

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09836

研究課題名(和文) 初発統合失調症とハイリスク群における 帯域皮質活動異常の包括的解明

研究課題名(英文) Detecting cortical gamma band oscillation deficit in first-episode schizophrenia and clinical high risk subjects

研究代表者

平野 羊嗣(Hirano, Yoji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90567497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、音に対する早期の脳内情報処理に関わるガンマ帯域皮質活動(ガンマオシレーション)が、初発統合失調症では発症後に進行性に障害されることを発見した。さらに、前駆状態を含むハイリスク群では、その進行性の障害が認められなかった。これにより、統合失調症の発症後に、既知の進行性の脳構造異常に加え、進行性の聴覚情報処理に関わる脳機能異常が生じていることが示唆され、統合失調症の進行性の神経発達障害仮説を裏付ける重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、統合失調症の発症後に、既に報告されている進行性の脳構造異常に加え、進行性の聴覚情報処理に関わる脳機能異常が生じていることが示唆され、統合失調症の進行性の神経発達障害仮説を脳の機能面からも裏付ける重要な知見が得られた。つまり、統合失調症の進行性の脳機能異常を食い止めるためにも、早期の治療介入が重要であり、本研究で用いた指標であるガンマオシレーションが、早期の診断や脳機能評価に関わるバイオマーカーとして有用であることが示された。

研究成果の概要(英文)：We detected neurophysiological changes of auditory cortex function (early auditory-evoked gamma-band oscillation) in first episode schizophrenia patients during a one-year period, which were not observed in individuals at clinical high risk. These progressive functional gamma-band oscillation abnormalities may underlie neurodevelopmental models of schizophrenia, which would be a useful biomarker for early detection and intervention.

研究分野：精神神経科学

キーワード：初発統合失調症 クリニカルハイリスク群 ガンマ帯域皮質活動 ガンマオシレーション 脳波 バイオマーカー 脳機能 進行性の障害

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、その高い罹患率に加え、好発年齢が若く、発症後に進行性の脳機能と社会機能の低下を来すため、患者の社会生活を脅かすだけでなく、結果的に本疾患が社会全体に及ぼす影響とその損失は計り知れない。また、未だに病因は不明で、50年以上前に提唱されたドーパミン仮説に由来する既存の抗精神病薬（ドーパミン拮抗薬）では、認知機能も含め根本的な治療が困難であり、新たな病態基盤の解明とそれに基づいた新薬の登場が待たれる（*Schizophr Bull* 2012）。以上のことから、本疾患の病態の解明、早期診断、早期介入は、社会全体においても緊急の課題であり、発症にいたる脳の病的な変化を科学的に解明する必要がある。

近年、膨大な臨床研究（脳機能測定、死後脳研究）と基礎研究（疾患モデル動物）の知見を元に、統合失調症の新たな病態基盤として、興奮性ニューロンの障害（NMDA受容体機能低下）と抑制性介在ニューロン異常（GABA伝達異常）の双方の障害が注目されており、統合失調症の大脳皮質では、この興奮性と抑制性ニューロンのバランス異常が、脳内の皮質情報処理の異常やひいては種々の重篤な症状を引き起こしていることが示唆されてきた。知覚や認知機能を司る γ 帯域（30~100Hz）の皮質活動は、抑制性介在ニューロンと興奮性ニューロンの相互作用によって生じるとされ、種を問わずその発生機序が明確であるため、基礎と臨床研究を繋ぐ重要な指標として注目されている（*Neuron* 2012）。

申請者らは、統合失調症において、種々の知覚や認知機能に関連した γ 帯域皮質活動と誘発磁場/脳波に、異常を認めることを世界に先駆けて発表し（*e.g.*, *J Neurosci* 2008, *Schizophr Res* 2010 & 2011）、特に γ 帯域皮質活動異常の発見における評価は高い（*e.g.*, *Neuron* 2012）。最近、申請者らは、留学先のハーバード大学精神科との国際共同研究で、視覚処理に関連した高次の脳機能（P300）が、初発統合失調症で既に障害されていること（*Schizophr Res* 2013）、さらに、その機能障害が進行性に悪化することを見出した（*Schizophr Bull* 2014）。また、申請者は、同共同研究で、世界で初めて、統合失調症の γ 帯域皮質活動異常が、音刺激による誘発活動（evoked- γ の低下）と自発活動（induced- γ の上昇）の双方で出現（dual γ deficits）していることさらにそれらが相互に関連し、臨床症状とも関連することを発見した（*JAMA Psychiatry* 2015）。これら皮質情報処理の異常は、統合失調症の発症直後から存在することが示唆されており、 γ 帯域皮質活動はその病態・病因を反映するBiomarkerとして極めて重要である。

2. 研究の目的

統合失調症の病因の解明、早期診断、早期介入治療は社会全体においても緊急の課題である。特に、興奮性ニューロンと抑制性介在ニューロンの相互バランスがダイナミックに変化する発達時期の脳の病的な変化を、発症前後の皮質活動の経時的な変化を通し、科学的に検証する必要がある。本研究の目的は、初発群とハイリスク群における γ 帯域皮質活動異常の、経時的（初発時と1年後）かつ包括的（誘発活動と自発活動）な検索を進める事で、早期診断や早期介入の指標として有用で、将来的に基礎研究や新薬開発時に有用でトランスレーション可能な、新たなBiomarkerの確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究は、精神医学、発達心理学、臨床神経生理学や知能情報工学といった各分野の専門家との協力・連携のもと、未治療群を含めた初発統合失調症とハイリスク群を対象に、特に統合失調症研究における有望なBiomarkerである γ 帯域皮質活動を、縦断的かつ包括的に検索することで、同疾患の発症に至る神経学的基盤を解明することを目標とした。具体的には、初発統合失調症約25名、ハイリスク群約25名、未治療群約20名とその対象群約30名について、脳波、脳磁図、fMRIの聴性定常反応と安静時の活動を、初診時と1年後に記録し、evoked- γ [誘発活動]とinduced- γ [自発活動]（脳波と脳磁図）の変化と、Bold SignalとFluctuation（fMRI）の変化を解析し、詳細に比較検討する。最終的にはその結果をもとに、早期診断や早期介入の指標として有用で、基礎研究や新薬開発にTranslation可能な、Biomarkerの確立を目指す。

4. 研究成果

本研究によって、①音に対する早期の脳内情報処理に関わる γ 帯域皮質活動（ガンマオシレーション）が、初発統合失調症では発症後に進行性に障害されることを発見した。さらに、前駆状態を含むハイリスク群では、その進行性の障害が認められなかった（*Schizophr Res*, 2019）。これにより、統合失調症の発症後に、既に報告されている進行性の脳構造異常に加え、進行性の聴覚情報処理に関わる脳機能異常が生じていることが示唆され、統合失調症の進行性の神経発達障害仮説を脳の機能面からも裏付ける重要な知見が得られた。つまり、統合失調症の進行性の脳機能異常を食い止めるためにも、早期の治療介入が重要であり、本研究で用いた指標であるガンマオシレーションが、早期の診断や脳機能評価に関わるBiomarkerとして有用であることが示された。

その他、本研究の一環として、以下のような報告ならびに研究に発展した：②fMRI を用いた急性期統合失調症の ASSR 異常の発見 (*EBioMedicine* 2017)、③統合失調症の θ - γ 帯域皮質活動に関する位相-振幅変調異常の同定 (*Biol Psychiatry CNI* 2018)、④てんかん性精神病における精神病症状の主座の同定 (*Brain Imaging Behav* 2019)、⑤統合失調症の大規模共同研究 (脳形態：*Neuroimage Clin* 2017, *NPJ Schizophr* 2017、社会機能：*Schizophr Res* 2018, *PCN* 2017、眼球運動：*Schizophr Res* 2018)、⑥気分障害における γ 帯皮質活動異常についての研究 (*J Affect Disord* 2016)、⑦統合失調症の聴覚判別機能に関する研究、⑧アジア精神病研究コンソーシアムの整備 (東京大学・ソウル大学・台湾大学等)、⑨脳波-fMRI 同時測定による、時間的および空間的な脳活動の主座の解明。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文]

(英文：計 13 件) 以下主な英文論文のみ抜粋

1. Oribe N, Hirano Y, Del Re E, Seidman LJ, Meshulam-Gately RI, Woodberry KA, Wojcik JD, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T, Shenton ME, Goldstein JM, Niznikiewicz MA, McCarley RW, Spencer KM. Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. *Schizophr Res.* 2019; 208:145-152.
2. Hirakawa N, Kuga H, Hirano Y, Sato J, Oribe N, Nakamura I, Hirano S, Ueno T, Oda Y, Togao O, Hiwatashi A, Honda H, Kanba S, Onitsuka T. Neuroanatomical substrate of chronic psychosis in epilepsy: an MRI study. *Brain Imaging Behav.* 2019 [Epub ahead of print]
3. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Shishido E, Shiino T, Takahashi J, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Hirano Y, Koshiyama D, Okada N, Ikeda M, Onitsuka T, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 202:420-422.
4. Hirano Y, Hosaka K. Creativity and arts in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72:1
5. Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Levin M, Spencer KM. Phase-Amplitude Coupling of the Electroencephalogram in the Auditory Cortex in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018; 3:69-76.
6. Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, Hirano S, Sato J, Oribe N, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T. Right hemisphere pitch-mismatch negativity reduction in patients with major depression: An MEG study. *J Affect Disord.* 2017; 215:225-229.
7. Isomura S, Hashimoto R, Nakamura M, Hirano Y, Yamashita F, Jimbo S, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Mears RP, Onitsuka T. Altered sulcogyral patterns of orbitofrontal cortex in a large cohort of patients with schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2017; 3:3. eCollection
8. Kuga H, Onitsuka T, Hirano Y, Nakamura I, Oribe N, Mizuhara H, Kanai R, Kanba S, Ueno T. Increased BOLD Signals Elicited by High Gamma Auditory Stimulation of the Left Auditory Cortex in Acute State Schizophrenia. *EBioMedicine.* 2016; 12:143-149.

(和文：日本精神神経学雑誌、精神医学、分子精神医学、臨床精神医学、認知神経科学、日本生物学的精神医学会誌、その他 計 10 件)

[学会発表] (国際学会：計 18 件、国内学会：計 22 件、以下抜粋)

1. Hirano Y: Progressive spontaneous and synchrony gamma-band oscillation deficits in first episode schizophrenia. The 2018 Congress of The Schizophrenia International Research Society. 2018.4.5. Florence, Italy (SIRS Young Investigator Award).

2. Hirano Y, Spencer KM: Abnormal cortical activities in psychosis: toward translational research. 21st International Conference on Biomagnetism. 2018. 8.28. Philadelphia. USA (Invited Symphonist & Co-Chair).
3. Hirano Y: Neural Oscillation Abnormalities in Psychosis (Cutting-edge translational research in schizophrenia -from neurophysiological perspective-). The 40th Annual Meeting of JSBP. 2018. 9.8.Kobe. (Symphonist).
4. Hirano Y: Abnormal Neural Oscillation and Auditory Hallucination in Schizophrenia. The International Consortium on Hallucination Research 2018 KYOTO. 2018. 10.19. Kyoto (Symphonist & Organizer).
5. Hirano Y: Sensory processing dysfunction in psychosis (symposium). International Society for the Advancement of Clinical MEG -Biomagnetic Sendai 2017-, 2017. 5.23, Sendai, Japan
6. Hirano Y: Progressive auditory gamma oscillation deficit in clinical high-risk subjects and first-episode schizophrenia. Taiwanese Society of Schizophrenia Research Meeting 2017, 2017. 8. 12, Kaoshun, Taiwan. (TSSR Award, by invitation)
7. Hirano Y, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, McCarley RW, Spencer KM: Coincidental disruption of gamma rhythms in first episode schizophrenia. Society for Neuroscience 2017. 2017.11.14, Washington DC, USA

〔図書〕 抜粋

1. 平野羊嗣: 精神科のくすりハンドブック第二版 (分担: 監修 樋口輝彦), 総合医学社 2016
2. 平野羊嗣: ブレインサイエンス・レビュー 2017 - 統合失調症の γ 帯域皮質活動異常の解明 - (監修 廣川信隆), クバプロ, 2017

〔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 :

<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/>
<https://researchmap.jp/yojihirano/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 神庭 重信

ローマ字氏名 : Shigenobu Kanba

所属研究機関名 : 九州大学

部局名 : 医学研究院

職名 : 教授

研究者番号 (8 桁) : 50195187

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 鬼塚 俊明

ローマ字氏名 : Toshiaki Onitsuka

研究協力者氏名 : 織部 直弥

ローマ字氏名 : Naoya Oribe

研究協力者氏名 : Kevin Spencer

ローマ字氏名 : ケビン スペンサー

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。