

平成 30 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：2015～2017

課題番号：15K19713

研究課題名(和文) 神経オシレーション間相互作用の統合失調症研究への応用

研究課題名(英文) The cross-frequency coupling of 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) 2,500,000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ミスマッチ陰性電位と神経オシレーションについて調べた。本研究により、統合失調症の早期段階においてミスマッチ陰性電位は進行性に減衰しないこと、社会的機能や認知機能と関連すること、グルタミン酸血中濃度と関連すること、神経オシレーション間相互作用に違いを認めることが明らかになった。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間相互作用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)：We investigated mismatch negativity and neural oscillations in early stages of schizophrenia. In this study, we found that mismatch negativity showed no progressive reduction, association with social functioning and cognitive functioning, and association with plasma level of glutamate in early stages of psychosis. In addition, we also found altered cross-frequency coupling of neural oscillations in early stages of psychosis. These findings suggest that mismatch negativity and the cross-frequency coupling may be useful biomarkers for early stages of schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳波 ミスマッチ陰性電位 神経オシレーション グルタミン酸

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻聴、妄想などの陽性症状および自閉、意欲減退などの陰性症状を呈する精神疾患である。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。近年の研究により、統合失調症はより早い支援がより良い予後と関連することが明らかにされており、統合失調症の早期段階における病態生理を解明することは特に重要である。

統合失調症の脳機能変化として、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) の振幅低下が繰り返し報告されている。MMN は脳波で測定される事象関連電位の一つであり、繰り返し提示される刺激の中で他とは異なる刺激を提示したときに生じる。研究代表者らは統合失調症の早期段階における MMN についてこれまで研究してきた。統合失調症の早期段階として、精神病を発症していないが臨床的に発症するリスクが高いと考えられるハイリスクにある者と精神病を発症して間もない早期精神病患者を対象とし、健常者を比較対照とした。音の長さの違う刺激により生じる MMN (duration MMN: dMMN) と音の周波数の違う刺激により生じる MMN (frequency MMN: fMMN) を用いて調べたところ、dMMN はハイリスク群と早期精神病群の両方で健常対照群よりも振幅低下していたのに対し、fMMN は群間に差を認めなかった (Nagai, Kirihara, et al, Schizophr Res, 2013)。この研究結果から、MMN は統合失調症の早期段階のバイオマーカーとして有用であることが明らかになった。

統合失調症の脳機能変化として、他に神経オシレーションの異常が報告されている。神経オシレーションとは一定のリズムの周期的な神経活動のことであり、神経細胞が協調して働く際に同じリズムで同期して活動することから出現する。十分に多くの数の神経細胞が同期して活動すれば脳波で測定できる。神経オシレーションは個々の周波数に分けて解析されることが多いが、最近では、異なる周波数の神経オシレーションの間に相互作用が見られることが報告されている。こうした相互作用は、動物や健常者を対照とした研究により認知機能に重要な役割を果たしていることが報告されている。研究代表者らが統合失調症を対象に神経オシレーションとその相互作用を調べたところ、統合失調症患者と健常者では 帯域 (4~8 Hz) と 帯域 (40 Hz) の神経オシレーションに違いを認めること、帯域と帯域の神経オシレーションには相互作用があることを認めた (Kirihara et al, Biol Psychiatry, 2012)。この研究結果から、神経オシレーションは統合失調症のバイオマーカーとして有用であ

ること、神経オシレーションを調べる際には相互作用も調べることが重要であることを明らかにした。

## 2. 研究の目的

研究代表者らはこれまでに MMN が統合失調症の早期段階におけるバイオマーカーとして有用であることを明らかにしてきた。しかし、臨床応用に向けてさらに以下の点を明らかにしていく必要がある。

### (1) 縦断経過

研究代表者らの以前の研究結果から、dMMN 振幅は精神病を発症する前から低下しているのに対し、fMMN 振幅は精神病を発症して間もない頃は低下していないことが明らかとなった。しかし、先行研究の一部で MMN 振幅は経過とともに進行性に減衰するとの報告があり、研究代表者らの研究結果は MMN 振幅が進行性に減衰しつつある途中のところを見ていたのかもしれない。この点を明らかにするために、初回測定時の MMN と 1~2 年程度経過観察した後の MMN とを比較する縦断研究を行った。

### (2) 認知機能や全体的機能との関連

慢性期の統合失調症患者を対象とした研究では、MMN 振幅低下は認知機能障害や全体的機能の障害と関連することが報告されている。このような関連が早期段階ですでに存在するのかを明らかにするために、早期段階における MMN と認知機能および全体的機能との関連を調べた。

### (3) 分子との関連

MMN 振幅はグルタミン酸を神経伝達物質とする NMDA 受容体を拮抗する薬剤にて低下することが報告されている。そのため、早期段階における MMN 振幅低下は NMDA 受容体機能の低下を反映しているかもしれない。この点を明らかにするために、MMN とグルタミン酸および関連する物質の血中濃度との関連を調べた。

研究代表者らはこれまでに統合失調症における神経オシレーションの変化を明らかにしてきた。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。したがって、本研究では統合失調症における神経オシレーションの変化が MMN 振幅低下とどのように関連するかを調べた。特に、異なる周波数の神経オシレーションの間の相互作用に注目して解析した。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究参加者

本研究にはハイリスクにある者、早期精神

病患者、健常対照被験者が参加した。

ハイリスクの基準は、前駆症状の構造化面接でハイリスクの基準を満たすこととした。早期精神病の基準は、前駆症状の構造化面接で精神病の基準を満たし、精神病を発症してから 60 ヶ月以内であることとした。なお、参加者の多くは精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版で統合失調症の診断基準を満たしていた。健常対照の基準は、精神疾患簡易構造化面接法で精神疾患を有しておらず、本人および第一度親族に精神疾患の既往がないこととした。

除外基準は 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 未満、アルコールまたは薬物の乱用または依存の既往、聴覚検査で聴覚障害がある、とし、いずれも満たさない場合に本研究の対象とした。

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て、書面にて研究参加の同意を示した。

#### (2)臨床評価

全体的機能は機能の全体的評価尺度 (Global assessment of functioning: GAF) で評価した。修正版を用いて症状 (GAF-S) と社会機能 (GAF-F) とを分けて評価した。認知機能は統合失調症認知機能簡易評価尺度を用いた。

#### (3)血中分子の測定

参加者から採血して、血漿中のグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D セリン、L セリンの濃度を測定した。

#### (4)脳波

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音を用いた課題の 2 種類を行った。研究参加者は課題中に無声映画を見て、音は無視するよう教示された。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。

#### (5)ミスマッチ陰性電位

測定した脳波についてフィルター、眼球運動の補正、アーチファクト除去などの前処理を行った。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。

#### (6)神経オシレーション

測定した脳波についてフィルター、眼球運動の補正、アーチファクト除去などの前処理を行った。時間周波数解析を行い各周波数の

神経オシレーションを解析した。

## 4. 研究成果

### (1)縦断研究

本研究の参加者のうち MMN を 2 回以上測定した者を対象に解析した。解析対象者は健常対照 16 名、ハイリスク 16 名、早期精神病 14 名であった。dMMN はハイリスクと早期精神病とともに健常対照よりも振幅が小さかった。一方で、健常対照、ハイリスク、早期精神病のいずれにおいても 1 回目の測定と 2 回目の測定の間には dMMN 振幅は変化しなかった。fMMN は健常対照、ハイリスク、早期精神病で振幅の違いを認めなかった。健常対照、ハイリスク、早期精神病のいずれにおいても 1 回目の測定と 2 回目の測定の間には fMMN 振幅は変化しなかった。1 回目と 2 回目の間の経過観察期間の長さとは 1 回目と 2 回目の間の MMN 振幅の変化量との相関を調べたが、dMMN と fMMN の両方において健常対照、ハイリスク、早期精神病のいずれでも相関を認めなかった。

本研究の結果から、dMMN は統合失調症の早期段階における素因を反映する指標であることを明らかにした。一方で、fMMN は統合失調症の早期段階では変化しない指標であることを明らかにした。

### (2)認知機能や全体的機能との関連

本研究の参加者のうち MMN、認知機能、GAF 修正版の全てを測定した者を対象に解析した。解析対象者は健常対照 20 名、ハイリスク 30 名、早期精神病 26 名であった。dMMN については、ハイリスクと早期精神病の両方で dMMN 振幅が小さいほど社会機能の障害が強いという相関を認めた。fMMN については、早期精神病において fMMN 振幅が小さいほどワーキングメモリの障害が強いという相関を認めた。

本研究の結果から、MMN 振幅と社会機能との関連は精神病を発症する前から存在すること、この関連は dMMN で認めるが fMMN では認めないことが明らかになった。

### (3)分子との関連

本研究の参加者のうち MMN と血中分子の両方を測定したものを対象に解析した。解析対象者は健常対照 16 名、ハイリスク 21 名、早期精神病 19 名であった。dMMN はハイリスクと早期精神病とともに健常対照よりも振幅が小さかった。血中分子については、血漿中グルタミン酸濃度が早期精神病で健常対照よりも高かった。早期精神病では dMMN 振幅が小さいほど血漿中グルタミン酸濃度が高いという相関を認めた。

本研究の結果から、早期精神病における dMMN 振幅の低下はグルタミン酸神経伝達の変化と関連があることが明らかになった。

### (4)神経オシレーション

統合失調症の早期段階では dMMN 振幅は低下しているが fMMN 振幅は低下していない。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。また、解析を複雑となるため対象を健常対照と早期精神病の 2 群とした。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、健常対照では繰り返し数が多いほど オシレーションの同調作用が強かったが、早期精神病では違いを認めなかった。一方、早期精神病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が、健常対照では違いを認めなかった。

本研究の結果から、dMMN 出現の背景にある神経オシレーションのメカニズムが健常対照と早期精神病とで異なることが明らかとなった。

#### (5) 結論

本研究の結果から以下のことが明らかになった。dMMN はハイリスクですでに振幅が低下しており、経過とともに進行性に減衰するわけではない。ハイリスクでの dMMN 振幅低下は社会機能障害と関連する。早期精神病での dMMN 振幅低下は社会機能障害と関連する他、グルタミン酸神経伝達の変化や、背景にある神経オシレーションの変化とも関連する。fMMN は早期精神病でまだ振幅が低下しておらず、経過とともに進行性に減衰するわけではない。早期精神病での fMMN 振幅低下はワーキングメモリの障害と関連する。

したがって、dMMN は統合失調症の早期段階において素因を反映するバイオマーカーであることが明らかになった。また、病態生理を解明するためのバイオマーカーとしても有用であると考えられる。さらに、社会機能障害と関連することから、新規治療法の開発においても有用なバイオマーカーとなるかもしれない。fMMN 振幅は統合失調症の早期段階で健常対照と違いを認めなかった。慢性期統合失調症では振幅低下するとの報告が多くあるため、慢性化を反映する指標であるかもしれない。

#### 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4件)

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. Schizophr Res. 195:378-384, in press. 査読有  
doi: 10.1016/j.schres.2017.09.045.  
Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama

D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K. Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. Sci Rep. 7(1):2258, 2017. 査読有  
doi:10.1038/s41598-017-02267-1.

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、特集 精神疾患の生物学的診断指標 現状と開発研究の展望 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 巻 817 ~ 825 ページ、2017 年、査読無

doi: 10.11477/mf.1405205448

Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. Schizophr Res. 190:32-38, 2017. 査読有

doi:10.1016/j.schres.2017.03.015.

##### [学会発表](計1件)

Kirihara K, Nagai T, Suda Y, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Uka T, Kasai K. Mismatch negativity in patients with early stages of psychosis and in nonhuman primates. Society of Biological Psychiatry 72nd annual scientific Convention. 2017.

##### [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：

(4) 研究協力者

( )