

機関番号：17102  
研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2008～2010  
課題番号：20591411  
研究課題名(和文) 統合失調症と双極性障害の共通性・異種性を探る－脳画像・脳機能研究  
研究課題名(英文) Investigation of schizophrenia and bipolar disorders: Differences and similarities  
研究代表者  
鬼塚 俊明 (ONITSUKA TOSHIAKI)  
九州大学・大学病院・精神科神経科  
研究者番号：00398059

## 研究成果の概要(和文)：

統合失調症では音声音に対する神経活動が、双極性障害、健常対照と比較して、左半球で障害されていた。双極性障害、統合失調症ともに聴覚のフィルタリング機能に障害を認めたが、その障害の半球パターンが異なっていた。統合失調症者では、正常対照者・双極性障害者に比べ、特異的に40 Hzの神経活動同期に障害を認められた。

精神疾患の科学的鑑別診断に、このような客観的指標が有用である可能性がある。

## 研究成果の概要(英文)：

Left hemispheric neuronal deficits in response to speech sounds in patients with schizophrenia compared to healthy subjects and bipolar disorder. Differential hemispheric distribution between patients with schizophrenia and bipolar disorder in auditory sensory gating deficits to speech sounds. Reduced 40 Hz auditory steady-state responses in schizophrenia compared to healthy subjects and bipolar disorder. It may be useful for discrimination of psychiatric diseases to use these neuronal responses.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：精神医学

キーワード：統合失調症、双極性障害、脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

近年では、精神疾患における脳構造・脳機能の異常が精神疾患の遺伝子研究における中間表現型となると考えられている。治療においては、統合失調症・双極性障害の双方に対し、抗精神病薬を投与することが多い。更に、統合失調症と双極性障害の遺伝子における共通性も認められており、統合失調症・双極性障害の共通性・異種性を脳構造・脳機能研究から明らかにすることは重要である。本研究の目的は最新鋭の高密度脳磁図(MEG)を用いて多角的に統合失調症・双極性障害の共通性・異種性を明らかにすることにある。

## 2. 研究の目的

### (1) 感覚フィルタリング機能

連続した感覚刺激に対する前注意的な慣れの反応処理過程を感覚フィルタリング機構と呼ぶが、統合失調症をはじめとした精神疾患ではこの機構が破綻しているため、不要な感覚刺激に曝されることが結果として精神症状を引き起こすとされている。双極性障害においても躁状態で感覚過敏や精神症状を有する疾患群があり、統合失調症と同様に感覚フィルタリング機構が障害されている可能性がある。連発クリック音を使った、聴覚誘発陽性電位 P50 の第一刺激 (S1) に対する第二刺激 (S2) の P50 の振幅抑制度 (S2/S1) がその機構の指標として用いられており、健常者では S1 に対して S2 が有意に抑制されるが、統合失調症および一部の双極性障害において S1 に対する S2 の P50 抑制異常が報告されている。統合失調症と双極性障害の共通性・異種性を探るため、以前の研究を進展させ、双極性障害、統合失調症の音声音に対する感覚フィルタリング機能を調べた。

### (2) ニューラル・オシレーション

これまでのヒトや動物の研究から、頭皮・脳表面から記録される  $\gamma$  帯域 (20-100Hz) の同期活動が、脳の認知過程における情報統合において重要な役割を果たしていると考えられており、 $\gamma$  帯域同期活動は GABA ニューロンを含む抑制系神経回路の関与が示唆されている。一方、統合失調症・双極性障害の神経基盤として GABA 介在ニューロンの異常が想定されており、 $\gamma$  帯域同期活動は統合失調症・双極性障害における神経回路障害を解明する鍵となる可能性がある。脳波を用いた先行研究では、40Hz のクリック音刺激を呈示すると正常者では 40Hz 付近の特異的な  $\gamma$  帯域同期活動のパワー上昇が認められるが、統

合失調症ではこのパワー上昇が認められないことが報告されている。この結果は統合失調症患者における  $\gamma$  帯域同期活動に関連した神経回路異常の存在を示唆している。また、双極 I 型障害患者においても  $\gamma$  帯域同期活動のパワー上昇が見られなかったという報告もある。当該研究課題では、統合失調症、双極性障害者の、①音声音に対するニューラル・オシレーション、② steady state auditory response を調べた。

## 3. 研究の方法

### (1) 音声音に対する感覚フィルタリング

聴覚刺激は、母音「あ」を使用した。2 発の「あ」を 500 ミリ秒間隔で呈示し、2 連発音と 2 連発音の間は 6 秒とした。聴覚刺激は左右ともに 2 連発音を合計 120 回呈示した。第一刺激(対照刺激)と第二刺激(試験刺激)に対する P50m 反応を正常者と両疾患群(統合失調症、および双極性障害)でそれぞれ比較した。[試験刺激/対照刺激] $\times$ 100 を gating ratio(抑制度)とし、感覚フィルタリング機能を調べた。

検査は神経磁気検査室のシールドルーム内に行い、被験者には寝台上で安静側臥位を保持してもらい、左右両側聴覚野での聴覚刺激に対する誘発磁気反応を 37 チャンネルの SQUID 装置により記録した。

音刺激には声刺激(母音「ア」、ホルマントの周波数:F0=140 Hz, F1=760, F2=1250, F3=2750, F4=3600. 持続 200 ms、音圧 60 dB SPL)のみを用い、2 連発刺激(刺激間隔 500ms)を 1 セットとし、セット間の時間間隔は 6000ms とする。110 セット呈示した。

### (2) ニューラル・オシレーション

#### ①音声音に対するニューラル・オシレーション

音声音の聴覚刺激として母音「あ」、非音声音の刺激として 2000 Hz のトーンバーストをランダムに呈示した。聴覚誘発 neural oscillation を調べた。

#### ②auditory steady-state response (ASSR)

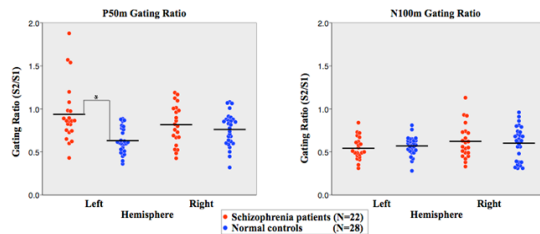
両耳へ 500 ミリ秒間クリック音を断続的に呈示した。クリック音断続呈示の頻度は 20Hz、30Hz、40Hz とし、刺激間隔は 500 ミリ秒とした。それぞれの頻度に対する ASSR を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 音声音に対する感覚フィルタリング

統合失調症者では、左半球優位に音声音に対する感覚フィルタリングの障害を認めた（図1参照）。

図 1



双極性障害者では、両側性に音声音に対する感覚フィルタリングの障害を認めた（図2参照）。

図 2

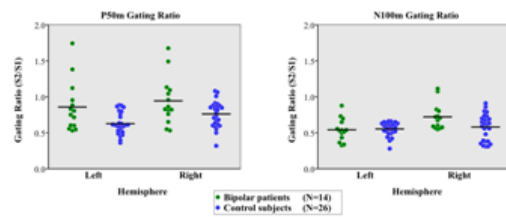
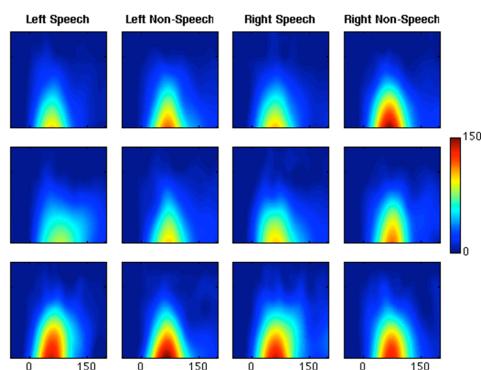


Fig. 1. Scattergrams of P50m gating ratio and N100m gating ratio on the left and right hemisphere in bipolar patients (green circles) and normal controls (blue circles). Means are indicated by horizontal lines.

(2) ニューラル・オシレーション  
①音声音に対するニューラル・オシレーション

図3は各条件におけるeN0パワーの周波数および時間における推移をカラーマップで示したものである。

図 3



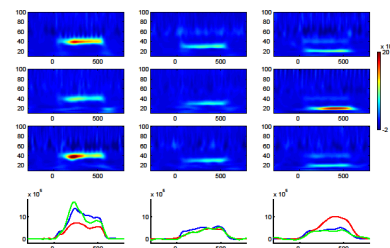
上段：正常者、中段：統合失調症者、下段：双極性障害者

赤はパワーが大きく、青は小さいことを示している。統合失調症者では左半球の音声音に対する反応が異なることが明らかである。一方、双極性障害者ではパワーが大きい。

②steady state auditory response (ASSR)

統合失調症者は、正常対照者・双極性障害者に比べ、特異的に40 Hz ASSRのパワー値が低下していた（図4参照）。

図 4



上段：正常者、中段：統合失調症者、下段：双極性障害者

赤はパワーが大きく、青は小さいことを示している。統合失調症者では40 Hz ASSRが特異的に低下していることがわかる。

考察：

これまでに、いくつかの先行研究がMRI、神経生理学的手法、神経心理学的手法を用いて双極性障害と統合失調症の比較を行っている。HirayasuらはMRIを用いた研究で、精神病症状を伴う双極性障害に比べて、統合失調症では左上側頭回の灰白質体積が減少していることを報告した。同じグループによる研究で、側頭極、扁桃体/海馬、帯状皮質の感情処理部位(subgenual cortex)の体積については、双極性障害群と統合失調症群のいずれにおいても減少していることが報告されている。彼らは、精神病症状を伴う双極性障害群と統合失調症群のいずれにおいても認められる灰白質体積の異常は、感情処理に関連する部位で起こっているとし、より基本的な感覚処理に関連する部位の異常は、統合失調症に特異的に見られるのではないかと推論している。事象関連電位を用いた研究では、O'Donnellらが統合失調症では聴覚刺激によるN100、P200、N200の減少が見られること、更に統合失調症と双極性障害の両方においてP300の減少が見られることを報告している。Souzaらは、統合失調症では左側頭葉

及び正中部の P300 の減少があり、双極性障害ではびまん性に P300 の減少があることを報告している。Salisbury らは統合失調症群と精神病症状を伴う双極性障害群では聴覚刺激による P300 の分布が異なっていることを報告している。最近の研究では、Patterson らによる P85 (聴覚刺激後 85 ミリ秒付近で起こる陽性の電位反応) が双極性障害と統合失調症を区別するマーカーになるかもしれないという報告がある。Dichotic listening test という両耳に異なった音刺激を与える検査を用いた研究では、統合失調症群では健常対照群と比較して刺激音復唱の成績が悪くなるが、双極性障害群ではこの所見が認められていないという。また、Frangou らは、双極性障害群と統合失調症群では異なった神経心理学的プロフィールが認められる報告した。この研究では、前頭側頭機能によって両疾患を区別出来ることが示されている。我々の今回の研究では、双極性障害群における左半球の聴覚皮質で得られた音声音に対する eNO が、統合失調症とは異なるパターンを示すことを報告している。左上側頭回の灰白質体積、左側頭葉での聴覚性 P300、そして音声音に対する eNO は、双極性障害と統合失調症を区別する生物学的指標になる可能性がある。

今回の我々の研究では、純音に対する eNO については有意な群間差が見られなかった。近年の機能的 MRI 研究によると、音声音の知覚は、少なくとも部分的には、他の音声でない音の知覚とは別の部位によって行われていることが明らかになっている。Palva らは、健常者での研究で、音声音と非音声音では刺激後 100 ミリ秒以内に起こる eNO のパターンが異なることを報告している。彼らは、音声音と非音声音で 20-45Hz での eNO パターンが異なることは、ヒトの聴覚皮質に音声音を特定するための特別なプロセスが存在することを示しているのではないかと結論付けている。音声音知覚に特別なプロセスが必要とされるならば、社会認知機能障害を呈する精神疾患の病態生理を調べる方法として、音声音に対する eNO は有用であると思われる。

双極性障害の neural oscillation を調べた研究は今のところ少なく、結果も一致していない。O' Donnell らは双極性障害では、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz のいずれにおいても steady-state-response が減少することを報告している。ここでの steady-state response とは、クリック音の連なりのような単調な聴覚刺激が呈示された際に、脳波や脳磁図の波形が刺激と同じ周波数で同期される反応のことである。Spencer らは、初発エピソードの精神病症状を伴う双極性障害群では 40Hz の steady-state response が減少していることを報告した。また、双極性障害群で認めら

れた視覚刺激による過剰な  $\beta$  帯域の neural oscillation が、バルプロ酸による治療後に正常化したという報告もある。今回の我々の研究では、双極性障害群では、統合失調症群と健常対照群と比較して、音声音に対する eNO パワーのピーク値が有意に大きいことが認められた。結果の違いは、方法論の別 (クリック音か音声音か、steady-state か evoked oscillation か) によるものかもしれない。今回の結果からは、そのメカニズムについては不明であるものの、双極性障害は音声音に対する eNO パワー値が健常者より大きいことによって特徴付けられる可能性が示唆される。

精神疾患の科学的鑑別診断に、このような神経生理学的指標が有用である可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Marumo K, Takizawa R, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K: Gender difference in right lateral prefrontal hemodynamic response while viewing fearful faces: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res.* 63: 89-94, 2009.
- ② Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, Onitsuka T, Kanba S: Preattentive visual change detection as reflected by the mismatch negativity (MMN) - evidence for a memory-based process. *Neurosci Res.* 65: 107-112, 2009.
- ③ Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Kaneko K, Kanba S, Tobimatsu S: Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia *Clin Neurophysiol* 120: 1525-1533, 2009.
- ④ Onitsuka T, Spencer KM, Lucia LC, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA: Abnormal asymmetry of the face N170 repetition effect in male patients with chronic schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 3: 240-245, 2009
- ⑤ Ueno T, Hirano S, Hirano Y, Kanba S, Kobayashi S, Onitsuka T: Locked to stimulation: significance level of the phase-locking factor. *Proc International Cong Imaging Signal Processing IEEE*, 8: 4448-4451, 2009.
- ⑥ Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T: Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study. *Schizophr Res.* 117: 61-67, 2010.

⑦Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Kasai K, Ueno T, Kanba S: Differentiation between bipolar disorder and schizophrenia revealed by neural oscillation to speech sounds: a MEG study. *Bipolar Disord* 12: 804-812, 2010.  
⑧Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, Kamio T: Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 5: 201-209, 2011.

[学会発表]

- ① Onitsuka T : The evoked neural oscillations to auditory steady-state stimuli and speech sounds in schizophrenia and bipolar disorder. XXVII CINP Congress (Symposium), 2010. 6.9, Hong-Kong, China.  
②鬼塚俊明：統合失調症の顔認知障害と社会機能障害の関連。第15回日本認知神経科学会（シンポジスト）。2010. 7. 17, 松江市。  
③鬼塚俊明：社会認知障害の神経基盤。第5回日本統合失調症学会（シンポジスト、オーガナイザー）。2010. 3. 26, 福岡市。  
④鬼塚俊明：統合失調症の顔認知障害の神経基盤。第3回発達障害の病態と治療ネットワーク（シンポジスト）。2010. 10.9, 北九州市。  
⑤土本利架子, 平野昭吾, 上野雄文, 平野羊嗣, 大林長二, 織部直弥, 中村一太, 福嶋倫子, 鬼塚俊明, 神庭重信：Auditory steady state response の左右半球での相違－正常者での予備的研究－。2010. 3. 27, 福岡市。  
⑥大林長二, 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 平野昭吾, 織部直弥, 上野雄文, 角田智哉, 土本利架子, 中村一太, 小田祐子, 飛松省三, 神庭重信：統合失調症の表情顔に対する ERP：空間周波数処理画像を用いたERP後期成分の検討。2010. 3. 27, 福岡市。  
⑦織部直弥, 鬼塚俊明, 平野昭吾, 大林長二, 上野雄文, 平野羊嗣, 前川敏彦, 土本利架子, 中村一太, 福嶋倫子, 黒木俊秀, 神庭重信： $\beta \cdot \gamma$  帯域同期活動を指標とした統合失調症の脳機能研究。2010. 3. 27, 福岡市。  
⑧平野昭吾, 中村一太, 上野雄文, 平野羊嗣, 織部直弥, 大林長二, 角田智哉, 土本利架子, 福嶋倫子, 小田祐子, 鬼塚俊明, 神庭重信：統合失調症の音声認知における neural oscillation. 2010. 3. 27, 福岡市。

[図書]

①鬼塚俊明：誘発電位・事象関連電位と精神疾患。脳科学エッセンシャル－精神疾患の生物学的理解のために（専門医のための精神科臨床リュミエール）。神庭重信・加藤忠史編、中山書店、東京、pp 250-252、2010。

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鬼塚 俊明 (ONITSUKA TOSHIAKI)

研究者番号：00398059

(2) 研究分担者

なし

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：