

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10296

研究課題名(和文)統合失調症の認知障害の解明-変化検出とその抑制に着目して

研究課題名(英文) Investigation of cognitive deficits in schizophrenia, focusing on change detection and its inhibition

研究代表者

元村 英史 (MOTOMURA, EISHI)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10324534

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)：誘発電位のひとつであるChange-N1のプレパルス抑制を用いて統合失調症の神経認知の解明を目指した。健常者を対象とし、統合失調症関連遺伝子であるCOMT遺伝子多型とChange-N1のプレパルス抑制の関連を明らかにした。また、健常者と比べて統合失調症患者においてはChange-N1振幅低下とそのプレパルス抑制の減弱がみられた。誘発電位を用いて統合失調症における変化応答と抑制系の障害を明らかにできた。聴性定常反応も突然の音特性変化による聴性定常反応の位相速化は音圧変化量に影響される。この聴性定常反応の位相速化も変化応答を示唆する所見であり、今後の統合失調症研究への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感覚情報変化を速やかに捉える変化応答と溢れる感覚情報のフィルタリング(感覚情報処理過程における抑制)は基本的情報処理戦略である。瞬目反射を用いて驚愕反応を標的とする従来のプレパルス研究とは異なり、誘発電位を用いることで感覚情報の入力制御を脳の挙動として直接的に捉えることができる。本研究では、統合失調症における変化応答の脆弱性と感覚情報のゲート機構の障害を一つの実験系のなかで捉えることができた。

研究成果の概要(英文)：We attempted to clarify neurocognition in schizophrenia by using an evoked potential, i.e., Change-N1, and its prepulse inhibition (PPI). Healthy Met carrier subjects showed significantly greater PPI of Change-N1 compared to healthy Val/Val subjects with the catechol-O-methyltransferase Val/158Met polymorphism, which is one of the candidate genes for schizophrenia. The Change-N1 amplitude and its PPI in subjects with schizophrenia were weaker than those in the healthy subjects. These results might indicate a deficit of change detection and the inhibitory system in schizophrenia. An abrupt change in sound pressure also transiently accelerates a phase of the auditory steady-state response (ASSR). The degree of this phase acceleration depended on the magnitude of the change in sound pressure. Further studies of patients with schizophrenia that uses the phase acceleration of ASSR which might be an additional index of change detection are needed.

研究分野：精神医学、臨床神経生理

キーワード：統合失調症 神経認知 誘発脳活動 変化応答 プレパルス抑制

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の認知機能障害については、社会認知が注目されているが、神経認知の更なる解明こそが、その後続く高次情報処理異常を理解する上で不可欠である。この神経認知のなかで、取り巻く環境の変化を速やかに捉える変化応答は基本的かつ重要な情報処理戦略である。この変化探知を標的とした研究には極めて時間分解能が高い誘発電位・誘発磁場が用いられ、mismatch negativity (MMN)による知見が数多く報告されている。更に、脳波・脳磁図で測定される P50 gating (pair click の音刺激パラダイムにて、音呈示から 50 ms 後にみられる誘発成分が第 2 音において減弱する) 瞬目反射を用いたプレパルス抑制 (強い音刺激に引き起こされる驚愕反応が直前に微弱な音刺激を呈示することによって驚愕反応が減弱する) といった指標を用いて、統合失調症における“感覚フィルタリング機構の破綻”についての知見が報告されてきた。これらの報告からは、意識的制御ができない変化応答と感覚情報のフィルタリング機構に統合失調症の神経認知の問題があると考えられる。

我々は、連続音の音特性を突然に変化(test 刺激)させた際に誘発される後期活動に着目し、誘発電位・誘発磁場研究を進めてきました。test 刺激前にわずかに音特性を変化させる(プレパルス刺激)とこの脳活動は減弱します。脳内においてある情報処理が行われている一定時間は新たな情報処理にブレーキをかける抑制系のひとつを示唆するものと考えられる。

2. 研究の目的

変化関連脳活動のプレパルス抑制を測定する我々の刺激パラダイムは、抑制系を脳活動の挙動として捉えることができ、変化応答と抑制系のふたつの脳内情報処理を同一実験において測定可能である。また、周期的な音刺激によって Auditory steady state response (ASSR)が明瞭に記録されるが、この音刺激の途中で音特性を突然に変化させると、ASSR の位相は一過性に速化するが、この ASSR の一過性速化も変化応答の指標となるかを検証する。本研究の目的は、これらの精神生理学的指標を駆使し、統合失調症の神経認知に迫ることである。

3. 研究の方法

本研究は、三重大学医学部附属病院医学系研究倫理審査会および自然科学研究機構生理学研究所倫理委員会の承認を受け、各被験者から書面による同意を得て行った。

(1) 変化関連脳活動とプレパルス抑制

用いた音刺激は持続時間 650 ms の 100-Hz クリック連発音である。終始 70 dB の音圧を変更させないコントロール刺激、400 ms 以降のクリック音の音圧を 10 dB 上げたテスト刺激、そしてプレパルス刺激は 350, 360, 370 ms の 3 連続クリック音の音圧をわずかに変化させた。これらの音刺激をイヤホンあるいはヘッドホンから刺激間隔 900ms にて等頻度でランダム呈示し、被験者には音刺激を無視するように指示した。頭皮上電極を記録電極とし、基準電極はマストイド連結とし、各音刺激につき作成した加算平均波形をもとにテスト刺激によって誘発される音特性変化発生から 100 ~ 180 ms 後の陰性電位(Change-N1)の頂点潜時、振幅、そしてプレパルス刺激による Change-N1 振幅の抑制率を測定した(図 1)。

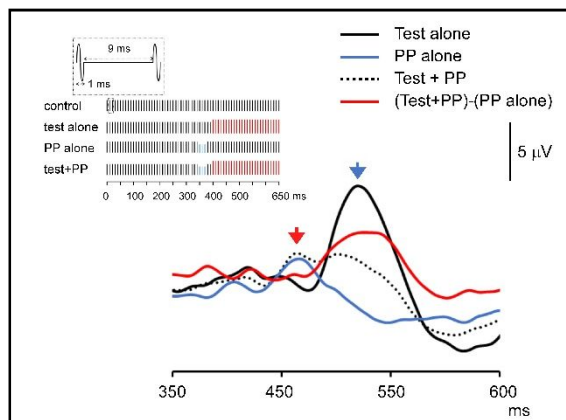


図 1. 変化関連脳活動とそのプレパルス測定
Fz-マストイド連結より記録した誘発電位波形。プレパルス+テスト刺激では小さなプレパルス応答(赤矢印)とその後のテストに対する応答(青矢印)がみられるが、テスト刺激単独よりも応答は小さい。二つの波形(黒実線と赤実線)を用い、変化応答とそのプレパルス抑制を計測した。

Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val/158Met との関連研究

対象は 70 名の健常者。プレパルス刺激はベースラインから音圧をわずかに増加 (+3, +5 dB) させ、誘発電位計を用いて測定した。統合失調症関連遺伝子の COMT Val158Met 多型との関連を調べる上で、DNA 抽出したのち SNP タイピングとして TaqMan 法を用いた。

統合失調症群と健常者群の比較

我々は、プレパルスの強度(ベースラインからの物理的変化量)が変化関連脳活動のプレパルス抑制に影響することをすでに報告してきた。患者群での測定を始める前に、プレパルス強度を設定するために健常者を対象とした予備的実験を行った。音圧減弱プレパルスを用い、数種類のプ

レパルス強度 (-5, -10, -30, -70 dB) によるプレパルス抑制率を検討し、-10 dB をプレパルス刺激に設定した。統合失調症患者 19 名と健常者 23 名を対象とし、Change-N1 振幅とプレパルス抑制率を計測した。

変化関連脳活動とプレパルス抑制の電極間比較

31 名の健常者を対象とし、脳波計を用いて Fpz, Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, Cz, C3, C4 の 9 つの頭皮上電極から記録された Change-N1 の振幅とプレパルス抑制について電極間比較を行った。

(2) ASSR の位相速化

健常者を対象とし、40 Hz のクリック連発音/純音連結音を呈示して、音特性 (音圧・周波数) の物理的変化量と ASSR の位相速化の関連について脳磁図を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 変化関連脳活動とプレパルス抑制

COMT Val/158Met との関連研究では、Change-N1 振幅に群間差はみられなかったが、Met carrier 健常者群 (Met/Met, Met/Val) では Val/Val 健常者群に比べて、プレパルス抑制は強くみられた。プレパルス抑制に対するプレパルス強度の影響については、-5 dB はその他に比べて抑制率は有意に低く、-10 dB ~ -70 dB の間には差はみられなかった。プレパルスのベースラインからの物理的変化量が大きいほど抑制は強いが、その抑制挙動は急峻にプラトーに達した。

健常者と比較して、統合失調症群においては Change-N1 振幅およびプレパルス抑制率は有意に低かった。振幅の減弱は従来の MMN 研究と同様に、統合失調症の変化応答における脆弱性を示唆するものであり、プレパルス抑制の低さは感覚情報ゲート機構の障害を脳活動の挙動として捉えたものとする。今回用いた実験系は神経認知の異なる二つの側面を同時に評価できる統合失調症の新たなテストバッテリーとなる可能性がある。

変化関連脳活動とそのプレパルス抑制の電極間比較では、Change-N1 振幅においては前頭部と頭頂部において右側優位、プレパルス抑制には電極間に差がみられなかった。Change-N1 振幅とプレパルス抑制率ともに前頭部記録と前頭極部記録において強い正の相関を示した。前頭極-マストイド連結はより簡便なモニタージュであり、臨床研究への応用が期待される。

(2) ASSR の位相速化

図2には音圧増加の解析結果を示した。ベースライン音圧から音圧増加及び減少が大きいほど ASSR の位相速化は強かった。25-ms 純音連結音を用いた周波数変化においても、ベースライン周波数からの逸脱が大きいほど位相速化は強かった。つまり、ASSR の位相速化も変化関連応答のひとつの指標となる可能性が考えられ、これからの統合失調症研究への応用が期待される。

本研究では、統合失調症における“感覚情報のフィルタリング機構の破綻”を、脳の挙動として直接的に捉えて検証した。本研究にて確立できた実験系を用い、残された課題である「連続体としてひとつにまとめられた統合失調症スペクトラムの再分類」の検証を試みたい。

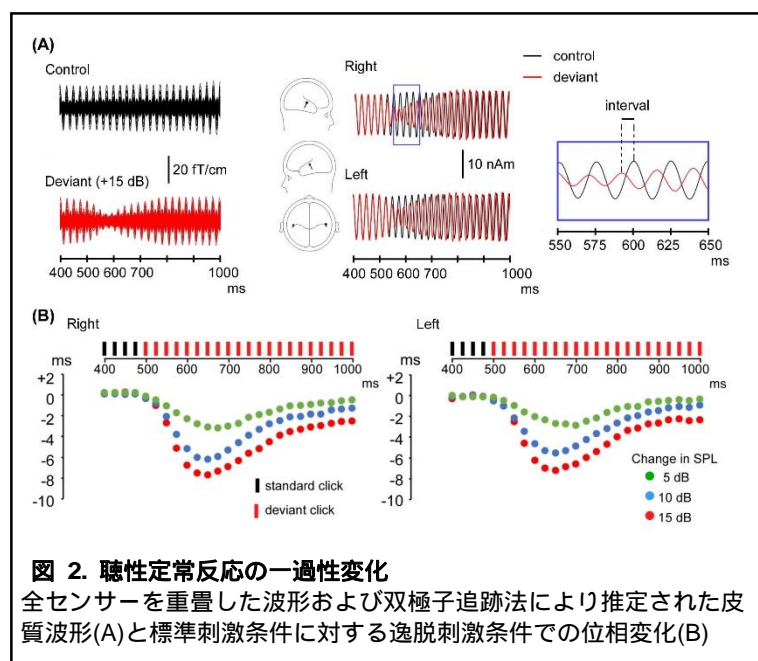


図 2. 聴性定常反応の一過性変化

全センサーを重畳した波形および双極子追跡法により推定された皮質波形(A)と標準刺激条件に対する逸脱刺激条件での位相変化(B)

コロナ禍にあり、補助事業期間を平成 29 年度 ~ 令和元年度から平成 29 年度 ~ 令和 3 年への変更を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Motomura E, Tanii H, Kawano Y, Inui K, Okada M.	4. 巻 323
2. 論文標題 Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Prepulse Inhibition of the Change-related Cerebral Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Res; Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2022.111484	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 -
1. 著者名 Fujii S, Motomura E, Inui K, Watanabe T, Hakumoto Y, Higuchi K, Kawano Y, Morimoto M, Nakatani K, Okada M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Weaker prepulse exerts stronger suppression of a change-detecting neural circuit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.07.007.	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 -
1. 著者名 Watanabe T, Motomura E, Kawano Y, Fujii S, Hakumoto Y, Morimoto M, Nakatani K, Okada M, Inui K.	4. 巻 751
2. 論文標題 Electrical field distribution of Change-N1 and its prepulse inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 135804
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2021.135804.	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 -
1. 著者名 Sugiyama S, Ohi K, Kuramitsu A, Takai K, Muto Y, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Motomura E, Nishihara M, Shioiri T, Inui K.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Auditory Steady-State Response: Electrophysiological Index for Sensory Processing Dysfunction in Psychiatric Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Psychiatry	6. 最初と最後の頁 644541
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2021.644541.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Motomura E, Inui K, Kawano Y, Nishihara M, Okada M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Sound-Pressure Change on the 40 Hz Auditory Steady-State Response and Change-Related Cerebral Response.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1550059417708914.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M.	4. 巻 13
2. 論文標題 GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0190481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190481.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 元村英史、河野修大、乾幸二、岡田元宏
2. 発表標題 統合失調症における聴覚変化応答とその抑制
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊孝康、元村英史、河野修大、藤井忍、白本裕平、樋口恵一、森本誠、乾幸二、岡田元宏、中谷中
2. 発表標題 聴覚変化関連脳活動とそのプレパルス抑制についての電極間比較
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野修大、元村英史、乾幸二、岡田元宏
2. 発表標題 音源の移動方向が誘発脳磁場活動に与える影響：両耳間時間差を用いた検討
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井忍、元村英史、渡邊孝康、白本裕平、増田千秋、樋口恵一、河野修大、森本誠、乾幸二、岡田元宏、中谷中
2. 発表標題 異なる音特性変化に対する変化関連脳活動とその抑制
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 渡邊孝康、元村英史、河野修大、藤井忍、白本裕平、増田千秋、樋口恵一、森本誠、乾幸二、岡田元宏、中谷中
2. 発表標題 聴覚誘発脳電位における音源の位置と移動方向の影響：両耳間時間差を用いた検討
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 元村英史、乾幸二、河野修大、西原真理、柿木隆介、岡田元宏
2. 発表標題 音圧変化が変化関連脳活動と聴性定常反応に及ぼす影響
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 元村英史、乾幸二、西原真理、柿木隆介、岡田元宏
2. 発表標題 聴性定常反応に及ぼす音刺激変化の影響
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 藤井忍、元村英史、白本裕平、樋口恵一、大沼秀知、森本誠、岡田元宏、中谷中
2. 発表標題 異なる先行刺激による聴覚変化関連脳活動の抑制について
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

〔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
研究分担者	前田 正幸 (MAEDA MASAYUKI) (70219278)	三重大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14101)	
研究分担者	乾 幸二 (INUI KOJI) (70262996)	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害システム研究部・部長 (83902)	

	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
連携研究者	谷井 久志 (TANII HISASHI) (40346200)	三重大学・保健管理センター・教授 (14101)	

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
---------	---------