

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

精神分裂病の発症脆弱性の解明および
その客観的な診断方法の確立に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 松 岡 洋 夫

平成15(2003)年 3月

目次

I. 総括研究報告

- 精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究1
松岡洋夫

II. 分担研究報告

1. LORETA (Low-Resolution Electromagnetic Tomography) による精神分裂病における
直接プライミング異常の解析7
松岡洋夫

2. 遺伝子改変動物を用いた精神分裂病の分子遺伝学的研究29
曾良一郎

3. PET 受容体測定法を用いた精神分裂病の神経ネットワークの解明と客観的診断法の確
立
谷内一彦37

4. 脳機能イメージングを用いた潜在記憶や作業記憶の脳内時空間パターンの研究49
川島隆太

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表61

- IV. 研究成果の刊行物・別冊62

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
総括研究報告書

精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野

研究要旨

主任研究者(松岡)は、精神生理学の手法(事象関連電位)を用いて知覚・注意、思考、記憶を評価する方法を独自に開発し、幻覚・妄想を中心とした再発とパターン認知(知覚統合)の異常(NA電位異常)、思考障害と意味処理、潜在記憶の異常(N400電位異常)との関連を見出しており、これらが統合失調症(旧 精神分裂病)の脆弱性の臨床指標となる可能性があるため本研究を開始した。N400を用いた研究で既に明らかにした反復プライミング効果の減弱(潜在記憶の異常)に関して、その神経ネットワークを推定するためにLORETA(low resolution electromagnetic tomography)を用いて検討したところ、反復プライミングによって健常者では左前頭前野の活動減弱と両側側頭葉の活動増強を示したが、統合失調症患者では全く異なるパターン(左下前頭葉と左側頭葉の活動減弱)を示し、神経ネットワークの異常が支持された。

分子遺伝学研究(分担研究者:曾良)では、ドパミントランスポーターの遺伝子改変動物を用いて、統合失調症の感覚運動情報制御障害の指標のひとつであるプレパルス・インヒビションを検討したところ、ドパミン神経系の伝達亢進によってプレパルス・インヒビションが減弱するという従来の仮説が再認された。神経薬理学研究(分担研究者:谷内)では、ドパミンやセロトニン以外のモノアミンの研究をすすめ、¹¹C-ドキセピンを用いたPET研究で、統合失調症の発症脆弱性にヒスタミンも重要であることを明らかにした。神経心理学研究(分担研究者:川島)では、短期記憶課題を作成しfMRIを用い、視空間ワーキングメモリの神経ネットワークには頭頂葉間溝領域皮質、側頭葉-後頭葉移行部、右前頭前野、下前頭回などが関与することを明らかにした。

分担研究者

曾良一郎・東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神・神経生物学分野(教授)

谷内一彦・東北大学大学院医学系研究科医科学専攻生体機能制御学細胞薬理学分野(教授)

川島隆太・東北大学未来科学技術共同研究センター開発研究部未来新素材創製(教授)

A. 研究目的

統合失調症(旧 精神分裂病)の発病率は約1%であるが、再発や慢性化のために入院を余儀なくされる場合が多く、本邦の精神科病床の約60%(約20万人)を本疾患患者が占めている。

患者の80%以上は再発を繰り返すが、発病早期において将来の再発を予測することは困難なため、予後を考慮した治療方法は開発されていない。一方、患者の約半数では、陰性症状や思考障害が悪化ないし慢性化するが、これも発病初期に予測できないため、慢性化に至ってからリハビリテーションを行っているのが現状である。さらに、病状が緩徐に進展する症例では、精神病症状が発現するまでは診断が確定できないために治療が遅れることもある。したがって、本疾患の発病・再発、慢性化を規定する脆弱性の病態を明らかにしてその客観的な臨床指標を確立し、本疾患の早期発見、再発や慢性化を予防するための早期治療方法の開発が急務となつて

いる。

3年間を通しての本研究の目的は、統合失調症の発病・再発や慢性化の基盤となる生物学的脆弱性の神経機構を、分子遺伝生物学、神経心理学、神経薬理学、脳画像の手法で解明することと、それを基にして本疾患の早期発見、予後予測、早期治療を実現するための客観的指標を精神生理学的に確立することである。このため、①脆弱性は遺伝的異常に環境要因が加わりモノアミンや興奮性アミノ酸などが関与する神経ネットワークの発達異常として形成されるため、神経伝達を制御する遺伝子が欠損した変異マウスを用いて行動薬理学・生化学的解析を行うことで、その分子生物学的基盤を明らかにする。②脆弱性は知覚・注意、思考、記憶、実行機能など広範な認知機能の異常として現れるため、それらと関連する神経ネットワークと神経伝達物質をヒトを対象にして神経心理学、神経薬理学、脳画像の手法で特定する。③発病早期の患者を対象に、精神生理学、脳画像の手法を用いて経過、予後、薬物反応性との関連を検討して、脆弱性の臨床指標を確立する。

これらの研究を通して、脆弱性の神経基盤が解明され、それに基づいて脆弱性の客観的な臨床指標が開発されれば、再発や慢性化を予防するための早期治療方法の開発に役立ち、また潜在性に発病する患者の早期発見にもつながることが期待される。さらに、発病早期において個々の患者の病態に合わせて、薬物や精神科リハビリテーションを選択して個別的に治療計画が立てられれば、効率的で適正な医療が可能となる。

B. 研究方法

詳細は主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

(1) 精神生理学研究

健常者19名と、ICD-10により統合失調症と診断され、服薬により病状の安定した患者19名に対し、あるカテゴリに属する単語を標的刺激とし、非標的刺激に有意味かな単語、無意味かな

単語、非読外国文字を用いた単語課題と、非標的刺激に有意味かな単語を用いるが、その半数は同一単語が直後に反復提示される反復課題を遂行中の脳波を測定した。刺激別に加算平均をとった波形をもとに、頭皮上電位分布の特徴を数値化し統計検定を行なうTANOVA (Topographic Analysis of Variance) により電位分布に有意差が出現する潜時を求め、その潜時区間に対してLORETA (low resolution electromagnetic tomography) により電位発生源を推定し、SnPM (statistical nonparametric mapping) を用いて画像解析を行なった。

(2) 分子遺伝学研究

ドパミントランスポーター(DAT) ノックアウト (KO) マウスにおける感覚運動情報制御障害を検討するために、驚愕刺激反応測定装置を使用して、まず野生型マウスでプレパルスの強度に依存した反応抑制が認められるような条件を決定した後、DATヘテロKOマウスとDAT KOマウスでのプレパルス・インビジョン(PPI)を解析した。

(3) 神経薬理学的研究

DSM-IV で統合失調症と診断された内服中の男性 10 名と健常対照男性 10 名、および DSM-IV でうつ病と診断された内服中の男性 10 名と健常対照男性 10 名を対象に、H₁ 受容体の放射性リガンドである [¹¹C] ドキセピンをを用いて、PET による脳内 H₁ 受容体の測定を行った。 [¹¹C] ドキセピンを静脈内投与した後、PET 装置を用いて 3D-mode で 90 分間のダイナミックスキャンを行った。ドキセピンの H₁ 受容体結合能 (BP = B_{max}/K_d) は、graphical analysis 法により、H₁ 受容体の少ない小脳を参照部位としてボクセル毎に算出した。また患者で動脈採血をしなくても同じ H₁ 受容体結合能を得られることを証明するために、正常被験者 5 名に動脈採血を行い、放射能と代謝物を測定して個々の動脈インプットを用いた場合と標準の平均した動脈インプットを用いた場合を比較した。SPM (statistical parametric mapping) 99 を用いて、空間的な脳画像の標準

化を行った後、H₁受容体結合能の画像的な比較を行った。他の研究も行われたが、分担研究報告を参照。

(4) 神経心理学研究

19名の右利き若年健常被験者を対象とし、遅延サケット課題と呼ばれる視空間的ワーキングメモリー課題でevent-related functional MRI法を用いて、ワーキングメモリー課題遂行中の情報の取り込み、保持、引き出しのそれぞれのフェーズでの脳活動を分離して解析した。最初に3つのターゲットを順次提示し、被験者にはその位置と順番を記憶させた(取込み期)。遅延期では固視点を凝視するように指示をした。この間、被験者はターゲットの空間位置と順番の情報を記憶に保持していなくてはならない。その後、全てのターゲットを提示し、被験者には記憶していたターゲットの位置と順番を目で追うように指示をした(引出し期)。上記の課題遂行中に2秒ごとにfunctional MRIデータを採取して、取込み期、遅延期、引出し期の3つのフェーズ中の脳活動を分離し、解析を行った。

(5) 倫理面への配慮

患者ならびに動物を対象として用いる研究は、分担研究者ごとに研究実施施設(東北大学)の倫理委員会の承認を得て遂行された。ヒトを対象とする研究では、ヘルシンキ宣言の趣旨に沿い、被験者の自由意志による同意を得て、被験者の匿名性に配慮して行った。患者では同意能力のあることを確認し、未成年に関しては保護者の同意もあわせて得た。研究の目的と意義などの説明に加えて、検査実施に際しての具体的な配慮として、個人の人権を守るために、プライバシーを遵守し(患者名、診断名、検査結果は、研究責任者が一括して管理・保管)、検査による患者の負担が最小限になる配慮などについて文書を用いて説明し書面での同意を得た。そのさい、それぞれの検査内容と検査の安全性・危険性についても詳細に説明し、さらに検査を受けないことでの不利益は起こらないこと、検査をどの時点でも拒否できる権利があること

なども明記し説明した。健常者に対しても十分に説明を行い書面にて同意を得て行われた。

動物実験では動物に不必要な苦痛を与えない配慮をした。具体的には、本研究に係わる動物実験計画は、東北大学医学系研究科動物実験委員会により「東北大学における動物実験に関する指針(昭和63年3月24日学長裁定)」、「動物の保護及び管理に関する法律(昭和48年法律第105号)」及び「実験動物の飼養及び保管等に関する基準(昭和55年総理府告示第6号)」に準拠して作成された。基本的には、実験者が動物実験を行うときは、動物の痛みに関する科学的な研究からの認識に加えて倫理的な観点からの苦痛を十分に認識し、その軽減に配慮した。本研究で行う「向精神薬投与の有無の条件下における移所運動の変化、驚愕刺激反応の測定」、「鎮痛薬を含む向精神薬の投与による報酬・鎮痛試験」は、カテゴリCに分類される軽微なストレスあるいは短時間持続する痛みを伴う実験と考えられるが、動物に与える不安、苦痛、痛みを最小限にするよう努力した。実験の終了後は速やかに頸椎脱臼により安楽死処置を行った。安楽死処置後の死の確認を確実にを行った。その後、神経伝達物質の変化の測定を目的として脳組織を採取し、動物死体は焼却処分まで低温で保管し、腐敗を防いだ。

C. 研究結果

詳細は主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

(1) 精神生理学研究

健常群では刺激後300~420ミリ秒にかけて左前頭前野での電位活動の減弱、420~540ミリ秒にかけて両側側頭葉での活動の増強というように、反復効果に時間的に区別できる2成分があることが認められた。統合失調症群では同潜時区間において短時間有意な反復効果が認められ、主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみが認められた。非読外国文字刺激に対する反応をベースラインとした引算波形を解析した結果、

初回提示語に対して統合失調症では両側前頭葉、両側側頭葉前部、左頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。

(2) 分子遺伝学研究

14例の野生型マウスを用いて条件を検討した。プレパルスとして73db、76db、79dbを与えた時、驚愕刺激はそれぞれ7%、25%、36%抑制され、プレパルスの強度依存に抑制が見られた。以上のことからこの条件を用いてPPIの測定を行うことにした。

PPIの測定はDAT KO、DATヘテロKOそれぞれ5例、33例について行った。DAT KOでは73db、76db、79dbのプレパルスにより12%、2%、8%の阻害であり、PPIの抑制傾向が見られた。DATヘテロKOではそれぞれ8%、23%、34%の阻害で、野生型とほとんど変わらなかった。

(3) 神経薬理学的研究

正常被験者において、動脈ラインを留置して動脈血の放射能と代謝物を測定して各個人ごとの動脈インプットを用いてLogan法によりH₁受容体結合能(BP = Bmax/Kd)を測定した。その値を平均的な動脈インプットを用いて求めたH₁受容体結合能と比較したところ、相関係数R=0.99で一致することがわかった。このことからLoganモデルで結合能を調べた場合は動脈血を採血しなくても平均的な標準の動脈インプットで十分に計測できることが判明した。

健常者群との比較において、統合失調症群では前頭葉を中心に有意にH₁受容体結合能の低下を認め、この低下は精神症状のスコア(BPRS総得点)と有意に相関した。うつ病患者では前頭葉皮質、前帯状回、前頭前野などにおいてH₁受容体結合能の低下を認め、うつ病の症状のスコア(SDS)と逆相関が認められた。

(4) 神経心理学研究

視空間ワーキングメモリー課題遂行中、取込み期には、両側半球の頭頂間溝領域皮質、側頭葉-後頭葉移行部(MT野)、前頭眼野、運動前野に賦活が認められた。遅延期には、頭頂間溝領

域皮質、前頭眼野、運動前野、右半球前頭前野に賦活が認められた。引出し期では、取込み期とほぼ同様の脳活動が観察されたが、下前頭回にも賦活が生じていた。前頭眼野と運動前野の活動は、取込み期に増加し、遅延期ではやや減弱、引出し期で再び増加するパターンを呈していた。

D. 考察

精神生理学的研究において、単語の反復効果として、健常群では左前頭前野での電位活動の減弱に引き続き、両側側頭葉での活動の増強というように、反復効果に時間的に区別できる2成分があることが認められた。これはいわゆる“意味作動記憶”の役割が左前頭前野にあり、左前頭前野が意味情報が蓄えられているとされる側頭葉に対して意味検索照合を行い、反復提示により照合に対する負荷が軽減したことでその活動が減弱し、また側頭葉においては反復提示により意味情報の検索過程の促進によりその活動が増強したと考えられた。一方、統合失調症群では同潜時区間において短時間有意な反復効果が認められ、主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみが認められた。また、初回提示語に対しても統合失調症では両側前頭葉、両側側頭葉前部、左頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。

以上の結果から、直接プライミングが先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから、統合失調症では先行情報の効率的な自動処理に障害があり、その責任領域として左前頭前野が考えられ、また健常者とは違う視覚性の言語の意味符号化処理が行なわれている可能性がある結論付けられた。

分子遺伝学研究において、統合失調症の病態解明のためのモデルとして近年注目されてきているPPIをドパミントランスポーターの遺伝子改変動物に応用した。PPIに影響を及ぼす薬物として、DAアゴニスト、セロトニンアゴニスト、グルタミン酸アゴニストなどが

知られている。しかし分子生物学的な解析はようやく端緒についたばかりである。DAT 欠損マウスはPPIが阻害される傾向にあり、DA神経系の伝達亢進によってPPIが減弱するという従来の報告を支持するものであった。今後はさらに例数を重ね、PPIにおけるDATの役割を検討すると共に、このマウスを用いてセロトニン神経系との相互作用、さらには分子生物学的な解析まで次年度以降行う予定である。

精神疾患のストレス脆弱性にヒスタミン神経系が関与しているという仮説がある。すなわちストレスを受けるとヒスタミン神経系が賦活して多くのヒスタミンが遊離して、その後H₁受容体が脱感作を受けるといったものである。今回の神経薬理学的研究において、統合失調症とうつ病の病態に対するヒスタミン神経系の関与を、¹⁴Cドキシセピンを用いたPETによる脳内H₁受容体の測定を行った結果、両群とも前頭葉を中心にH₁受容体結合能の低下を認めた。両群においてH₁受容体結合が低下していたことから、2つの精神疾患に共通してヒスタミン神経系の機能減弱が病態に関係している可能性を指摘した。統合失調症もうつ病も発症にストレス脆弱性があり、その結果としてヒスタミン神経系が機能低下している可能性が考えられた。

神経心理学研究で用いられた視空間ワーキングメモリ課題は、視覚・空間的スケッチパッドによる空間位置の記憶の一時的な保存に関連する活動と眼球運動双方の要素が混じった活動であると考えられる。頭頂間溝領域皮質の活動は、遅延期から引出し期にかけて増加していたため、視覚・空間的スケッチパッドの活動そのものを見ている可能性が高い。側頭葉・後頭葉移行部(MT野)は取込み期と引出し期でのみ活性化を示しており、眼球運動の制御に関連していると考えられた。右前頭前野の活動は遅延期でのみ増加しており、この領域に実行機能があることを示唆している。下前頭回は引出し期で活性化しており、ワーキングメモリをもとに

運動プログラムを作成する機能を持っているのではないかと推測される。以上より、視空間ワーキングメモリの神経ネットワークには、頭頂間溝領域皮質、側頭葉-後頭葉移行部、右前頭前野、下前頭回などが関与することを明らかにした。

E. 結論

統合失調症の脆弱性を解明するための研究は世界的にすすめられている。この中で、遺伝子と環境の二つの要因(2ヒット仮説)によって前頭葉、側頭葉、基底核などを含む特定の神経ネットワークの発達異常が形成されるとする仮説(神経発達仮説)が有力であり、しかも複数の神経伝達物質がそれに関与している可能性が指摘されている。また、局所脳血流パターンの研究などから病態の異種性の可能性も指摘されており、神経ネットワークと発病・再発、慢性化との相関を検討する必要がある。

今回は、分子遺伝学研究と神経薬理学研究を通して、ドパミン、ヒスタミンなどの神経伝達物質が統合失調症の病態に関与している可能性が指摘されたので、さらにセロトニンも加えて発展させ、それらの相互関係を明らかにしていく必要がある。また、神経薬理学研究と精神生理学研究から、認知活動に動員される神経ネットワークの活動に偏倚のあることがわかったので、今後は、神経心理学、精神生理学、脳画像の手法を用いて、相互の研究の関連性を明確にして多面的かつ包括的に検討をすすめたい。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

詳細は主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

1. 論文発表(報告書の別冊掲載分のみ)

Funaki Y, Kato M, Iwata R, Sakurai E, Sakurai E, Tashiro M, Ido T, Yanai K: Evaluation of the

- binding characteristics of [5-¹¹C-methoxy] donepezil in the rat brain for in vivo visualization of acetylcholinesterase. *J Pharmacol Sci* 91: 105-112, 2003
- Hall FS, Li XF, Sora I, Xu F, Caron M, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR: Cocaine mechanisms: enhanced cocaine, fluoxetine and nisoxetine place preferences following monoamine transporter deletions. *Neuroscience* 115:153-61, 2002
- Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Miyuki K, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K: Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: an H₂¹⁵O-PET study. *Brain* 126: 1-12, 2003
- 松岡洋夫: 精神分裂病の脆弱性としての認知障害. *東北医学雑誌* 114: 169-172, 2002
- 松岡洋夫: 精神疾患のERP. 第39回日本臨床神経生理学会技術講習会テキスト, pp235-247, 2002
- Uhl G R, Hall F S, Sora I : Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Molecular Psychiat* 7: 21-26, 2002
- Watanabe J, Sugiura M, Sato K, Sato Y, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: The Human Prefrontal and Parietal Association Cortices Are Involved in NO-GO Performances: An Event-Related fMRI Study. *NeuroImage* 17: 1207-1216, 2002

2. 学会発表(省略)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項はない。

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

LORETA (Low-Resolution Electromagnetic Tomography) による精神分裂病における
直接プライミング異常の解析

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野
研究協力者 中村真樹 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野

研究要旨

記憶障害が精神分裂病の認知障害の中でも突出した異常であることが指摘されているが、記憶の中でも潜在記憶に関してはその障害と脳機能の障害部位の関連は明らかにされていない。精神分裂病に突出した異常の生物学的特徴を明らかにすることは、その病態の把握、診断を進展させる上で重要である。近年、事象関連電位 (ERP) を用いることで脳内の神経活動を頭皮上から電位活動として記録し、LORETA を用いることでその電位発生源を標準脳アトラス上に推定することが可能となった。そこで、潜在記憶の中でも最も単純な直接プライミング (反復効果) に関して、健常群におけるその特徴を脳局在部位を中心に検討し、それをもとに精神分裂病における潜在記憶、言語処理の障害を明らかにすることが本研究の目的である。

書面で同意の得られた健常者 19 名と、ICD-10 により精神分裂病と診断され、服薬により病状の安定した患者 19 名に対し、あるカテゴリに属する単語を標的刺激とし、非標的刺激に有意味かな単語、無意味かな単語、非読外国文字を用いた単語課題と、非標的刺激に有意味かな単語を用いるが、その半数は同一単語が直後に反復提示される反復課題を遂行中の脳波を測定した。刺激別に加算平均をとった波形をもとに、頭皮上電位分布の特徴を数値化し統計検定を行なう TANOVA (Topographic Analysis of Variance) により電位分布に有意差が出現する潜時を求め、その潜時区間に対して LORETA により電位発生源を推定し、SnPM を用いて画像解析を行なった。

健常群では刺激後 300~420 ミリ秒にかけて左前頭前野での電位活動の減弱、420~540 ミリ秒にかけて両側側頭葉での活動の増強というように、反復効果に時間的に区別できる 2 成分があることが認められた。これはいわゆる“意味作動記憶”の役割が左前頭前野にあり、左前頭前野が意味情報が蓄えられているとされる側頭葉に対して意味検索照合を行い、反復提示により照合に対する負荷が軽減したことでその活動が減弱し、また側頭葉においては反復提示により意味情報の検索過程の促通によりその活動が増強したと考えられた。一方、精神分裂病群では同潜時区間において短時間有意な反復効果が認められ、主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみが認められた。非読外国文字刺激に対する反応をベースラインとした引算波形を解析した結果、初回提示語に対して精神分裂病では両側前頭葉、両側側頭葉前方部、左頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。以上の結果から、直接プライミングが先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから、精神分裂病では先行情報の効率的な自動処理に障害があり、その責任領域として左前頭前野が考えられ、また健常者とは違う視覚性の言語の意味符号化処理が行なわれている可能性があることが結論付けられた。

A. 研究目的

精神分裂病の記憶機能については、Kraepelin、Bleuler の時代から最近まで一部の重篤な慢性患者での記憶障害を除いてあまり重要視されてこなかった(Chen et al., 1996)。しかし、近年の記憶に関する神経心理学研究や機能画像解析研究の飛躍的な進歩により、神経心理学的に実行機能や記憶を含め多くの認知機能に障害があり(Cuesta et al., 1995)、また、fMRI、PET(Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001)、事象関連電位研究によりその生物学的な異常が指摘されている(松岡ら、1998)。認知機能の中でも記憶障害は精神分裂病において突出した異常であることが近年の研究で明らかになっており(Chen et al., 1996)、顕在記憶の1つであるエピソード記憶は出来事の新旧に関わらず広く障害され、意味記憶も広範に異常があり、特に文脈的な手がかりを必要とするような言語性記憶の想起課題において異常が顕著(Saykin et al., 1994)であることが指摘されている(Tamlyn et al., 1992)。一方、潜在記憶についての研究は少なく、手続き記憶、語彙や意味のプライミングは比較的保たれているという報告(Bosch, 1995; Gold et al., 1997)がある一方、障害があるという報告もあり(Randolph et al., 1991)、また、手がかりとしての潜在記憶の利用障害が顕在記憶に影響を与えるという報告(Bosch, 1995)がある程度で、未だに一定の見解は得られていない。

潜在記憶の中でも最も単純なものとされる直接プライミングとは、「先行刺激の受容がその刺激と同じ後続刺激の処理に促進効果を及ぼす現象」であり(元村、1999)、検査課題を行っているときに「現在意識していることは過去に経験したことであり」という再現意識が欠如していることが特徴であり、後続刺激を処理する際に先行刺激を想起しなくても促進効果が生じる現象である。以前我々は、単語を用いた反復課題を遂行中の脳波を測定し、精神分裂病群では直接プライミングを反映するとされている N400 成分の頂点潜時の遅れと振幅の減弱が認められ、N400 頂点潜時の延長が精神分裂病に特異的な言語性思考障害と有意に

相関があることを報告した(松岡、2000)。しかし言語性思考障害といった表出症状と N400 異常の解剖学的な一致は得られていない。そこで、近年開発された脳機能画像解析法を用いることで、測定された事象関連電位をもとに健常者に対して直接プライミングの特徴を特にその脳局在を中心に検討し、さらに精神分裂病を対象に同一の課題を用いることでその記憶・認知障害の特徴を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

被験者

対象は東北大学医学部附属病院精神科に通院中または入院中の精神分裂病患者(ICD-10 分類:妄想型 7 名、破瓜型 2 名、緊張型 4 名、鑑別不能型 3 名、残遺型 2 名、単純型 1 名)で、研究の目的を説明し書面にて同意の得られた 19 名(男性:女性 12:7、検査時 26.1 ± 4.1 歳(平均±標準偏差、以下同様に記述))と、性別と年齢を一致させた精神神経疾患の既往のない健常者 19 名(男性:女性 12:7、検査時 24.1 ± 4.7 歳)であり、全例右利きで日本語を母国語としていた。患者群は全例が抗精神病薬を服用中で、病状の安定した寛解期に検査を行い、検査時の服薬量はクロルプロマジン換算で 432 ± 354 mg/日であった。なお、本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

課題

認知課題で用いられた刺激は、同一視角をもつ 2 文字のひらがなまたは非読外国文字(ギリシア文字またはロシア文字、例:Φ ϩ)を使用した。外国文字は被験者によって発音できないものが選択された。実験は遮音された電氣的にシールドされた脳波検査室にて行われた。刺激は、CRT 画面(眼前 90cm、背景が黒で刺激が白)に 200msec 提示され、刺激間隔は 2~3 秒の擬似ランダムとした。この研究にあたり非標的刺激の構造が異なる以下の 2 種類の意味範疇課題を考案した(図 1)。

被験者は、いずれの課題においても各試行直前に標的(出現頻度 10%)として指定されたある意味範疇(色、動物、数字のいずれか 1 つで、被験者間で統制)に属する単語を検出し、できるだけ速くボタンを押すように教示された。非標的刺激の刺激列構造は 2 種類あり、1 つは“単語課題”とここでは呼ぶが、有意味かな単語($p=0.3$)、無意味かな単語($p=0.3$)、非読外国文字($p=0.3$)の 3 種類を無作為に配列したものを用いた。もう 1 つは“反復課題”と呼び、非標的刺激は全て有意単語で、それらの半数の初回提示語($p=0.45$)は一度だけ繰り返されたが、その残りの半数($p=0.225$)は初回提示単語の直後に(直後反復)、あとの残りの半数($p=0.225$)は 4~6 単語において(遅延反復)反復提示された。なお比較対照のために単純反応課題を用いたが、すべて非読外国文字 2 文字が提示される課題において刺激が提示された後に非弁別的にできるだけ素早く右手中指でボタンを押すように指示した。また、単語課題の有意味かな単語の親密度は 5.73 ± 0.50 、反復課題の有意味かな単語の親密度は 5.66 ± 0.50 とし、課題間の親密度は統制した ($p=0.39$, $t=0.86$)。

ERP と反応時間の記録

課題遂行中の脳波は、銀-塩化銀電極を用いて鼻尖を基準(Ritter et al., 1988)に国際 10/20 法に従って頭皮上 19 部位(Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, F7/8, T3/4, T5/6, O1/2, Fz, Cz, Pz)から導出した。なお、左前頭極部の電極は垂直性眼球運動のモニタにも用いた。記録の帯域幅は 0.15~30Hz とした。平均加算を含む二次処理は日本電気三菱シグナルプロセッサ DP1100 を用いた。サンプリングポイントを 2msec とし、刺激前 102msec と刺激後 920msec について平均加算処理を行った。なお刺激前 102msec の平均振幅値をゼロレベルと設定した。また、眼球運動や体動などアーチファクトの混入を避けるため、最大および最小振幅の差異が $130 \mu V$ 以上のチャンネルがある場合ないし誤反応を示した試行は自動的に分析から除外し

た。更に被験者の覚醒状態を確認するため、課題遂行中の脳波をリアルタイムに測定・観察した。

ERP の平均加算は、被験者ごとに反応条件別および課題別に行い、前述の刺激属性ごとに標的刺激と非標的刺激に対する反応をそれぞれ別に算出した。なお、標的刺激に対するボタン押し反応から反応時間を計測した。

脳電気活動の機能画像解析

LORETA とは Low-Resolution Electromagnetic Tomography のことでその基礎理論は 1994 年に Pasqual-Marqui によって開発された(1994)。LORETA は隣接する神経細胞群は類似した活動を行う(smoothness)と仮定することで、頭皮上で測定された脳波や脳磁図データから脳の電気活動を反映する電流密度を計算する逆問題の解法であり、脳実質内に数千の正立方格子を想定し平方ラプラシアンを最小化して smoothness をはかることで電流推定を可能としている(Pasqual-Marqui et al., 1999, 2002)。LORETA により推定された電位発生源の統計検定は、Pascual-Marqui の統計解析プロトコルに従った (<http://www.unizh.ch/keyinst/HBM2002LORETA/>)。すなわち、まず各潜時における頭皮上電位マップの特徴を数値化しその形状の違いをノンパラメトリカルに検定する TANOVA (Topographic Analysis of Variance) (Strik et al., 1998)を行い、比較する 2 群の頭皮上電位マップに有意な差が出現する潜時区間を求めた。その潜時区間において、LORETA により三次元的に推定された電位発生源の電流密度値(電位発生源からの電流の湧き出しの程度を示す)(保坂ら, 1997; Perrin et al., 1989)に対して 2 群間に有意な差が認められる部位を SnPM (statistical nonparametric mapping) (Nichols and Holmes, 2001)を用いて検定した。なお SnPM を行うにあたり LORETA により算出された電流密度値に対して Subject-wise normalization および Log transformation を行って正規化し、5,000 回の randomization を行うことでノンパラメトリカルな多重検定を行った。また voxel-by-voxel 解

析で 5%の危険率以下を有意水準とし、有意となるクラスター解析の結果を図に示した。

C. 研究結果

反応時間

標的かな単語に対する健常群の反応時間は $530.9 \pm 88.9\text{ms}$ (平均 \pm 標準偏差、以下同様に記述)であり、一方、精神分裂病群の反応時間は $607.3 \pm 117.5\text{ms}$ で、有意に遅延していた ($p=0.03$, $t=2.26$)。

服薬量と ERP

精神分裂病群に対して引算波形における Cz でのピーク潜時 ($474.5 \pm 86.0\text{ms}$) およびその振幅 ($-9.48 \pm 3.70 \mu\text{V}$) と服薬量についてスピアマン順位相関係数検定を行ったところ、服薬量と潜時については $r=0.026$ ($p=0.91$)、服薬量と振幅については $r=-0.083$ ($p=0.73$) であり、統計的に有意な相関は認められなかった。

原波形解析

各群における初回提示語と直後反復語に対する ERP 波形と TANOVA の結果を図 2 (健常群)、図 3 (精神分裂病群) に示した。初回提示語と直後反復語の比較では健常群において $308 \sim 540\text{ms}$ の区間にかけて頭皮上電位マップに有意に差があることが示された。一方、精神分裂病群においても $400 \sim 500\text{ms}$ の区間において短時間だけ有意な差が認められる潜時帯域のあることが示された。

健常群において反復効果が生じている刺激後 $308 \sim 540\text{ms}$ 区間に対して、反復効果に関わる成分に早期と後期の二成分があるとされているため (Rugg, 1995; Van Petten et al., 1991)、この潜時区間を便宜的に $300 \sim 420\text{ms}$ と $420 \sim 540\text{ms}$ に二分して SnPM を用いて統計検定をおこなった結果、 $300 \sim 420\text{ms}$ の区間においては左後頭・頭頂領域 (Brodmann's Area 19: 以下 BA19 と表記)、左下側頭回 (BA20)、左前頭前野 (BA8) および右海馬傍回 (BA28) における有意な減弱が認められ

(図 4)、 $420 \sim 540\text{ms}$ の区間においては左後頭・頭頂領域 (BA19) における有意な減弱と、左下側頭回 (BA20) および右中側頭回 (BA21)、右海馬傍回 (BA30) における有意な増強 (図 5) が認められた (表 1)。

精神分裂病群に関しては、直後反復語に対して有意に変化した部位は左側頭下面 (BA20) での減弱のみであった (図 6、表 2)。初回提示語に対して健常群と比較して精神分裂病群では左前頭葉領域 (BA45) で有意な減弱、両側側頭下面領域 (BA20, BA36) で有意な増強が認められた (表 3)。

引算波形解析

原波形には初期の視覚情報処理やボタン押しの判断に関わるとされる成分がどの視覚刺激に対しても含まれるものであると考えられ、これらの影響のため直接プライミングに最も関わる成分が曖昧になる可能性が考えられた。そこで Paulsen ら (1993) の研究同様に非読外国文字刺激は視覚情報処理過程 (形態処理過程) はあっても音韻処理過程と意味処理過程をもたないため比較対照のための基準として使用可能であると考えられたので、反復課題セットの初回提示単語に対する波形と単語課題セットの非読外国文字に対する波形の引算波形と、反復課題セットの直後提示単語に対する波形と非読外国文字列に対する波形の引算波形を用いることで意味処理過程の反復効果を検討した。

健常群において、初回提示語および直後反復語に対する引算波形とその TANOVA の結果を図 7 に示した。ERP 引算波形において両刺激に対して 200ms あたりから立ち上がりおよそ 400ms 持続する陰性シフトを認めたが、TANOVA による解析の結果、原波形同様に $306 \sim 540\text{ms}$ の区間において頭皮上電位マップに有意差が生じることが示された。精神分裂病群では (図 8)、両刺激に対して 200ms あたりから立ち上がり健常群より持続時間が延長した陰性シフトを認めたがその振幅は健常群より低いものであった。TANOVA による解

析結果では370~426msと656~722ms区間に有意差があることが示された。

初回提示語に対する健常群と精神分裂病群の引算波形とそのTANOVAの結果を図9に示した。両群間に有意な差が認められるのは、270~392msの区間であることが示された。

次に、引算波形における潜時306~540msの区間のLORETAによって推定された電位発生源を図10に示した。健常群の初回提示語に対して両側側頭葉および左前頭前野領域に強い電位活動を認めたが、さらに両側側頭下面領域にも電位活動を認めた(図10左上)。直後反復語に対しては初回提示語に対する電位活動と同様の部位に活動を認めたが全体的に減弱しており、特に左前頭前野の活動が強く低下していた(図10右上)。そのSnPMによる解析結果、左前頭野(BA8、BA47)において直後反復語に対して有意に電位活動が減弱していた(図11、表4)。

精神分裂病群においては全体的に減弱はしているものの健常群とほぼ同様な部位に電位活動を認めたが(図10下段)、直後反復語に対して左側頭葉前部(BA38)および左下前頭葉(BA47)において有意な減弱を認めた(図12、表5)。

初回提示語に対して、健常群と比べ精神分裂病群では両側前頭葉(BA6、BA8、BA9、BA45、BA46)、左側頭葉前部(BA22、BA38)、両側前帯状回(BA24、32)、左頭頂葉(BA40)を中心として左半球優位に広範に電位活動が有意に減弱していた(図13、表6)。

D. 考察

VI-1: 健常群における有意味かな単語に対する直接プライミング

刺激後300~540msにおいては頭皮上電位マップに有意差がみられ、この潜時区間において反復効果に関わる活動が生じていると考えられた。この潜時区間は以前からプライミング現象に関わるとされたN400成分の潜時と一致していた(Kutas et al., 1980)。さらに反復プライミングに関わる部位を潜時区間を前半および後半に分けて

SnPMを用いて解析した結果、前半の刺激後300~420msにかけては左後頭葉と左前頭前野の減弱が、後半の420~540msにかけては左後頭葉での減弱と両側側頭葉での増強が示唆され、Ruggらが指摘しているように(Rugg, 1995; Van Petten et al., 1991)、反復プライミングに関わる成分が少なくとも二種類あることが示された。また非読外国文字に対する反応を基準とした引算波形を用いることで意味処理とは関係のない成分を相殺した結果、原波形同様に反復プライミングに関わる潜時は306~540msであることが分った。なおこの潜時区間において活動を示した部位は初回提示および反復提示の双方に対して両側側頭葉と左前頭前野であったが(図10)、反復刺激によって有意に変化した部位は左前頭前野における活動の減弱のみであった(図11)。左前頭前野は意味符号化に関わる領域とされており(Demb et al., 1995; Fletcher et al., 1998; Thompson-Schill et al., 1999)、側頭葉のうち中下側頭回後半部は視覚刺激の形態認知に、左側頭葉後下部は文字情報の形態処理と意味処理、右側頭葉後下部は物体の形や図形の形態処理に関わっているとされ、それらの表象情報を蓄えている領域と考えられている(Martin et al., 2001)。また原波形において左後頭葉で有意に活動が低下したが、これは早期の視覚情報処理においてもその形態処理に対して促進効果があるものと考えられ、同様な結果がPETを用いた研究で報告されている(Buckner et al., 1995)。ここで、原波形では潜時420~540msにかけて両側側頭葉での活動の増強が認められたにも関わらず、引算波形では認められなかったのは、引算処理を行うことで判断に関わるとされる成分を除くだけではなく両側側頭葉における他の活動まで相殺してしまった可能性がある。しかし引算処理することで検討したい情報処理過程に最も関わる部位が明確になっており、それが左前頭前野であることが示された。

以上のことから視覚提示された情報は後頭葉で初期の形態処理を受け、その形態情報と一致する意味情報を検索する過程を制御する、いわゆる

“意味作動記憶”の働き (Gabrieli et al., 1998) が左前頭前野にあると考えられた。視覚的に入力された文字情報に対して意味符号化を行うときに、最も一致した意味情報を検索し照合する過程で、意味情報が蓄えられているとされる側頭領域に対して左前頭前野が働きかけることによりこの処理が行われ、そして最も一致した意味情報の検索が終了することで次の処理へ進むと考えられる。そして同一の刺激が直後に反復提示された場合、先行刺激により既に活性化された意味情報は他の意味情報に比べ再活性化されやすい状態となっているため、再検索・照合により初回提示よりも強く活性化され、また左前頭前野における検索・照合処理の負荷が初回提示よりも少なくとも適した意味情報が十分に活性化され、速やかに照合過程が終了したと考えられる。この検索処理に対する負荷の軽減が意味作動記憶に関わるとされる左前頭前野の電位活動の減弱という結果となり、また、意味情報の再活性化の促進として側頭葉の電位活動の増強という結果になったと推測される (図 14)。

VI-2: 精神分裂病での直接プライミング

初回提示刺激と直後反復刺激に対する ERP 原波形での検討では (図 3)、精神分裂病群では健常群で見られたような陰性方向へのシフトはほとんど認められず、直接プライミング効果は顕著に消失していた。こうした現象は単語認知のような高次の情報処理のみならず、刺激が大脳皮質の一次感覚野に到達した時点で出現する聴覚 P50 のような低次の情報処理についても同様の報告がなされている (Siegel et al., 1984)。すなわち、聴覚 P1 に相当する P50 電位は精神分裂病患者ではほぼ正常者と変わりなかったが、第 1 刺激 (条件付け刺激) の後に第 2 刺激を与えるような対刺激で検討すると、健常群では第 2 刺激に対する P50 が減弱するが、精神分裂病および遺伝負因のある患者家族ではそれが起こらなかった。第 2 刺激に対して起こる P50 抑制は、効率的な情報処理を行うための脳の調整機能を反映するものと考

えられ、精神分裂病ではこうした機能が作動しないため情報の過剰負荷に帰結し、ひいては知覚の統合、組織化に影響を及ぼすものと推定されている (Kelly et al., 2001)。なお、こうした P50 の様態は、動物実験で用いられる prepulse inhibition (PPI) や latent inhibition と深い関連がある。

今回の研究で、原波形の頭皮上電位マップでは健常群と比べ有意差を示す潜時区間はほとんどなかったが (図 3)、健常群で反復効果が見られた刺激後 300~540msec の潜時区間での SnPM による解析では精神分裂病群において左側頭下面の活動減弱を認めた (図 6、表 2)。健常群で見られた左後頭葉、左前頭前野、両側側頭葉などにおける変化 (図 4、5、表 1) とは全く異なる分布であり、反復効果による電位の単なる減弱だけではなく、脳内の活動パターンにも偏倚のあることが示唆された。SPECT や PET を用いた脳血流測定でも、精神分裂病では血流分布に不均衡の生じていることが指摘されている (Liddle et al., 1996)。また、健常群で反復効果の見られた刺激後 300~540msec の潜時帯域は、意味処理の指標である N400 の出現する時間帯域に相当する。N400 の発生源の一つに側頭葉底面の紡錘状回が、てんかん手術の術前評価の際に計測された硬膜下電極による皮質脳波の測定によって指摘されている (McCarthy et al., 1995)。すなわち、精神分裂病の反復効果の見られた左側頭下面は、意味処理と関係する神経ネットワークの一部である可能性がある。これらの所見は、近年、精神分裂病で指摘されている神経ネットワーク異常仮説 (Andreasen, 1999; Pantelis et al., 1996; Weinberger, 1991) を支持するものであり、このネットワークには前頭前野、側頭葉、皮質下核などが重要な部位として含まれる。

次に、早期の視覚情報処理過程やボタン押しの判断に関わる過程の影響をできるだけ除外するために引算波形を用いた解析の結果では、健常群では刺激後 306~540msec の区間で頭皮上電位マップに反復効果が見られたが (図 7)、精神分裂病群では全体的に振幅が低くかつ頂点潜時に

遅延が見られ、頭皮上電位マップでは 370～426msec および 656～722msec で有意差を認めた (図 8)。健常群では反復提示による変化は、左前頭前野における電位活動の減弱であったのに対して (図 11、表 4)、精神分裂病群では原波形での分析とは多少部位は異なるが前頭葉と側頭葉の底面付近の活動の減弱を認め (図 12、表 5)、ここでも健常群とは明らかに異なる分布異常が認められた。なお、基準となる初回提示語に対する両群間の比較においても、刺激後 270～392msec において精神分裂病群では両側前頭前野および側頭葉前方を中心として広範囲にわたる活動の減弱が認められた (図 13、表 6)。この広範囲に及ぶ活動の減弱が精神分裂病そのものの病態を反映したものであるのか、もしくは全例が抗精神病薬を服用していることから、こういった薬物の影響によるものかは明確に結論付けることはできない。しかし、記憶機能の障害が未服薬の初発の精神分裂病患者でも認められ (Saykin et al., 1994)、また 4 週間以上の抗精神病薬慢性投与による記憶・学習機能への効果に関しては、あらゆる投与量において抗精神病薬は精神分裂病患者の記憶機能に有意な影響を与えないとされている (Cassens et al., 1990)。また、早期の知覚情報処理を反映する N1、N2、およびより高次の認知機能を反映している P300 は抗精神病薬の投与前後で有意な変化が認められなかったという報告がある (Ford et al., 1994)。抗精神病薬の N400 に対する影響についての報告はないが、当研究において服薬量と N400 の頂点潜時および振幅に相関が認められなかったことから、抗精神病薬の投与量が N400 の生成に影響を与えている可能性は低いものと考えられるが、未服薬群との比較検討はされていないので薬物の影響は完全には否定しきれない。

ここで、先に健常群における意味処理と反復効果のメカニズムについて考察したが、それをもとに精神分裂病における意味処理障害について以下のように推論した (図 15)。つまり、視覚情報に対する意味情報の検索・照合過程において、何

かしらかの原因でその意味検索・照合処理の機能が低下しているため、意味情報の検索がスムーズに行われず、最終的に最も活性化の強かった意味情報が十分な検索を経ることなく符号化されることで検索が終了したと考えられる。そのため初回提示と同一の刺激が直後に反復提示されても意味検索・照合処理の負荷は減弱せず、初回提示刺激の意味検索に関わった部位における処理負荷のみが軽減され、健常群とはまったく違う活動部位の変化を認めたものと考えられる。反復効果が先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考ええると、精神分裂病ではこういった先行情報の効率的な利用に障害があるものと推測され、その原因領域として左前頭前野が関与している可能性が示唆された。

E. 結論

健常群において意味符号化処理に左前頭前野が関与していることが示された。また同一の単語が直後に反復提示された場合、意味検索・照合処理に対する負荷が軽減することで左前頭前野の電位活動が減弱し、意味情報の再活性化の促進の結果として側頭葉の活動が増強することが示された。一方、精神分裂病群では単語認知処理において両側の前頭前野・両側側頭葉前方部を中心に広範に機能が低下しており、直後反復提示に対して健常群で認められた意味符号化に関わる左前頭前野の活動の減弱は認められず、健常群では認められなかった左下前頭葉と左側頭葉前方部の活動の減弱が認められた。反復効果が先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられていることから、精神分裂病群ではこういった先行情報の効率的な利用に障害が認められ、その原因領域として左前頭前野の関与が示された。更に精神分裂病群においては健常群とは違う視覚性単語認知処理が行なわれていることが示唆された。

当研究により、病状が寛解期にある精神分裂病において左前頭前野を中心に脳の機能障害がある可能性が示唆された。この部位の異常は fMRI や

PET を用いた研究でも指摘されてはいたが、最も普及した簡便な無侵襲性の脳機能検査法である脳波を用いてこの部位の異常を指摘した研究はおそらく初めてであろう。この異常が病状の安定した時期に認められたことから精神分裂病の発症脆弱性の指標である可能性は高く、また脳波という簡便な客観的な検査法を用いて見出したことは今後の客観的検査法を確立する第一歩となると思われる。

[文献]

- Andreasen NC (1999) A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phreze" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56:781-787
- Bosch RJ (1995) Context and Cognition in Schizophrenia. *Advances in the Neurobiology of Schizophrenia: Clinical and Neurobiological Advances in Psychiatry Vol. 1* (ed, Den Boer JA, Westenberg HGM, van Praag HM). John Wiley & Sons, p343-366
- Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, et al. (1995) Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci*, 15:12-29
- Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, et al. (1990) Neuroleptics; Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 16:477-499
- Chen EYH, McKenna PJ (1996) Memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective* (ed, Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE). John Wiley & Sons, p107-124
- Cuesta MJ, Peralta V, Caro F, et al. (1995) Schizophrenic syndrome and Wisconsin Card Sorting Test dimensions. *Psychiatry Res*, 58:45-51
- Demb JB, Desmond JE, Wagner AD, et al. (1995) Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: A functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci*, 15:5870-5878
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory I. Encoding. *Brain*, 121:1239-1248
- Ford JM, White PM, Csernansky JG et al. (1994) ERPs in Schizophrenia: Effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiat*, 36:153-170
- Gabrieli JDE, Poldrack RA, Desmond JE (1998) The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:903-913
- Gold JM, Carpenter C, Randolph C, et al. (1997) Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54:159-165
- 保坂直昭、井上健 (1997) 脳波の非定常解析 4. 脳波のトポグラフィの新しい手法: スプライン・ラプシアン法. *臨床脳波*, 39:551-554
- Kelly KA, Nuechterlein KH (2001) Neurophysiology and psychophysiology. *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia* (ed, Breier A, Tran PV, Herrea JM, et al.). Lippincott Williams & Wilkins, p148-191
- Kutas M, Hillyard SA (1980) Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207: 203-205
- Liddle PF (1996) Syndromes in Schizophrenia and Their Neuropsychological and Neuro-anatomical Correlates. *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective* (ed, Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE). John Wiley & Sons, p299-313
- Martin A, Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr op Neurobiol*, 11:194-201
- 松岡洋夫(2000) 事象関連電位を用いた精神分裂病の意味記憶および作動記憶の分析, 平成10年度科学研究費補助金研究成果報告書
- 松岡洋夫(印刷中) 認知障害仮説. 精神分裂病の治療: 基礎と臨床 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). 朝倉書店
- McCarthy G, Nobre AC, Bentin S, et al. (1995)

- Language-related field potentials in the anterior-medial temporal lobe. I. intracranial distribution and neural generators. *J Neurosci*, 15:1080-1089
- 元村直靖 (1999) プライミング 臨床精神医学講座 S2 記憶の臨床(総編集:松下正明)中山書店、p125-136
- Nohara S, Suzuki M, Kurachi M, et al. (2000) Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia: A single photon emission computed tomography study with ^{99m}Tc-ethylcysteinate dimer during a verbal learning task. *Schizophrenia Res*, 42:209-222
- Pantelis C, Brewer W (1996) Neurocognitive and Neurobehavioural Patterns and The Syndromes of Schizophrenia: Role of Frontal-subcortical Networks. *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective* (ed, Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE). John Wiley & Sons, p317-343
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18:49-65
- Pascual-Marqui RD (1999) Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnet*, 1:75-86
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, et al. (2002) Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation. *Jpn J Clin Neurophysiol*, 30:81-94
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362:342-345
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, et al. (1989) Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 72:184-187
- Ragland JD, Gur RC, Raz J, et al. (2001) Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: A PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry*, 158:1114-1125
- Randolph C, Gold JM, Goldberg TE, et al. (1991) Implicit memory function in schizophrenia. *Schizophr Res* 4:391
- Ritter WS, Simson R, Vaughan Jr HG (1988) Effects of the amount of stimulus information processed on negative event-related potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 69:244-258
- Rugg MD (1995) *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition*, Oxford University Press, p132-170
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, et al. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 124-131
- Siegel C, Waldo M, Mizner G, et al. (1984) Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives: Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*, 41:607-612
- Strick WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, et al. (1998) Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 108:406-413
- Tamlyn D, McKenna PJ, Mortimer AM, et al. (1992) Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med*, 22:101-115
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Kan IP (1999) Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron*, 23:513-522
- Van Petten C, Kutas M, Kluender R, et al. (1991) Fractionating the word repetition effect with event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, 3:131-150
- Weinberger DR (1991) Anteromedial temporal-prefrontal connectivity: A functional neuro-

anatomical system implicated in schizophrenia.
Psychopathology and the Brain (ed, Carroll BJ,
Barrett JE). Raven Press, p25-43

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

松岡洋夫. 精神分裂病の脆弱性としての認知障
害. 東北医学雑誌 114(2) 169-172 2002

松岡洋夫. 精神疾患のERP (第39回日本臨床神
経生理学学会技術講習会) p235-247 2002

2. 学会発表

中村真樹、酒井広隆、松本和紀、斎藤秀光、上埜
高志、松岡洋夫、分裂病における反復効果に
対するN400異常のLORETA解析、第31回日
本臨床神経生理学学会、2001(東京)

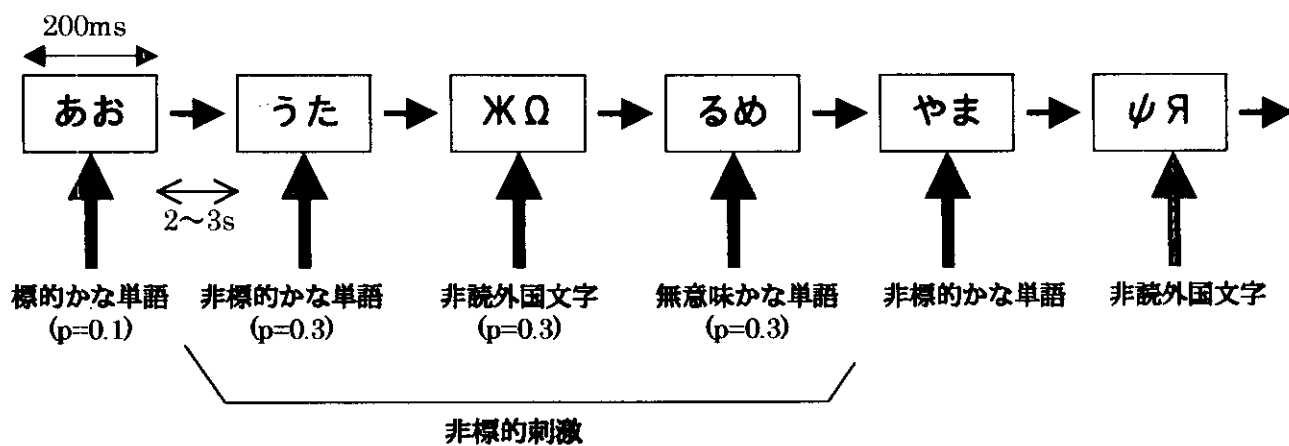
中村真樹、言語機能から見た認知障害、統合失
調症治療の未来を考えるシンポジウム、2002
(仙台)

中村真樹、酒井広隆、松本和紀、斎藤秀光、上
埜高志、松岡洋夫、反復プライミングからみ
た精神分裂病の認知障害、第2回精神疾患と
認知機能研究会、2002(東京)

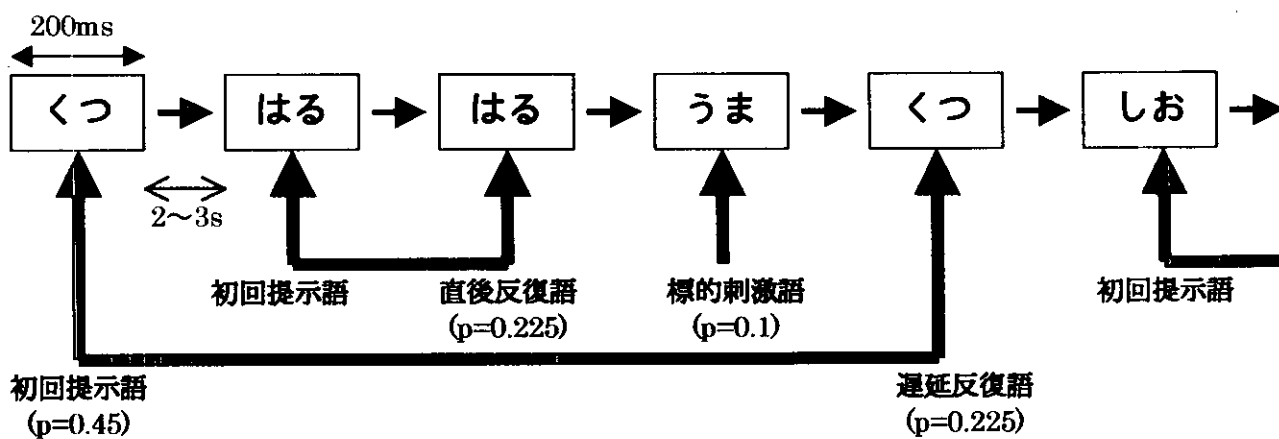
H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

図表



単語課題



反復課題

図 1

健常群の ERP 原波形

TANOVA

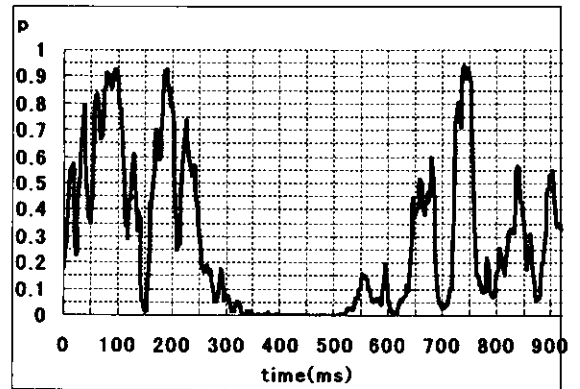
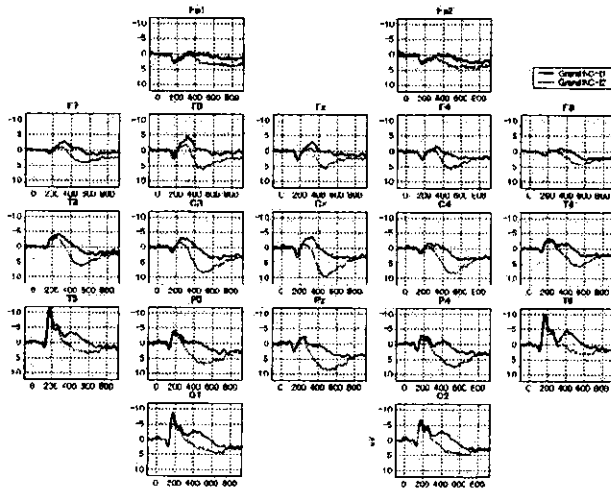


図 2

GrandNC-I1 (実線) : 健常群における初回提示語に対する原波形

GrandNC-I2 (破線) : 健常群における反復提示語に対する原波形

TANOVA の結果、308~540ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる

精神分裂病群の ERP 原波形

TANOVA

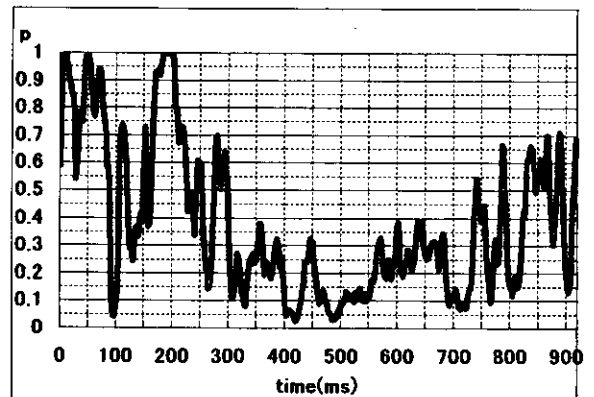
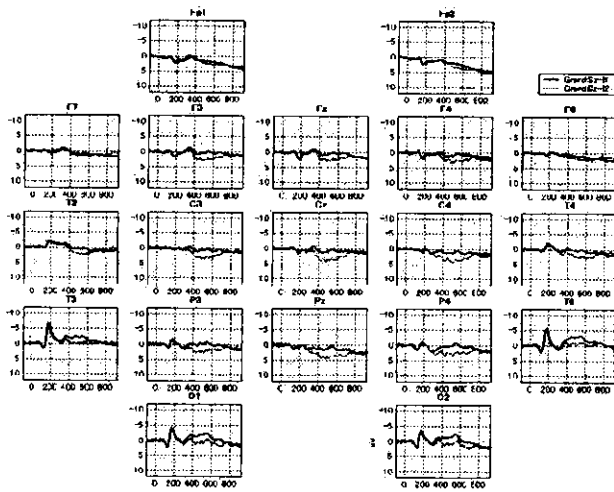


図 3

GrandSz-I1 (実線) : 精神分裂病における初回提示語に対する原波形

GrandSz-I2 (破線) : 精神分裂病における反復提示語に対する原波形

TANOVA の結果、400~500ms にかけて短時間だけ有意差を認める以外、特に差はない。