

<エンドポイント>

1 Primary endpoint

①P50m のピーク値 (RMS)

全てのチャンネルにおける誘発磁場成分の二乗の総和の平方根、RMS (root mean square、 単位[tesla]) を測定する。潜時 50 ms 付近の最大 RMS を P50m ピーク値とする。

②P50m の電源位置

得られた誘発磁場パターンより、その成分の電源位置を推定する。
(xyz 座標値が得られる、単位 cm)

③抑制度

[第一刺激 (試験刺激) / 第二刺激 (対照刺激)] x 100

2 Secondary endpoint

①統合失調症、双極性障害、正常者の 3 群

診断は構造化面接を行い、DSM-IV に基づき診断をする。

②治療薬の種類及び量

主剤を定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬、気分安定薬に分類する。
各主剤を CPZ (Chlorpromazine) 換算し力価を求める。

③心理検査及び症状評価尺度

以下の全ての項目において評価する。

<病状評価>

躁状態の評価 : YMRS (Young Mania Rating Scale)

鬱状態の評価 : SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale)

陽性陰性症状評価尺度 : PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

陽性症状評価尺度 : SAPS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)

陰性症状評価尺度 : SANS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms)

簡易精神症状評価尺度 BPRS : (Brief Psychiatric Rating Scale)

<神経心理学的検査>

全般的知能：WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised)

遂行機能：WCST (Wisconsin Card Sorting Test)

記憶機能：RBMT (The Rivermead Behavioral Memory Test)

注意機能：TMT (Trail Making Test)

気質・性格尺度：TCI (Temperament and Character Inventory)

うつ評価尺度：BDI (Beck Depression Inventory)

不安尺度：STAI (State Trait Anxiety Inventory)

強迫性の評価：MOCI (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory)

<統計学的事項>

以下に具体的な解析方法を述べる。統計解析ソフトはSPSSを用いる。

1) 本実験では、P50mの最大RMSを測定する。第一刺激(対照刺激)と第二刺激(試験刺激)に対するRMSを正常者、統合失調、双極性障害で比較する。[試験刺激/対照刺激]x100を抑制度とし、感覚フィルタリングの指標とする。抑制度と、群間要因(正常者、統合失調、双極性障害)、群内要因(左右)の3要因分散分析を行う。

これにより統合失調症者において、声刺激に対する感覚フィルタリングの障害があるか否かを検索できる。更にその障害の程度と幻聴をはじめとした各病状評価における臨床症状の重症度および、各神経心理学的検査との関連をスピアマンの順位相関係数を用いて調べる。

2) 本実験では、P50mの電源位置を正常者、統合失調、双極性障害で比較する。群間要因(正常者、統合失調者、双極性障害)、群内要因(左右)、X座標、Y座標、Z座標を従属変数としてMANOVAで分析を行う。これにより統合失調症および双極性障害における、左右半球間での言語音刺激に対する脳反応位置が正常者もしくは疾患群で異なるか否かを検索できる。

(倫理面への配慮)

1 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。

2 インフォームドコンセント

本研究の開始にあたっては、対象となる患者に対し、研究の内容等下記に示す説明事項について十分説明した上で、本研究への参加について、自由意思による同意を文書で得る。

- <説明事項> (1) 研究の目的および方法
(2) 研究の利点
(3) 研究の参加に同意した場合でも何時でもこれを撤回できる旨
(4) 人権の保護に関する配慮
(5) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行なわれる旨
(6) 研究担当医師の氏名および連絡先

3 プライバシーの保護と患者の識別

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報が本試験のデータベースに登録されることはない。

4 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

5 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認 IRB

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が施設の倫理審査委員会もしくは IRB で承認されている。

C. 研究結果

現時点での経過報告 (2007年2月19日現在)

<被験者数>

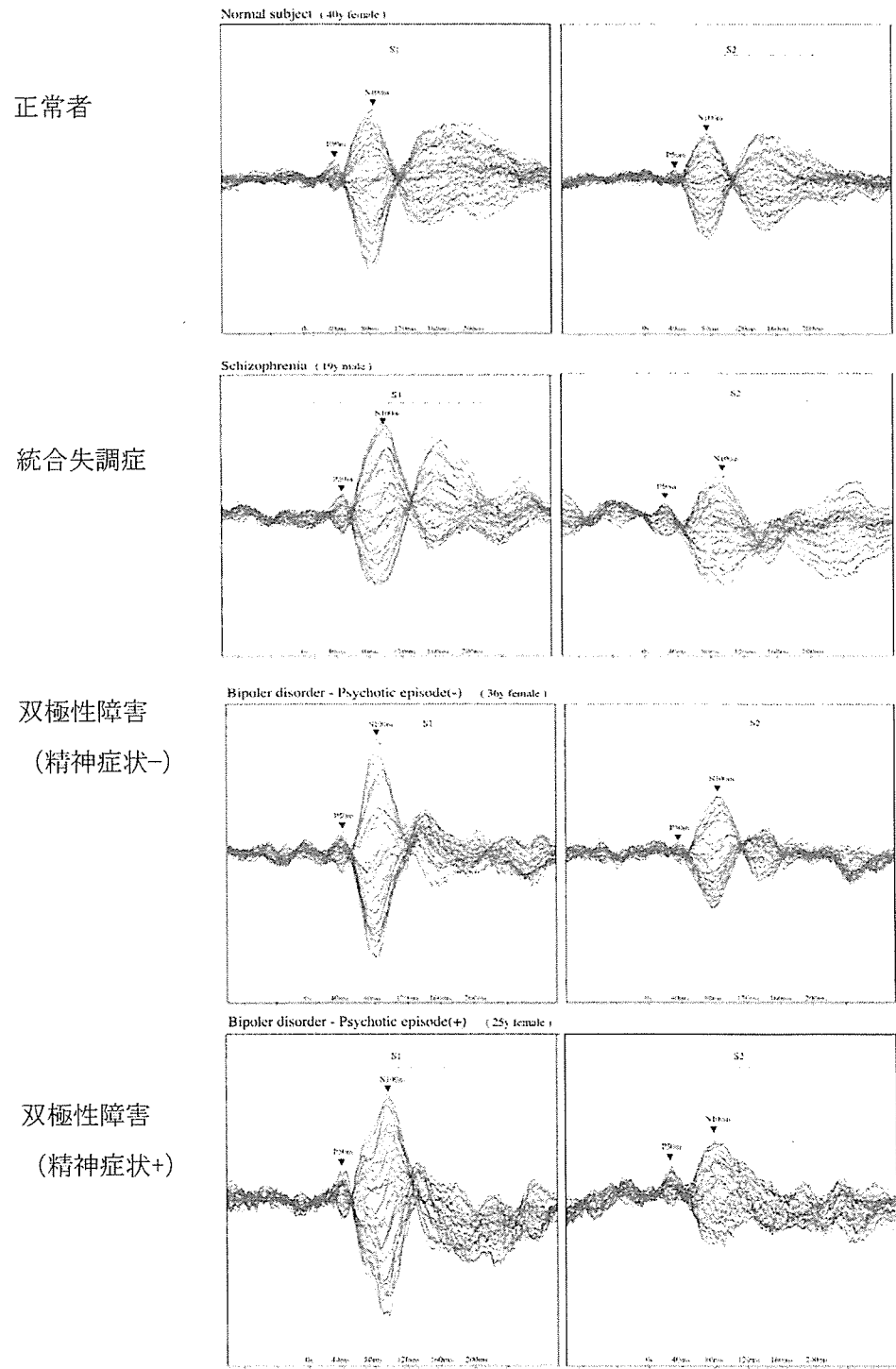
正常者	: 31人
統合失調症	: 26人
双極性障害	: 10人 【精神症状 (+) : 5人、精神症状 (-) : 5人】

現時点で十分な数の被験者が集まり全て統計解析を終えているのは正常者群のみであり統合失調症および双極性障害は現在も検査を進めている。正常者において2連発言語音に対する聴覚誘発

磁場を測定し解析したところ、左右両半球の聴覚野において S1 に対して S2 の P50m の振幅が小さく有意に抑制されていることがわかっている。

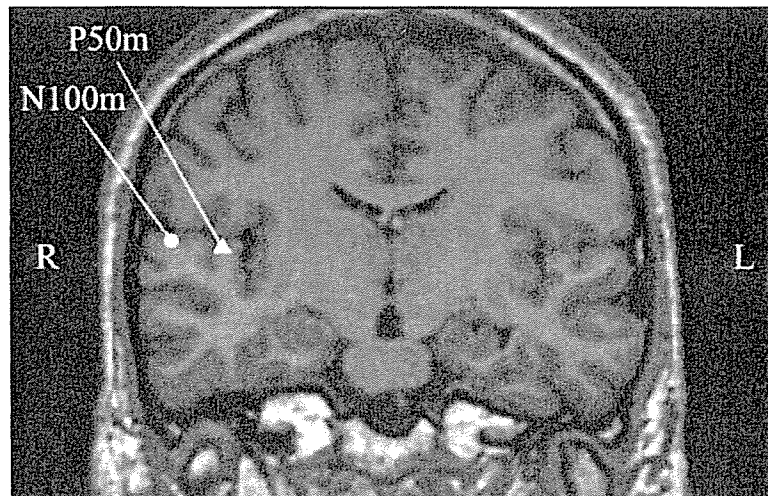
以下にそれぞれの対象者における聴覚誘発磁場の一例を提示する。

図は上から正常者、統合失調症、双極性障害（精神症状-）、双極性障害（精神症状+）の順である。



上記の各図において、連続言語音を提示して記録した聴覚誘発磁場 P50mは、正常者と双極性障害（精神症状-）で S2 が S1 に対して大きく抑制されているのに比べ、統合失調症および双極性障害（精神症状+）では S2 と S1 の差が少なくその抑制度が小さいことがわかる。

以下は P50m とより後期の成分である N100m のそれぞれの電源を推定し MRI に重ねた図である。



D. 考察

現時点では双極性障害および統合失調症の被験者数が十分ではなく（双極性障害：10人、統合失調症：26人）、統計的な解析を行っていないため明確な言及はできないが、現時点での傾向としては提示した各症例と同様の傾向が見受けられる。つまり、脳磁図検査と音刺激に連続言語音を用いた当実験においては、脳波における先行研究と同様に、正常者に比べ統合失調症と精神症状を有する双極性障害では P50m の抑制度が低く、精神症状のない双極性障害では正常者と同様に P50m が有意に抑制されるという傾向が伺える。言い換えると、双極性障害で精神症状を有する疾患群は、統合失調症と類似した言語音に対する感覚フィルタリング機能の障害を呈しており、両者は生物学的に類似した基盤を共有している可能性が高いと考えられる。今後はさらに被験者数を増やした上で、より詳細な病状評価や神経心理学的検査との相関を求め、分子遺伝学的解析結果との相関を解析し、各疾患群における生物学的な病態の解明を推し進め、診断や治療予測への応用を目指す。

E. 結論

我々は、感覚フィルタリング機構の指標である P50 抑制度の検索において、脳磁図を用いて連続言語音を提示することで、双極性障害および統合失調症を対象に言語音に対する聴覚誘発磁場 P50m の測定を行い、感覚フィルタリング機構の評価を進めている。脳波に比べより優れた空間分解能を有し脳磁図を用いることで、音刺激に対する左右半球の反応の違いや電源の推定が可能である。さらに連続音刺激に声刺激を使用することで、感覚情報として重要である言語音に対する感覚フィルタリング機構障害の解明が可能である。被験者数が不十分かつ統計解析を行っていない予備的なデータではあるが、この連続言語音を用いた P50m の検索により、類似した病像を呈すことがある双極性障害と統合失調症の感覚フィルタリング機構障害に対するより詳細な評価が可能であり、生物学的基盤に基づいたさらなる病態解明が進むことが予想される。最終的には、他の縦断的な症状評価、神経心理学的検査、分子遺伝学的解析とのさらなる包括的な解析を行うことで、エンドフェノタイプとしての重要な生物学的マーカーを同定し、病態解明、包括的な診断への応用が期待できる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano S, Onitsuka T, Kuroki T, Yokota K, Higuchi T, Watanabe K, Nakamura J, Kanba S: Attitude of patients with mood disorder toward clinical trials in Japan. [Letter to the editor] J Clin Psychopharmacol. 27: 93-94, 2007.

平野羊嗣, 鬼塚俊明, 神庭重信: 音に対する感覚フィルタリング機構. 臨床脳波, 49: 56-64, 2007

鬼塚俊明, 神庭重信: 双極性障害の脳画像. 臨床精神医学, 35: 1433-1438, 2006

平野昭吾, 鬼塚俊明, 神庭重信: 統合失調症の MEG 研究. 精神科, 9: 200-204, 2006

大林長二、鬼塚俊明: リチウムの病相予防作用. 脳 2 1. 印刷中

2. 学会発表

平野羊嗣, 鬼塚利明, 平野昭吾, 前川敏彦, 神庭重信: 連続言語音を用いた誘発磁場の検討: 聴覚刺激の感覚フィルタリング機構. 第35回日本臨床神経生理学会学術大会.

2005. 11. 30-12. 2, 福岡

鬼塚俊明: Bipolar Disorder と統合失調症の共通性を探る - 脳画像学の側面から - (シンポジウム). 第 5 回 Bipolar Disorder 研究会. 2006. 11. 18, 東京.

鬼塚俊明: 精神疾患と脳波 (ミニレクチャー): 第 393 回福岡臨床と脳波懇話会 2006. 12. 20, 福岡.

3. 書籍

鬼塚俊明: 米国精神医学会治療ガイドライン、双極性障害 (第 2 版) (訳、分担). 米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディウム (佐藤光源、樋口輝彦、井上新平監訳)、医学書院、東京、2006.

鬼塚俊明: 脳構造と精神現象. TEXT 精神医学. 印刷中.

鬼塚俊明: 脳機能と精神現象. TEXT 精神医学. 印刷中.

鬼塚俊明: MEG. キーワード精神第 4 版. 印刷中.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

事象関連電位を用いた双極性障害の視覚情報処理に関する研究

（分担） 研究者 飛松 省三 九州大学教授

（研究協力） 前川俊彦 九州大学病院

研究要旨

目的 双極性障害では、付随症状として感覚情報処理障害が指摘されている。双極性障害は診断面接以外の有力な診断ツールがないので、精神症状だけではなく感覚情報処理障害を客観的に評価することで診断精度を向上させられる可能性がある。本研究では、事象関連電位の一つの成分である視覚性ミスマッチ陰性電位（v-MMN）を指標として双極性障害の視覚情報自動処理過程の障害の有無を明らかにし、疾患の補助診断あるいは病態評価検査への応用を目的とする。

方法 対象は双極性障害患者群、健常成人各 30 人の予定である。実験前にインフォームドコンセントを行い文書にて同意を得た。被験者は防音された暗室の中のリクライニングチェアに座り、イヤホンからの物語に注意集中しながら前方の 20 インチモニター画面中心を固視するように指示された。モニター画面には 2 種類の白黒風車模様刺激 {標準刺激 (S)、逸脱刺激 (D)} と白色円形刺激 {標的刺激 (T)} がランダムに呈示され、T でボタンを押すように指示された。ボタン押しの正答率、反応時間、物語の内容に関する質問紙により被験者の注意の方向を確認した。128 チャンネル高密度脳波計を用いて頭皮上より脳波を記録し、刺激毎に加算平均を行い、D に対する反応から S に対する反応を引算することで v-MMN を抽出した。

結果 現時点で双極性障害群 4 人、健常者群 15 人の v-MMN を記録した。解析は各群 3 人ずつ終了した。質問紙の正答率は双極性障害群 100%、健常者群 87.5%であった。ボタン押しの正答率と反応時間は双極性障害群の方がやや低いパフォーマンスを示した。脳波解析の結果は両群とも刺激呈示後約 80~140 ms の間で D に対する反応は S に対する反応よりも陰性にシフトしていた。この陰性シフトは後頭部に限局していた。健常者群ではその後約 150~320 ms の D に対する反応は S に対する反応よりも陽性にシフトしていた。双極性障害群ではそのような陽性シフトは認められず、この陽性シフトも後頭部に限局していた。

考察 両群とも物語の筋を追っていくことが可能であったが、ボタン押しでは、双極性障害群の方が健常者群よりもややパフォーマンスが低下していた。これは、疾患自体のために注意資源が減少しているか、あるいは内服薬の影響が考えられた。健常者群は刺激呈示後約 150~320 ms に陽性シフトを認めたが、双極性障害群には認められなかった。これま

でに同様の成分の報告はなく、極性は異なるが健常若年成人での v-MMN と同様の潜時間帯に健常者群に認められた成分が双極性障害群に認められなかったことは興味深い。

結論 高密度脳波計を用いて双極性障害患者の視覚ミスマッチ陰性電位を記録した。双極性障害患者はその後の陽性成分が出現せず、視覚情報自動処理の障害の可能性が示唆された。さらに被験者を増やして解析をする必要がある。

A. 研究目的

ヒトは知覚することができる全ての情報を受容し処理できるわけではなく、情報（刺激）の物理的特性に応じて選択的処理を行っている。例えば聴覚では、ヒトの可聴域は個人差や年齢差もあるが大体 20～20000 Hz であり、視覚では可視光域は短波長側が 360～400 nm、長波長側が 760～830 nm である。この機構は、必要な情報だけを選択的に入力、処理することで大脳の処理効率を上げるという観点から合理的である。さらに、このような感覚情報フィルタリング機構は、末梢感覚器レベルだけではなく、さらに上位の大脳皮質レベル、高次脳機能レベルでも備わっていると考えられている。つまり選択的に入力された感覚情報は受容された神経細胞の発火によって電気信号に変換され、符号化、統合化、表象化という下位中枢から上位中枢へとボトムアップに処理されていく過程でより重要な情報が先行して処理され、重要度の低い情報は遅れて並行処理される、あるいは処理が終了する。この重要度の判定には、情報の強度や奇異度といった刺激自体の物理特性と共に、記憶や注意といった上位からのトップダウンの調整を受ける（図 1）。しかしながら、全ての情報に注意を向けて、逐一意識下で重要度判定をしていては情報の入力速度に情報処理が追いつかず合理的ではなく、危機回避場面での無意識的な反射を例に考えてもなんらかの

無意識下の情報処理がなされていることは直観的に明らかである。つまり、大脳に入力された感覚情報は前注意（自動）的に選別され（自動処理過程）、重要な情報のみに注意が向けられ処理されている（注意処理過程）と考えられる。事象関連電位（event-related potential: ERP）では前者はミスマッチ陰性電位（mismatch negativity: MMN）、後者は P300 に反映される。これまで視覚性 MMN（visual mismatch negativity: v-MMN）の存在には異論があったが、我々は v-MMN の機能特性をはじめて明らかにした（図 2）。

双極性障害や統合失調症のような内因性精神疾患では以前より、注意障害、認知障害と共に付随症状として感覚情報処理障害が指摘されている。例えば、急性期において、幻聴、幻視、異常体感知覚などの幻覚は入力される感覚情報の処理障害が末梢感覚器から高次脳機能までのいずれかのレベルで起こっているものと考えられる。また、精神症状がある程度改善した慢性期においても、聴覚過敏や光線過敏、過敏知覚などが見られる場合は、感覚情報処理障害は遷延していると考えられる。内因性精神疾患の原因、機序は不明で診断面接以外の有力な診断ツールがないので、精神症状だけではなく付随症状の感覚情報処理障害を客観的に評価することで診断精度を向上させられる可能性がある。ERP 研究では

P300 を計測して内因性精神疾患の注意処理過程の異常が報告されているが、v-MMN を用いた視覚情報自動処理過程の障害の有無は明らかでない。本研究では、v-MMN

を指標として双極性障害の視覚情報自動処理過程の障害の有無を明らかにし、疾患の補助診断あるいは病態評価検査への応用を目的とする。

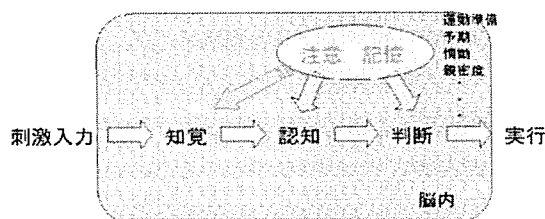
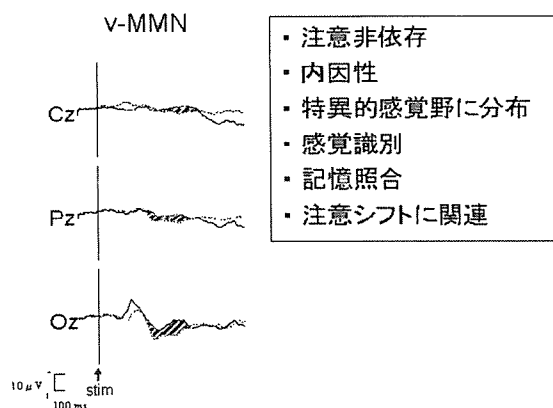


図 1 感覚情報の脳内処理過程模式図。すでに入力部の感覚器でも刺激情報はフィルタリング処理を受けているが、脳内でも記憶や受動的注意 (involuntary attention) あるいは前注意的処理 (pre-attentive processing) と呼ばれる自動的な働きによって自分に重要な情報に対して能動的注意 (voluntary attention) を向けることが可能になる。例えば、多様な音が混じり合っていて聴こえてくる騒々しいパーティー会場の中で自分の名前を呼ぶ者がいると、その声は周囲の声や雑音よりやや小さくても、明瞭に聞き取ることが出来る。これは心理学ではカクテルパーティー効果と呼ばれ、記憶や価値観といった上位機構が聴覚情報処理を調整している事実 (top down modulation) の 1 例と考えられている。さらに、皇帝ペンギンの子供は仲間の群れの雑音の中で親の鳴き声や羽音に反応し、親からはぐれることがないことから、皇帝ペンギンにもカクテルパーティー効果があると言われている。この異種動物間共通の事実からはヒトに限らず生物の生存にはこの機能が必須であることが示唆される。



(Maekawa et al. 2005)

図 2 視覚性ミスマッチ陰性電位 (v-MMN) の特性。聴覚ではよく検討されている MMN だが、これまで視覚についてはその存在すら議論があった。我々は先行研究において今回の研究でも用いている風車模様刺激によって後頭部 (Oz) を最大として刺激呈示後約 150~300ms に v-MMN (斜線部) が誘発できることを確認し、v-MMN の機能特性を検討した。その結果、v-MMN は非注意依存性、内因性、視覚関連領域に分布、感覚識別、記憶照合、注意シフト関連などの特性を持つことを証明した。

B. 研究方法

B-1. 対象

対象は当科治療中で SCID を用いて双極性障害と診断された 20~60 歳の患者群 30 人と精神疾患や神経疾患の既往のない

20～60歳の健常者群30人の予定である。実験参加前には、インフォームドコンセントを行い文書にて同意を得た。

(倫理面への配慮) 本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、臨床研究に関する倫理指針に則り研究を計画し遂行している。3省庁合同指針に基づいた研究計画書を九州大学臨床研究等倫理委員会に提出し、承認を得ている。被験者にはインフォームドコンセントを行い、文書にて同意を得ている。個人情報とは特定できないように匿名化され、個人情報管理責任者が管理している。

B-2. 視覚実験条件

被験者は防音された暗室の中のリクライニングチェアに座り、イヤホンからの物語に注意集中しながら前方の20インチモニター画面中心を固視するように指示された。正面のモニター画面中心には視角5.8度の2種類の白黒風車模様刺激{標準刺激(S)、逸脱刺激(D)}と同じ大きさの白色円形刺激{標的刺激(T)}が刺激呈示時間200ms、刺激間隔800ms、8:1:1の割合でランダムに呈示され、Tでボタンを押すように指示された。行動指標として、Tに対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙(4者択一、10問)により被験者の注意が物語の内容とTの同定に向いていたことを確認した。実験中は高密度脳波計を用いて頭皮上128箇所から持続して脳波を記録した(図3)。

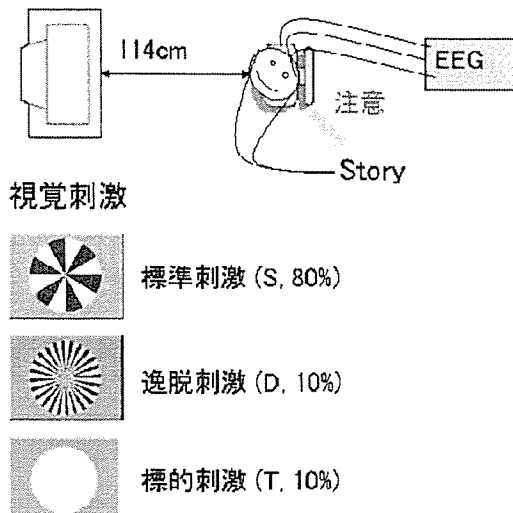


図3 実験条件。被験者は防音された暗室で20インチモニター画面の114cm正面に置かれたリクライニングチェアに座り、両耳イヤホンから聞こえる物語の内容に注意を向けようとする。同時に、モニター画面中心から視角5.8度の2種類の白黒風車模様{標準刺激(S)、逸脱刺激(D)}と同じ大きさの白色円形刺激{標的刺激(T)}がそれぞれ、刺激呈示時間200ms、刺激間隔800ms、8:1:1の割合でランダムに呈示され、Tが呈示された時にボタンを押すように指示された。行動指標として、Tに対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙(4者択一、10問)により被験者の注意が物語の内容とTの同定に向いていたことを確認した。実験中は高密度脳波計を用いて頭皮上128箇所から持続して脳波を記録した。

B-3. 記録と解析

高密度脳波計を用いて頭皮上128箇所からサンプリング周波数500Hz、バンドパス0.05～200Hzで脳波を測定した(図4)。得られたデータはオフラインでデジタルフィルタを用いて1～30Hzにフィルタリングした後、刺激ごとに加算平均を行い、Dに対するERPからSに対するERPを引算してv-MMNを抽出し、その大きさ、潜時、分布を双極性障害群・健常者群間で比較検討した(図5)。

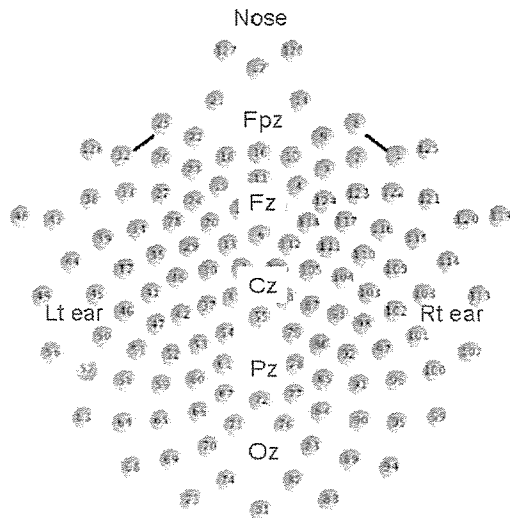


図 4 高密度脳波計の頭皮上のセンサー位置。頭皮上 128 箇所からサンプリング周波数 500 Hz、バンドパス 0.05~200 Hz で脳波を測定した。得られたデータはオフラインでデジタルフィルタを用いて 1~30 Hz にフィルタリングした。

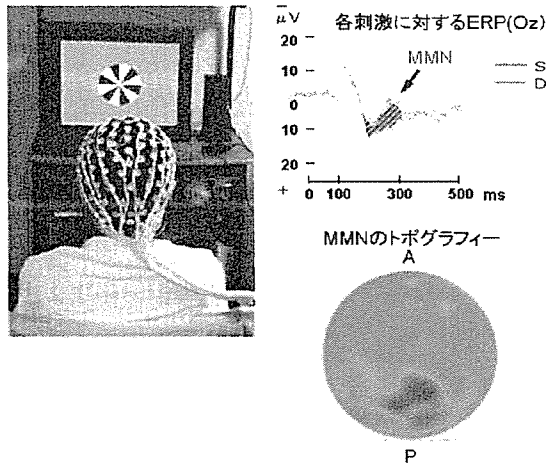


図 5 高密度脳波計を用いた実験風景と健常者の脳波解析波形。被験者は 128 個の電極の付いたセンサーネットを装着した状態でモニター画面の正面に腰掛けた。実験中は持続して脳波記録を行った (図左)。記録された脳波は刺激の種類ごとに別々に加算平均され、D に対する反応 (水色線) から S に対する反応 (橙色線) を引算することで v-MMN を抽出した (図右上斜線部)。若年健常者では反応は後頭視覚領域に局限していた (図右下青色部)。

C. 研究結果

現時点で、記録は双極性障害群 4 人 (女性 3 人、男性 1 人、 30.8 ± 5.3 歳、全員右利き)、健常者群 15 人 (女性 14 人、男性 1 人、 38.1 ± 6.4 歳、全員右利き) 終了した。解析は各群 3 人ずつ終了した。

C-1. 行動指標

物語の内容に対する質問紙の正答率は、双極性障害群 $100 \pm 0.0\%$ 、健常者群 $87.8 \pm 21.4\%$ 、T に対するボタン押しの正答率は、双極性障害群 $90.2 \pm 3.2\%$ 、健常者群 $95.1 \pm 2.5\%$ 、反応時間は双極性障害群 462.0 ± 78.9 ms、健常者群 $386.5 \pm 31.3\%$ であった。参考データとして同様の条件で行った統合失調症群 10 人の結果も示した (表 1)。

	物語内容の正答率(%)	T に対するボタン押し	
		正答率(%)	反応時間(ms)
健常者群 (n=3)	87.8±21.4	95.1±2.5	386.5±31.3
双極性障害群 (n=3)	100±0.0	90.2±3.2	462.0±78.9
統合失調症群 (n=10)	63.6±31.7	95.4±8.8	423.2±72.9

表1 健常者群と双極性障害群の行動指標結果。物語内容についての質問紙の正答率は双極性群100%、健常者群87.5%であり、実験中物語を聞いていたと考えられたが、Tに対するボタン押しの正答率と反応時間はやや患者群の方が低いパフォーマンスを示した。統合失調症群では質問紙の正答率やボタン押しのパフォーマンスが健常者群よりも低い傾向にあり、注意配分がうまくできないあるいは、注意資源が足りないことが推測された。

C-2. 脳波解析結果

脳波解析の結果は図6に示した。S、Dに対する反応の加算平均波形は共にOzを最大とするP1-N1-P2反応を認め、刺激情報が脳皮質まで到達していたことが示唆された。両群ともDに対する反応は刺激呈示後約80~140msの間でSに対する反応よりも陰性にシフトしていた(斜線部)。この陰性シフトの分布は両群ともに後頭部に局限していた。その後、約150~320msの健常者群ではDに対する反応はSに対する反応よりも陽性にシフトしていた(黄色ドット部)が、双極性障害群ではそのような陽性シフトは認められなかった。この陽性シフトもまた後頭部に局限していた。

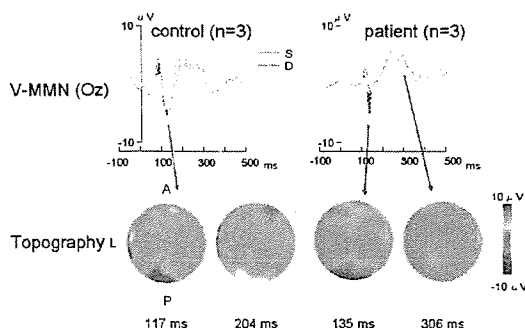


図6 双極性障害群と健常者群のv-MMNの結果。上段はOzにおける各刺激に対するERP波形(Sに対する反応は赤線、Dに対する反応は

水色線)。上段左は健常者群、上段右は双極性障害群の波形。下段は各シフトピークの頭皮上トポグラフィーマップ。両群ともDに対する反応は刺激呈示後約80~140msの間でSに対する反応よりも陰性にシフトしていた(上段左右の図の斜線部)。この陰性シフトの分布は両群ともに後頭部に局限していた(下段左から1番目と3番目の図の青色部)。健常者群ではその後約150~320msのDに対する反応はSに対する反応よりも陽性にシフトしていた(上段左図の黄色ドット部)が、双極性障害群ではそのような陽性シフトは認められなかった。この陽性シフトもまた後頭部に局限していた(下段左から2番目の図の黄色部)。

D. 考察

今回の報告では、脳波記録は双極性障害群4人健常者群15人に対して行った。解析は各群3人ずつ終了した。現時点での解析では、行動指標では双極性障害群は健常者群よりもTに対するボタン押しのパフォーマンスが劣っていた。脳波解析では、両群共にv-MMNが誘発されたが、その後の陽性ピークが健常者群のみに認められた。以下に別の研究でわれわれが行った健常若年成人群7人(女性5人、男性2人、19~29歳、全員右利き)、慢性期統合失調症群10人(女性7人、男性3人、32.9±6.9歳、全員右利き)の結果と比較しながら考察する。

D-1. 行動指標

物語の内容についての質問紙の正答率は双極性障害群では3人全員が100%、健常者群では2人が100%であったが、1人が63%であったため、平均では87.8%と双極性障害群よりも低い値となった(表1)。しかし、全体としては両群とも実験中は物語の筋を追っていくことが可能であったと考えられた。また、Tに対するボタン押しの正答率と反応時間では、双極性障害群の方が健常者群よりもややパフォーマンスが低下している可能性が示唆された。これは、双極性障害群の疾患自体のために注意資源が減少しているか、あるいは内服薬の影響の可能性が考えられた。

一方、慢性期統合失調症群では、物語の内容についての質問紙の正答率は $63.6 \pm 31.7\%$ 、Tに対するボタン押しの正答率と反応時間はそれぞれ、 $95.4 \pm 8.8\%$ 、 $423.2 \pm 72.9\text{ms}$ であったので(表1)、統合失調症群ではTに対するボタン押しのパフォーマンスは双極性障害群と同様に健常者群よりも低下していたが、物語の内容の筋を追うことでは双極性障害群よりもパフォーマンスはさらに低下していた。これは、統合失調症群は注意配分がうまく出来ないかあるいはもともと注意資源自体が双極性障害群よりも少ない可能性が示唆された。また、抗精神病薬などの薬物の影響についても検討課題であると考えられた。

D-2. v-MMN

健常若年成人を対象にした研究では刺激呈示後約150~300msにv-MMNを認め

た(図7)。今回の結果では、健常者群、双極性障害群共に刺激呈示後約80~140msに陰性シフトを認めており(図6上段斜線部)、健常若年成人の結果と比較するとやや早い。一方、その後の150~320msには健常者群には認められた陽性シフト(図6上段左図の黄色ドット部)は双極性障害群には認められなかった。これまでに同様の成分の報告はなく、極性は異なるが健常若年成人でv-MMNと同様の潜時帯に健常者群に認められた成分が双極性障害群に認められなかったことは興味深い。

ところで、統合失調症群では刺激呈示後約150~400msにv-MMNが誘発された群(図8)と誘発されなかった群(図9)に分けられた。V-MMNが誘発された群では、健常若年成人と比較してv-MMNの大きさ、潜時に違いはなかった。V-MMNが誘発された群と誘発されなかった群では行動指標のパフォーマンスの違いはなく、プロフィールの違いも現時点では不明である。誘発されなかった理由としては、v-MMNに反映される、短期記憶表象自体作られなかった可能性、短期記憶表象は作られたが記憶保持が出来なかった可能性、v-MMNは誘発されたが時間同期性が悪いために加算平均波形では消失してしまった可能性などが考えられたが、さらに検討を進める必要があると思われた。



図7 健康若年成人のv-MMN。国際10-20法に従って頭皮上に18個の電極を置いて脳波を記録した。Ozを最大として後頭部、後側頭部では刺激提示後約150~300msの間のDに対する反応(青線)がSに対する反応(赤線)よりも図の上方(陰性)にシフトしている(矢印部)。これはv-MMNの重畳による。ちなみに、Tに対する反応(黒線)では400ms付近にPzを最大として広範に大きな陽性電位を認めるが、これはP300(注意関連電位)であり、SやDの波形には認められない。略語:v-EOG; 垂直眼電図、H-EOG; 水平眼電図、LM; 左乳様突起、RM; 右乳様突起。

を認めるが、これはP300(注意関連電位)であり、SやDの波形には認められない。

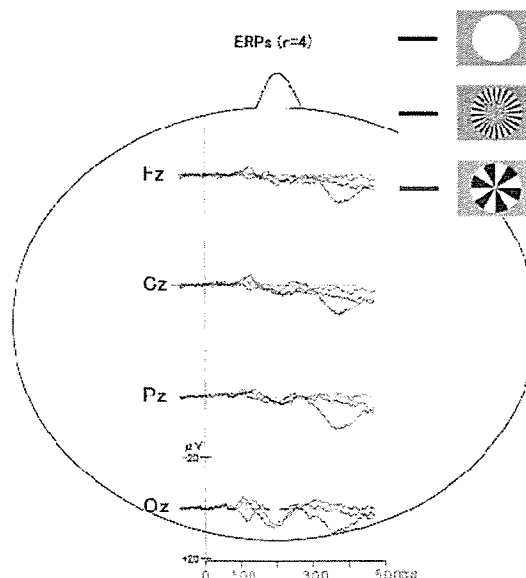


図9 v-MMNが誘発されなかった統合失調症群のERP。健康若年成人で認められた刺激呈示後150~300msのSに対する反応(赤線)よりもDに対する反応(青線)の陰性シフトは認められない。Tに対する反応(黒線)ではP300を400ms付近に認める。誘発群と非誘発群間のプロフィールの違いは現時点では不明である。

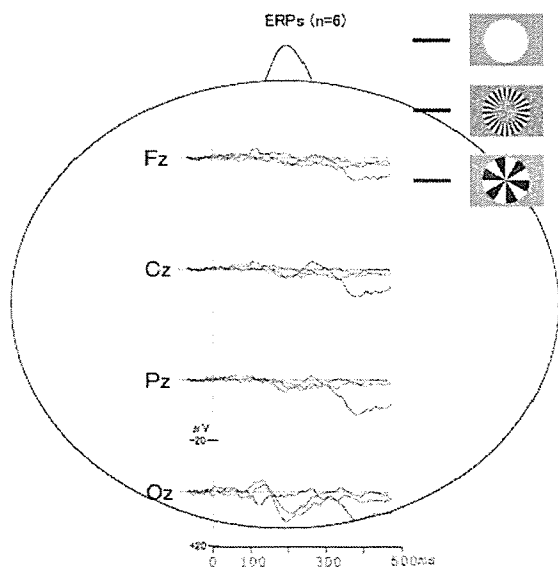


図8 v-MMNが誘発された統合失調症群のERP。Ozを最大として刺激呈示後約150~400msの間でDに対する反応(青線)がSに対する反応(赤線)よりも図の上方(陰性)にシフトしている。これはv-MMNの重畳による。ちなみに、Tに対する反応(黒線)では400ms付近にPzを最大として広範に大きな陽性電位

E. 結論

高密度脳波計を用いて双極性障害患者の視覚ミスマッチ陰性電位を記録した。双極性障害患者はその後の陽性成分が出現せず、視覚情報自動処理の障害の可能性が示唆された。さらに被験者を増やして解析をする必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 P 32 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 引用文献

飛松省三(原著)	Taniwaki T, Okayama A, Yoshitara T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S (2006): Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: Different activation patterns between self-initiated and externally-triggered movements. <i>Neuroimage</i> , 31(2): 745-753.
飛松省三(原著)	Tashiro K, Ogata K, Goto Y, Taniwaki T, Okayama A, Kira J, Tobimatsu S (2006): EEG findings in early-stage corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy: A retrospective study and literature review. <i>Clin Neurophysiol</i> , 117(10): 2236-2242.
飛松省三(総説)	Tobimatsu S, Celesta GG (2006): Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. <i>Clin Neurophysiol</i> , 117(7): 1414-1433.
飛松省三(総説)	Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Tsurusawa R, Taniwaki T (2006). An integrated approach to face and motion perception in humans. <i>Clin Neurophysiol</i> , S59: 41-46.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 脳波の導出法. <i>臨床神経生理学</i> , 34(1): 44-53.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 臨床神経生理学的検査の未来: 認定制度の発足に向けて. <i>神経内科特別増刊号 臨床神経生理学的検査とニューラル1. 全体的アプローチ</i> 第65巻: 10-14.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 脳波検査報告書の書き方. <i>神経内科特別増刊号 臨床神経生理学的検査とニューラル2. 脳波検査</i> , 第65巻: 106-114.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 誘発電位検査報告書の書き方. <i>神経内科特別増刊号 臨床神経生理学的検査とニューラル7. 誘発電位検査</i> , 第65巻: 342-350.
飛松省三(総説)	山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三(2006): 運動視および顔認知関連誘発電位. <i>臨床脳波</i> , 48(7): 413-418.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 臨床神経生理学への誘い1. 症例を究める. <i>臨床脳波</i> , 48(8): 493-505.
飛松省三(総説)	飛松省三(2006): 臨床神経生理学への誘い2. 視覚モダリティを究める. <i>臨床脳波</i> , 48(9): 572-583.
飛松省三(総説)	谷脇孝恭, 飛松省三(2006): 臨床神経生理学への誘い3. システムを究める. <i>臨床脳波</i> , 48(10): 638-645.
飛松省三(総説)	山崎貴男, 吉川宏起, 飛松省三, 杉下守弘(2006): 音楽表出の機能的脳画像. <i>認知神経科学</i> , 8(3): 180-183.

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・分担） ヒトドーパミン受容体 D4 遺伝子 (DRD4) の遺伝学的構造および日本人統合失調症患者における遺伝学的相関性の欠如について

（主任又は分担）研究者 川寄弘詔
九州大学病院 講師

（研究協力者）織部直弥、光安博志
九州大学大学院医学研究院精神病態医学

研究要旨

DRD4 遺伝子の遺伝学的構造、および疾患対照としての統合失調症における潜在的な遺伝学的影響を明らかにするために、我々は、DRD4 遺伝子上の 4 つの新規 SNP を含めた 27 多型について 216 名の日本人統合失調症患者および 243 名の健常対照者の遺伝子型を決定した。結論として、我々は、日本人集団において DRD4 遺伝子の多型の構造を詳細に報告した。LD 解析により 2 つの小さなブロックが明らかになった。もっとも注目すべき点は本遺伝子全領域にわたり LD が低かったことである。LD 解析により選択された 16 個のタグ・マーカーを用いたハプロタイプ解析では、統合失調症の発症危険性と相関しないことが明らかになった。ドーパミン情報伝達系における DRD4 の生物学的な役割や、48bp リピート多型と関連した機能的効果についての報告にも関わらず、本遺伝子が統合失調症の発症危険性に有意に寄与するということを否定する文献が増加しているが、本報告はこれらの文献の内容と同一のものである。

A. 研究目的

統合失調症の発症危険性に対するヒトドーパミン受容体 D4（以下 DRD4 とする）遺伝子上の遺伝的多型の関与を検討するために、我々は、日本の九州地方における 216 名の統合失調症患者および 243 名の健常対照者について、27 多型の遺伝解析を実施した。本研究では、22 個の一塩基多

型（以下 SNP とする）および 5 個の挿入・欠失多型を調べた。その中には、新規の SNP 4 個および新規の一塩基反復多型 1 個が含まれた。連鎖不平衡（以下 LD とする）解析とハプロタイプ解析によって、DRD4 遺伝子領域では LD が低いことがわかった。単変量解析では、-521C 対立遺伝子（以下アレルとする）をもつ女性は統合失調症

の危険性が高いことが示された。しかし、多重仮説検定の補正後では、この有意差は認められなかった。他の多型やハプロタイプでは、統合失調症患者群と健常対照者群間に統計学的有意差は認められなかった。同様に、多変量解析においても統計学的に有意な相関は認められなかった。

1. はじめに

統合失調症は、世界中において人口のおおよそ1%が罹患する最も頻度の高い主要な精神障害のひとつである。家族研究、双子研究、および養子研究から、統合失調症の病因においては種々の遺伝的要因が重要な役割を果たしていることが強く示唆されるが(Gottesman, 1991; Kendler & Diehl, 1993)、統合失調症の発症へいたる分子生物学的な基盤および病態生理機構はいまだに明らかではない。いくつかの臨床的および薬理的な証拠が、統合失調症の病理においてドーパミンの神経伝達が関与しているという可能性を示唆している(Willner による総説に基づく, 1997)(Willner, 1997)。いわゆる「ドーパミン仮説」は、ドーパミン受容体アンタゴニストが統合失調症の症状を変化させるという事実および統合失調症患者の線条体、前頭前野、大脳辺縁系でドーパミン量が増加しているという事実に基づいている。それゆえ、ドーパミン受容体は統合失調症に関連する異常の探索を目的とした遺伝学的研究対象の一つとされてきた。特に、DRD4 遺伝子はドーパミン受容体 D2 ファミリーの一つであるが、統合失調症の有効な候補遺伝子とされてきた。その根拠は、非定型抗精神病薬であるクロザピンが DRD4 に対して比較的高い結合親和性をもつこと

(Van Tol et al., 1991)、また、統合失調症患者の死後脳において DRD4 受容体蛋白および DRD4 遺伝子のメッセンジャー・リボ核酸の発現が増加していることである(Seeman, Guan, & Van Tol, 1993; Stefanis, Bresnick, Kerwin, Schofield, & McAllister, 1998)。DRD4 遺伝子は統合失調症以外に、注意欠陥・多動性障害(以下 ADHD とする)および人格特性としての新奇性追求傾向との関連性において研究されてきた。

DRD4 遺伝子座は多型性に富んでいる(Cichon et al., 1995; Mitsuyasu et al., 2001; Mitsuyasu, Ozawa, Takeda, & Fukumaki, 1999; Okuyama et al., 2000; Paterson et al., 1996; Seaman, Fisher, Chang, & Kidd, 1999; Van Tol et al., 1992; Wang et al., 2004; Wong, Buckle, & Van Tol, 2000)。

種々の多型と統合失調症の遺伝学的相関に関する報告がいくつかの研究者たちによってなされているが、それらの結果を再現しようとする試みは、一般的には成功していない。わずかに3つの文献のみが有意な相関の結果を報告している(Okuyama, Ishiguro, Toru, & Arinami, 1999; Weiss, Magert, Cieslak, & Forssmann, 1996; Xing et al., 2003)。統合失調症との相関について解析された多型の中で、-521T/C 多型は統合失調症(Jonsson et al., 2001; Jonsson, Sedvall, Nothen, & Cichon, 2003; Mitsuyasu et al., 2001; Okuyama et al., 1999; Xing et al., 2003)だけでなく、ADHD(Bellgrove et al., 2005; Kirley et al., 2004; Lowe et al., 2004; Mill et al., 2003)や人格特性(Bookman, Taylor,

Adams-Campbell, & Kittles, 2002; Ekelund, Suhonen, Jarvelin, Peltonen, & Lichtermann, 2001; Joyce et al., 2003; Lakatos et al., 2002; Lee et al., 2003; Mitsuyasu et al., 2001; Okuyama et al., 2000; Ronai et al., 2001; Strobel et al., 2002; Strobel, Spinath, Angleitner, Riemann, & Lesch, 2003)においても調べられており、最も頻回に研究された多型の一つである。いくつかの研究報告によると、DRD4 遺伝子のエクソン3の48塩基対(以下bpとする)の不完全な縦列反復配列多型(以下48-bp VNTRとする)がADHDおよび人格特性と関連があると示唆されている(Faraone et al., 2005; Jonsson et al., 2003; Savitz & Ramesar, 2004; Schinka, Letsch, & Crawford, 2002)。しかし、これらの広範囲かつ詳細な研究の結果は一致していない。

以前に我々は日本人におけるDRD4遺伝子上流の9つの新たな多型について報告した(Mitsuyasu et al., 1999)。我々の研究における-521T/Cを含む5つのSNPの解析では、208名の統合失調症患者群および210名の健常対照者群のあいだに有意な相関はみられなかった(Mitsuyasu et al., 2001)。

今回、我々は5'非翻訳領域にある120bp反復配列(以下120-bp TRとする)およびエクソン3の48-bp VNTRを含む27多型すべてについて、LDおよびハプロタイプ解析によってDRD4遺伝子多型のより詳細な解析をおこなった。本報告では、これらの結果について記述する。統合失調症とDRD4遺伝子多型の相関を明らかにするために、SNPおよびハプロタイプに基づいた相関解

析を単変量および多変量統計解析を用いて実施した。

B. 研究方法

2. 材料と方法

2. 1. 研究対象者群

精神疾患の分類と診断の手引き第4版(DSM-IV)の統合失調症の診断基準を満たし、年齢が18歳から82歳まで(平均年齢 51.5 ± 13.7 歳、男性 50.5 ± 14.0 歳、女性 52.7 ± 13.3 歳)の計216名の統合失調症患者(男性121名、女性95名)を九州北部の9病院から集めた。年齢が30歳から71歳まで(平均年齢 50.2 ± 4.6 歳、男性 52.1 ± 1.2 歳、女性 47.7 ± 6.1 歳)の243名の対照者(男性138名、女性105名)を福岡県内の3病院の職員および自衛隊隊員から集めた。患者と対照者の人種はすべて日本人である。統合失調症患者群と対照者群間で平均年齢に有意差はみられなかった。同様に、男性統合失調症群と男性対照者群間、全女性と全男性間、女性統合失調症群と男性統合失調症群間でも平均年齢に有意差はみられなかった。しかし、女性対照者群と男性対照者群間、および、女性患者群と女性対照者群間では平均年齢に有意差をみとめた。女性対照者群の平均年齢は、男性対照者群の平均年齢よりも4.3歳低く($p < 0.0001$)、女性統合失調症群よりも5.0歳低かった($p = 0.001$)。

対照者は、社会経済状態、身体的状態、精神的状態などを質問紙票により収集した情報に基づいて選択された。これらの質問紙票は気質性格質問票(Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993)、(Kijima et al., 1996)、ベック抑うつ質問票(Beck,

Ward, & Mendelson, 1961)、状態特性不安検査(Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970)、モーズレイ強迫症状評価尺度(Hodgson & Rachman, 1977)、久里浜式アルコール依存症スクリーニングテスト(Saito & Ikegami, 1978)などの心理検査バッテリーの情報を含む。対照者の選択基準を、(1) 30 歳以上、(2) 精神疾患の既往歴がないこと、(3) 就業して社会適応が良好であること、および(4) 知的問題がないこととした。精神疾患簡易構造化面接(M. I. N. I) (Sheehan & Lecrubier, 1998)の診断基準を用いて、全ての研究対象者の心理的および身体的状態を評価した。

対象者全員には説明と同意を得た。この研究は九州大学大学院倫理委員会の承認を得て、そのガイドラインに従い実施された。

2. 2. 遺伝子型の決定方法

ゲノムのデオキシリボ核酸(以下 DNA とする)は以前記述された方法(Lahiri & Nurnberger, 1991; Mitsuyasu et al., 2001)により末梢血の白血球から抽出された。遺伝子型の決定実験は、ポリメラーゼ連鎖反応(以下 PCR とする)法および/または直接塩基配列決定法(以下シーケンシング法という)を用いた。PCR で増幅された DNA 断片および PCR のプライマー対は表 1 および図 1 に要約した。120-bp TR および 48-bp VNTR 多型は増幅された各断片の長さを確認することで遺伝子型を決定した。他の 26 個の多型については、PCR で増幅された二つの DNA 断片の塩基配列を決定することにより遺伝子型を決定した。120-bp TR 多型は既報の PCR に基づく遺伝

子型決定法(Seaman et al., 1999)により決定した。遺伝子型は、429bp 及び 549bp の断片が存在するかどうかによって決定した。

48-bp VNTR の遺伝子型決定は、報告された方法(Nanko et al., 1993; Van Tol et al., 1992)によって実施された。PCR 産物はアジレント 2100 バイオアナライザ(アジレント・テクノロジーズ、アメリカ合衆国)で電気泳動を行った。増幅された断片の長さは、48bp に反復回数だけ乗じた数字を 174bp に加算した数字だった。

26 多型の遺伝子型決定のために、DNA シーケンシング法を利用した。はじめに、各個人のゲノム DNA から二つの DNA 断片(606-bp および 1160-bp)を PCR で増幅することにより、DNA シーケンシング法のための鋳型が得られた(図 1)。PCR プライマー(表 1)はジェンバンク(GenBank)登録番号 AC021663 の塩基配列情報に基づいて設計された。606-bp 断片は、1 μ M の各プライマー、それぞれが 0.2mM となるアデニン、グアニン、シトシン、チミンの各デオキシヌクレオチド三リン酸(以下 dNTP とする)(アマシャム・バイオサイエンス、アメリカ合衆国)、50ng の鋳型 DNA、0.025U/ μ l のアンプリタックポリメラーゼ(アプライド・バイオシステムズ、アメリカ合衆国)、5.5ng/ μ l のタックスタート抗体(クロンテック、アメリカ合衆国)、50mM の塩化カリウム、10mM のトリス塩酸(pH8.3)、1.5mM の塩化マグネシウムおよび 10%のジメチルスルフォキシド(以下 DMSO とする)(和光純薬工業株式会社、日本)を含む 10 μ l の反応溶液で増幅された。反応温度条件は、95 $^{\circ}$ C で 1 分間のあとに、