

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月15日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791339

研究課題名（和文） 統合失調症患者における音声処理についての研究

研究課題名（英文） Voice perception in Schizophrenia

研究代表者

平野 昭吾（SHOGO HIRANO）

九州大学大学院・医学研究院精神病態医学・共同研究員

研究者番号：10568984

研究成果の概要（和文）：

今回の研究により、健常者においては音声および純音を聴覚刺激として提示した際に、刺激の種類によって刺激提示のタイミングと同期した θ 帯域脳磁図のパターンが異なることが認められた。この結果は音声と純音の聞き分けに脳内の音節レベルの言語処理機構が関与していることを示唆し、今後の統合失調症の音声処理研究についての重要な糸口となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：

The current study revealed the different patterns of theta band evoked oscillation between when presenting voices to normal subjects and when presenting pure tones to them, using magnetoencephalography. This result implies language-processing network involving syllable-level representation in brain engages in the acoustic discrimination between voices and pure tones, and can bring a significant clue to research in the language processing in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

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：精神生理学、統合失調症、ニューラルオシレーション、音声知覚

1. 研究開始当初の背景

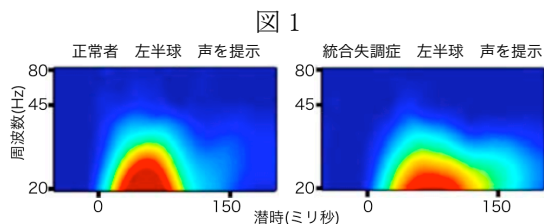
統合失調症患者においては幻聴、思考障害等の言語に関わる症状が高頻度で見られ、そのため患者はその社会的な生活において多大な障害を被る。また統合失調症はその生涯罹患率が人口の約1%と患者数が非常に多いため、上記の個々の障害が社会全体へ与える悪影響は計り知れない。このため、統合失調症の予防・治療・リハビリテーションをより効果的に行っていくことは、精神医学が社会から求められる重要な使命の一つと考えられる。しかし、未だ統合失調症の診断や治療に

有効な客観的な指標は実用化されていない。我々は、統合失調症患者において高頻度で見られ、またその日常生活能力に重大な影響を及ぼしうる幻聴や思考障害に着目し、これらの症状は統合失調症患者における言語処理機構の異常の存在によるものとの仮説を立てている。

〔ニューラルオシレーション〕言語処理の指標の候補として我々はニューラルオシレーションへ着目している。ニューラルオシレーションとは視覚、聴覚等の感覚刺激がヒトや動物へ提示された際に測定された脳波およ

び脳磁図波形が、刺激の内容と関連した変化を示す現象である。近年、ニューラルオシレーションは認知の研究における重要な生理学的指標と考えられており、様々な施設で精力的に研究が行われている (Buzsaki and Draguhn, Science, 2004)。統合失調症患者においても、ニューラルオシレーションを指標とした研究が行われ、その異常が報告されつつある。一方、ニューラルオシレーションは、その発生機構においてγアミノ酪酸 (GABA) や N メチル D アスパラギン酸 (NMDA) といった神経伝達物質の関連が報告されている。統合失調症患者においては GABA 受容体や NMDA 受容体の機能異常仮説が提唱されており、ニューラルオシレーションは統合失調症における、神経化学的な病態仮説に裏打ちされた生理学的指標の重要な候補として注目を浴びている (Uhlhaas and Singer, Nat Rev Neurosci, 2010)。

〔言語とニューラルオシレーション〕言語はヒトがコミュニケーションを取る上で非常に重要な役割を果たしているが、その処理機構については未だに不明な点が多い。音声知覚は言語処理において非常に基本的な役割を果たしていると考えられ、音声知覚について、ニューラルオシレーションを生理学的指標とした研究が行われてきている。Palva らは健常者を対象として音声を聴覚刺激として提示した際の脳磁図を測定し、音声によって誘発されるニューラルオシレーションを検討している。彼らは、音声による 20-45Hz 帯域のニューラルオシレーションは左右の半球によってその変化の様子が異なることを示し、この変化は左半球の言語処理過程を反映したものと考察している (Palva et al, J Neurosci, 2002)。我々はこの Palva らの報告を基にして、20-45Hz 帯域のニューラルオシレーションを生理的な音声処理機構の指標と見なし、統合失調症患者および正常対照者を対象として音声および非音声を提示した際の脳磁図を測定し、20-45Hz 帯域のニューラルオシレーションを検討した。本研究により、我々は世界で初めて統合失調症患者において、音声刺激により誘発された、左半球における 20-45Hz 帯域のニューラルオシレーションが正常対照者と異なるパターンを示すこと (図 1 参照)、またこのニューラルオ



Hirano et al., J. Neurosci 2008;28:4897-4903より引用および改変
 上図は統合失調症患者群と正常対照者群では左半球におけるニューラルオシレーションの出現パターンが経時的に異なることを示している。シレーションが患者群において幻聴の重症

度と相関を有することを示した (Hirano et al, J Neurosci, 2008)。この結果は音声に対する 20~45Hz 帯域のニューラルオシレーションの異常に示されるような神経回路の異常が統合失調症者に存在することを示している。しかし、上述の我々の研究において被験者は音声と非音声を受動的に提示されたのみであり、(1)一次聴覚野からさらに脳内での高次の情報処理過程への空間的な推移、(2)音声信号が一次聴覚野に入って音声の同定に至るまでのプロセス、の2点が不明なままである。

2. 研究の目的

本研究において、我々は統合失調症患者および正常対照者を対象とし、音声および単純音の弁別課題を提示した際の脳磁図を測定し、課題遂行に関連したニューラルオシレーションを検討する。本研究の目的は(1)音声知覚に関して生じるニューラルオシレーションの時間的・空間的推移を正常対照者において検索し、(2)(1)で得られた結果について統合失調症患者群においても検討し、両群間の結果を比較することにより、統合失調症に特異的な所見を得て、(3)将来的にはこの所見が統合失調症の言語処理機構の異常を生じるメカニズムを解明する糸口となること、臨床における有用かつ客観的指標となることを目指すことにある。

3. 研究の方法

〔対象者の募集〕統合失調症患者 22 名、正常対照者 23 名において、脳磁計を用いて聴覚誘発反応の計測を行った。また頭部 MRI については正常対照者 13 名の測定を行った。統合失調症患者および正常対照者の脳磁図および MRI 測定の研究に関しては九州大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

〈適格条件〉正常対照者、患者群とも 20-60 歳の右利きの者を対象とする。患者は、九大病院精神科神経科にて入院または外来治療中の統合失調症患者とする。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と診断の手引き (DSM-IV) に基づき診断をする。

〈除外条件〉正常対照者のうち構造化面接 (SCID non-patient edition) にて、精神疾患があると判断された場合、または一親等家族に精神疾患が認められる場合には対象から除外する。また、脳波異常をきたすような頭部外傷・他の神経疾患を併発している者、電気けいれん療法を受けたことがある者、アルコール・薬物依存の既往が過去 5 年以内にある者、言語性 IQ が 75 未満の者を除外する。上記条件を満たす者のうち、研究の目的・内容を説明した後書にて同意が得られたものを対象とした。

〔計測・解析〕聴覚誘発反応の計測には九州

大学病院ブレインセンターに設置されている 306 チャンネル脳磁計 (Neuromag, Elekta 社製) を用いた。記録は磁気シールドルーム内にて行い、被験者には安静座位を保持してもらった。被験者刺激提示は 2 種類の聴覚刺激と 2 種類の判別課題を組み合わせた 4 パターンを行った (図 2 参照)。聴覚刺激は「あ」と「お」の音声刺激か 465Hz と 1220Hz の純音刺激であり、どちらのパターンにおいても 2 つの音刺激が 1 秒の間隔を挟んで提示した。被験者はその二つの音が同じもしくは違うなら被験者の手元にあるマウスのボタンを出来るだけ早く押すよう指示される。どちらのパターンにおいても刺激間隔は 3 から 4 秒 (平均 3.5 秒) でイヤホンを通じて 2 種類の声または音をランダムに両耳へ 70dB SPL の大きさに提示した。MRI の撮像は 3T-MRI 装置を有する九州大学病院内 MRI 室にて行った。得られた磁場波形は第 1 音の開始時刻を基準として、基準の前 1500 ミリ秒、基準の後 2500 ミリ秒を 1 試行とした。また、ベースラインは基準の 800 ミリ秒前から 700 ミリ秒の区間とした。各試行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い 1-100Hz 帯域活動の evoked oscillation と induced oscillation のパワーを計算した (図 3 参照)。解析においては MATLAB にて開発した解析プログラムおよび MATLAB 上で動作する脳波および脳磁図データ解析用のオープンソースソフトウェアである Fieldtrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl/>にて入手可能) を用いて行った。

図 2

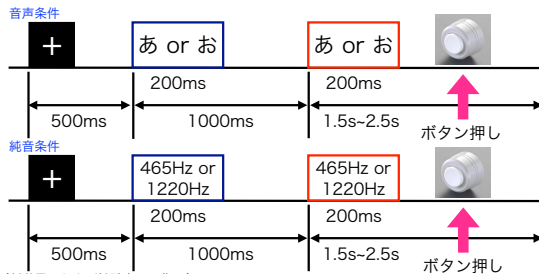
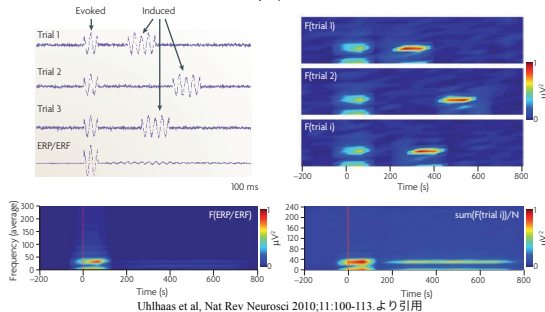


図 3

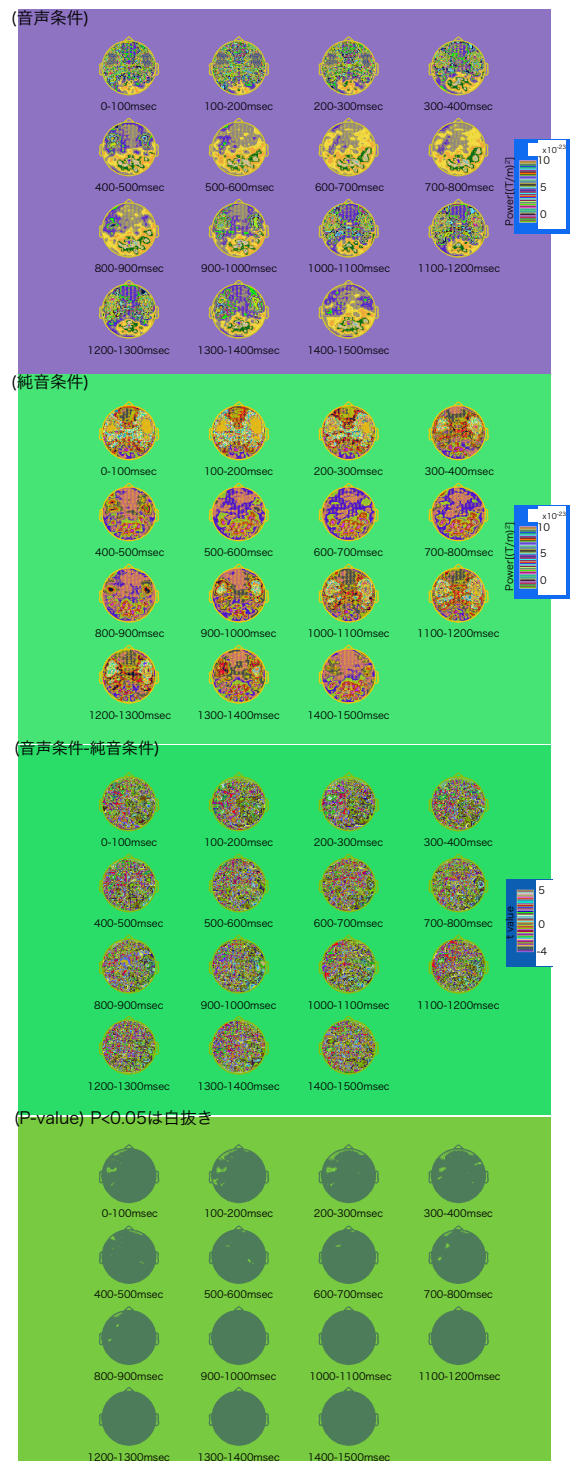


4. 研究成果

図 4 は正常対照者 20 名における 7Hz evoked oscillation の空間的な広がりを経時的に示したものである。図は上からそれぞれ音声条

件におけるパワー値、純音条件におけるパワー値、音声条件と純音条件の正常対照者群内におけるパワー値の差を t 値にて示したものであり、t 値から P 値を計算したものである。これらの図から第 1 音提示直後から 900 ミリ秒の間、前頭部から左側頭部にかけて 7Hz evoked oscillation パワーが音声条件において純音条件よりも高いことが示唆される。同様の結果は 8Hz でも認められた。他の周波数の evoked oscillation や 1-100Hz induced

図 4



oscillation はこのような条件によるパワー値の有意な差は見られなかった。Hickok と Poeppel による脳内言語処理機構についての総説(Hickok and Poeppel, Nat Rev Neurosci. 2007)によれば右半球優位の θ 帯域 (4Hz 以上 8Hz 未満) での音声処理に関わるサンプリング機構は音節レベルの言語処理に関わっていると考えられている。本研究での結果は健康者に音声を提示した時と純音を提示した時では、刺激提示のタイミングと同期した θ 帯域の脳活動のパターンが異なることを示しているが、この結果と Hickok と Poeppel の説を合わせると、音声と純音の聞き分けに脳内の音節レベルの言語処理機構が関与していることが考えられる。この成果については下記の学会発表にて公表している。しかし、今回の結果は脳磁図のセンサー配置に基づいて空間的、経時的な脳磁図の変化を表示および解析したに過ぎない。今後は MRI データと組み合わせて脳表の電気活動の空間的、経時的な変化を検討し、そこで得られた結果を統合失調症患者のデータと比較することにより、統合失調症患者の音声知覚機構の異常な電気活動がより詳細に解明されることが期待される。今回の脳磁図データ処理について MATLAB にて解析プログラムを開発したが、この解析プログラムは、統合失調症患者における聴覚定常反応の異常(Tsuchimoto et al, Schizophr Res. 2011)と双極性障害患者における聴覚定常反応の異常(Oda et al, PLoS One. 2012)を、また統合失調症患者における倒立顔画像認識の異常(Tsunoda et al, Clin Neurophysiol. 2012)を発表するにあたり、脳磁図および脳波データを解析することに貢献している。更には、脳波および脳磁図データを用いて認知課題に関わる電気および磁気同期活動の同期性が検討される研究でしばしば同期性の指標として利用される phase-locking factor が理論上はレイリー分布とよばれる確率分布に従うとされているが、MATLAB を用いたシミュレーションプログラムにより実用上は被験者が 15 人以上であれば phase-locking factor がレイリー分布に従うとみなされることを示した(Ueno et al, Proc Inter Cong Imaging Signal Processing IEEE. 2011)。

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 4 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.

査読有り. Schizophr Res. 133: 99-105, 2011.

DOI: 10.1016/j.schres.2011.07.020

- ② Ueno T, Hirano S, Hirano Y, Oribe N, Nakamura I, Oda Y, Kanba S, Onitsuka T: Stability of the Rayleigh distribution. 査読有り. Proc Inter Cong Imaging Signal Processing IEEE. 5: 2376-2378, 2011.

DOI: 10.1109/CISP.2011.6100689

- 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. 査読有り. PLoS One. 7: e39955, 2012.

DOI: 10.1371/journal.pone.0039955

- ④ 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. 査読有り. Clin Neurophysiol. 123: 1762-1768, 2012.

DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.024

[学会発表] (計 2 件)

- ① Hirano S, Nakamura I, Ueno T, Onitsuka T, Kanba S: Neural oscillation in phonetic discrimination: a MEG study. Neuroscience 2011, 2011.11.13, Washington DC, USA.
- ② 平野昭吾、中村一太、上野雄文、鬼塚俊明、神庭重信: 健康者における音声認知に関する neural oscillation. 第7回日本統合失調症学会, 2012.3.17, 名古屋市.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特記事項無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 昭吾 (SHOGO HIRANO)

九州大学大学院・医学研究院精神病態医学・共同研究員

研究者番号: 10568984