

令和元年6月7日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19748

研究課題名（和文）統合失調症の脳局所／領域間ネットワーク病態についての機能的コネクトームMEG研究

研究課題名（英文）Functional connectome MEG study of local/global brain network in schizophrenia

研究代表者

武井 雄一（Takei, Yuichi）

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30455985

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、時間分解能・空間分解能ともに優れたMagnetoencephalography（MEG）を用いて、統合失調症の病態解明や臨床応用を目的として安静時機能的ネットワークの群間比較を行った。結果としてGamma帯域のdefault mode network（DMN）、ventral attention network（VAN）のネットワーク内の接続数、DMN-VAN間のネットワークの接続数が統合失調症で過剰になっていた。統合失調症ではDMNの内的情報処理とVANの注意配分処理における異常があり、さらに内的情報処理と注意配分処理が過剰に同期して処理されていることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の病態については未だ不明な点が多い。本研究は神経活動を直接反映するMEGを用いて検討を行うことにより、統合失調症の神経活動の異常を直接評価する事が可能である。また安静時活動は重症な患者についても比較的データ測定をしやすいため、健常者との違いが明らかになれば、臨床検査として応用していくことも可能である。神経活動を評価出来ることは動物モデルなどとの関連を検討する上でもトランスレーショナルな指標として有用となる可能性があり、創薬などの分野にも一定の光景をできる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated resting functional networks in schizophrenia using magnetoencephalography (MEG) with excellent temporal resolution and spatial resolution for the elucidation of pathophysiology of schizophrenia and clinical application. As a result, the patients with schizophrenia had larger number of connections in default mode network (DMN), ventral attention network (VAN) network, and DMN-VAN at the gamma band. The results indicate that the patients with schizophrenia have disturbed information processing in DMN and VAN, and excess synchronization between internal information processing and attention processing.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳磁図 安静時脳機能 ネットワーク オシレーション グラフ解析

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

### 1. 研究開始当初の背景

#### 統合失調症と機能的ネットワーク

統合失調症は、幻聴などの知覚障害、妄想、解体症状などの思考障害、意欲低下、感情鈍麻などによって特徴付けられる疾患であり、近年、これらの様々な症状は、脳局所、脳領域間のネットワーク不全として脳内で表現されていると考えられている。コネクトームは接続状態の地図の事を指すが、その種類として白質の結合性などの解剖学的コネクトーム、脳血流の変動などの機能的コネクトームがある。その中でも神経活動による機能的コネクトームは、脳活動をリアルタイムかつ直接的に反映すると考えられ、統合失調症の中間表現型として重要であると考えられる。しかしながら、統合失調症の神経活動による機能的コネクトームは、まだほとんど検討されていない。神経活動による機能的コネクトームは、局所の神経細胞間の相互作用である local network と離れた脳領域で形成される global network に分けて考えることが出来る。

#### 脳局所ネットワーク (local network)

local network は情報の統合・抽象化において重要である。統合失調症では多数の領域における認知機能障害を示すが、local network は個別の認知機能障害の基盤となっていると考えられている。local network の形成には、錐体細胞-抑制性介在ニューロンの相互作用、大脳皮質の浅層-深層間の相互作用が重要であると考えられている。前者として、帯域活動が挙げられ、統合失調症における異常が報告されている。後者として、帯域活動のパワーと帯域活動のタイミングを評価する *phase-amplitude coupling (PAC)* が挙げられるが、統合失調症の PAC についてはまだほとんど検討されていない。

#### 脳領域間ネットワーク (global network)

global network は、離れた領域間の協調した機能を反映しており、統合失調症における複数の認知機能の統合メカニズムの障害の基盤となっている可能性がある。解析技術の進展により、MEG の時間分解能を生かして、代表的なネットワーク内に存在する周波数特異的な sub network が評価可能になっている。また、MEG では非常に短時間のネットワークを評価する手法が開発されており、ネットワーク同士の相関関係を評価することも可能になっている。統合失調症を対象した安静時機能的 MRI による検討では結果が一致しておらず、この一因として、MRI では、多数の sub network からなる活動全体を一つのネットワークとして評価しているためと考えられるようになってきている。周波数特異的な sub network、ネットワーク間の相関関係についての検討は、統合失調症の global network 障害の安定した評価につながる事が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究の到達目標は、(1) global network と local network の評価法の確立、(2) 健常者における local network と global network の関係の解明、(3) 機能的コネクトームの観点からの統合失調症の精神症状形成メカニズムの解明の3点である。

【global network の評価法の確立】安静時、認知課題施行時の global network の検討を行い、解析法および評価法を確立する。

【local network と global network の関係の解明】健常者を対象に、安静時、認知課題施行時の MEG データを測定し、機能的コネクトームとの関係を明らかにする。

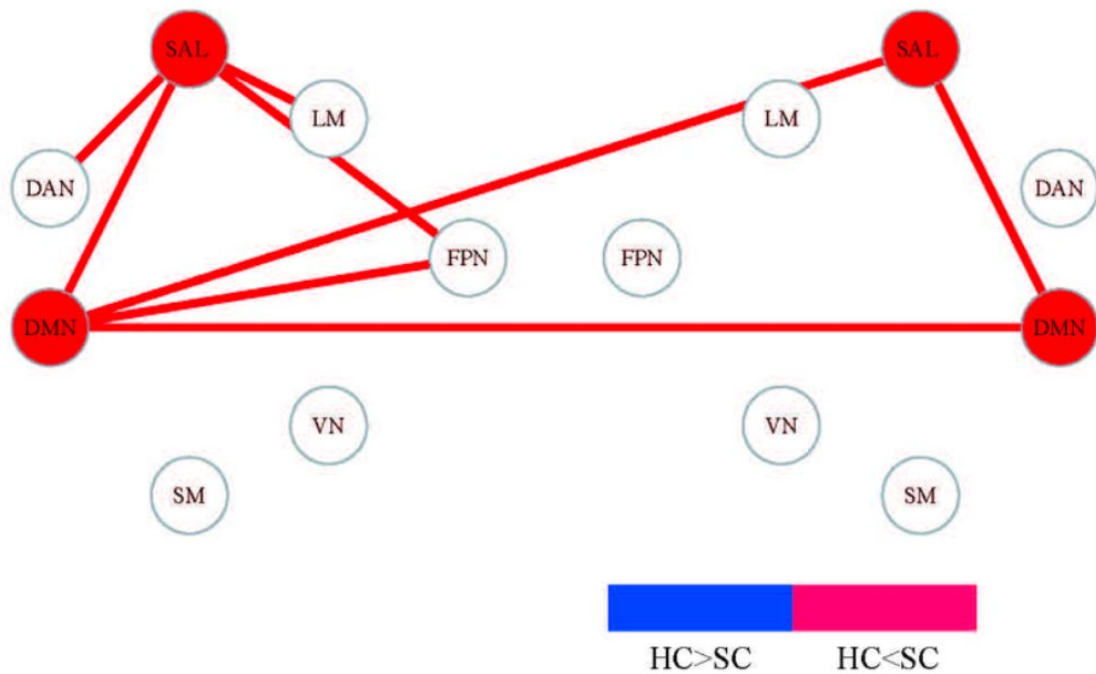
【機能的コネクトームの観点からの統合失調症の精神症状形成メカニズムの解明】統合失調症を対象として、機能的コネクトームの評価を行い、健常者との差異を明らかにする。また、統合失調症の症状と機能的コネクトームの関係を評価し、症状の生成メカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

統合失調症 22 名、健常者 42 名を対象に、7 分間開眼時の安静時脳活動を MEG (Elekta Neuromag 全頭型 306ch) により測定した。測定データのノイズを除去後に電流源推定を行った。各周波数帯域 (Delta ~ Gamma) で脳部位間の相関行列を計算し、グラフ理論解析にて疾患群と対照群で比較検討した。

### 4. 研究成果

脳領域間の相関行列を群間で比較したところ、Delta 帯域と Gamma 帯域で差が認められた。このため Delta 帯域と Gamma 帯域について各関心領域を fMRI で確立されているネットワークテンプレートを用いて分類し、各ネットワーク内の接続数と各ネットワーク間の接続数を計算し比較した。結果として Delta 帯域、Gamma 帯域とも default mode network (DMN)、ventral attention network (VAN) のネットワーク内の接続数が統合失調症で過剰になっており、DMN-VAN 間のネットワークの接続数が統合失調症で過剰になっていた。脳全体のネットワーク指標である Global efficiency、Local efficiency、Small world 性には群間差を認めなかった。



今回の検討により統合失調症の安静時ネットワークの異常は、脳全体における変化ではなく、特定のネットワークにおける変化として観察された。統合失調症では健常者と比して、DMN および VAN が Delta, Gamma 帯域においてネットワーク内で過剰な結合をしており、双方のネットワーク間の接続数も増加していることが示された。統合失調症では DMN の内的情報処理と VAN の注意配分処理における異常があり、さらに内的情報処理と注意配分処理が過剰に同期して処理されていることを示している。今後はネットワーク構造の変化と精神症状との関連について検討を進める予定である。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 7 件)

- Nishimura, Y., Kawakubo, Y., Suga, M., Hashimoto, K., Takei, Y., Takei, K., Inoue, H., Yumoto, M., Takizawa, R., Kasai, K., 2016. Familial Influences on Mismatch Negativity and Its Association with Plasma Glutamate Level: A Magnetoencephalographic Study in Twins. *Mol Neuropsychiatry* 2, 161-172. 査読あり
- Ohki, T., Gunji, A., Takei, Y., Takahashi, H., Kaneko, Y., Kita, Y., Hironaga, N., Tobimatsu, S., Kamio, Y., Hanakawa, T., Inagaki, M., Hiraki, K., 2016. Neural oscillations in the temporal pole for a temporally congruent audio-visual speech detection task. *Sci Rep* 6, 37973 査読あり
- Ohki, T., Takei, Y., 2018. Neural mechanisms of mental schema: a triplet of delta, low beta/spindle and ripple oscillations. *Eur J Neurosci*. 査読あり
- Yamagata, B., Takei, Y., Itahashi, T., Pu, S., Hirano, J., Mimura, M., Iwanami, A., 2017. Aberrant Spatial and Temporal Prefrontal Activation Patterns in Medication-Naïve Adults with ADHD. *Front Psychiatry* 8. 査読あり
- 福田 正人, 武井 雄一, 青山 義之, 櫻井 敬子, 小野 樹郎, 成田 秀幸, 成田 耕介., 2016. 精神疾患の客観的補助診断法 : NIRS の経験から. *日本生物学的精神医学会誌* 27, 192-196. 査読なし
- 田川みなみ, 武井雄一, 笠木真人, 高橋由美子, 加藤隆, 藤原和之, 茂木智和, 鈴木雄介, 櫻井敬子, 山口実穂, 福田正人., 2016. 脳磁図を用いた統合失調症の安静時神経ネットワークの研究. 29, 120-121. 査読なし
- 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 高橋由美子 加藤隆, 茂木智和, 鈴木雄介, 桜井敬子, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人., 2016. ワーキングメモリ一課題中のオシレーション活動と神経伝達物質の関係についての検討-MEG と MRS によるマルチモダリティ研究. 29, 101. 査読なし

### 〔学会発表〕(計 21 件)

- 武井雄一, 田川みなみ, 加藤隆, 須藤友博, 大城武史, 櫻井敬子, 福田正人. 統合失調症の安静時 MEG のグラフ解析. 4rd Psychiatry Neuroscience Seminar. 2018
- Yuichi Takei, Yutaka Kato, Minami Tagawa , Takehumi Ohki, Noriko Sakurai and Masato

Fukuda. Altered neural oscillation in schizophrenia during facial recognition: an MEG study. Organization for Human Brain Mapping 2018.

藤原 和之, 武井 雄一, 田川 みなみ, 成田 耕介, 氏田 浩一, 福田 正人. 後部帯状回体積と前頭葉機能の関連. 第 47 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 2017

Yuichi Takei, Tsubasa Nakazawa, Minami Tagawa, Masato Fukuda, and Yoichi Seki. Magnetoencephalography study of neural activity transition during facial recognition using self-organizing map analysis. GUMI2017.

武井 雄一, 田川 みなみ, 廣永 成人, 加藤 隆, 大城 武史, 山口 実穂, 櫻井 敬子, 福田 正人. MEG による統合失調症の表情認知課題中の神経オシレーションの検討. 3rd Psychiatry Neuroscience Seminar 2017.

Minami Tagawa, Yuichi Takei, Yutaka Kato, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, and Masato Fukuda. Altered functional connectivity in the brains of patients with schizophrenia at resting state A magnetoencephalography study. WPA XVII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. 2018.

武井 雄一, 田川 みなみ, 加藤 隆, 大城 武史, 山口 実穂, 笠木 真人, 高橋 由美子, 茂木 智和, 鈴木 雄介, 櫻井 敬子, 福田 正人. MEG による統合失調症を対象とした表情認知課題中のオシレーションの検討. 第 39 回日本生物学的精神医学会. 2017

Nami Taniguchi, Naruhito Hironaga, Yuichi Takei, Yoshimasa Motoyama, Mariko Hayamizu, Shozo Tobimatsu and Sumio Hoka. Exploring the lateralization of empathy for pain. ECCN. 2017.

Yuichi Takei, Ayaka Kosuda, Minami Tagawa, Masato Kasagi, Yataka Kato, Noriko Sakurai, Masato Fukuda, Yoichi Seki. Characteristics of the spatial distribution of MEG data using self-organizing map. OHBM 2017.

Yoji Hirano, Shoichiro Nakanishi, Yuko Oda, Itta Nakamura, Naotoshi Ohara, Naoya Oribe, Yuichi Takei, Shigenobu Kanba, Toshiaki Onitsuka. Altered MEG oscillatory patterns during name recognition in schizophrenia. ICOSR. 2017.

Yuichi Takei, Ayaka Kosuda, Minami Tagawa, Masato Kasagi, Masato Fukuda, and Yoichi Seki. Resting state large scale network analysis of MEG data using self-organizing map. GUMI & AMDE 2016.

武井 雄一. Local and global network から見た精神疾患の病態解明. Psychiatry Neuroscience Seminar 2016.

高橋 由美子, 武井 雄一, 田川 みなみ, 笠木 真人, 櫻井 敬子, 宮田 茂雄, 峯岸 敬, 福田 正人. 近赤外線スペクトロスコピー NIRS を用いた月経周期および周産期に伴う内分泌学的変化と脳機能変化の検討. 第 14 回日本周産期メンタルヘルス学会. 2016

小野樹郎, 武井 雄一, 三浦あやか, 草野建祐, 林若穂, 平野かほり, 櫻井敬子, 高嶺朋三, 村山侑里, 青山義之, 成田耕介, 福田正人. 認知行動療法のパニック障害への有効性の脳基盤についての NIRS 縦断研究. 第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 2016.

Yuichi Takei, Kazuyuki Fujihara, Minami Tagawa, Masato Kasagi, Yumiko Takahashi, Yutaka Katou, Tomokazu Motegi, Yusuke Suzuki, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Naruhito Hironaga, Syozo Tobimatsu, Kosuke Narita, and Masato Fukuda. The relationship between neurotransmitters and task-induced oscillatory modulations during working memory task. Biomag 2016.

武井 雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 高橋由美子 加藤隆, 茂木智和, 鈴木雄介, 櫻井敬子, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人. ワーキングメモリー課題中のオシレーション活動と神経伝達物質の関係についての検討-MEGとMRSによるマルチモダリティ研究-. 第 31 回日本生体磁気学会大会. 2016.

山口 実穂, 武井 雄一, 加藤 隆, 田川 みなみ, 笠木 真人, 福田 正人. 視線の注意定位効果に対する表情の影響 - MEG による検討 -. 第 31 回日本生体磁気学会大会. 2016.

田川みなみ, 武井 雄一, 笠木真人, 高橋由美子, 加藤隆, 藤原和之, 茂木智和, 鈴木雄介, 櫻井敬子, 山口実穂, 福田正人. 脳磁図を用いた統合失調症の安静時神経ネットワークの研究. 第 31 回日本生体磁気学会大会. 2016.

田川みなみ, 武井 雄一, 笠木真人, 高橋由美子, 加藤隆, 茂木智和, 鈴木雄介, 藤原和之, 山口実穂, 齊藤良, 成田耕介, 福田正人. 脳磁図を用いた精神疾患の安静時神経ネットワークの研究. 第 11 回日本統合失調症学会. 2016

武井 雄一, 田川みなみ, 藤原和之, 笠木真人, 高橋由美子, 加藤隆, 茂木智和, 鈴木雄介, 青山義之, 山口実穂, 櫻井敬子, 福田正人. Resting state MEG による統合失調症の脳局所・脳領域間ネットワーク障害と症状形成の関連. 統合失調症研究会. 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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：田川 みなみ

ローマ字氏名：Tagawa Minami

研究協力者氏名：茂木 智和

ローマ字氏名：Motegi Tomokazu

研究協力者氏名：高橋 由美子

ローマ字氏名：Takahashi Yumiko

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。