

令和 3 年 10 月 21 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19777

研究課題名(和文)統合失調症へのオキシトシン点鼻薬による自動的聴覚識別機能への効果

研究課題名(英文)Effect of oxytocin nasal spray on auditory automatic discrimination measured by mismatch negativity

研究代表者

志賀 哲也(Shiga, Tetsuya)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90612713

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):40名の対象者がオキシトシン投与群とプラセボ投与群に無作為に割り付けられ、点鼻薬の投与直前・直後に持続長変化オッドボール課題によるERP測定が行われた。結果、オキシトシン投与群では、プラセボに比較して投与後のMMNの潜時が有意に短縮していた。振幅については、オキシトシン投与群とプラセボ投与群に有意な差がみられなかった。これからの結果から、オキシトシン点鼻治療薬が聴覚識別反応を促進的に作用する可能性が示唆された。

一方、統合失調症患者を対象にしても、健常者と同様の検査が行われたが、健常者においてみられたオキシトシン点鼻薬のMMN潜時短縮の効果は、統合失調症においてはみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性に認知機能低下をきたす統合失調症において、近年オキシトシン点鼻薬による治療が患者の社会機能、表情認知、臭覚識別機能を改善させるという報告がある。一方で、自動的聴覚識別機能を反映するミスマッチ陰性電位(MMN)は、この疾患の認知機能低下を鋭敏に反映することが知られている。

本研究の結果から、オキシトシン点鼻治療薬が健常者において、上記のような効果のみならず、聴覚識別反応にも促進的に作用する可能性が示唆された。しかし、統合失調症患者においてはその効果が認められなかった。本家級の結果は、今後のオキシトシン点鼻薬の応用に利用可能かもしれない。

研究成果の概要(英文):To determine whether oxytocin nasal spray affects auditory MMN, we measured ERPs in healthy subjects and schizophrenia patients during an auditory oddball task, both as a baseline and after administration.

Forty healthy subjects were randomly assigned to either oxytocin or placebo groups. ERPs were recorded during the oddball task for all subjects before and after an intranasal administration, and MMN was compared between the two groups.

Participants who received oxytocin had significantly shorter MMN latencies than those who received a placebo. No MMN amplitude was observed in either group. The shortened MMN latencies after oxytocin nasal spray suggest that oxytocin may promote the comparison-decision stage. We also recorded the same oddball task for schizophrenia patients who randomly assigned to either oxytocin or placebo groups. As a result, there were no significant difference of MMN between oxytocin and placebo groups in schizophrenia.

研究分野：精神生理学

キーワード：ミスマッチ陰性電位 事象関連電位 オキシトシン 統合失調症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症

統合失調症は人口の約 1% が罹患する common disease であり、幻覚・妄想を主体とした重篤な精神症状を引き起こす。患者は社会生活に多大な支障をきたし、そのために社会的な損失も甚大である。治療に関しては、抗精神病薬を始めとした薬物療法や心理療法、電気痙攣療法に一定の有効性が認められるものの、進行性に認知機能障害が認められる患者も多く、十分に有効な治療法が確立されていないのが現状である。また、その病態解明のために様々なアプローチが試みられているものの、今もってその病態の詳細は判明していない。

(2) スマッチ陰性電位 (Mismatch negativity; MMN)

無数の声や音が飛び交う空間からも、ヒトは意味のある会話や音を抽出することが可能である。これは注意された会話に対してだけ認められる現象ではなく、非注意下でも機能する自動的情報処理機構であり MMN という事象関連電位 (Event-related potential; ERP) に反映されていることを Näätänen ら (1978) が発見した。MMN は、繰り返される音のなかで、稀な音が発生した際に現れる ERP であり、音の周波数や強度、持続長の変化や音の欠落でさえ MMN を発生させる。

MMN 発生の生化学について、Javitt ら (1996, 2000) は、NMDA 受容体拮抗剤が、MMN 発生を阻害することから、MMN と NMDA 受容体との強い関連性を初めて示した。以後も多くの研究から、MMN は NMDA 受容体機能を反映すると考えられている。

統合失調症では MMN の振幅低下が一致した生物学的異常と考えられている。Salisbury ら (2007) は統合失調症の左 Heschl 回の進行性の体積減少と MMN の振幅減衰の相関を報告し、以後も多くの研究者により左上側頭部と MMN についての研究が報告されている。同部位は MMN の発生源であるとともに、脳波・fMRI 等により幻聴の発生源としても重要な領域であることが知られている。さらに、MMN は統合失調症患者の認知・社会機能を反映し (Higuchi et al., 2013; Kawakubo and Kasai, 2006; Light and Braff, 2005) 検査に特別な課題を必要とせず、患者の症状と病態を客観的にかつ縦断的に捉えることが可能である。

(3) オキシトシン

オキシトシンは末梢器官においては子宮収縮や乳汁分泌を促す。一方で、中枢では扁桃体をはじめとする「社会脳」領域を介して社会性行動、特に「信頼を基礎とするあらゆる人間相互間活動」にも影響を与えることがわかってきた。精神科領域においては、自閉症スペクトラム障害について対人コミュニケーションの障害に対する治療薬として期待され始めた。近年、オキシトシン点鼻薬は統合失調症の社会的認知障害を改善させるという報告もなされるようになり、メタアナリシスでも効果が明らかになってきた (Gumley et al., 2014, Oya et al. 2015)。興味深いことに、この社会認知の改善作用は、1 回のオキシトシン点鼻薬投与でも効果がみられ (Averbeck et al., 2012, Fischer-Shofty et al., 2013)、作業記憶や表情認知、臭覚識別機能の改善についても報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、健常者と統合失調症患者を対象にして、オキシトシン点鼻薬を投与する前後での MMN を比較する。同時にその他の認知反応についても変化を評価を行う。これらから、オキシトシンが社会機能や表情・臭覚の認知のみならず、聴覚識別機能にも効果があるかを検証する。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

本研究は、実験内容およびその意義を十分に理解できると考えられる、20 歳以上の DSM-5 で統合失調症と診断された患者 (てんかんや精神発達遅滞、神経疾患、妊婦は除外する) および年齢・性別をマッチさせた健常者を対象とする。また、オキシトシンに対する過敏症の既往や、オキシトシン連続投与の既往歴のある者は除外される。検査に先立ちオーゾメトリーを施行して聴覚障害がないことも確認しておく (250 ~ 3000 Hz で 20 dB 以下であることを確認)。

以上の手続きを経て、対象者の選定およびエントリーの是非を決定する。

(2) MMN 測定 (ベースラインの測定)

シールドルーム内で対象者は安楽椅子に座り、無音の DVD ビデオを見ながら、イヤホンから音刺激が提示される。脳波は電極キャップを使用して測定される。なお、音には注意を向けよう、予め教示される。提示される音刺激は 2 種類のブロック (持続長変化パラダイムと周波数変化パラダイム) から成り、両ブロックは無作為の順番で提示される。

持続長変化パラダイムでは周波数 1000 Hz、強度 80 dB のトーン音を用いて標準音 (繰り返される音) 100 ms に対して逸脱音 (稀に発生する音) 50 ms とする。

得られた ERP は加算平均処理され、逸脱音に対する ERP から標準音に対する ERP を引いた差分平均を描出。MMN を特定し、各対象者の MMN の振幅と潜時が求められる。

(3) オキシトシン点鼻薬の投与

対象者は予め、オキシトシン投与群とプラセボ投与群の2群に無作為に割り付けられ、MMN ベースライン測定の後、オキシトシンもしくはプラセボのどちらかを経鼻投与される。

(4) MMN 測定 (薬剤投与後の測定)

ベースラインの測定と同様の方法で、全ての対象者に音刺激が提示され、得られた ERP から各対象者の MMN が求められる。

(5) 解析

解析は健常者、統合失調症患者でそれぞれオキシトシン群とプラセボ群で投与前後の MMN が比較される。

4. 研究成果

40 名の対象者がオキシトシン投与群とプラセボ投与群に無作為に割り付けられ、点鼻薬の投与直前・直後に持続長変化オッドボール課題による ERP 測定が行われた。結果、オキシトシン投与群では、プラセボと比較して投与後の MMN の潜時が有意に短縮していた。振幅については、オキシトシン投与群とプラセボ投与群に有意な差がみられなかった。これからの結果から、オキシトシン点鼻治療薬が聴覚識別反応を促進的に作用する可能性が示唆された。

一方、統合失調症患者を対象にしても、健常者と同様の検査が行われたが、健常者においてみられたオキシトシン点鼻薬の MMN 潜時短縮の効果は、統合失調症においてはみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haruka Ochiai, Tetsuya Shiga, Hiroshi Hoshino, Sho Horikoshi, Kazuko Kanno, Tomohiro Wada, Yusuke Osakabe, Itaru Miura, Hirooki Yabe	4. 巻 238
2. 論文標題 Effect of oxytocin nasal spray on auditory automatic discrimination measured by mismatch negativity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1781-1789
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00213-021-05807-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 落合晴香、志賀哲也、菅野和子、星野大、和田知紘、刑部有祐、堀越翔、三浦至、 矢部博興
2. 発表標題 統合失調症の認知機能障害に対するオキシトシン点鼻薬の効果
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合晴香、菅野和子、星野大、和田知紘、刑部有祐、堀越翔、志賀哲也、三浦至、 矢部博興
2. 発表標題 統合失調症者の聴覚自動識別機能に対するオキシトシン点鼻薬の効果
3. 学会等名 第22回日本薬物脳波学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Ochiai, Tetsuya Shiga, Kazuko Kanno, Hiroshi Hoshino, Tomohiro Wada, Yusuke Osakabe, Sho Horikoshi, Itaru Miura, Hirooki Yabe
2. 発表標題 Effects of oxytocin on mismatch negativity in healthy subjects
3. 学会等名 The 8th Mismatch Negativity conference (MMN2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 落合晴香、菅野和子、星野大、堀越翔、志賀哲也、三浦至、矢部博興
2. 発表標題 健常者においてオキシトシンがミスマッチ陰性電位に与える影響についての検討
3. 学会等名 第20回日本薬物脳波学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 落合晴香、菅野和子、星野大、和田知紘、刑部有祐、堀越翔、志賀哲也、三浦至、矢部博興
2. 発表標題 健常者のミスマッチ陰性電位に与えるオキシトシンの影響についての検討
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 落合晴香、菅野和子、星野大、堀越翔、志賀哲也、三浦至、矢部博興
2. 発表標題 オキシトシン点鼻治療によるミスマッチ陰性電位の効果の検討 ; preliminary study
3. 学会等名 第19回日本薬物脳波学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------