

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2017

課題番号：15H06166

研究課題名(和文)統合失調症早期段階における オシレーション減弱のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Exploring the mechanism of gamma-oscillation alterations in early stages of schizophrenia

研究代表者

多田 真理子 (Tada, Mariko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70758193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：健常者、統合失調症の早期段階が疑われるリスク期患者、初回エピソード統合失調症の患者で聴性定常反応(ASSR)課題中の脳波を計測した。

40Hz-ASSRは、リスク期の患者と統合失調症患者で低下を認めた。一方、ガンマ帯域の自発活動は、統合失調症患者で上昇を認めた。さらに、ASSRと自発ガンマ活動は互いに関連した。患者の臨床症状(陽性症状)とガンマオシレーションの関連も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Ultra-high-risk (UHR) individuals, patients with recent-onset schizophrenia (ROS), and healthy controls(HC), were recruited. Spontaneous power of gamma oscillations and the auditory steady-state response (ASSR) were calculated by electroencephalography during 40-Hz auditory click trains. The 40-Hz ASSR was reduced in both the UHR and ROS groups compared to that in HC. Spontaneous power of gamma oscillations showed an increase in ROS. The 40Hz-ASSRs were correlated with spontaneous power of gamma oscillations in each group.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳波 ガンマオシレーション

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、病態の進行に伴い社会機能が低下するため、早期の適切な治療が必要である。申請者は、これまで統合失調症の早期段階の患者を対象に脳波の研究を行っており、早期段階(リスク期・初発期)の患者で、すでに(ガンマ)オシレーションが減弱していることを初めて報告した(Tada et al., Cereb Cortex. 2016)。オシレーションは、統合失調症の認知機能障害との関連が報告されており(Uhlhaas et al., Schizophr Bull. 2008)。オシレーション減弱のメカニズムを解明することは、病態理解に重要である。

そこで、オシレーション発生に必要な神経回路そのものが障害されているのか、オシレーションが、情報処理の際に適切に機能しない障害なのかを検証する必要があった。

オシレーションは、刺激に関連したものと自発活動とに分離され、状況による変化が検証可能である。しかし、状況に応じたオシレーションの変化の研究はまだ不十分であり、特に早期段階の患者に関しては報告がなかった。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症の早期段階の患者で、課題中と安静時のオシレーションを同時に測定し、両方あるいは課題中のみが減弱しているのかを調べ、オシレーションの状況に応じた変化の詳細を明らかにする。さらに、安静時と課題中の神経活動の相互作用は、結果として出力される認知や行動に影響すると考えられているため(Northoff et al., Trends Neurosci. 2010)、本研究では、課題中と安静時のオシレーション変化の特徴とともに、これらの相互作用についても調べ、患者の認知機能障害との関連を調べる。認知機能障害の病態理解が進むことにより、いまだ有効な治療に乏しい認知機能障害の根本的な治療開発に繋がることが期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、早期段階の統合失調症患者における(ガンマ)オシレーション変化を安静時、課題中とで比較し、さらに刺激に関連したものと自発活動とに分離し、それぞれの成分の特徴の違いや相互関係、および認知機能や臨床症状との関連について以下の通りに調べた。

統合失調症の早期病態を調べるため、対象は、統合失調症の早期段階が疑われるリスク期の患者と初回エピソード統合失調症の患者に加え、対照として健常者および疾患の進行した慢性期統合失調症患者も含めた。疾患群は、東京大学医学部附属病院精神神経科で外来・入院加療を受けている患者を主な対象とする。早期段階であるリスク期および初回エピソード統合失調症の患者は、東京大学医学部附属病院精神神経科の専門外来である「こころのリスク外来」からリクルートする

体制が整っており、精神科医師および臨床心理士を中心とした専門家の協力を得ることができた(Koike et al., Schizophr Res. 2013)。リスク期の診断は、国内外の研究で最も広く使用されている構造化面接のひとつである Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) (Miller et al., Psychiatr Q. 1999)の日本語版の基準を用いた。臨床症状は、統合失調症の陽性症状や陰性症状の評価において、広く使用されている Positive And Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al., Schizophr Bull. 1987)を用いて評価した。また、認知機能障害については、統合失調症の認知機能評価法として確立している Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Keefe et al., Schizophr Res. 2004)の日本語版(BACS-J)を用いて評価した。

オシレーション計測の課題には、聴性定常反応課題(Auditory steady-state response: ASSR)を用いた(図1)。これは、1msecのクリック音が500ミリ秒間に20回(40Hz 頻度)繰り返されるトレインを500ミリ秒ごとに200回繰り返す受動的な音刺激呈示課題で、この間の脳波を測定した。先行研究と同様のプロトコルで、慢性期統合失調症患者でもオシレーション異常の再現性が繰り返し確認されており、申請者の先行研究においても妥当性が確認されたものである(Tada et al., Cereb Cortex. 2014)。脳波測定は、64電極の脳波計(Netstation System 200 64ch: Electrical Geodesics, Eugene, Oregon, USA)を用いた。脳波の解析にはEEGLAB(Delorme and Makeig. J Neurosci Methods. 2004)を用いる。脳には時間周波数解析を行い、ベースラインのオシレーション、課題中のオシレーション(刺激に関連した成分・自発活動)を算出し、各群間での差異について統計学的に検証した。さらに、これらの脳波指標と臨床情報、認知機能障害との関連を調べた。

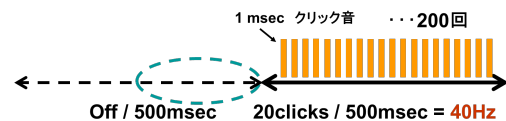


図1. 聴性定常反応課題 (Auditory steady-state response: ASSR)

4. 研究成果

健常者、統合失調症の早期段階が疑われるリスク期患者、初回エピソード統合失調症の患者で聴性定常反応(ASSR)課題中の脳波を計測したところ、40Hz-ASSRは、リスク期の患者と統合失調症患者で低下を認めた。時間潜時に注目すると、リスク群ではASSRの早期潜時成分(0-200msec)は保たれており、後期潜時成分(200-500msec)のみ低下していたが、統合失調症患者群では刺激開始後からASSRの低下がみられた。ベースラインの

オシレーション変化について、頭部全域の電極を対象に網羅的解析を行ったところ、ハイリスク群および統合失調症群で、後頭部電極と右側頭部電極のオシレーションのパワー値が健常者よりも有意に上昇していた。健常者群とハイリスク群では右側頭部電極のオシレーションと ASSR が逆相関をしていた。統合失調症群では、後頭部電極のオシレーションと ASSR が逆相関をしていた。向精神薬投与量は、これらの脳波指標とは関連しなかった。早期段階の患者でみられたオシレーションの上昇は、慢性期を対象とした先行研究の結果とも一致しており、こうしたオシレーションの変化は早期から存在する病態を反映する可能性があると考えられた。

一方、ガンマ帯域の自発活動は、統合失調症患者で上昇を認めた。ASSR と自発ガンマ活動は各群で逆相関を示しており、ガンマオシレーション発生回路における変化をそれぞれ反映するものと考えられた。相関のパターンは各群間で異なっており、健常群では自発活動は ASSR の後期潜時成分とのみ逆相関した。ハイリスク群では、自発活動は ASSR の早期潜時成分とのみ逆相関した。統合失調症患者では、自発活動は、ASSR の早期・後期いずれの潜時成分とも逆相関した。このように、自発活動と ASSR の関連は、早期段階での病態変化に伴い、その特徴も変化していく可能性が示唆された。さらに、統合失調症患者の臨床症状のうち、幻覚などの陽性症状が、オシレーションと関連することも明らかにした。このように、早期段階の統合失調症患者のオシレーションの変化の特徴は、状況によって異なることを明らかにした。こうした変化は、神経の興奮性・抑制性のバランス (Excitation/Inhibition: E/I balance) の破綻と関連することが推察される。

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10件)

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, (他6名). Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res.* doi: 10.1016/j.schres.2017.09.045.

Nagai T, Kirihara, Tada M, (他6名). Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci Rep.* doi: 10.1038/s41598-017-02267-1.

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, (他5名). Duration and frequency mismatch

negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res.* doi: 10.1016/j.schres.2017.03.015.

Sawada K, (他2名), Tada M, (他4名). Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in early psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017, 71 (5), 318-327. 査読有

藤岡真生、越山太輔、多田真理子、切原賢治、永井達哉、荒木剛、笠井清登. 統合失調症バイオマーカーとしてのミスマッチ陰性電位. *精神医学*. 59(9):817-25, 2017 査読無

Araki T, (他3名)Tada M, (他2名). Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016, 70 (7), 278-85. 査読有

Iwashiro N, (他5名), Tada M, (他5名). Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: a multi-modal neuroimaging study. *Schizophr Res.* 2016, 172 (1-3), 9-15. 査読有

Koike S, (他8名) Tada M, (他3名). Association between rostral prefrontal cortical activity and functional outcome in first-episode psychosis: a longitudinal functional near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2016, 170 (2-3), 304-10. 査読有

多田真理子. 神経生理学最前線: 統合失調症におけるガンマオシレーション. *最新精神医学*. 21(2):93-99, 2016. 査読無

多田真理子. MINI REVIEW・第4回若手研究者育成プログラム奨励賞 統合失調症早期段階における (ガンマ) オシレーション変化のメカニズム解明. *日本生物学的精神医学会誌*. 27(2):98-98, 2016. 査読無

[学会発表](計4件)

多田真理子、切原賢治、越山太輔、藤岡真生、小池進介、荒木剛、笠井清登. 統合失調症早期段階の自発ガンマ活動と聴覚誘発ガンマオシレーションの変化. 第39回日本生物学的精神医学会、2017.

多田真理子、切原賢治、永井達哉、越山太輔、小池進介、荒木剛、笠井清登. 統合失調症早期段階のベースラインのオシレーション変化と刺激誘発性オシレーション. 第11回統合失調症学会. 2016.

Tada M, Ishishita Y, Suda Y, Matsuo T, Kawasaki K, Suzuki T, Kirihara K, Matsumoto K, Hasegawa I, Saito N, Uka T, Kunii N, Kasai K. Localization of auditory steady-state response (ASSR) in humans and macaques as measured using electrocorticogram (ECoG). 第 39 回日本神経科学大会 . 2016 .

多田真理子 . シンポジウム 1 S1-4 早期精神病の画像研究 Update . 早期精神病のマルチモダリティ画像研究 : 東大こころのリスク外来における臨床研究 . 第 19 回日本精神保健・予防学会、仙台、2015 .

〔図書〕(計 件)
なし

〔産業財産権〕
なし

〔その他〕
ホームページ等
【プレスリリース】
統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達異常の一端を解明 (雑誌論文)
http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20170523.html

東京大学医学部附属病院精神神経科こころのリスク外来
<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

多田 真理子 (Tada Mariko)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号 : 70758193