

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591712

研究課題名(和文) 自我障害は統合失調症に特異的か？ - 自我障害の神経基盤研究

研究課題名(英文) neural basis of derangement of ego in schizophrenia

研究代表者

鬼塚 俊明 (Onitsuka, Toshiaki)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00398059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：脳磁図研究では、自己の名前、他人の名前、無意味な文字列を視覚呈示し、反応を記録した。健常対照者は、自己の名前>他人の名前>無意味な文字列というパターンだったが、統合失調症者では自己の名前という自己関連刺激に対する特異的な反応が失われていた。さらに、統合失調症、双極性障害、正常対照者の脳磁図反応を記録し、成果の一部を論文発表した(Schizophr Res, Bipolar Disord, PLoS ONE誌など)。

脳構造研究では、平成25年度までに合計で、正常対照者131名、双極性障害者23名、統合失調症90名のMRIを撮像した。上側頭回の構造異常は、統合失調症に比較的特異的であった。

研究成果の概要(英文)：The current study investigated the visually evoked oscillations for subject's family name using magnetoencephalography (MEG). Twenty SZ patients and 20 normal controls (NC) participated in this study. The MEG signals were acquired using a whole-head, 306-channel sensor array. In this study, we presented visually four types of Japanese character string (kana): (1) subject's family name (30%), (2) another family name (30%), (3) meaningless string (30%), (4) a Japanese city name (target, 10%). In the mean power of evoked high gamma oscillations between 190msec and 210msec after stimulus onset, a repeated measures ANOVA demonstrated significant stimulus-by-group interactions. In post-hoc analyses, NC showed a significant difference (subject's family name>another family name>meaning less string), but there was no significant stimulus effect in SZ. The high gamma frequency neural oscillatory abnormalities of SZ may indicate a new evidence for neural basis of derangement of ego.

研究分野：7215

科研費の分科・細目：06

キーワード：統合失調症 脳磁図 MRI 自我障害

1. 研究開始当初の背景

K. Schneider (1939)は、統合失調症に特有な主観的症状を「自我障害(自己の能動性の障害、感覚・思考・感情に関する自己への所属感が失われる)」であると、それを中心とする症状が診断学的に重要であると述べた。近年の脳科学的アプローチにより、様々な心理現象が科学的に明らかになりつつあるが、自我障害に関する研究は乏しい。我々は以前より、神経生理学的アプローチを用いて現象学的哲学で述べられてきた“精神現象”を神経科学の次元で解明してきた。今回の研究では、自我障害の神経基盤研究を明らかにし、自我障害が統合失調症に特異的か検討する。

2. 研究の目的

精神病理学の見地から、統合失調症の基本障害の一つとしての自我障害の存在が繰り返し言及されている。自我障害は、概して自己と他者の境界が不明瞭となる状態を指しており、自我障害により、例えば内的に生じた声があたかも外界から起こったように聴こえる(幻聴)などの症状が生じると想定されている。しかし、その障害のメカニズムや生物学的基盤は明らかではない。我々は、脳のガンマ帯域の神経活動(oscillation)を指標とすることで、統合失調症にはヒトの声を認知する際に左半球の神経活動の同期性に異常があることを報告した(Hirano et al., J Neurosci. 2008; 28: 4897-4903)。今回申請する研究では、統合失調症の基本障害の一つである自我障害に注目して研究を行う。統合失調症では、自己と他者の境界が不明瞭、もしくは失われていると想定されている。本研究では、自己に関連した刺激、自我障害のメカニズムが明らかになるのではないかと考える。

一方、我々の知る限り、統合失調症者の自己関連刺激に対する oscillation を調べた研究はない。前述のように、統合失調症ではそのような刺激に対する自己関連性が失われているのではないかと予想しており、このような研究を行うことで、自我障害の生物学的基盤が明らかになると考えられる。また、この所見が統合失調症に特異的な障害か否かを検索するため、他の精神疾患(双極性障害)を対象として当該研究を行う。

3. 研究の方法

健常対照者 20 名、統合失調症者 20 名を対象に行った。両群とも 20~60 歳で右利きであることを条件とした。患者群には構造化

面接を実施し、精神疾患の分類と診断の手引き(DSM-IV)に基づき診断した。すべての被験者に対し研究の目的と内容を口頭ならびに文書にて説明し同意を得た。

視覚誘発磁場の測定には 306 チャンネル全頭型脳磁界計 (Elekta 社 Neuromag)を用いた。今研究では 204 チャンネルのプランナー・グラディオメーターのみを解析に使用した。視覚刺激は、自己の名前・他人の名前・無意味な文字列・地名(標的刺激)の 4 種類の文字列をそれぞれ 60 回、60 回、60 回、20 回ずつランダムに提示した。すべて平仮名で文字数を同じにし、黒色の背景上に白色で提示した。他人の名前は、被験者ごとに自身と深く関わりがない名前であること(旧姓でない、など)を確認して採用した。視覚刺激は、被験者から 1m の距離に設置したスクリーン上に、24cm x 24cm の大きさを 500msec 提示した。刺激間隔は 2000msec ± 100msec で、合計 200 回の提示を行った。標的刺激でマウス・クリックを行うというタスクを課し、クリック・ミスが 5 回以上のデータは解析から除外した。刺激条件ごとに加算平均して得られた誘発磁場に対し、ウェーブレット変換を用いた時間周波数解析を行った。今研究では両側側頭部に位置する各 30 チャンネルにおけるデータを使用した。データ解析には MATLAB (MathWorks 社)を用いた。

4. 研究成果

刺激提示後 190msec~210msec、周波数 70Hz~120Hz の Power 値に関して、反復測定分散分析を行ったところ、群間と刺激種類との間に有意な相互作用を認められた ($p=0.01$)。post-hoc 検定で、健常対照者は、自己の名前 > 他人の名前 > 無意味な文字列というパターンだったが、統合失調症者では三つの刺激間で Power 値に有意差は認められず、自己の名前という自己関連刺激に対する特異的な反応が失われていた。

近年の脳機能研究において、紡錘状回を含む後部側頭葉下面の活動や、視覚誘発反応 N170 あるいは高周波数帯域の神経振動との関連など、言語の視覚認知に関する様々な知見が集まりつつある。

本研究において、健常対照者で刺激提示後 200msec 付近に認められた高周波帯域のパワー値の上昇は、自己の名前に対して特異的な反応であり、自己関連刺激に対する特別な処理を反映したものと示唆された。一方、統合失調症者ではそのような反応は失われており、これは統合失調症の自我障

害と関連している現象と考えられた。

統合失調症を対象とした自己関連刺激に関する研究は未だ少ない。自我障害の神経基盤の解明のためには、今後も更なる自己関連刺激に対する神経活動の検証が重要と考える。

さらに我々は、基本的な神経振動の回路機能を調べるため、統合失調症、双極性障害者の auditory steady-state response (ASSR)を調べた。我々のデータでは、統合失調症、双極性障害の両群において帯域の neural oscillation の有意な低下を認めた(雑誌論文 1, 3 にて報告)。つまり、基本的な神経振動の回路機能障害は統合失調症、双極性障害者で類似したパターンを示した。

皮質の抑制回路は脳波律動に関与していると考えられている。特に帯域や帯域の neural oscillation 発生に重要なのが、GABA を伝達物質とした抑制性の介在ニューロンである。皮質には多種類の神経ペプチドやカルシウム結合蛋白質があるが、多くのものが GABA ニューロンに発現している。parvalbumin (PV) を発現する介在ニューロン (PV ニューロン) は、錐体細胞へ抑制性シナプスを形成し、錐体細胞の発火タイミングを制御していると考えられている。PV ニューロンが多数の錐体ニューロンに GABA 抑制性に作用することで、錐体細胞の活動は同期し、neural oscillation が生じる。また、PV ニューロン間の相補的な gap junction を介した素早い情報伝達も同期活動に重要な役割を果たしていると言われている。

GABA 系の異常はさまざまな疾患で指摘されているが、統合失調症においては、PV mRNA の発現低下、GABA 合成酵素 GAD67 の発現低下、GABA トランスポーター GAT1 をコードする mRNA の発現低下などが報告されており、代償性に PV ニューロンの GABA-A 受容体 2 サブユニット数が増加しているという所見も報告されている。双極性障害においても前頭前野皮質での GABA 系の異常が指摘されている。また、GABA 合成酵素 GAD65、GAD67 の発現低下は統合失調症、双極性障害のどちらにおいても認められている。このような統合失調症、双極性障害における GABA 系の異常は、両疾患で見られる neural oscillation の異常と関わりがあると思われる。

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 18 件)

1) Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Miura T, Onitsuka T: Reduced high and low

frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 133: 99-105, 2011.

2) Onitsuka T: Neuroanatomical and neurophysiological abnormalities in the neural correlates of face processing in schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews.* 7: 322-328, 2011.

3) Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Miura T, Kanba S: Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PLoS ONE*, 7 (7): e39955, 2012.

4) Maekawa T, Hirano S, Onitsuka T: Auditory and visual mismatch negativity in psychiatric disorders: a review. *Current Psychiatry Reviews.* 8: 97-105, 2012.

5) Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Onitsuka T: Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 123: 1762-1768, 2012.

6) Kirihaara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T: Emotional face processing impairments and their association with personality traits in schizophrenia: an event-related potential study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 37: 270-275, 2012.

7) Onitsuka T, Oribe N, Kanba S: Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder. *Suppl Clin Neurophysiol* 62: 197-206, 2013.

8) Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuka T, Ogata K, Yamasaki T, Ueno T, Tobimatsu S, Kanba S: Altered visual predictive systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P300. *Front Hum Neurosci*, 26: doi: 10.3389/fnhum.2013.00403, 2013.

9) Onitsuka T, Oribe N, Nakamura I, Kanba S: A review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 67: 461-470, 2013.

10) Shimano S, Onitsuka T, Oribe N, Maekawa T, Tsuchimoto R, Hirano S, Ueno T, Hirano Y, Miura T, Kanba S: Preattentive dysfunction in patients with bipolar disorder as revealed by the pitch-mismatch negativity: an MEG study. *Bipolar Disord.* in press.

11) 鬼塚俊明、大林長二、角田智哉、平野昭吾、平野羊嗣、前川敏彦、上野雄文: 統合失調症の顔認知障害と社会機能障害の関連. *認知神経科学*. 13: 64-70, 2011.

12) 織部直弥、鬼塚俊明、神庭重信: 双極性障害の脳画像と神経生理学. *臨床精神医学*. 40, 299-305, 2011.

13) 織部直弥、鬼塚俊明: 精神疾患と脳磁図. *最新精神医学*. 16, 287-291, 2011.

14) 角田智哉、鬼塚俊明: 脳波で何がわかるか - 統合失調症. *精神科*. 20, 56-62, 2012.

15) 土本利架子、鬼塚俊明、神庭重信: 内因性精神疾患における neural oscillation と GABA. *Clinical Neuroscience*. 30, 1422-1424, 2012.

16) 鬼塚俊明: 精神疾患の脳画像研究. *臨床神経学*. 52, 1376-1378, 2012.

17) 鬼塚俊明: 統合失調症の脳生理学的研究の進歩. *精神神経学雑誌*. 115, 847-852, 2013.

18) 鬼塚俊明、Uhlhaas PJ、多田真理子、Spencer KM、平野羊嗣、McCarley RW: 精神科領域における Neural oscillation 研究. *日本生物学的精神医学会誌*、印刷中.

〔学会発表〕(計 10 件)

1) Onitsuka T: Association between face N170 abnormalities and social dysfunction in schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011. 6. 2, Plague, Czech Republic.

2) Onitsuka T: Reduced high and low frequency gamma synchronisation and auditory hallucinations in schizophrenia. 2nd Asian Neuropsychopharmacology Meeting (Symposium), 2011. 9.24, Seoul, Korea.

3) 鬼塚俊明: 精神疾患の neural oscillation 研究 (シンポジスト). 第 41 回日本臨床神経生理学学会, 2011. 11. 10, 静岡市.

4) Onitsuka T, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S: Neural dynamics in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences and similarities. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum (Symposium), 2012. 9.7. Fukuoka, Japan.

5) 鬼塚俊明: 統合失調症の脳画像研究 (シンポジウム、神経学と精神医学の境界を再度超える). 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 25. 東京都.

6) 鬼塚俊明、平野羊嗣、平野昭吾、上野雄文、神庭重信: バイオロジカルマーカー研究から DSM-5 - 神経生理学的検査による精神疾患診断は可能か? - (シンポジスト). 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012. 9. 29. 神戸市.

7) 鬼塚俊明: 統合失調症における GABA 機能障害 - 神経生理学的研究 - (シンポジスト) 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012. 9. 29. 神戸市.

8) Onitsuka T: Auditory steady-state responses in schizophrenia and bipolar disorder. 11th World Congress of Biological Psychiatry (Symposium, Co-Chair), 2013. 6. 25, Kyoto.

9) Onitsuka T, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S: Neural dynamics in patients with schizophrenia and bipolar disorder: differences and similarities. International Society for Advancement of Clinical MEG 2013 (Symposium), 2013. 8. 28, Sapporo.

10) 鬼塚俊明: 統合失調症の脳生理学的研究の進歩. 第 109 回日本精神神経学会学術総会 (シンポジウム), 2013. 5. 23-25, 福岡市.

〔図書〕(計 5 件)

1) Onitsuka T, Tsunoda T, Ohara N: New findings for face processing deficits in the mental disorder of schizophrenia. *Face Analysis, Modeling and Recognition Systems*. Tudor Barbu (Ed.), InTech, pp 189-212, 2011

2) 織部直弥、鬼塚俊明、神庭重信: Neural oscillation を指標とした双極性障害の脳機能研究. *精神疾患と認知機能 - 最近の進歩*. 新興医学出版社、東京、pp 71-77, 2011.

3) 鬼塚俊明: ガンマ・オシレーションと精神疾患. *精神疾患診断のための脳形態・機能検査法*. 三國雅彦、福田正人、功刀浩編、

新興医学出版社、東京、pp 175-186, 2012.

4) 前川敏彦、鬼塚俊明：EEG. 脳画像と精神神経疾患. 松田博史、山内俊雄編、新興医学出版社、東京、pp 111-126、2013.

5) 鬼塚俊明、角田智哉：神経生理学. 統合失調症. 福田正人、糸川昌成、村井俊哉、笠井清登編、医学書院、東京、pp 207-214、2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔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(九州大学病院精神科神経科・講師)

研究者番号：00398059