認めなかった ($\chi^2=3.39$, $p=0.18$)。年齢も群間で有意差を認めなかった ($F_{2,59}=0.73$, $p=0.43$)。以上から、脳波の解析結果の群間差は性別や年齢の差を反映したものではないと考える。

(2)Duration MMN

持続時間の長い逸脱刺激を用いた聴覚オッドボール課題により出現した MMN を dMMN とする。FES、UHR、HC における dMMN の波形は図 1 の通りである。分散分析を行ったところ、dMMN 振幅は群間で有意差を認めた ($F_{2,60}=8.24$, $p=0.001$)。その後の検定を行った結果、dMMN 振幅は、FES で HC よりも小さく ($p=0.04$) UHR で HC よりも小さかった ($p=0.001$)。FES と UHR では差を認めなかった ($p=0.55$)。

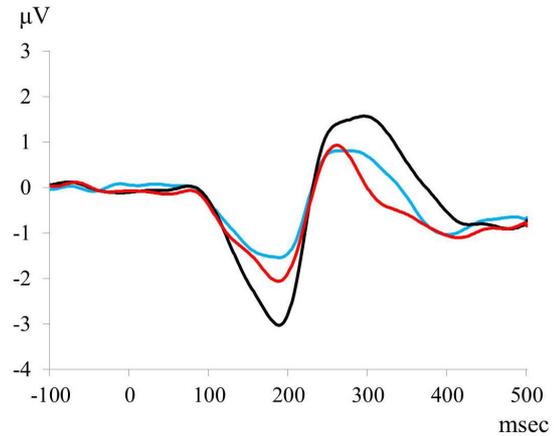


図 1. 電極 FCz における事象関連電位の波形 (dMMN、赤が FES、青が UHR、黒が HC)

(3)Frequency MMN

周波数の高い逸脱刺激を用いた聴覚オッドボール課題により出現した MMN を fMMN とする。FES、UHR、HC における fMMN の波形は図 2 の通りである。分散分析を行ったところ、fMMN 振幅は群間で有意差を認めなかった ($F_{2,60}=2.74$, $p=0.07$)。

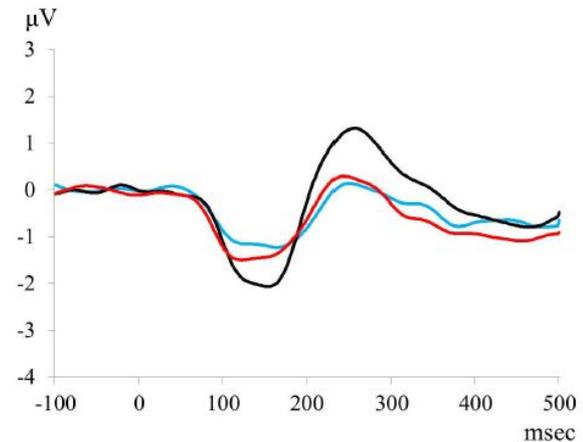


図 2. 電極 FCz における事象関連電位の波形 (fMMN、赤が FES、青が UHR、黒が HC)

(4)神経オシレーション

統合失調症の早期段階では dMMN 振幅の群間差を認める。そのため、神経オシレーションの解析は持続時間の長い逸脱刺激を用いた聴覚オッドボール課題で行った。

逸脱刺激の前の標準刺激の繰り返し数に注目した解析を行ったところ、健常者では繰り返し数が多いほど 2Hz の神経オシレーションの同調作用が強かったが、統合失調症患者では繰り返し数が少ないほどオシレーションとオシレーションの周波数間相互作用が強かった。

(5)結果の解釈

本研究の結果、dMMN 振幅が FES と UHR でと

もにHCよりも小さいことが明らかになった。このことは、dMMN 振幅が反映する脳活動の変化が統合失調症の発病前から存在することを示唆する。したがって、統合失調症では発病前から脳活動の変化を認めること、dMMN は発病前の脳活動の変化をとらえることができることが明らかになった。

一方で、fMMN 振幅は3群間で差を認めなかった。したがって、同じMMNでも逸脱刺激の種類により反映する脳活動は異なること、統合失調症の早期段階における脳活動の変化を調べるにはfMMNよりもdMMNが適していることが明らかになった。

なお、持続時間を逸脱させた聴覚オッドボール課題では神経オシレーションの変化も見られた。したがって、dMMN 振幅低下の背景には神経オシレーションの変化が関連しているかもしれない。

以上の研究結果から、統合失調症の早期段階において、持続時間を逸脱させた聴覚オッドボール課題でのMMNと神経オシレーションが有用なバイオマーカーとなりうることを明らかにした。

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3件)

Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S, Kasai K. Mismatch negativity as a "translatable" brain marker toward early intervention for psychosis: a review. Front Psychiatry. 2013;4:115. 査読有
DOI: 10.3389/fpsy.2013.00115.

Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, Kasai K. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. Schizophr Res. 2013;150(2-3):547-54. 査読有
DOI:10.1016/j.schres.2013.08.005.

越山太輔、切原賢治、笠井清登. 統合失調症の治療ゴール true endpoint と surrogate endpoint. Progress in Medicine. 2013年33巻2361-2365ページ. 査読無

[学会発表](計4件)

Kenji Kirihara, Tsuyoshi Araki, Mariko Tada, Tatsuya Nagai, Kiyoto Kasai. Impaired neural synchrony during gaze processing in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry. 2013年6月24日. 国立京都国際会館(京都府京都市)
Kenji Kirihara. Impaired neural synchrony during gaze processing in

schizophrenia. Neural Oscillation Conference 2013. 2013年7月18日. 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

切原賢治、永井達哉、多田真理子、越山太輔、荒木剛、笠井清登. 統合失調症におけるミスマッチ陰性電位. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会. 2014年11月20日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

切原賢治、多田真理子、永井達哉、越山太輔、荒木剛、笠井清登. 統合失調症における神経オシレーションの同期と相互作用の変化. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015年11月7日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

[図書](計0件)

[産業財産権] 出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他] ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

切原 賢治 (KIRIHARA, Kenji)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 80553700

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: