

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 松 岡 洋 夫

平成17(2005)年3月

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 松 岡 洋 夫

平成17(2005)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. 統合失調症における社会認知障害とその治療効果—近赤外線トポグラフィによる脳血流研究	-----9
松岡洋夫	
2. 遺伝子改変動物を用いた統合失調症の分子遺伝学的研究	-----19
曾良一郎	
3. 統合失調症の発症脆弱性に関する基礎研究：ストレス環境と遺伝子の役割	-----39
谷内一彦	
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	----51
川島隆太	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----59
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----61

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、社会認知能力を測る TbM 課題としてストーリー創造課題により、課題遂行中の前頭葉の脳血流を近赤外線分光鏡(NIRS)で計測し、健常群においては左内側前頭前野を中心にヘモグロビン濃度の増加が認められ、統合失調症群ではブロードマン8,9野付近のヘモグロビン濃度の増大が有意に減少していることが示された。統合失調症群では、自己の心理状況を元に他者の心理状況を推測するといった内部情報つまり過去の記憶の利用・操作に障害がある可能性が示唆された。また、第2世代の抗精神病薬を服用することで、ヘモグロビン濃度の変化の空間的・時間的特徴が健常群に近いものに改善される可能性が示唆された。

分子遺伝学研究(分担研究者:曾良)では、今年度はノルエピネフリン神経伝達とドーパミン神経伝達の相互作用を中心にプレパルス・インヒビション(PPI)を用いて研究した。ノルエピネフリントランスポーター(NET)阻害は、ドーパミントランスポーター(DAT)ノックアウト(KO)マウスにおける前頭前野皮質の細胞外ドーパミン濃度を上昇させることから、DAT-KOマウスの認知機能の改善には前頭前野皮質でのNET阻害が有効であり、DAとノルエピネフリン神経系の相互作用の存在が示唆された。

神経薬理学研究(分担研究者:谷内)では、社会的隔離ストレスモデルを用いて、統合失調症発症脆弱性に関するストレスの役割について研究を行った。4週間隔離したマウスはその自発運動量が減少し、また、驚愕反応の強度を増加させPPIを低下させた。社会的隔離ストレス負荷後に、さらにメタアンフェタミン(MAP)を連続投与して逆耐性モデルを作成したところ、PPIがより強く抑制された。各種のヒスタミンKOマウスで検討したところ、H1拮抗作用が覚せい剤とストレスによる精神障害の発現抑制に関係していることが示唆された。

神経心理学研究(分担研究者:川島)では、事象関連機能的磁気共鳴画像(fMRI)の手法を用いて、ヒトが金銭という抽象概念的報酬と罰の事象を体験する際の脳活動を測定した。この際、報酬や罰の事象が連続するときや、逆の性質の事象に突然切り替わるときなど、特異的な配列を取る場合に注目し、その事象の配列という文脈に依存した脳活動が存在するかどうかについて調べた。この結果、帯状回前部、前頭前野内側面、右前頭前野背外側部の活動は、このような文脈と深く関連していた。これらの領域の活動は、ヒトが新しい環境に適応する時などに非常に重要な働きを担うと考察した。

分担研究者

曾良一郎・東北大学大学院医学系研究科精神・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。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っている。

昨年度までの研究成果として、主任研究者(松岡)は、事象関連電位を用いた研究で、統合失調症の重症度を規定するN400反復プライミング効果の減弱が、左前頭前野の活動減弱を中心とした認知活動の神経ネットワーク異常によって引き起こされることを明らかにしてきた。そして、N400反復プライミング効果が単なる刺激の反復ではなく音韻処理および意味処理といった言語記憶のいくつかの局面と関連して起こることを明らかにし、言語記憶を必要とする前頭前野の活動が統合失調症の有力な脆弱性指標となる可能性を見出した。これを踏まえて臨床応用を本格的に開始するために、臨床応用により適した脳血流計測法の一つである近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy, NIRS) を導入した。前頭前野機能を包括的に計測する目的で言語性記憶、社会認知、実行機能に関する三種の課題を考案し脳血流測定を開始した。

分子遺伝学研究 (分担: 曾良) では、ドパミン(DA)トランスポーターKOマウスでみられたPPIの障害は5-HTトランスポーターの欠損が加わることで回復し、5-HT神経系伝達の変化はDA神経伝達の異常が基盤にある際に感覚運動情報制御障害を回復させる作用のあることが示唆された。神経薬理学研究 (分担: 谷内) では、

ヒスタミン遺伝子改変マウス研究 (H1,H2受容体KOマウス、HDCのKOマウス) からヒスタミン神経系がストレスや覚醒剤精神病に抑制的に作用していることを明確にした。臨床研究では、統合失調症においてH1受容体が低下していることを明らかにした。神経心理学研究 (分担: 川島) では、反復プライミング効果に関わる脳活動を事象関連fMRIを用いて検討し、左前頭前野が反復プライミング効果に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、fMRI、NIRSと事象関連電位の情報を融合するためのモデル作りを行った。

本研究の目的は、臨床研究では前頭葉機能の重要性が明確になったので、前頭葉機能を複数の脆弱性指標 (事象関連電位、近赤外線分光法) を用いて研究をすすめ、統合失調症の脆弱性として重要視されている認知障害の評価方法を臨床に応用し、予後予測、治療反応性という観点から患者での検討を行う。一方、基礎研究では、臨床研究で指摘されている観点から脆弱性を神経ネットワークと神経伝達物質との両面から検討し病態解明をすすめていく。具体的には、神経ネットワークについては、事象関連電位、fMRI、NIRSを用いて神経心理学および神経薬理学的に検討し、神経伝達物質に関しては複数のモノアミン (ドパミン、セロトニン、ヒスタミン、ノルエピネフリンなど) や興奮性アミノ酸を標的として遺伝子改変動物を用いて、分子遺伝学および神経薬理学的に検討する。

これらを通して、統合失調症の脆弱性の神経基盤が解明され、異種的な特徴をもった脆弱性の臨床指標が確立されれば、発病・再発や慢性化の予防並びに潜行性発症患者の早期発見のための治療方法の開発に役立つ。さらに、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できる効率的なオーダーメイド医療が可能になれば、経験ではなくエビデンスに基づいた新たな精神医療を構築できる。なお、各研究班の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。

## B. 研究方法

### (1) 精神生理学研究

被験者は年齢と性別を一致させた、健常被験者9名と統合失調症患者9名で、研究の目的を説明し書面にて同意を得た。また、本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている。「心の理論」課題として登場人物の心情を推測して物語を作成するストーリー創造（「一人の子供が、公園のベンチに座って泣いています。あなたはその子供の隣に座っています。その子はどのように泣いているのでしょうか？ 物語を考えて、お話をください」）を用いた。課題文が提示されている90秒間、口頭にて物語を作成させ、そのあいだの前頭葉の大脳皮質のヘモグロビン濃度の変化をNIRS（日立メディコ製のETG7000）を用いて計測した。なお、ベースラインとするため、課題文提示の直前10秒間をプレスキャン、課題終了後の60秒間をポストスキャンとして計測した。なお、解析はMATLAB (Statistic Toolbox, Signal Processing Toolbox) を用いた。

### (2) 分子遺伝学研究

C57B6/129SV 混合遺伝背景のDAT-KO マウス(Sora 1998)を用いた。薬剤は、塩酸コカイン 60 mg/kg、塩酸メチルフェニデート 60 mg/kg、シユウ酸シタロプラム 30 mg/kg、塩酸フルオキセチン 30 mg/kg、塩酸ニソキセチン 30 mg/kg を用いた。各薬剤はPPI 測定15分または30分前に腹腔内投与した。PPIの測定装置はSD Instruments社の驚愕刺激反応装置を用いた。最初に、マウスをチャンバー内に入れ馴化後、プレパルス+驚愕刺激、驚愕刺激のみ、バックグラウンドノイズのみを平均15秒間隔で提示した。プレパルス+驚愕刺激では、プレパルスとして68、71、77dBを20ms提示、100ms後に驚愕刺激として120dBを40ms提示した。PPIは、次の計算式で計算した：PPI (%)

$$=100 - \frac{\text{プレパルス+驚愕刺激における驚愕反応}}{\text{驚愕刺激のみにおける驚愕反応}} \times 100.$$

### (3) 神経薬理学的研究

C57Black マウス、H<sub>1</sub>受容体遺伝子ノックアウトマウス(H1KO)とその野生型を離乳直後に一匹ずつ個別にケージで飼育して社会的隔離ストレスを4週間与え、4-5匹のグループで飼育した対照群と、自発運動量、音刺激による驚愕反応の強度とPPI、およびモリス水迷路による空間認知学習機能を比較した。またそれぞれの群に、メタンフェタミン(MAP) 1 mg/kgを1日1回、7日間連続で腹腔内投与し、運動量測定装置と運動量解析システムを用いて、自発運動量を測定した。

### (4) 神経心理学研究

36名の右利きの健常被験者(男性19名、女性17名)を対象とした。事象関連fMRIの手法を用いて、単純なギャンブル課題(Elliott et al., 2000)における報酬・罰の心理的文脈に関連する脳活動を測定した。この課題においては、『4連勝』、『4連敗』を設定し、『勝ちの総数』と『負けの総数』、『4連勝』と『4連敗』、『4連敗直後の1勝』と『4連勝直後の1敗』を設定した。fMRI撮像は全脳を覆う水平断の34スライスで撮像し、脳血液酸素化依存性信号変化(BOLD)を測定した。結果は、statistical parametric mapping (SPM99)を用いて条件毎(W1: W1、W2、W3、W4以外の勝ち、W2: 2連勝目、W3: 3連勝目、W4: 4連勝目、SW: 4連敗直後の1勝目、L1: L2、L3、L4、SL以外の負け、L2: 2連敗目、L3: 3連敗目、L4: 4連敗目、SL: 4連勝直後の1敗目)に解析した。今回の研究では、連続した文脈に関連した脳活動としてW4-W1、L4-L1を、事象の性質が切り替わる文脈に関わる脳活動として、SW-W1、SL-L1に特に注目した。

### (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

### (1) 精神生理学研究

健常群において、課題開始直後から酸化ヘモグロビン濃度および総ヘモグロビン濃度が前頭前野（特に左内側前頭前野）を中心に広範囲にわたり増加し、課題開始後30秒前後でプラトーに達し、課題終了直後から、すみやかにこれらのヘモグロビン濃度は現象を始めベースラインに回帰した。一方、統合失調症群では、健常群と同様に前頭前野を中心に増加したが、健常者と比べ左内側前頭前野での増加量は少なく、課題開始後30秒前後から濃度変化量が低下していた。

服薬内容より、SDA群（リスペリドン、ペロスピロン）、MARTA群（オランザピン、クエチアピン）、TAP群（定型抗精神病薬のハロペリドールなど）に分けて検討したところ、SDA群とMARTA群は健常群同様に左内側前頭前野中心に酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めたが、TAP群では左内側前頭前野での酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めず、右内側前頭前野および左外側前頭前野においてわずかに酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めた。また、SDA群、MARTA群は健常群と同程度までヘモグロビン濃度が増加したが、SDA群は健常群でプラトーになる課題開始後30秒後あたりからTAP群同様にヘモグロビン濃度が減少し始めた。しかし、MARTA群はほぼ健常群と同じようなヘモグロビン濃度の増減を示した。

### (2) 分子遺伝学研究

#### DAT-KO マウスにおける非特異的トランスポーター阻害薬投与

コカイン、メチルフェニデートいずれの薬剤投与によっても野生型マウスのPPIは有意に障害された。ところが、PPI障害を元々認めるDAT-KOマウスのPPIを有意に回復

させた。よって、野生型マウスに PPI 障害を与えるこれらの薬剤は、DAT-KO マウスでは、逆説的に PPI を回復させることが示唆された。

#### DAT-KO マウスにおける選択的 SERT 阻害薬投与

シタロプラムとフルオキセチンのいずれも野生型マウスの PPI に有意な変化を与えなかった。しかし、シタロプラムは、DAT-KO マウスの PPI に有意な変化を与えないにもかかわらず、フルオキセチンでは部分的に有意な回復を認めた。

#### DAT-KO マウスにおける選択的 NET 阻害薬投与

ニソキセチンは野生型マウスの PPI に影響を与えなかった。しかし、DAT-KO マウスの PPI を有意に回復させた。

#### (3) 神経薬理学的研究

個別に飼育した群（隔離ストレス4週）とグループで飼育した群の自発運動量を測定したところ、有意に個別飼育したマウスの行動量は減少していた。さらに、個別飼育群では MAP 投与により自発運動量も少なかった。一週間断薬した後に MAP 1 mg/kg を再チャレンジして PPI を調べたところ、個別飼育群は有意に減弱していた。脳内ヒスタミン含量、モノアミン含量を測定したところ、個別飼育群では、ヒスタミンおよび覚醒系のモノアミン含量が多く、ドパミンの代謝回転が減少していた。隔離ストレス負荷時に MAP 逆耐性が促進されることが明確になった。

C57BL/6 マウスと同様に野生型マウスは社会的隔離ストレスを与えると、PPI が低下したが、H1KO マウスでは社会的隔離ストレスの効果が見られなかった。同様に、空間認知機能を調べたモリスの水迷路の実験でも、さらに社会的隔離ストレスに対する単回または連続投与した MAP の効果についても、H1KO では変化はなかった。H1KO マウスではドパミン系の変化がなく、社会的隔離ス

トレスの影響がないことが推定された。

#### (4) 神経心理学研究

4 連勝目 (W4) の事象では W1 に比べて、前頭葉内側面と帯状回前部において有意な脳活動の上昇が認められた。また、4 連敗目 (L4) の事象でも、L1 に比べて、前頭葉内側面、および帯状回前部で有意な活動の上昇が認められた。なお、前頭葉内側面と帯状回前部の脳活動は、被験者の内省報告によるスコアと有意に相関していた。一方、4 連敗直後の 1 勝 (SW) では、W1 の事象に比べて、右中前頭回において、有意な脳活動の上昇が認められた。また、L1 に比べて、4 連勝直後の 1 敗 (SL) も、右中前頭回において、有意な脳活動の上昇が認められた。

#### D. 考察

(1) 精神生理学研究: 社会認知能力を測る ToM 課題としてストーリー創造課題により、課題遂行中の前頭葉の脳血流を NIRS で計測し、健常群においては左内側前頭前野を中心にヘモグロビン濃度の増加が認められ、統合失調症群ではブロードマン 8, 9 野付近のヘモグロビン濃度の増大が有意に減少していることが示された。統合失調症群では、自己の心理状況を元に他者の心理状況を推測するといった内部情報つまり過去の記憶の利用・操作に障害がある可能性が示唆された。また、第 2 世代の抗精神病薬を服用することで、ヘモグロビン濃度の変化の空間的・時間的特徴が健常群に近いものに改善される可能性が示唆された。

(2) 分子遺伝学研究: コカインやメチルフェニデートは、DAT-KO マウスの PPI 障害を回復させる。その機序として、NET 阻害による前頭前野皮質の細胞外ドパミン濃度 (DA<sub>ex</sub>) 上昇を介していることが強く示唆された。DAT-KO マウスの PPI の障害は、DAT 欠損による大脳基底核・辺縁系の DA<sub>ex</sub> 上昇に起因すると考えられる。ところが、DAT-KO マウスの前頭前野皮質では DA<sub>ex</sub> 上昇は認めず、前頭前野皮質と大脳基底核



ではDAexの制御機序が異なると予想された。NET阻害は、DAT-KOマウスにおける前頭前野皮質のDAexを上昇させることから、DAT-KOマウスの認知機能の改善には前頭前野皮質でのNET阻害が有効であり、DAとノルエピネフリン神経系の相互作用の存在が示唆された。

(3) 神経薬理学的研究: ストレスは統合失調症やうつ病の発症脆弱性に深く関係している。ストレスとドーパミン、セロトニンは多く研究されているが、ヒスタミン神経系との関係はあまり明確ではない。今回、社会的隔離ストレスとMAP逆耐性モデルを用いて統合失調症発症脆弱性について基礎的な研究を行った。野生型マウスやその遺伝的バックグラウンドであるC57BL/6マウスに与えた社会的隔離ストレスは、MAPの効果を増大させた。また、MAPの連続投与による逆耐性形成後には空間認知学習機能が低下していた。しかしH1KOマウスには社会的隔離ストレスもMAPの逆耐性形成の効果も認められなかった。したがって精神障害発現と依存形成においてヒスタミンH1受容体は重要な役割を持っている可能性が示唆された。今回の社会的隔離ストレスとMAP逆耐性の影響に関する神経科学的な研究から、H1受容体の遮断がH1拮抗作用を持つMARTAなどの治療効果に関係していることが示唆された。

(4) 神経心理学研究: 金銭という抽象概念的な報酬と罰の事象について、それらの事象の配列という文脈に依存した脳活動が健常人では存在することを示した。帯状回前部、前頭前野内側面、右前頭前野背外側部の活動は、このような文脈と深く関連していた。先行研究を考慮すると、これらの領域の活動は、ヒトが新しい環境に適応する時などに非常に重要な働きを担うと考察される。実際、環境変化に脆弱性を示す統合失調症において前頭前野背外側部における機能不全が報告されており、病態との関連が示唆された。

## E. 結論

精神生理学研究では、社会認知能力をストーリー創造課題遂行中の前頭葉の脳血流の変化としてNIRSで計測し、統合失調症群では自己の心理状況を元に他者の心理状況を推測するといった内部情報つまり過去の記憶の利用・操作に障害がある可能性が示唆された。また、第2世代の抗精神病薬を服用することで、ヘモグロビン濃度の変化の空間的・時間的特徴が健常群に近いものに改善される可能性が示唆された。NIRSは、前頭前野機能を包括的に評価し、治療反応性を検討する上で重要な検査方法となるものと期待される。

分子遺伝学研究では、ノルエピネフリン神経伝達とドーパミン神経伝達の相互作用を中心にPPIを用いて研究した。NET阻害は、DAT KOマウスにおける前頭前野皮質の細胞外ドーパミン濃度を上昇させることから、DAT-KOマウスの認知機能の改善には前頭前野皮質でのNET阻害が有効であり、DAとノルエピネフリン神経系の相互作用の存在が示唆された。

神経薬理学研究では、社会的隔離ストレスが統合失調症の陰性症状モデルとして有用で、MAP逆耐性モデルと組み合わせることにより、統合失調症の発症脆弱性を研究するよい方法となりうることを示された。H1受容体が遮断されていると社会的隔離ストレスによる行動変化やモノアミン変化が観察されなかったことからMARTAなどの新規治療薬の一部がH1受容体遮断によりその治療効果を発揮していることを示唆している。

神経心理学研究では、事象関連機能的磁気共鳴画像(fMRI)の手法を用いて、ヒトが金銭という抽象概念的な報酬と罰の事象を体験する際の脳活動を測定した。報酬や罰の事象が連続するときや、逆の性質の事象に突然切り替わるときなど、特異的な配列を取る場合に注目し、その事象の配列という文脈に依存した脳活動が存在するかどうかについて調べ、帯状回前部、前頭前野内側面、右前頭前野背

外側部の活動は、このような文脈と深く関連していた。これらの領域の活動は、ヒトが新しい環境に適応する時などに非常に重要な働きを担うと考察した。

#### 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）

Akitsu Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study. *NeuroImage* 19:1974-1985, 2003

Hall FS, Goeb M, Li XF, Sora I, Uhl GR: Mu opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine-induced locomotion. *Brain Res Mol Brain Res* 121: 123-130, 2004

Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Kato M, Kano M, Itoh M, Iwata R, Matsuoka H, Sato M, Yanai K: Histamine H1 receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography. *Eur Psychopharmacology* 15: 185-191, 2005

松岡洋夫、中村真樹：統合失調症の認知障害と脳波、精神誌（印刷中）

中村真樹：LORETA: Low-resolution electromagnetic tomography. *分子精神医学* 4, 244-245, 2004

Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Naka M, Matsuoka H, Sato M, Sora I: Psychostimulant alters

expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.*, 1025: 102-109, 2004

Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 29: 1790-1799, 2004

曾良一郎、福島攝、山下元康、小林秀昭、沼知陽太郎：遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究 —東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に—。特集 2: 生物学的精神医学研究の現況と展望。脳と精神の医学 15: 311-316, 2004

##### 2. 学会発表（省略）

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。

#### 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

統合失調症における社会認知障害とその治療効果—近赤外線光トポグラフィによる脳血流研究—

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

研究協力者 中村真樹 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

研究要旨

昨年度は予備研究として、近赤外線光トポグラフィ (Near-infrared spectroscopy, NIRS) を用いた前頭前野機能マッピングと統合失調症におけるその異常について検討した。その結果、社会認知を反映する「心の理論 (Theory of Mind, ToM)」を評価する課題、単語をカテゴリ化しつつ記憶する課題、ウィスコンシン・カード分類課題について健常群ではそれぞれの機能に対して異なる前頭前野領域が賦活されることが示された。一方、統合失調症患者では3種の課題すべてに対して前頭前野の血流増加が乏しく、両側前頭前野の広範囲にわたる機能障害が存在する可能性が示唆された。そこで今回は、社会認知を評価するために ToM 課題を遂行中の前頭葉の脳血流の変化を、健常群9名、統合失調症群9名を対象に測定し、統合失調症における社会認知障害について検討した。

研究の内容を口頭で説明の上、書面にて同意の得られた東北大学病院精神科に通院中もしくは入院中の統合失調症と診断された9名と、年齢と性別を一致させた健常群9名を対象に、Calarge ら (2003) の報告を基に作成した、登場人物の心情を推測して物語を作成する Story Making ToM 課題を遂行中の前頭葉皮質領域の脳血流の変化を NIRS で計測した。その結果、健常群において、左内側前頭前野を中心に両側前頭前野の広範囲にわたって酸化および総ヘモグロビンの増加が認められたが、還元ヘモグロビンはほとんど変化を示さなかった。一方、統合失調症群においては左優位に内側前頭前野において酸化および総ヘモグロビンの増加を認めたが、健常群と比較・統計検定したところ、左前頭前野における酸化および総ヘモグロビンの増加が有意に低いことが認められた。

以上より、Calarge らによる健常者を対象とした PET による研究報告と同様に、NIRS においても健常群では左内側前頭前野に強い血流の増加が認められたが、統合失調症患者では健常群に比し左前頭前野を中心に有意に血流が減少していた。統合失調症における前頭前野の機能障害は以前から指摘されているが、当研究により、社会認知に内側前頭前野が関与していること、および統合失調症においてこの能力に障害のある可能性が示唆された。また、統合失調症群を投薬内容別に解析したところ、リスペリドン、ペロスピロンといった SDA 服薬群とオランザピン、ケチアピンといった MARTA 服薬群の脳血流分布は健常群とほぼ同様であったが、定型抗精神病薬 (ハロペリドール、クロルプロマジン) 服薬群では左内側前頭前野における血流増加所見を認めず、統合失調症における社会認知障害の改善に第2世代抗精神病薬が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

複雑な社会の中で生活していくためには、他者との心理的相互交流、つまり相手の目的、意図、信念、推論といった精神活動の状態を把握し、自己の存続だけを目的に攻撃性をむ

き出しにすることなく集団生活を行う必要がある。このような能力を、社会的知能もしくは社会認知と呼び、この能力を「心の理論 (Theory of Mind, ToM)」という (Perner and Lang, 1999)。統合失調症に認められる

症状は多岐にわたるが、その中でもさせられ体験やコミュニケーション障害はこの社会認知障害が関与しているとの仮説があり (Frith, 1992; Hardy-Bayle, 1994)、ToM を評価する課題の成績が、統合失調症で低下していることが報告されている (Mazza et al, 2001, Brune, 2003)。

社会認知能力を測る ToM 課題はいくつかあるが、今回我々は Calarge ら(2003)が用いたストーリー創造課題を応用し、この課題遂行中の前頭葉の脳血流の変化を、近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy, NIRS) を用いて計測し、この社会認知障害と脳機能部位、さらに服薬している薬物の特徴と脳血流パターンとの関係を検討した。

## B. 研究方法

### 被験者

被験者は年齢と性別を一致させた、健常被験者9名と統合失調症患者9名で、それぞれ男性6名、女性3名、平均年齢は健常群21.8歳、統合失調症群24.9歳であった。統合失調症群の服薬量はクロルプロマジン換算で一日あたり291.9mgであり、臨床的に安定した時期に検査を行った。なお、両群とも全例、日本語を母国語とした右利きで、神経疾患、アルコールなどの薬物乱用歴、頭部外傷の既往はなく、検査に先立ち研究の目的を説明し、書面にて同意を得た。また、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

社会認知を評価する ToM 課題のひとつに、登場人物の心情を推測して物語を作成する Story Making Task がある。今回われわれは、健常群を対象にした PET を用いた Calarge ら (2003) の研究をもとに独自に課題を作成した。課題は、被験者の眼前およそ70cm に設置された17インチのコンピュータディスプレイに、白地に黒色の文字で課題の説明文を60秒間提示した後、「一人の子供が、公園

のベンチに座って泣いています。あなたはその子供の隣に座っています。その子はどのように泣いているのでしょうか？ 物語を考えて、お話しください」と課題文を提示し、課題文が提示されている90秒間、口頭にて物語を作成させ、そのあいだの前頭葉の脳皮質のヘモグロビン濃度の変化をNIRSを用いて計測した。なお、ベースラインとして、課題文提示の直前10秒間をプレスキャン、課題終了後の60秒間をポストスキャンとして計測した。

### 測定方法

NIRS とは、近赤外線に対する酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンの吸光度の違いを利用することで、その相対的な濃度変化を測定する技術であり、酸化ヘモグロビン濃度と還元ヘモグロビン濃度の和を総ヘモグロビン濃度として算出することが可能である。利点としては、0.1秒というように比較的長時間解像能が高いこと、非侵襲的であること、体動ノイズの影響を受けにくいいため自然な姿勢で計測できること、MRIなどに比べ装置が小型で移動性に優れていることが上げられるが、欠点として空間解像能が低いこと、ヘモグロビン濃度の変化は絶対値ではなく相対値であること、頭皮から約3cmの深さにある脳皮質のヘモグロビン濃度の変化のみ計測可能であることがあげられる。

当研究では、日立メディコ製のETG7000に対して、22チャンネルのプロープ2つを用い、2つのプロープの下端の中心が脳波測定用の10/20法のFpzに一致するように設置し、計測を行った。

### 解析方法

左右それぞれ22チャンネル、総数44チャンネルに対して、課題遂行前10秒間の平均値をベースラインとした酸化ヘモグロビン濃度、還元ヘモグロビン濃度の変化、およびこれらを加算して算出した総ヘモグロビン濃度の変化量を、健常群、統合失調症群の群間を

t 検定によって統計解析した。それぞれのチャンネルにおける t 値をもとにトポグラフィ表示することで統合失調症における ToM 能力障害に関わる脳部位を推定した。なお、この解析には MATLAB (Statistic ToolBox, Signal Processing ToolBox) を用いた。

## C. 研究結果

### ヘモグロビン濃度の経時的变化

健常群において、課題開始直後から酸化ヘモグロビン濃度および総ヘモグロビン濃度が前頭前野を中心に広範囲にわたり増加し、課題開始後 30 秒前後でプラトーに達し、課題終了直後から、すみやかにこれらのヘモグロビン濃度は現象を始めベースラインに回帰した (図 1-1)。一方、統合失調症群では、健常群同様に課題開始直後から酸化ヘモグロビン濃度および総ヘモグロビン濃度が増加したが、増加量が少ない上に、健常群では課題終了までプラトーを維持していたものの、統合失調症群では課題開始後 30 秒前後から濃度変化量が低下していた (図 1-2)。

### ヘモグロビン濃度変化のトポグラフィ解析

課題遂行中 90 秒間のヘモグロビン濃度変化量の平均値に対し、被験者 9 名の総加算値をもとにトポグラフィ表示させ、その空間分布について検討した結果、健常群では両側前頭葉での酸化および総ヘモグロビン濃度の上昇が認められ、特に左内側前頭前野において濃度上昇が著しかった。一方、統合失調症群では左内側前頭前野を中心に前頭葉の一部で血流の増加を認めたが全体的に健常群に比べ少なかった (図 2)。

統合失調症群における社会認知機能障害に関わる脳部位を検討するために、全 44 プローブに対して健常群と統合失調症群に対して t 検定を行い、算出された t 値をもとにトポグラフィ表示させた結果、健常群に比べ、統合失調症群では左内側前頭前野において酸化および総ヘモグロビン濃度の変化が有意に低

いという結果が得られた (図 3)。

### 服薬内容別

統合失調症の治療薬として、従来から使用されている定型抗精神病薬 (typical antipsychotics: TAP) と第 2 世代といわれる新規の抗精神病薬がある。第 2 世代抗精神病薬は副作用としての錐体外路症状の軽減のみならず、認知機能の改善や陰性症状の改善が期待されている。そこで今回の統合失調症群を服薬内容ごとに分類し、服薬内容によるヘモグロビン濃度の変化についても検討した。第 2 世代抗精神病薬を、薬理学的特徴から、リスペリドン、ペロスピロンといったドパミン・セロトニン拮抗薬服用群を SDA 群、オランザピン、クエチアピンといった多種のレセプターに作用する抗精神病薬の服用群を MARTA 群、定型抗精神病薬であるハロペリドールなどの服薬群を TAP 群として、それぞれ 3 例の結果を平均加算処理した。その結果、健常群を含め全 4 群共に課題開始直後から内側前頭葉を中心にヘモグロビン濃度の増加を認めたが、TAP 群ではその増加の程度が低く、課題開始後およそ 30 秒後あたりからヘモグロビン濃度は減少を示した。一方、SDA 群、MARTA 群は健常群と同程度までヘモグロビン濃度が増加したが、SDA 群は健常群でプラトーになる課題開始後 30 秒あたりから TAP 群同様にヘモグロビン濃度が減少し始めた。しかし、MARTA 群はほぼ健常群と同じようなヘモグロビン濃度の増減を示した (図 4)。ヘモグロビン濃度の変化の空間分布特徴を把握するために群別にトポグラフィ表示させたところ、SDA 群と MARTA 群は健常群同様に左内側前頭前野中心に酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めたが、TAP 群では左内側前頭前野での酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めず、右内側前頭前野および左外側前頭葉においてわずかに酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めた (図 5)。

#### D. 考察

社会認知を評価する ToM 課題を遂行中の脳活動を報告した幾つかの研究によると、健常群における fMRI 研究では前頭前野が ToM に深く関与しており (Evelyn et al, 2002)、また同部位に損傷を受けた患者において社会的状況推理能力が落ちるといった報告 (Stuss et al, 2001) があることから、社会認知に対して前頭前野が重要な働きをしていることが示唆される。今回、我々が参考にした Calarge らの PET 研究においても、登場人物の心情を把握して物語を作成したときに、左優位に内側前頭皮質、上前頭皮質、帯状回、側頭極の血流が増加することを指摘している。本研究においても、ストーリー創造課題遂行時に、課題開始から左内側前頭領域を中心に前頭皮質の酸化ヘモグロビン濃度が増大し、課題終了後には速やかにヘモグロビン濃度が減少していた。特に左下内側前頭前野領域での酸化および総ヘモグロビン濃度の増大は顕著であり、従来の報告とほぼ一致したものであったことから、他者の心情を推測する能力、すなわち社会認知に関わる脳領域が左内側前頭前野であることが推測された。しかし、当研究においては、設置したプローブ数に制限があったため、側頭極を含めた他の領域との空間的および時間的關係を把握するには至らず、また NIRS は脳表面のヘモグロビン濃度変化のみ計測できるため、幾つかの論文で報告されているような表情認知を含む社会認知に関わることが推測されている扁桃体 (Adolphs et al, 1998) や傍錘状回 (側頭下面領域) (Adolphs, 2003)、前頭眼窩皮質 (Adolphs, 1999) の活動を知ることはできないと言った制約がある。

一方、統合失調症においては、健常群同様に課題開始直後から左内側前頭皮質を中心に前頭葉での酸化および総ヘモグロビン濃度が増大したものの、その分布は健常群に比較して限局したものである上、課題終了前から一

度増大したヘモグロビン濃度が減少しているという特徴があった。途中でヘモグロビン濃度が減少しはじめるといった現象が、90 秒のあいだ物語を考え、話すといった負荷を持続することができない、つまり注意・集中力の障害を反映したものであるのか、社会認知障害を直接反映したものは、今後詳細に検討する必要があるが、注意・集中力の持続を保てるように改良された語流暢課題遂行時の脳血流変化を NIRS で測定した研究においても、統合失調症患者では、健常群のように課題遂行中にはある一定の濃度を保ちつつ課題終了と共にヘモグロビン濃度が急減するのではなく、課題の途中から減少しているデータが得られていることから (Suto et al, 2004)、こうした注意・集中とは関係なく、統合失調症に特徴的な脳血流賦活反応を反映している可能性があるが、今後、運動をはじめ各種の課題遂行時のヘモグロビン動態のデータを収集、解析する必要があるだろう。

44 プローブをもとにしたトポグラフィ解析の結果を、プローブごとに統計解析したところ、統合失調症群では左内側前頭前野において酸化および総ヘモグロビン濃度の変化が有意に低いという結果が得られた。NIRS の空間解像能は 3cm 程度と決して高いものではないが、およそその位置として Brodmann8, 9 野 (BA8, 9) 近辺でのヘモグロビン濃度変化が優位に低いという結果であった。BA8, 9 野は、言語刺激の意味符号化に関わる領域であるとされているが (Demb et al, 1995; Flecher et al, 1998)、記憶操作や選択などにも関与しているとされている (D'Esposito et al, 2002)。また、言語課題、非言語課題に関わらず ToM 課題遂行時に BA8, 9 野を含む領域が賦活されるという報告もあり (Vogeley et al, 2001)、社会認知が過去の自身の記憶を基に現前の他者の心情を推察する能力と仮定すれば、“過去の経験”に対する記憶操作として BA8, 9 野が活動したと考えることができ

る。健常群において最も活動した部位は左下内側前頭前野であり、統合失調症においても同部位の活動は認められた。この部位は自己の心理状態をモニタする部位と考えられている (Frith et al, 1999) ことから、統合失調症患者において自己の心理状態をモニタすることができても、それを外部の状況と照らし合わせて他者の心情を推測するといった社会認知に障害があり、こうした認知機能は BA8, 9 野付近が関与しているものと考えられた。しかし、ストーリー創造課題では、登場人物の心情を把握する能力に加え、提示された状況を文章をもとに理解する能力と文章を作成する能力も要求されるため、厳密に社会認知能力障害を検討するためには、これらの言語理解・表現能力に障害がないことを確認する必要がある。

症例数は少ないため統計検定は不可能であったが、統合失調症群を服薬別で分類したところ、従来のハロペリドールやクロルプロマジンといった定型抗精神病薬服薬群と、リスペリドンやペロスピロンといった SDA 服薬群、および、クエチアピンやオランザピンといった MALTA 服薬群では、それぞれ特徴的なヘモグロビン濃度変化を示した。どの薬物を服用していても、課題開始と共に内側前頭前野を中心にヘモグロビン濃度の増加は始まるものの、定型薬服薬群ではその増加の程度が低く、課題遂行の途中からヘモグロビン濃度の減少がはじまる傾向が見られた。一方、SDA 服薬群は健常群と同程度までヘモグロビン濃度が増大するが、課題遂行の途中からヘモグロビン濃度の減少がはじまる傾向があった。ところが MALTA 服薬群はほぼ健常群と同程度までヘモグロビン濃度が増大し、課題終了まで一定の濃度を保ち、終了と共に減少が始まるといった特徴を示した。SDA や MALTA とした第 2 世代の抗精神病薬により認知機能が改善されるといった報告がいくつかある (Green et al, 1997; Harvey et al,

2003; Mori et al, 2004)。しかし、これら第 2 世代の抗精神病薬が統合失調症における社会認知障害に対して直接働きかけているのか、他の認知障害を改善することで間接的に効果を示しているのかは明らかになっておらず、今後の検討課題である

## E. 結論

社会認知を反映する ToM 課題を遂行時、健常群においては左内側前頭前野を中心にヘモグロビン濃度の増加が認められ、統合失調症群では BA 8, 9 野付近のヘモグロビン濃度の増大が有意に減少していることが示唆された。自己の心理状況を把握するとされる左下内側前頭前野のヘモグロビン濃度は両群共に増大していることから、統合失調症群では、自己の心理状況を基に他者の心理状況を推測するといった内部情報つまり過去の記憶の利用・操作に障害のある可能性が示唆された。また、第 2 世代の抗精神病薬を服用することで、ヘモグロビン濃度の変化の空間的・時間的特徴が健常群に近いものに改善される可能性が示唆された。しかし、統合失調症の社会認知障害および薬物による治療効果を検討するためには、今後、より症例を増やすこと、他の認知機能評価を同時に行うこと、ストーリー創造課題の成績を評価するなど、さらに研究が必要と思われる。

## F. 健康危険情報

特になし

## 文献

- Adolphs R, Tranel D, Damasio A (1998) The human amygdale in social judgment. *Nature* 393: 470-473
- Adolphs R (1999) Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 3:469-479
- Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev*



- Neurosci 4: 165-178
- Brune M (2003) Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr Res* 60: 57-64
- Calarge C, Andreasen NC, O'leary D (2003) Visualizing how one brain understands another: A PET study of theory of mind. *Am J Psychiat* 160: 1954-1964
- 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
- D'Esposito M and Postle BR (2002) 11. The organization of working memory function in lateral prefrontal cortex: Evidence from event-related functional MRI. *Principles of Frontal Lobe Function*, Oxford Press p.168-187
- Evelyn C, Ferstl D, von Cramon Y (2002) What does the frontomedian cortex contribute to language processing: coherence or theory of mind? *NeuroImage* 17: 1599-1612
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory I. Encoding. *Brain* 121: 1239-1248
- Frith CD, Frith U (1999) Interacting minds: a biological basis. *Science* 286: 1692-1695
- Green MF, Marshall Jr BD, Mintz J et al. (1997) Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 154: 799-804
- Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY (2003) Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacol* 169: 404-411
- Mazza M, Drisio A, Surian L et al (2001) Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 47: 299-308
- Mori K, Nagao M, Yamawaki S et al (2004) Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 659-665
- Perner J and Lang B (1999) Development of theory of mind and executive control. *Trend Cogn Sci*, 3: 337-344
- Stuss DT, Gallup GG, Alexander MP et al (2001) The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain* 124: 279-286
- Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M (2004) Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 55: 501-511
- Vogel K, Bussfeld P, Newen A et al (2001) Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self perspective. *NeuroImage* 11: 157-166
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神神経誌* (印刷中)
- 中村真樹: LORETA: Low-resolution electromagnetic tomography. *分子精神医学* 4, 244-245, 2004
2. 学会発表
- Miura N, Nakamura M, Fujiyama K, Osakabe K, Saito H, Ueno T, Matsuoka H: Prefrontal dysfunction in schizophrenia

as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS), the 8<sup>th</sup> CINP, 2004, Paris

中村真樹、三浦伸義、伊藤文晃、藤山航、刑部  
和仁、松岡洋夫：統合失調症における  
Theory of Mind (ToM) 障害、第4回精神  
疾患と認知機能研究会、2004、東京

中村真樹、三浦伸義、伊藤文晃、藤山航、刑  
部和仁、松岡洋夫：多チャンネル近赤外線  
スペクトロスコピーによる単語カテゴリ分  
類課題施行時の脳血流量変化の検討、第34  
回日本臨床神経生理学会、2004、東京

伊藤文晃、中村真樹、三浦伸義、藤山航、松  
岡洋夫：NIRS による OCD 患者の前頭葉  
機能の評価、OCD 研究会、2004、仙台

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない

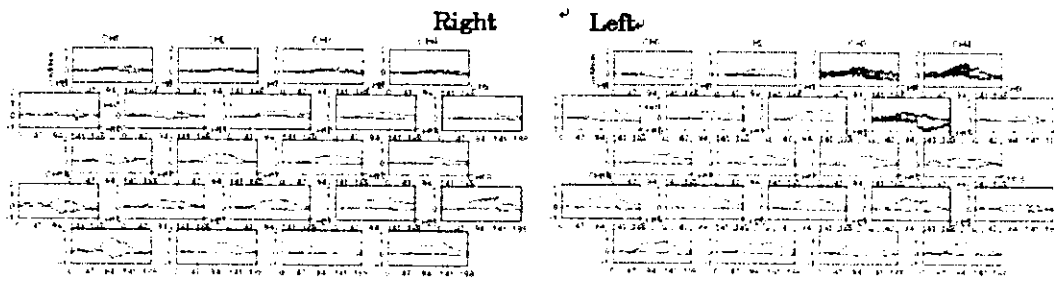


図 1-1：健常群におけるヘモグロビン濃度の変化。

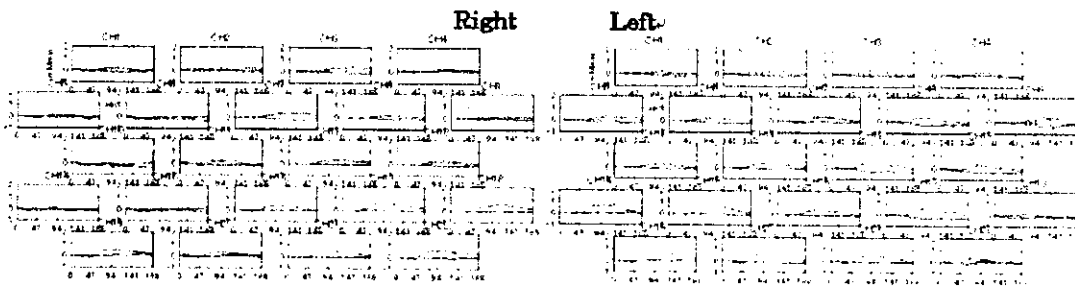


図 1-2：統合失調症群におけるヘモグロビン濃度の変化。

縦線で囲まれた区間が課題遂行中のヘモグロビン濃度の変化を示す  
 健常群、統合失調症群ともに、課題開始直後からヘモグロビン濃度は上昇するが、健常群では課題開始後 30 秒あたりからヘモグロビン濃度は一定(プラトー)になり、課題終了後から減少し始めるが、統合失調症群では課題開始後 30 秒後あたりから減少し始めている。

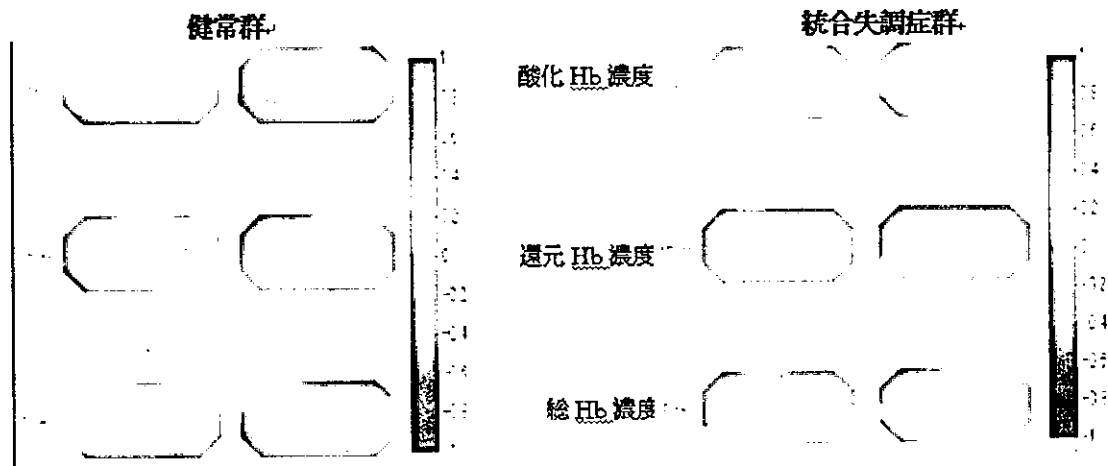


図2：ヘモグロビン濃度のトポグラフィ表示

健常群では左内側前頭前野を中心に前頭葉の広範囲にわたり酸化ヘモグロビン濃度および総ヘモグロビン濃度の増加を認めるが、統合失調症群ではその増加が健常群に比べ少ない。

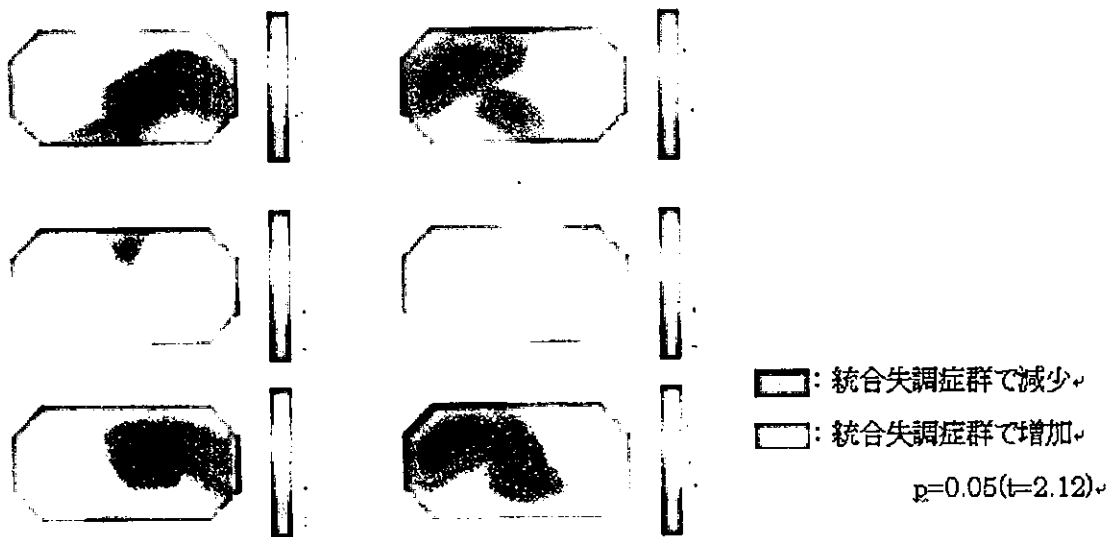


図3：統合失調症と健常群のヘモグロビン変化の統計解析結果（トポグラフィ表示）

健常群に比べ、統合失調症群では左内側前頭前野において有意に酸化および総ヘモグロビン濃度の増加量が低い