

令和元年5月14日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19746

研究課題名(和文)統合失調症・自閉症スペクトラム障害における安静時神経活動の感覚・認知処理への影響

研究課題名(英文) Effects of resting state neural synchronization on sensory and cognitive processing in schizophrenia and autism spectrum disorder

研究代表者

豊巻 敦人 (Toyomaki, Atsuhito)

北海道大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：70515494

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)：統合失調症、自閉症スペクトラム症では知覚処理や認知機能の低下が見られる。本研究では、安静時の神経活動がこれらの処理に影響していると考え、検討を行った。自閉症スペクトラム症患者は十分な例数を集められなかったため、特に統合失調症患者と健常者を対象に検討を行った。皮質の異常な神経同期を反映する安静時ガンマ律動は統合失調症で増大しており、特に治療抵抗性患者でさらに増大していた結果が見出された。また統合失調症患者群は本研究で計測した聴覚処理を反映する事象関連電位や認知機能が低下しており、さらに治療抵抗性患者群でもさらなる低下が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海外の先行研究では統合失調症では安静時の神経活動の異常と、聴覚処理障害、認知機能の低下が存在することが示されています。本研究ではそれらと同様に、安静時ガンマ律動という指標により、統合失調症では安静時では脳が過剰興奮していることと、聴覚処理で誘発される脳波活動が低下していることが示されました。さらに抗精神病薬が効かない治療抵抗性の患者さんでは過剰興奮がさらに増大していることと、聴覚処理を反映する脳波活動、認知機能障害がより低下していることが示されました。安静状態の神経活動が統合失調症の病態と症状の一側面に寄与することを示したと考えています。

研究成果の概要(英文)：We have been interested in the effects of resting state neural synchronization on sensory and cognitive processing in schizophrenia and autism spectrum disorder. We measured EEG and neuropsychological tests in patients with these disorders. In schizophrenia, we found significant increases of resting state gamma activity. Post-hoc analysis indicates significant increase in treatment resistant schizophrenia. In addition we found significant impairments of P50, mismatch negativity and P300 component. Especially these components were seriously impaired in treatment resistant schizophrenia. Our findings demonstrate that local cortical circuits modulate balance of inhibition/excitation and schizophrenia shows low Signal/Noise ratio (SN ratio).

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 自閉症スペクトラム症 認知機能障害 事象関連電位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は妄想・幻覚などの陽性症状、意欲・動機付けの低下などの陰性症状、そして認知機能障害が複合的に現れる精神疾患である。自閉症スペクトラム障害（スペクトラムとは定型発達者から自閉症まで社会性能力の重篤度が連続性を示すという意）は代表的な発達障害の1つであり、社会性の発達や対人コミュニケーションの障害と限局された興味・関心の特徴とする障害である。統合失調症と自閉症スペクトラム障害は発症時期や臨床像、機能的予後などの点で大きく異なる疾患であるが、共通する疾患感受性遺伝子を有すること、表情認知や共感性といった社会認知機能の障害においてよく類似することが報告されており、両疾患に共通する病因、病態、機能的障害を有すると言える。

本研究の仮説は、「統合失調症・自閉症スペクトラム障害で観察される聴覚処理異常の背景には、安静時における感覚野の神経活動の偏奇が存在し、それにより刺激呈示時の誘発反応に動員される皮質活動に異常を来す」である（下図参照）。

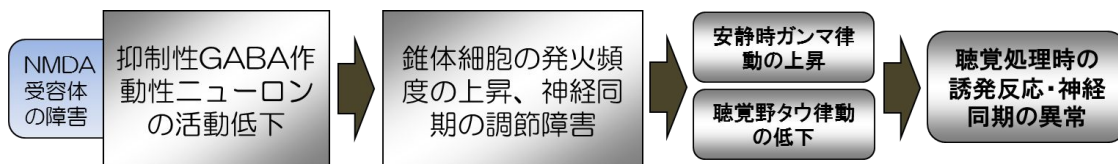


図1 本研究の仮説 GABA 作動性ニューロン上の NMDA 受容体の機能障害が、錐体細胞の異常興奮・神経同期障害をもたらし、安静時ガンマ律動を上昇させることは多くの研究で証明されている。しかし安静時ガンマ律動の上昇が聴覚野由来のタウ律動や聴覚処理時の誘発反応・神経同期にどう影響するかは先行研究が無い。我々はそこに注目し、臨床群で安静時ガンマ律動がタウ律動の低下、聴覚処理時の誘発反応に影響していることを検討したいと考えている。

2. 研究の目的

統合失調症、及び自閉症スペクトラム障害はそれぞれ臨床症状が大きく異なる精神疾患・発達障害であるが、類似した聴覚処理異常が見られる。そして機能画像研究、神経生理学的研究から安静時において Default mode network の異常、安静時ガンマ律動の異常亢進が両疾患で共通して見られる。こうした安静時の神経活動の異常が、臨床症状に影響する可能性が指摘されているが、詳細な検討はされていない。我々は、安静時神経活動が聴覚処理異常に影響し、臨床症状に部分的に影響するという仮説を立て、脳波・脳磁図を計測し、安静時の脳波・脳磁図で評価される神経同期が、聴覚刺激呈示の誘発反応にどのように影響するかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

対象：統合失調症患者、自閉症スペクトラム症患者、健常対象者

検査内容：

- ・安静状態に関する脳波指標：安静時脳波の各帯域、特にガンマ律動
- ・安静状態に関する脳磁図指標：安静時タウ律動
- ・聴覚処理に関する脳波指標：事象関連電位の P50 成分（クリック音パラダイムを用いて第1刺激と第2刺激の P50 成分の振幅比を算出した）、Mismatch negativity 成分（頂点振幅を算出）、P300(P3a、P3b)成分（平均振幅）
- ・認知機能：

Wisconsin Card Sorting Test、Continuous Performance Test、Fluency Test、Stroop Test、Trail Making Test、Verbal Learning Test

解析：

各指標の群間差の検討。各安静時脳波、脳磁図指標について聴覚処理に関する脳波指標との相関を検討する。

4. 研究成果

(1) 参加者について

自閉症スペクトラム症患者については脳波計測について十分な症例数をリクルートすることが出来なかつたので、主に統合失調症患者、健常対象者について解析を行った。

(2) 安静時ガンマ律動について

統合失調症群と健常対象者との比較において安静時ガンマ律動は統合失調症患者で前頭部電極で有意に増大していた。研究期間中において、統合失調症患者のうち、治療薬である抗精神病薬の投与により精神症状が改善した患者群と、複数の薬剤を用いても精神症状が改善しない治療抵抗性統合失調症患者についてそれぞれリクルートすることが出来た。治療抵抗性統合失調症患者では、皮質の抑制性 GABA 介在ニューロンの障害がより障害されていて、安静時ガンマ律動、聴覚処理に関する脳波指標はさらに悪化していると考えた。健常者群、抗精神病薬に反応した通常患者群、治療抵抗性患者群の3群で分けて比較したところ、治療抵抗性患者群で安

安静時ガンマ律動が増大していることがわかった（下図参照）。

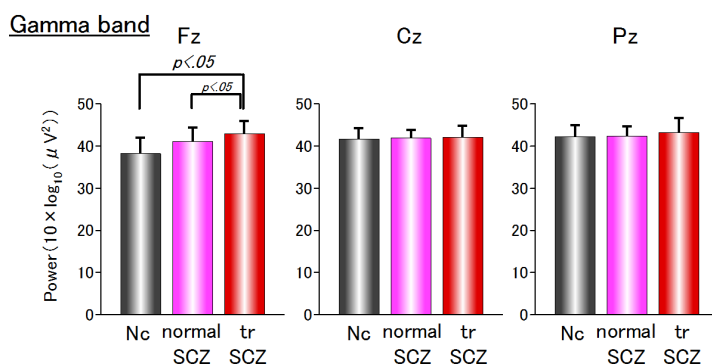


図2 安静時ガンマ律動について健常者群(Nc)、抗精神病薬に反応した通常患者群(normal SCZ)、治療抵抗性患者群(tr SCZ)との比較。前頭部(Fz)電極で導出した安静時ガンマ律動のパワー値は治療抵抗性患者で最も増大しており、次に通常患者群で増大していた。

これらの結果は、本研究の仮説の通りに、統合失調症では大脳皮質の過剰興奮が生じていることが追試されたことに加え、治療抵抗性を獲得した患者群では更にガンマ律動が増大していることからさらに過剰興奮状態にあることが示された。

(3) 聴覚処理に関する脳波指標について

統合失調症患者群では、今回計測したP50成分、mismatch negativity成分、P300成分はいずれも健常者群よりも有意な異常が見られた。例えば、P50成分については第1刺激と第2刺激の比が患者群で増大しており、通常は第2刺激では振幅が低下するところ、患者群が増えて増大していたことから、sensory gatingもしくは聴覚刺激に対する感覚記憶の保持障害が存在することが示唆された。本研究の目的とは直接関連しないが、研究期間中に第2刺激のP50成分の振幅の増大に関心があり、認知機能検査との関連を検討したところ注意機能と関連することを発見し、報告した。

また、治療抵抗性統合失調症患者も多くの症例をリクルートすることが出来、各指標との群間差を検討すると、mismatch negativity成分、P300成分では治療抵抗性統合失調症患者群で振幅が低下していた。これらのことから、治療抵抗性統合失調症では通常患者群よりも安静時で大脳皮質の過剰興奮があり、さらに聴覚処理によって誘発される聴覚野の応答も一層低下することが示された。

(4) 安静時ガンマ律動と聴覚処理に関連する事象関連電位との相関の検討

それぞれ聴覚処理に関連する事象関連電位を誘発する課題遂行時の、刺激が提示前の刺激間隔の脳波を安静状態として、各帯域の脳波のパワー値と、刺激によって誘発される事象関連電位との相関を検討した。健常者群、統合失調症患者群それぞれについて検討を行った。結果としては、P300成分を誘発するオドボール課題において、健常者群で安静時シータ律動のパワー値とP300(P3a、P3b)成分の平均振幅のパワー値が正の相関が見られた。統合失調症患者群では安静時のガンマ律動、シータ律動とP300成分振幅の相関は見られなかった。これらの結果の解釈は複雑であるが、当初の仮説として考えていた、安静時のガンマ律動の増加が、事象関連電位の異常と関連する知見は両群とも得られなかったので、特に前頭葉皮質由来のガンマ律動は、聴覚野由来の誘発電位、事象関連電位の発生機構とは直接は関連しないと考えた。他方で、安静時シータ律動に反映されるような全般的な注意の持続に関わる皮質活動は直接的に影響する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Toyomaki A., Hashimoto N, Kako Y, Tomimatsu Y, Koyama T, Kusumi I, Different P50 sensory gating measures reflect different cognitive dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition* 2: 166-169, 2015、査読あり

〔学会発表〕(計2件)

Toyomaki A., Miyazaki A, Hashimoto N, Kusumi I, Effects of selective attention on gamma activity in auditory steady-state response (ASSR): an EEG study, Society for Neuroscience, 2016

豊巻 敦人, 宮崎 茜, 橋本 直樹, 久住 一郎, ASSR 課題におけるガンマ律動に対する選択的注意の影響: 統合失調症との比較, 第46回日本神経精神薬理学会年会, 2015年

〔図書〕(計1件)

豊巻 敦人 他、北大路書房、生理心理学と精神生理学 第 III 巻 展開、2018、219-228

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。