

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591511

研究課題名（和文）統合失調症における感覚情報処理異常の解明－ミスマッチ反応を用いて
 研究課題名（英文）Investigation of sensory processing deficits in schizophrenia using mismatch response

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

研究成果の概要（和文）：取り巻く環境の変化を速やかに検出することは生存において重要な情報戦略のひとつである。本研究では、聴覚刺激において変化発生から約 100 ms 後に誘発される N1, N1m を標的とし、変化関連脳活動の解明を進め、この変化関連脳活動の切り口でもって統合失調症における聴覚情報処理異常の解明を試みた。主な結果は以下のとおりである。1) この変化関連脳活動には感覚記憶が関与し、これは主に上側頭回に起因するものである。2) 個々の音特性変化（音源、周波数、音圧）に関わらず、聴覚皮質（おそらく上側頭回）にその信号源が推定された。3) 個々の音特性変化に関わらず、統合失調症患者では健常者と比較して変化関連脳活動強度が統計学的に有意に低くみられた。上側頭回は sensory gate の役割を担い、統合失調症にはこの高次な階層レベルの情報処理異常が存在すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Rapid detection of changes in the surrounding environment is one of the most important features of sensory processing. In this study, we aimed to investigate the auditory change detection system and clarify the auditory processing deficit in schizophrenia using N1 and N1m responses. The main findings of this study were as follows: 1) The change-related response was related to sensory memory and mainly originated from the superior temporal gyrus (STG). 2) The generators of N1m elicited by three types of an abrupt changes in sound stimuli (sound location, sound frequency and sound pressure) were estimated in a similar area in the auditory cortex, probably STG. 3) The magnitude of change-related brain activity in patients with chronic schizophrenia was significantly lower than that in controls regardless of the type of abrupt change in a continuous sound. In conclusion, STG works as a sensory gate that opens toward a new event. Moreover, higher-order processing deficits exist in schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：自動注意処理、上側頭回、統合失調症、誘発磁場、誘発電位

1. 研究開始当初の背景

脳内では知覚探知→認識→判断→実行とミリ秒単位で情報処理が進められる。ヒトが生存するためには、取り巻く環境の変化を速やかに自動検出し、察知された情報に注意を向けて適切な行動に結び付けられなければならない。この変化探知システムは基本的かつ重要な情報処理戦略のひとつであり、独立した情報処理システムではないかと考える。この情報処理システムは時間分解能に優れた誘発電位や誘発磁場でのみ捉えることができ、双極子解析を用いることで、解剖学的検討を加味した神経基盤を明らかにできる。

従来、Mismatch Negativity (MMN)がこの情報処理システムを示唆する唯一無二の生理学的指標と考えられてきた。しかし、我々は新たな状態と先行する直前の状態の比較に基づく変化検出は常に行われているものであり、音の始まり(ON)、音の終わり(OFF)、音特性の突然変化(Change)という変化発生から約 100 ms 後にみられる比較的大きな 3 相性の後期活動(P1-N1-P2, P1m-N1m-P2m)は聴覚変化関連脳活動に他ならないと考えている。

2. 研究の目的

統合失調症における変化探知機構については MMN を用いた研究が多くなされ、聴覚皮質の機能異常として捉えられてきた。本研究の目的は、N1 (N1m) を標的として、①変化関連脳活動の機序の解明と②変化探知機構から統合失調症における認知機能障害の病態の核心に迫り、新たな精神生理学的指標の確立を試みることである。

3. 研究の方法

脳波計 (日本光電)、全頭型 306 チャンネル脳磁図 (Vectroview, ELEKTA Neuromag) を用いて計測を行った。変化関連脳活動の機序解明を目的とした基礎研究と統合失調症患者群を対象とした臨床研究を行った。

以下の研究を進めるにあたって、「精神疾患と睡眠障害の脳波計を用いた脳機能解析」という研究題目ですでに三重大学医学部倫理委員会の承認を受け、被験者には口頭および書面によって研究の目的と内容の説明を行い、文書による同意を得た。

(1) 聴覚 ON・OFF 反応の機序解明 (健常者を対象とした誘発電位研究)

ヘッドホンから音刺激を呈示し、脳波計を用いて頭皮上 27 電極から測定した ON・OFF 反応を双極子解析を用いて時間的・空間的解析を行った。標的とする誘発脳電位は純音

(1000 Hz, 持続時間 6 s)が終了してから 100 ms 後にみられる OFF 反応と 6 s のインターバル (無音) で呈示される純音(1000 Hz 100 ms)に誘発される ON 反応である。それぞれの刺激パラダイムにおいて 10%の呈示頻度で周波数の高い純音(100 ms 2000 Hz)を呈示し、ボタン押し課題を用い、注意状況下で測定を行った。

(2) 連発音刺激による変化関連脳活動 (健常者を対象とした誘発磁場研究)
音刺激呈示を繰り返すとき、第 2 音目以降による誘発脳活動は第 1 音のそれに比較して減弱することはよく知られており、感覚フィルタリング機構を示唆する所見と考えられている。我々の知る限り、全頭型脳磁図を用いた連発音刺激による誘発磁場の研究は少ない。4 発のパルス刺激 (250 ms の純音を 250 ms の間隔、trial-trial interval: 3 s) を用いて、3 相性の誘発磁場 P1m-N1m-P2m の振幅・潜時の検討を行った。

(3) N1 には記憶が関係するか? (健常者を対象とした誘発電位研究)
ON, OFF と同様に音刺激の突然の変化 (Change)においても N1(N1m)は誘発される。音源を変化させた逸脱刺激と変化のない標準刺激による oddball パラダイムを用いて Change-N1 を測定し(図 1)、活動強度と逸脱刺激の呈示頻度との関連について検討した。

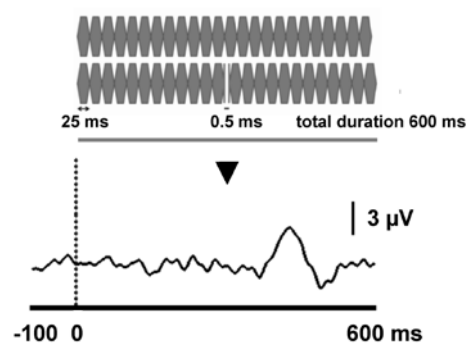


図1. 刺激パラダイムと変化関連誘発電位
上段: 25 ms の音を連結するが、右側のみ途中で 0.5 ms のブランクを挿入した逸脱刺激
下段: 逸脱刺激と標準刺激による誘発電位の差分波形 (Fz-mastoids で記録)。変化発生から約 100 ms 後に陰性の誘発電位がみられる。

(4) Change 反応の神経基盤

(健常者を対象とした誘発磁場研究)
500 ms の連続音を用い、音特性を変化させない標準刺激と呈示する音の途中 (開始から 250 ms) で音源位置、音圧、周波数を変化させた 3 種類の逸脱刺激を等頻度呈示した。各

逸脱刺激により誘発される Change-N1m について双極子追跡法を用い、脳内信号源の異同について検討を行った。

(5) 慢性統合失調症と Change 反応 (慢性統合失調症患者と健常者を対象とした誘発電位研究)
 実験系(4)で用いた音刺激パラダイムと同じものを用い、Fz(測定電極)-mastoids(基準電極)に記録される Change-N1 を標的とし、その潜時および振幅(N1-P2, peak to peak)について慢性統合失調症群と健常者群の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 聴覚 ON・OFF 反応の機序解明
 刺激間隔が長い時、誘発電位では F-nose reference で N1 (我々の言う ON 反応)が 2 峰性を示す (Tanaka et al., 2008) が、OFF 反応においても同様に 2 峰性の N1 がみられた。双極子解析により、ON・OFF 反応ともに上側頭回の左右 2 組の脳活動 (tangential dipole と radial dipole) とともに前帯状回の活動が推定された。OFF 反応は処理する情報が存在しないことから“音が消えた”という変化検出と考えられる。

つまり、変化発生から約 100 ms 後に変化検出を担う上側頭回の活動や引き続いて注意の中枢でもある前帯状回の活動が誘発されることが明らかとなった。

(2) 連発音刺激による変化関連脳活動
 4 発のパルス刺激に対して各音の約 100 ms 後に 3 相性の誘発磁場 P1m-N1m-P2m がみられる。第 1 音が残りの 3 音に比べて P1m, N1m の磁場強度が有意に高く、第 2 音～4 音には差がみられなかった。誘発磁場強度における第 1 音から第 2 音への減衰率には P1m と N1m では有意な差が認められた。

この結果は、P1m と N1m がともに感覚フィルタリング機構に関わる誘発磁場活動であることを示唆するとともに、変化検出に関わる脳内情報処理過程には幾つかの階層において閾値の異なる複数の sensory gate が存在する可能性が考えられる。

(3) N1 には記憶が関与するのか?
 変化検出はテンプレートされた感覚情報との比較によりなされるが、oddball パラダイムにて逸脱刺激頻度が少ないほど、変化関連脳活動強度は統計学的に有意に強かった。変化関連脳活動には先行する音特性の状態との差異だけでなく、感覚記憶が関与すると考えられる。

この結果をモデル化したものを図 2 に示す (Neurosci Res, in press)。

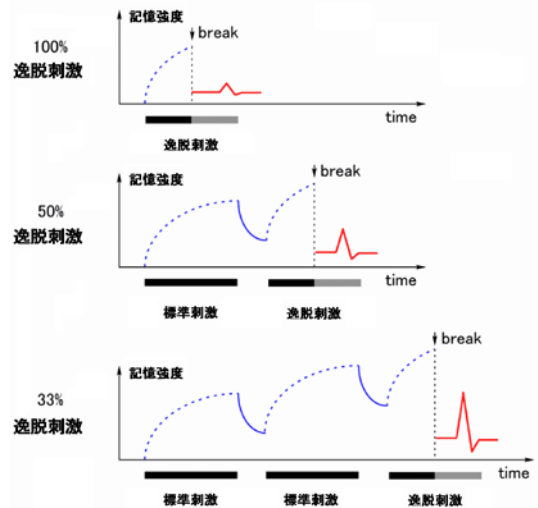


図 2. 記憶強度と変化関連脳活動

このモデルでは、標準刺激呈示中は記憶強度が増強し、インターバル(無音)でこの強度は減衰する

(4) Change 反応の神経基盤
 すべての音特性変化において変化関連脳磁場が誘発された (図 3)。双極子追跡法により、左右の聴覚野 (おそらく上側頭回) にその信号源は推定され、その位置は 3 種類の音特性変化において統計学的な差はみられなかった。変化関連脳活動の主たるものは上側頭回に存在する sensory gate を担う皮質活動である可能性が示唆された。

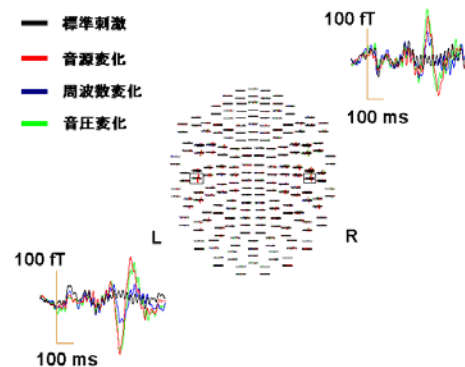


図 3. 3 種類の音特性変化による変化関連脳磁場の 1 例

(5) 慢性統合失調症と Change 反応
 3 種類すべての音刺激変化において健常者群と比較して慢性統合失調症者群において変化関連脳活動強度に有意な低下を認め (図 4)、潜時については音源を変化させた場合においてのみ統合失調症群で健常者群より有意な延長を認めた。

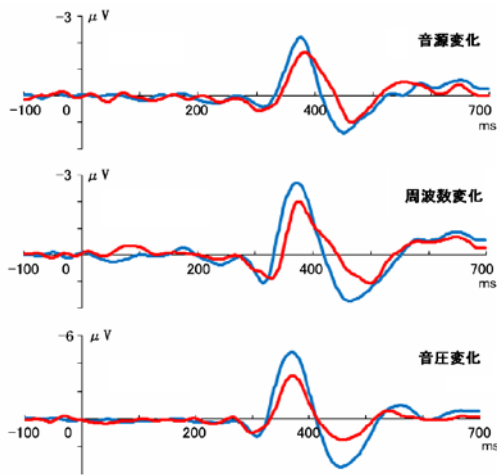


図 4. 統合失調症と健常者の変化関連誘発電位の総加算波形

青: 健常群 赤: 統合失調症群

最後に

MMN や我々の注目する後期活動は意識的制御を受けず、その再現性は高いことから、精神疾患における中間表現型あるいは診断指標としての可能性がある。統合失調症では個々の音特性処理過程にそれぞれの異常が存在するのではなく、より高次の階層レベルである上側頭回に存在する **sensory gate** の異常と捉えるべきなのかもしれない。

OFF 反応（我々は変化関連脳活動と考える）の結果にもみられるように変化検出後には注意シフト（前帯状回）が引き起こされることが明らかとなった。統合失調症における情報処理異常は様々な段階において存在する。しかし、変化探知機構の最初期段階における異常をまず解明すべきであり、本研究終了後も更に知見を重ねる予定である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 5 件）

①Ohoyama K, Motomura E, Inui K, Nishihara M, Otsuru N, Oi M, Kakigi R, Okada M. Memory-based pre-attentive auditory N1 elicited by sound movement. *Neurosci Res* (in press). 査読あり

②Ohoyama K, Motomura E, Inui K, Nishimura Y, Ushiro K, Matsushima N, Maeda M, Tanii H, Suzuki D, Hamanaka K, Kakigi R, Okada M. Source Localization of posterior Slow waves of Youth by Dipole Modeling. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press). 査読あり

③Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Nishimura Y, Nakagawa M, Maeda M, Matsushima N, Ushiro K, Suzuki D, Kakigi R, Okada M. Electroencephalographic dipole source modeling of frontal intermittent rhythmic delta activity. *Neuropsychobiol* 65: 103-108, 2012. 査読あり

④Nishihara M, Inui K, Motomura E, Otsuru N, Ushida T, Kakigi R. Auditory N1 as a change-related automatic response. *Neurosci Res* 71: 145-148, 2011. 査読あり

⑤Inui K, Urakawa T, Yamashiro K, Otsuru N, Takeshima Y, Nishihara M, Motomura E, Kida T, Kakigi R. Echoic memory of a single pure tone indexed by change-related brain activity. *BMC Neurosci* 11:135, 2010. 査読あり

〔学会発表〕（計 3 件）

①元村英史、乾幸二、大山慶子、松本卓也、岡田元宏. 境界領域脳波の再考：若年性後頭部徐波と FIRDA の信号源解析. 日本総合病院精神医学会. 2010 年 11 月 26 日. 東京

② 大山慶子、元村英史、乾幸二、浦川智和、中川雅紀、柿木隆介、岡田元宏. 慢性統合失調症での聴覚変化探知反応：事象関連電位研究. 日本生物学的精神医学会. 2010 年 10 月 9 日. 北九州

③元村英史、大山慶子、中川雅紀、鈴木大、岡田元宏. Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) の発生機序について - 双極子追跡法を用いて -. 三重てんかん研究会. 2009 年 9 月 12 日. 津

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

乾 幸二 (INUI KOJI)
生理学研究所・総合生理研究室・准教授
研究者番号：70262996

前田 正幸 (MAEDA MASAYUKI)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70219278