

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：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010 年度 ～ 2011 年度

課題番号：22890179

研究課題名（和文） 統合失調症とアスペルガー症候群における社会脳機能障害と精神病的症状の関連

研究課題名（英文） Social brain function deficits and psychosis in schizophrenia and Asperger's disorder

研究代表者

橋本 龍一郎 (HASHIMOTO RYUICHIRO)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：00585838

研究成果の概要（和文）：機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて、統合失調症と自閉症スペクトラム障害（アスペルガー障害を含む）の社会・コミュニケーション機能障害に関与する認知機能障害の脳内メカニズムを明らかにすることを目標とした。統合失調症を対象とした研究では、聴覚野をターゲットとした複数の課題を用いて、幻聴症状と言語聴覚システムの有意な関係を見いだした。ASD を対象にした研究では、選択的注意の障害と ASD の臨床症状の間に有意な関係を認めた。これらの観察から、ともに社会・コミュニケーション機能に障害をもつ統合失調症と ASD について、それぞれ中核的な障害に関係する脳内メカニズムを明らかにした。(276 chars)

研究成果の概要（英文）：Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), I conducted a series of experiments that aimed to identify deficient neural cognitive mechanisms that underlie social and communicative problems in schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD), including Asperger's disorder. In experiments for schizophrenia, we identified multiple levels of functional abnormalities in the auditory language system that underlie auditory hallucinations. In experiments for ASD, we revealed significant association between deficiency of selective attention and the severity of ASD symptoms. These findings help to identify critical neural abnormalities responsible for schizophrenia and ASD, each of which is characterized by social and communicative deficits.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,230,000	369,000	1,599,000
2011 年度	1,130,000	339,000	1,469,000
総計	2,360,000	708,000	3,068,000

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・自閉症スペクトラム障害・社会機能・幻聴・言語・選択的注意・流動性知能・fMRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症と自閉症スペクトラム障害（以下 ASD）は、ともに社会・コミュニケーション機能の障害が中核症状の一つとして認められることから、二つの病態を識別するのがしばしば困難なことが知られている。さ

らに、硬直・反復した思考や妄想・幻聴などの精神病症状は統合失調症に特有のものではなく、成人の ASD にもしばしば観察されることなど、二つの精神疾患の間で臨床的特徴が大きく重複していることが知られている。また、アスペルガー障害をはじめとする

高機能 ASD 当事者は、幼少期に発達障害の診断をうけないまま成人することも多く、幼少期の発達を遡って診断することが難しいことから、特に統合失調症との識別において客観的な生物学的指標の開発が期待された。

(2) 近年の機能イメージング研究によって、幻聴・妄想など統合失調症に特徴的な精神病症状に関して、上側頭回を含む側頭葉の言語聴覚野周辺領域の機能異常が関与する可能性が示唆された。またこれらの領域は、言語だけでなく、視線方向などの非言語情動的な社会・コミュニケーション機能に重要な役割を果たすことが示唆され、上側頭回周辺の機能障害が精神病症状、および社会・コミュニケーション障害など、統合失調症・ASD の中核症状に広く関与している可能性が考えられた。一方、ASD については、社会・コミュニケーション以外にも、注意の障害が中核症状の原因となる可能性や、流動性知能など、健常者と比較して亢進している能力が明らかになるなど、ASD の特異な認知様式についての脳内基盤を研究する必要性が指摘された。

2. 研究の目的

(1) 機能的磁気共鳴映像法(fMRI)を用いて、統合失調症患者・成人 ASD 当事者の脳活動を非侵襲的に測定し、両障害に特徴的な脳機能的指標を導出する。

(2) 統合失調症・ASD に共通して観察される症状として、社会・コミュニケーション障害、精神病症状に関与する脳領域として上側頭回周辺領域に注目し、その機能異常について検討する。

(3) ASD に特異的に観察される認知様式の原因となる脳機能的特徴を fMRI を用いて検討する。具体的には、選択的注意の障害、および流動性知能の亢進に着目して検討する。

3. 研究の方法

(1) fMRI を用いて統合失調症患者・成人 ASD 当事者の社会コミュニケーション・認知課題を遂行しているときの脳活動を測定した。

(2) 統合失調症については、特徴的な精神病症状として幻聴に着目し、以下3つの条件で fMRI 撮像を行うことにより、そのメカニズムに関して多角的な検討を加えた。具体的には、1. 純音を用いたミスマッチ課題、2. 言語性短期記憶課題、3. 安静状態の3つの条件を設定した。

純音ミスマッチ課題では、400Hz の純音を標準音、800Hz の純音を逸脱音として、過去

に fMRI 課題用に開発された実験デザインを用いた。この課題は、比較的初期の聴覚処理の異常を検討するために設定された。

言語性短期記憶課題は、単語の記憶・保持・再認のそれぞれの記憶ステージについての脳活動を測定するデザインを用いて実験をおこなった。実験パラメーターは、筆者らの先行研究に従って設定された (Hashimoto et al., 2010)。この課題は、左下前頭回を含む前頭前野の関与を必要とし、ミスマッチ課題と比較して、より高次の言語聴覚処理に関する異常を検討するために設定された。

安静時脳活動は、目を閉じた状態で6分48秒間の fMRI 撮像をおこなった。安静状態の脳活動を測定することにより、課題依存的な脳活動を補完し、幻聴に関する多角的な脳活動の測定をおこなった。

上記3つの条件における聴覚野の脳活動を同一実験協力者から計測した。患者は、事前に PANSS、および Auditory Hallucinations Scale (AHS)をおこない、比較的顕著な幻聴症状がみられる患者を選択した。

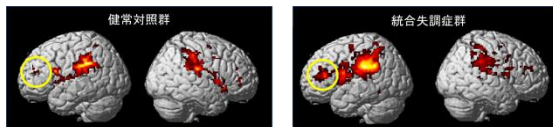
(3) ASD に関しては、中核的な認知障害として選択的注意障害に着目した課題を作成した。具体的には、近年認知脳科学の分野で提唱された選択的注意の負荷依存理論にもとづき、関心課題である視覚刺激を用いて、ターゲット同定課題における知覚負荷を操作したときに、無関係刺激による脳活動がどのように修飾されるかを検討した。昭和大学附属烏山病院に通院する ASD 当事者24名、および年齢・性別・知能指数を統制した健常対照群25名を対象に検討をおこなった。

(4) ASD の中核症状である社会・コミュニケーション機能の障害とは対照的に、当事者において健常群よりも高い認知機能として流動性知能課題に着目した。ASD 群が高い得点を示すことが知られているレーヴンのマトリックス課題を使用し、課題を遂行中の脳活動を fMRI を用いて測定した。選択的注意課題と同じく昭和大学附属烏山病院から ASD 当事者25名、健常対照群24名を募集した。MRI 撮像・データ解析は前述の選択的注意課題と同じであった。局所的な脳活動の強度に加えて、脳領域間の機能的結合の検討もあわせておこなった。流動性知能の脳内基盤と社会・コミュニケーション機能障害との関係を検討した。

4. 研究成果

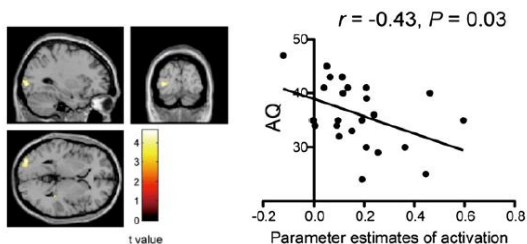
(1) 統合失調症の fMRI 研究については、これまでに20人の幻聴症状を主訴とする患者を対象に撮像をおこなった。健常対照群は、これまでに10名を対象にデータ収集を完

了した。成果の論文までにはあと患者を5名、健常者を15名程度データを加える必要があるが、これまでの暫定的な解析結果では、ミスマッチ課題では統合失調症患者において両側上頭回において逸脱刺激による有意な活動の上昇を確認したが、その効果の大きさは、健常者よりも低い傾向がみられた。言語短期記憶課題では、特に単語の記銘処理に関して、言語聴覚野と左前頭回において顕著な活動の低下を認めた。また左縁上回をシードとした安静時 fMRI の機能的結合解析では、健常群、統合失調症群ともに有意な左下前頭回との結合を観察したが、群間比較の結果、患者群の方が健常群よりも有意に結合が強い領域をみとめた (図1)。これらの複数の fMRI 実験の結果から、統合失調症は、低次の聴覚処理から高次の言語処理にいたる複数の処理段階において、聴覚野の機能異常が関与していること、また特に安静時 fMRI の解析から、幻聴は発話に関わる左前頭前野と聴覚野周辺の結合が高まることによって生じる可能性が示唆された。



(図1) 縁上回を参照領域とした安静時 fMRI の機能的結合

(2) ASD の選択的注意課題を用いた fMRI 研究では、行動データ解析では正答率・反応時間ともに ASD と健常者群で有意差は認めなかった。fMRI データ解析では、高負荷条件と低負荷条件の比較において、ASD・健常群ともに両側前頭・頭頂葉の活動の上昇を認めたが、群間比較においては有意差は認められなかった。この結果から、ASD は前頭葉・頭頂葉の注意に関わるネットワークの活動は顕著な異常がないことが示唆された。一方、高負荷条件と低負荷条件における無関係刺激の活動を比較し、両条件の差を知覚負荷による無関係刺激のフィルター効果として評価した。その結果、ASD 群が健常対照群よりも有意に左視覚野において、無関係刺激に対する活動の負荷依存的な修飾が有意に小さいことが示された。



(図2) 状況依存的注意機能と ASD 症状の関係

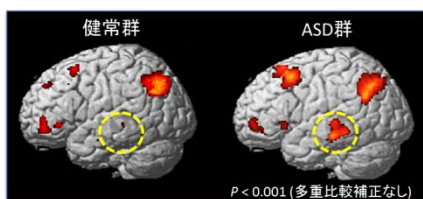
さらに、ASD 当事者個人の臨床症状の重症度を自己記入式の質問紙である AQ (Autism Quotient) を用いて評定したところ、無関係刺激による視覚野の負荷依存的活動の修飾の程度と、AQ 得点の間に有意な負の相関をみとめた (図2)。この結果は、自閉症的症状が重篤なほど、知覚負荷の増加にともなう無関係刺激のフィルター機能の修飾が小さいこと、すなわち選択的注意機能が状況非依存的に関わっていることが示唆された。さらに、Psychophysiological interaction (PPI) と呼ばれる手法を用いて、視覚的注意の中核と考えられる両側頭頂間溝における活動焦点を関心領域として機能的結合の解析をおこなったところ、ASD 群において、左視覚野との機能的結合が有意に低下していることが示された。この結果は、ASD の選択的注意は、注意のネットワークと考えられる前頭・頭頂葉における局所的な活動の異常ではなく、頭頂間溝と視覚野の情報連絡の低下が関与している可能性が示唆された。

ASD の選択的注意の障害は、これまでも機能イメージングを用いて研究されてきたが、本研究は選択的注意の状況依存性に注目して行った初めての研究である。また、状況依存的変化の程度と ASD の臨床症状の関係を明らかにした点で、選択的注意障害が ASD の中核の問題であることを明らかにしている。選択的注意の障害は統合失調症でも指摘されていたが、先行研究では前頭・頭頂葉の注意のネットワークの活動の低下が報告されている。対照的に今回の ASD を対象とした研究では、同領域の活動には異常がないものの、視覚野との機能的結合が低下していることを示した。この結果は、選択的注意の障害に関わる脳内メカニズムが両疾患で異なることを示唆しており、fMRI を用いた選択的注意の脳機能の評価が両疾患の弁別に活用される可能性を示唆している。この成果は Neuroimage 誌に掲載された (Ohta et al., 2012)。

(3) ASD の流動性知能課題 (レイヴンのマトリックス課題) を用いた fMRI 研究では、正答率・反応時間ともに有意な群間差はみられなかったが、fMRI データの解析では、ASD・健常対照群ともに両側の前頭前野外側部・外側下頭頂回に有意な活動をみとめた。群間比較の結果、左外側下頭頂回において ASD に有意に強い活動を観察した (図3)。健常対照群に強い活動はみられなかった。また、左外側下頭頂回を参照領域とした機能的結合の解析の結果、右前頭極において ASD 群と比較して健常対照群に有意に強い結合をみとめた。ASD 群が健常群よりも強い機能的結合を示した領域はみられなかった。これらの結果を総合すると、ASD は左下側頭回近傍の高次

視覚処理に関わる局所的な機能が亢進している一方、前頭葉と頭頂葉領域間の長距離の結合は低下している可能性が示唆された。

この研究で観察された健常者と有意に異なる機能的指標（下側頭回の活動量・右前頭極-外側下頭頂回の機能的結合）とAQ得点の相関を下位項目を含めて検討したが、いずれも有意な関係を認めなかった。この結果から流動性知能に関わる脳機能とASDの中核症状との関係は不明であるが、ASDの流動性知能の亢進を研究したfMRI研究はこれ間に少なく、研究結果を報告する価値があると認め、現在成果を論文にまとめて専門誌に当湖中である（現在査読中）。



(図3) 流動性知能に関わる脳活動

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 1 件)

- ① Ohta, H., Yamada, T., Watanabe, H., Kanai, C., Tanaka, E., Ohno, T., Takayama, Y., Iwanami, A., Kato, N., Hashimoto, R.: An fMRI Study of Reduced Perceptual Load-dependent Modulation of Task-irrelevant Activity in Adults with Autism Spectrum Conditions. *Neuroimage*, **61**(4): 1176 - 1187 (2012)

[学会発表] (計 8 件)

- ① 太田晴久、橋本龍一郎、山田貴志、谷将之、金井智恵子、大野泰正、高山裕子、長谷川澄、岩波明、加藤進晶：「自閉症スペクトラム障害における選択的注意の障害の脳基盤」第33回日本生物学的精神医学会、東京（2011年5月）日本生物学的精神医学会誌 **22** 巻 特別号 06-3 (2011)
- ② 長谷川澄・三村将・谷将之・吉村直紀・大野泰正・高山裕子・山田貴志・太田晴久・加藤進晶・橋本龍一郎：「幻聴に対する治療効果を反映する脳機能指標の計測：機能的MRIを用いた検討」第33回日本生物学的精神医学会、東京（2011年5月）日本生物学的精神医学会誌 **22** 巻 特別号 P10-4 (2011)
- ③ 山田貴志、橋本龍一郎、太田晴久、金井智恵子、谷将之、渡部洋実、大野泰正、

高山裕子、岩波明、加藤進晶：「自閉症スペクトラム障害における流動性知能課題施行時の脳活動：fMRIによる検討」第33回日本生物学的精神医学会、東京（2011年5月）日本生物学的精神医学会誌 **22** 巻 特別号 P20-4 (2011)

- ④ Ota H., Hashimoto R., Yamada T., Tani M., Takayama Y., Ohno T., Iwanami A., & Kato N.: The neural basis of selective attention deficits in autism spectrum disorder. *The 10th World Congress of Biological Psychiatry*, プラハ, チェコ共和国 (2011年5月)
- ⑤ Yamada T., Hashimoto R., Ohta H., Watanabe H., Tani M., Kanai C., Mimura O., Iwanami A., & Kato N.: Neural basis of fluid intelligence in autism spectrum disorder. *The 10th World Congress of Biological Psychiatry*, プラハ, チェコ共和国 (2011年5月)
- ⑥ Hashimoto, R., Ohta, H., Yamada T., Mimura M., Iwanami A., Kato, N.: An fMRI Study of Selective Attention Deficits in Adult Autism Spectrum Disorder. *The 17th Annual Meeting of the organization on Human Brain Mapping*, ケベック, カナダ (2011年6月)
- ⑦ Ohta H., Hashimoto R., Yamada T., Tani M., Watanabe H., Kanai C., Ohno T., Takayama Y., Iwanami A., & Kato N.: The neural basis of selective attention deficits in autism spectrum disorder. *Society for Neuroscience 2011*, ワシントンDC, アメリカ (2011年11月)
- ⑧ Yamada T., Hashimoto R., Ohta H., Watanabe H., Yamada T., Ohno T., Takayama Y., Tani M., Iwanami A., & Kato N.: Neural basis of fluid intelligence in autism spectrum disorder. *Society for Neuroscience 2011*, ワシントンDC, アメリカ (2011年11月)

[図書] (計 1 件)

- ① 夏堀龍暢・八幡憲明・井上秀之・橋本龍一郎・笠井清登 「抗精神病薬の脳構造、脳機能に及ぼす影響」中山書店「向精神病薬のリスク・ベネフィット」p. 90-101 (「専門医のための精神科臨床レビュー 25」)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 龍一郎 (Ryuichiro Hashimoto)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：00585838

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：