

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591297

研究課題名（和文） Functional MRI と脳波の同時計測による統合失調症の MMN の検討

研究課題名（英文） Simultaneous fMRI-EEG Recording of MMN in Schizophrenia

研究代表者

稲見 理絵（INAMI RIE）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50338331

研究成果の概要（和文）：脳波、fMRI と臨床症状評価尺度（PANSS）の間に MMN 発生源とされる領域において有意な相関を認め、従来の報告を支持した。

SPM 上での correlation analysis においても右前部帯状回、脳梁、島の BOLD activity と PANSS の陽性尺度、陰性尺度、総スコアの相関を認めた。島や脳梁の機能障害は、側頭葉や前部帯状回同様に、統合失調症患者の MMN や MMN 発生源の障害に反映される臨床症状を構築しており、BOLD と PANSS スコアの正の相関は、統合失調症患者における過感受性ないし distractibility を反映していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Significant correlations were obtained among data of each recording modality and clinical manifestations, i.e. EEG, fMRI, and PANSS. These correlations support that the BOLD activation obtained in the present fMRI experiment reflects equivalent physiological mechanism of MMN generation recorded via ERP methods.

The correlation analysis on SPM revealed significant correlation between BOLD activity of the right anterior cingulate, the right corpus callosum and right insula and PANSS scores of general, negative, and positive symptoms respectively.

The dysfunction of Insula, the uncinate fasciculus and the corpus callosum, as well as the temporal lobe and the anterior cingulate gyrus, may specifically contribute to MMN aberration of schizophrenic patients and clinical manifestations reflecting their impaired MMN generation.

Observed positive correlation between BOLD activities and PANSS scores may reflect hypersensitivity or distractibility of schizophrenic patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症, functional MRI, mismatch negativity

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

functional MRI (fMRI) と脳波・事象関連電位 (event-related potentials: ERP) の同時計測は、それぞれの方法論の時間解像度と空間解像度の乖離を埋めるという意味でも有意義である。しかしこれまで fMRI と脳波の同時計測は、ノイズの発生などの技術的困難のためほとんどなされてこなかった。

Mismatch Negativity (MMN) は聴覚刺激系列において標準刺激とは物理的性質 (刺激強度、周波数、持続時間など) が異なる偏奇刺激の出現に対し、刺激呈示後 100-250ms の間に頂点潜時を持って出現する陰性成分である。注意に依存しないことより、前注意段階もしくは自動的処理過程を反映すると考えられている。低頻度 (frequent) - 高頻度 (rare) の引き算波形上において測定される。その発生においては、連続して呈示される標準刺激によって形成された echoic memory と偏奇刺激との物理的特質の差を検出する過程で MMN が誘発されると考えられている。

頭皮上では前頭中部に分布し、発生源は一次聴覚野近傍の上側頭回と前頭葉であるとされる。統合失調症患者では MMN 振幅の減衰が報告されており、前頭前野の NMDA 受容体の障害などとの関連が考察されている。

聴覚 MMN と同等の生理学的意味を持つ脳活動を fMRI で抽出し計測する場合、MRI のメカニカルノイズや fMRI の時間解像度などが問題となる。MRI のメカニカルノイズにより frequent 刺激に対する反応は大部分相殺されてしまい、引き算波形上の MMN 成分は従来の報告による MMN 波形とは解釈を異にする必要がある。

従来、fMRI と脳波の同時計測はノイズの発生などの技術的困難のためほとんどなされてこなかった。しかし複数の方法論を組み合わせ、session を換えて収集したデータの結果を包括的に解釈する場合には、条件などの違いを考慮しなければならず、同時計測が理想とされてきた。技術的には同時計測による報告が萌芽的に見られるが実用化の端緒についたばかりであると言わざるをえない。さらに統合失調症患者を対象とした検討は国内外ともになされていない。

予備的検討においては、LORETA の結果において、Pitch Mismatch (1000/2000 Hz) では対照群は患者群よりも上側頭回がより活性化されており、従来の MMN に関する報告を支持する結果であった。fMRI の結果においては、両群ともに right middle temporal gyrus または right superior temporal gyrus において有意な活性を認め、従来の MMN の generator の報告と一致する結果であった。Pitch

Mismatch では fMRI の群間比較において、患者群の方が left inferior parietal lobe, right post central gyrus, medial frontal lobe において、著名な BOLD 活性を認め、従来の患者群における MMN 低振幅の報告と相反する結果であった。ERP/LORTA と fMRI では時間解像度が異なり、BOLD 活性は ERP 波形上の MMN 潜時帯後数秒間の神経活動を反映している。そのため結果に反映された神経活動も異なると考えられた。

2. 研究の目的

今回我々は functional MRI (fMRI) と脳波の同時計測を行い、健常者および統合失調症患者における Mismatch Negativity (MMN) の検討をおこなう。fMRI では event-related デザインを用い、同時測定の際より得られた MMN の LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography) による活動源電流推定を行う。独創的な点としては、MRI のメカニカルノイズの問題を克服するために、MRI 撮像のタイミングと聴覚刺激を完全に同期させ、rare 刺激にも frequent 刺激にも同様のタイミングでメカニカルノイズが同期させ、引き算波形においてメカニカルノイズによる成分が相殺されるようにデザインする。

ERP/LORTA、fMRI メカニカルノイズによる成分の影響を除去することによって、より MMN に特異的な脳活動を fMRI/LORETA において抽出できるものと期待する。従来 MMN や P300 などの ERP の報告では、統合失調症患者群に関しては「低振幅」といったいわゆる「欠損」所見が多かったが、今回 ERP と同じ課題を同時に fMRI で行うことによって、活性の低下のみならず「過活動」という所見を得られることが期待される。このことは従来の MMN の報告の再評価に繋がるものと考えられる。

3. 研究の方法

今回われわれは、functional MRI (fMRI) と脳波の同時計測を行い、健常者および統合失調症患者における Mismatch Negativity (MMN) の検討をおこなう。fMRI では event-related デザインを用い、同時測定の際より得られた MMN の LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography) による活動源電流推定を行う。独創的な点としては、MRI のメカニカルノイズの問題を克服するために、MRI 撮像のタイミングと聴覚刺激を完全に同期させ、rare 刺激にも frequent 刺激にも同様のタイミングでメカニカルノイズが同期させ、引き算波形

においてメカニカルノイズによる成分が相殺されるようにデザインする。

対象：研究の趣旨、検査の内容について説明し、文書にて十分なインフォームドコンセントを得られた健常成人及び統合失調症患者を対象とする。患者群はDSM-IV(アメリカ精神医学会 精神障害の診断と統計の手引き 第4版)において統合失調症と診断されており、臨床症状評価尺度 (positive and negative syndrome scale : PANSS)、薬用量、罹病期間などとニューロイメージング各モダリティとの相関を求め視覚化する。

(1)聴覚刺激：MRI のメカニカルノイズの問題を克服するために、MRI 撮像のタイミングと聴覚刺激を完全に同期させ、聴覚 oddball 課題における rare 刺激にも frequent 刺激にも同様のタイミングでメカニカルノイズが同期させ、引き算波形においてメカニカルノイズによる成分が相殺されるようにデザインする。撮像と刺激の完全同期は fMRI においても条件間のサブトラクションの効果をより精密にすることが期待できる。

コンピュータ制御された聴覚刺激がエアチューブを通して一定音量で両耳に提示される。聴覚刺激には純音を用いる。被験者は、聴覚刺激を無視して無声ビデオを鑑賞するよう教示され、終了後映画の内容について質問される。

SOA (Stimulus Onset Asynchrony) 600ms 標準刺激 (Frequent) を 810 回、逸脱刺激 (Rare) を 30 回 (提示確率 3.57%) を 1 ブロックとして、総計 2 ブロック (Frequent 1620 回 Rare 60 回) を連続して提示した記録する。

刺激は①Pitch Mismatch (1000 vs. 1050 Hz), ②Pitch Mismatch (1000 vs. 2000 Hz), ③Duration Mismatch (550 vs. 450 ms) の 3 パターンを用いた。

(2)脳波測定：fMRI と脳波の同時計測においては、脳波に①傾斜磁場による誘導電流 (MRI アーチファクト) ②Ballistocardiogram (心臓の拍動により電極が高磁場中で振動することによって発生する誘導電流) ③液体ヘリウム冷却用のコンプレッサの振動による誘導電流④頭部の動きによる誘導電流などのアーチファクトが発生する。BRAINAMP システム®は独自のアルゴリズムによりこれらのアーチファクトを除去する。

AgCl 電極と iron free の銅導線を用い、国際 10/20 法の Fz と Cz の中間点を基準電極とし、30 部位より記録する。脳波記録は Brain Vision 社製 Vision Recorder ®を用い、sampling rate を 5000Hz として記録する。電極の抵抗は 10kΩ 以下とし、On-line lowpass filter は 250Hz とする。Off-line lowpass filter は 50Hz とする。

波形解析およびアーチファクト除去には Brain Vision 社製 Vision Analyzer ®を用

いる。アルゴリズムを用い MRI アーチファクト、Ballistocardiogram (Pulse アーチファクト)、眼球運動・体動を順次除去する。

(3)ERP 波形解析：アーチファクト除去後、刺激カテゴリ毎に 600ms (刺激前 100ms と刺激後 500ms) の epoch を刺激前の平均電位を基準とし、加算平均した。

逸脱刺激の波形から標準刺激の波形を引き算して引き算波形を得る。その後心電図 (EOG)、眼電図 (ECG) 以外の全電極の平均電位を基準電位とする。

各個人の波形から MMN 頂点を同定し、振幅および潜時を計測する。

(4) fMRI 撮像プロトコール：event-related デザインを用いる。MRI システムは 3.0T PHILIPS 製 Achieva Quaser Dual システムを使用した。

functional イメージは a gradient-echo echoplanar sequence (TR = 3000 ms, TE = 35 ms, FOV = 25x25mm, Slice Thickness = 6mm, Gap = 0mm, Matrix=96x96, Slice# = 22, Flip angle = 90°, EPI factor 95, Band Width in EPI 3037.3Hz) を用いた。

被験者には、MRI システム内において、頭部を固定された状態でヘッドコイルに取り付けられた鏡を通して LCD (半透明) パネル上の無声映画を見るよう指示する。

(5)データ解析：Off-line データ処理は SPM08 package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。Region of interest (ROI) 解析用ソフトウェア MarsBaR を用いて各 ROI の blood oxygenation level dependent signals (BOLD) 信号を算出した。

4. 研究成果

対象

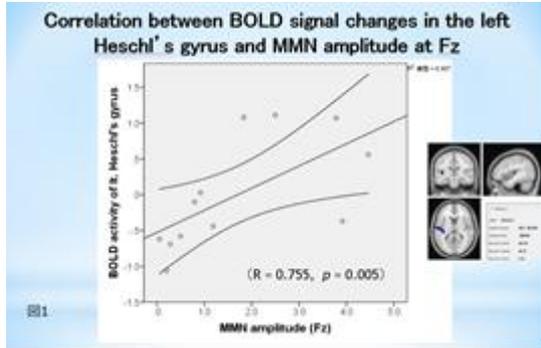
被験者は患者群 12 名対照群 14 名であった。

	患者群	対照群
人数(名)	12	14
年齢(歳)	36.8±6.0	28.6±9.9
性別(男/女)	11/2	12/2
利き手(左/右)	1/11	1/12
教育年数(年)	13.3±2.0	17.2±2.0
罹病期間(年)	14.3±5.7	
薬用量 (RIS 換算・mg)	10.5±6.2	
PANSS 陽性尺度	15.4±6.9	
陰性尺度	22.8±9.2	
総合精神病理尺度	36.8±10.3	
総スコア	74.9±22.9	

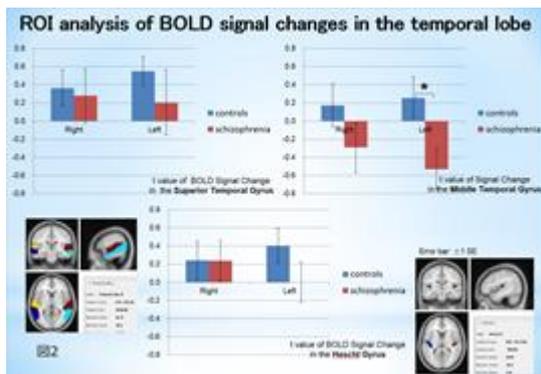
脳波、fMRI と臨床症状評価尺度 (PANSS) の間に有意な相関を認めた。

MMN の振幅、潜時については MMN の潜時と振幅について ANCOVA を行ったが、各群、年齢、教育年数に有意な効果はなかった。

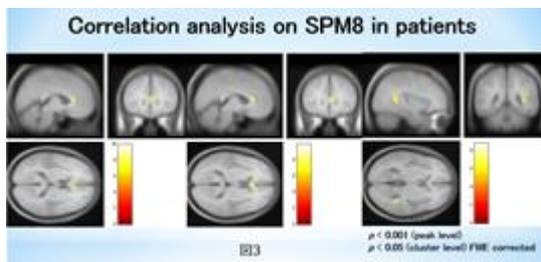
fMRI では、対照群において左上側頭領域に BOLD 活性を認めた。また、右中側頭回においては MMN 振幅と BOLD 活性との間に正の相関を認め、MMN 発生源についての従来の報告を支持する結果であった。(図 1) また、左傍海馬領域では潜時と BOLD 活性の間に負の相関を認めた。



SPM 解析・ROI 解析のいずれも左中側頭回において、患者群は対照群と比較して有意に BOLD 活性が低下していた。(図 2)



患者群では、SPM 上の correlation analysis において、右前部帯状回、脳梁、島の BOLD activity と PANSS の陽性尺度、陰性尺度、総スコアの相関を認めた。特に、島の BOLD 活性は PANSS の陽性症状尺度と正の相関を認めた。(図 3)



島や脳梁の機能障害は、側頭葉や前部帯状回同様に、統合失調症患者の MMN 低下や、MMN 発生源の障害に反映される臨床症状を構築している。

島における BOLD 活性と PANSS スコアの正の

相関は、統合失調症患者における過感受性ないし、認知機能障害に対する代償を反映していると考えられた。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲見 理絵 (INAMI RIE)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50338331