

2007 30034A

厚生労働省科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

双極性障害の神経生理・画像・分子遺伝学的研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 神庭 重信

平成20(2008)年2月

目 次

I. 総括研究報告

双極性障害の神経生理・画像・分子遺伝学的研究…… P.1
神庭重信、九州大学

II. 分担研究報告

1. 聴覚刺激を用いた双極性障害における認知障害の病態解明に関する研究
研究者 鬼塚俊明、九州大学 P. 11
2. 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..... P. 23
研究者 飛松省三、前川敏彦、九州大学
3. 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..... P. 31
研究者 川崎弘詔、九州大学
4. アデノシン A1 受容体遺伝子と統合失調症の相関解析 P. 46
研究者 川崎弘詔、九州大学
5. CalDAG-GEFI 遺伝子の多型解析 P. 58
研究者 川崎弘詔、九州大学
6. cAMP-GEFII 遺伝子と統合失調症の相関解析 P. 69
研究者 川崎弘詔、九州大学
7. 5-HTトランスポーター遺伝子の多型 P. 76
研究者 川崎弘詔、九州大学
8. 聴覚刺激を用いた双極性障害における認知障害の病態解明に関する研究
研究者 黒木俊秀、九州大学 P. 81

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 P. 85

IV. 研究成果の刊行物・別刷 P. 91

I. 平成19年度研究成果 総括研究報告

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

双極性障害の神経生理・画像・分子遺伝学的研究

主任研究者 神庭 重信 九州大学教授

研究要旨

本研究の目的は、双極性障害における疾患および病相に特異的な脳情報処理機能ならびにゲノム機能を明らかにすることである。従来双極性障害のバイオマーカーは確立しておらず、またその感受性遺伝子も未だに確定的なものが同定されていない。本研究によって得られる病態マーカーは、安定性および予測性に優れた包括的診断に応用可能であることを期待している。さらには脳情報処理過程をエンドフェノタイプとして、疾患あるいは病相に特徴的な分子遺伝学的基盤を明らかにすることにより、本障害の責任神経回路の同定およびその分子情報伝達系における特徴をも明らかにすることが可能であると考え。本研究においては、厳密な診断と縦断的観察、一定の枠組みでの治療とその効果・副作用などがモニターできる治療構造が必要となる。そのため、第1年度に、双極性障害の専門外来を設置した。九州医療センターおよび福岡県立太宰府精神医療センターとも協力し紹介患者の受け入れを行った。健常対照者群との比較が本研究においては重要な為、九大久山町研究として国際的に知られ、住民の健康状況が把握されている久山町をフィールドとして、厳密な評価を行った健常群をリクルートした。罹患対照群として、統合失調症を対象とした。脳性理学研究では、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。これまでの予備的な解析の結果では、この連続言語音を用いた P50m において、双極性障害では統合失調症の感覚フィルタリング機構障害と同様の抑制障害が認められた。しかしその障害の程度において、統合失調症に比べて弱かった。なかでも精神病症状を表す双極性障害患者において、P50m の抑制が低下していた。今後は、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価値を評価して、病態解明、包括的な診断への応用が期待できる。次に、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、ここにおいても統合失調症と類似した視覚情報自動処理の障害の可能性が示唆された。分子遺伝学研究に関しては、理化学研究所と共同で研究を進めている。2007 年に米国 NIMH から報告された双極性障害感受性遺伝子候補 3 遺伝子を検討した。しかしながら、我々の検討では、これらの遺伝子と双極性障害との相関を認めることができなかった。しかしセロトニン・トランスポーター遺伝子の多型と疾患との相関を認めている。今後は、症例数をさらに増やし、対象遺伝子を広げていくとともに、上記の精神生理学的パラメーターとの相関を検討する予定である。

分担研究者：報告書提出
飛松省三・九州大学教授
黒木俊秀・肥前精神医療センター
臨床研究部長

川寄弘詔・九州大学講師
鬼塚俊明・九州大学病院講師
前川敏彦・九州大学病院助教

研究協力者

清原 裕・九州大学教授
吉川武男・理化学研究所チームリーダー
二宮英彰・福岡県立太宰府病院院長
小嶋享二・九州医療センター医長
本村啓介・九州大学病院助教
織部直弥・九州大学大学院

A. 研究目的

双極性障害における疾患および病相に特異的な脳情報処理機能ならびにゲノム機能を明らかにすることである。本研究によって得られる病態マーカーは、安定性および予測性に優れた包括的診断に応用可能である。さらには脳情報処理過程をエンドフェノタイプとして、疾患あるいは病相に特徴的な分子遺伝学的基盤を明らかにすることにより、本障害の責任神経回路の同定およびその分子情報伝達系における特徴をも明らかにすることが可能である。本研究において

は、厳密な診断と縦断的観察、一定の枠組みでの治療とその効果・副作用などがモニターできる治療構造が必要となる。そのため、双極性障害の専門外来を設置した。九州医療センターおよび福岡県立太宰府精神医療センターと協力し紹介患者の受け入れを行なっている。健常対照者群との比較が本研究においては重要な為、九大久山町研究として国際的に知られ、住民の健康状況が把握されている久山町をフィールドとして、厳密な評価を行った健常群をリクルートしている。罹患対照群としては、統合失調症を対象とした。

B. 研究方法

各分担研究の具体的な方法については分担研究報告書を参照されたい。

平成18～19年度

双極性障害外来（神庭、川寄、鬼塚、）

- ✓ 双極性障害罹患群、統合失調症罹患群および非罹患対照群の構造化面接による診断および精神症状評価とサンプル収集（川寄、鬼塚）
- ✓ 対象群に対する神経生理学的、脳機能画像解析（飛松、鬼塚）
- ✓ 双極性障害、統合失調症を対照とした分子遺伝学的解析、疾患特異的マーカーの

統計学的抽出（川寄）

平成20年度予定

- ✓ 双極性障害外来での患者リクルート
- ✓ 罹患群に対する神経生理学的、脳機能画像解析（飛松、鬼塚）
- ✓ 収集したサンプルを用いた分子遺伝学的解析、疾患特異的マーカーの統計学的抽出（川寄）

[1] 双極性障害外来

標準化されたプロトコールにより双極性障害患者の専門外来を樹立する。

① 罹患群選択基準

双極性障害外来に来院中の患者のうち、SCID-Iにて双極性障害と診断され、本研究へ同意が得られた20歳以上の患者とする。協力医療機関（福岡県立精神医療センター大宰府病院、国立病院機構九州医療センター）からの紹介患者に関しても同様の基準で行なう。

対象者には、M.I.N.I.、SCID-I、SCID-IIによりスクリーニング、診断の確定および下位分類の決定、パーソナリティの評価を行う。症状評価は、YMRS、SIGH-Dを用いる。

② 非罹患群選択基準

健常対照群は久山町研究およびボランティア

アより得る。各解析に用いる対照群についての年齢、性別をはじめ社会経済的な情報を収集する。非罹患同胞もしくは血縁者のサンプル収集も試みる。

健常群についても、M.I.N.I. および SCID-NP を用い、精神疾患の除外を行う。YMRS、SIGH-D も同時に行なう。非罹患同胞については、家系図とともに FIGS を用い遺伝負因を評価する。

③ 遺伝子サンプルの収集

全対象群に対して、10 ml x 2 合計 20 ml の採血を行う。10 ml は染色体 DNA を抽出し DNA チップによる Genome Wide Scan および候補遺伝子についての相関解析に、10 ml は白血球 RNA を抽出し DNA チップによる発現解析に使用する。

[2] 罹患群および非罹患群に対する神経生理学的、脳機能画像解析

最終解析対象数は各罹患群 30 症例、非罹患対照群 30 症例

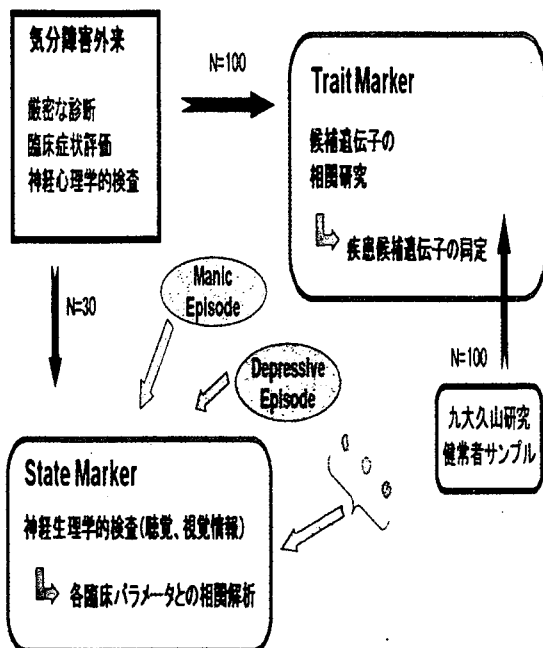
④ 事象関連電位 (ERP)

音に注意集中しながらモニター画面に種々の刺激をランダムに呈示する条件下で、高密度脳波計(128ch)により ERP を測定する。ミスマッチ陰性電位(MMN)を抽出し、潜時、分布について各群で比較する(下図)。

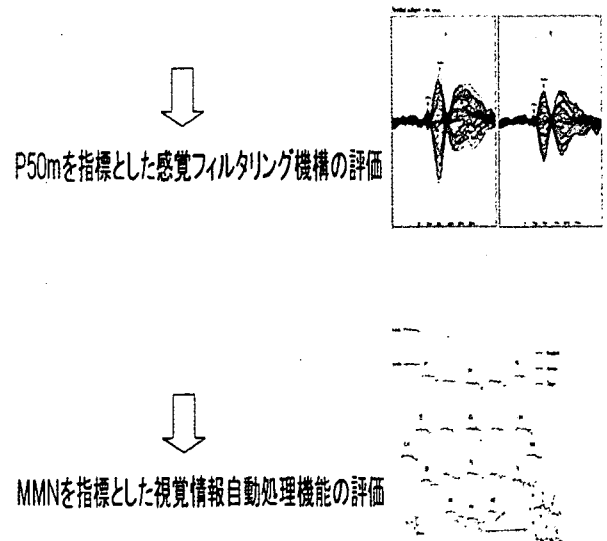
⑤ 脳磁図(MEG)

安静側臥位にて、聴覚刺激に対する誘発磁気反応を37チャンネルの脳磁界計測装置により測定する。クリック音及び声刺激を用いた2条件で記録を行う(下図)。

【本研究の全体像】



【神経生理学的、脳機能画像解析】



[3] 分子遺伝学的解析

疾患の有無と DNA 多型、病相に特徴的な RNA 発現パターン等の分子遺伝学的な解析結果とエンドフェノタイプとしての神経心理学的、神経生理学的、脳機能画像との相関についてロジスティック回帰解析を用いた多変量解析を行う。

C. 研究結果

平成19年度は、以下のことを行った。

1) 本研究においては、厳密な診断と縦断的観察、一定の枠組みでの治療とその効果・副作用などがモニターできる治療構造が必要となる。そのため、九大病院精神科神経科に双極性障害の専門外来を設置した。九大精神科に双極性障害専門外来を設置し、診療体制、研究体制を確立し、漸次患者のエントリーを行っている。

2) 健常対照者群との比較が本研究においては重要な為、九大久山町研究として国際的に知られ、住民の健康状況が把握されている久山町をフィールドとして、厳密な評価を行った健常群を用いる。このため九大久山町研究室ならびに久山町長との打ち合わせを行い、18年度、19年度の2回にわたって、夏に行われた大検診にブースを設置し、当該研究を案内し、住民の研究参

加を依頼した。

3) 久山町健常者の遺伝子サンプルおよび双極性障害患者の遺伝子サンプルを不死化し、液体窒素下に保存集積を進めている。健常者のパーソナリティー評価を行った。

4) 双極性障害患者の脳機能画像研究を進めている。

その結果、以下のことが明らかとなった。

(1) 神経生理学研究の結果

1) 双極性障害者に母音“a”を呈示し、聴覚誘発反応を指標として、聴覚フィルタリング機能を評価した。

2) 双極性障害患者で、統合失調症患者と類似した聴覚フィルタリングの障害がある可能性が示唆された。しかしその障害の程度は、統合失調症よりも軽度であった。

3) 双極性障害者の中でも、幻覚・妄想を呈する患者では、障害の基盤として統合失調症と比較的共通性をもっている可能性がある。

4) 高密度脳波計を用いて双極性障害者の視覚 MMN を記録した。視覚 MMN のトポグラフィを見ると、双極性障害者は正常者とは異なる MMN 分布パターンを示し、この障害も統合失調症の障害と類似していた。

5) 結果のまとめ

1. 双極性障害者に母音“a”を呈示し、聴覚誘発反応を指標として、聴覚フィルタリング機能を評価したところ、双極性障害者のうち、精神病症状を呈した者に感覚フィルタリングの障害がある可能性が示唆された。
2. 高密度脳波計を用いて双極性障害者の視覚 MMN を記録したところ、視覚 MMN のトポグラフィーを見ると、双極性障害者は正常者とは異なる MMN 分布パターンを示していた。
3. 双極性障害者では比較的初期の聴覚および視覚情報処理過程に障害がある可能性がある。その程度は、どちらも統合失調症と比較して軽かった。
4. 双極性障害者の中でも、障害の基盤として、統合失調症と比較的共通性を持つ者がいる可能性がある。

(2) 遺伝子研究の結果

- 1) 双極性障害 (2007 年 1 月現在、九州大学病院では n=10 (入院患者)) : 現在も SCID その他の診断手法を用いて収集中である。
- 2) 久山町研究、九州大学および関連病院勤務中の職員・医療関係者・学生⇒SCID 背景項目、および TCI, STAI, BDI 等の心理検査を用いて、双極性障害の除外診断を行う。

現在までに集積されたものを集めると、コントロール群は、200 名を超えている。

- 3) 双極性障害サンプル: 埼玉県和光市脳科学総合研究センターの加藤研究室・吉川研究室からまた、上記のサンプルに加えて、双極性障害 (n=300)、非罹患健常者群 (n=300) の供与を受け、数種類の候補遺伝子について相関研究をおこなった。
- 4) 統合失調症サンプル: また、同時に統合失調症に関しても、(n=500)、非罹患健常者群 (n=500) のサンプル提供を受ける。

5) 結果のまとめ

1. 現時点の我々のデータからは、双極性障害患者の SERTPR では、S アリルに対する L アリルの頻度が対照群に比べて高いという結果が得られた。
2. S アリルは抗うつ薬による躁転に関連しているという報告や、S アリルを持つうつ病症例ではパロキセチンへの反応が悪いという報告がある。
3. 今回の結果によれば、日本では、双極性障害患者の L アリルの頻度は、健常群よりも高い可能性があり、このことは、日本における双極性障害の病態生理や、抗うつ薬の効果などが欧米と異なってくる可能性があると考えられる。

4. 今後サンプル数を増やし、さらなる研究を続ける必要がある。
5. 双極性障害罹患患者 366 名、健常非罹患群 370 名において、ケースコントロールスタディを行った。
6. 候補遺伝子としては、Baum AE ら (NIMH) によって Mol Psychiatry. 2007 May 8 にて発表された双極性障害を対象とした genome-wide association study の結果、有意差がみられた diacylglycerol kinase eta (DGKH) を解析対象とした。その他、同論文で、有意差が認められた SORCS2 および DFNB31 についても解析を行った。
7. 特に DGKH 遺伝子は、lithium-sensitive phosphatidyl inositol pathway における重要な遺伝子である。

D. 考察

分担研究の個別な考察は分担研究報告書にあたられたい。

双極性障害における疾患および病相に特異的な脳情報処理機能ならびにゲノム機能を明らかにすることである。本研究によって得られる病態マーカーは、安定性および予測性に優れた包括的診断に応用可能である。

さらには脳情報処理過程をエンドフェノタイプとして、疾患あるいは病相に特徴的な分子遺伝学的基盤を明らかにすることにより、本障害の責任神経回路の同定およびその分子情報伝達系における特徴をも明らかにすることが可能である。

事象関連電位を用いて視覚情報処理過程を、また聴覚誘発磁場を記録することにより聴覚情報処理過程を明らかにできる。これらの所見に神経心理学的検査の結果を加え、分子遺伝学的解析との相関を統計学的に解析することにより、双極性障害における情報処理過程の障害と強く関連する遺伝子群を同定できる。さらに臨床症状、治療反応性と相関する生物学的因子の同定につながることを期待される。これら病態のマーカーは、安定性および予測性に優れた近未来に求められている包括的診断に応用することができ、双極性障害罹患患者の治療および予後を改善することが期待できる。

神経生理学的研究

事象関連電位 (ERP) を測定しミスマッチ陰性電位 (MMN) の潜時および分布を解析するとともに、脳磁図 (MEG) を用いて聴覚刺激による誘発磁気反応を測定した。

今年度得られた結果は、さらに症例数を増

やして確認する必要があるが、双極性障害患者の視覚ならびに聴覚情報処理に障害が存在する可能性を明らかにしつつあり、このことは双極性障害の診断に臨床的に有効であると考えられる。さらには、精神病的状態を伴う患者において聴覚性 prepulse inhibition の障害が統合失調症のそれと類似していたことは、両疾患の近縁性を示唆し、精神病的症状の神経基盤に迫る道を切り開く可能性がある。しかもその障害の程度において、統合失調症に比べて弱いため、両疾患の鑑別に有用である可能性がある。

遺伝学研究

大規模サンプルが集積される平成20年度には、疾患の有無と DNA 多型解析を行う。この際、我々のサンプルに加えて、理化学研究所脳科学総合研究センターの DNA サンプル（各400例弱）を併せて解析した。その結果、2007年に米国 NIMH が報告した感受性遺伝子候補が、我々の研究では追認できなかった。一方で、セロトニン・トランスポーター遺伝子の L 型が双極性障害で多いことが明らかになった。また、罹患対照群として統合失調症の遺伝子解析を進めており、双極性障害の関連遺伝子との比較を行った。

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障害を見いだした。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。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。

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。双極性障害患者は陽性成分の出現が弱く、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確認する必要がある。

我々は、日本人双極性障害を対象として研究を進めた。さらに症例数を増やして、解析遺伝も広げ、研究を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表 (神庭重信の報告のみ)

Obayashi C et al: Abnormal visual N170 modulation in response to spacial frequency changes in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, submitted.

Hirano S et al; Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: an MEG study. *J of Neuroscience*, in press.

Hirano Y, et al: Auditory sensory gating to human voice: a preliminary MEG study. *Psychiatry Research Neuroimaging*, in press.,

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. *J Clin Psychopharmacol*. 27: 93-94, 2007.

Mitsuyasu H, Kawasaki H, Ninomiya H, Kinukawa N, Yamanaka T, Tahira T, Stanton VP, Springett GM, Hayashi K, Tashiro N and Kanba N.: Genetic Structure of the Dopamine Receptor D4 Gene (*DRD4*) and Lack of Association with Schizophrenia in Japanese Patients. *J Psych. Res.* 2006.

単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別、川寄弘詔、織部直弥、神庭重信、医学のあゆみ 219: 917-922, 2006.

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21*. 印刷中

H. 知的財産権 無し

II. 分担研究報告

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

聴覚刺激を用いた双極性障害における認知障害の病態解明に関する研究

分担研究者 鬼塚俊明
九州大学病院精神科神経科 講師

(研究協力者) 平野羊嗣、平野昭吾、大林長二、織部直弥
九州大学大学院医学研究院精神病態医学

【研究要旨】

当研究では、脳磁図検査法を用いて、聴覚刺激の認知に関連した聴覚誘発磁を記録し、双極性障害および統合失調症における聴覚刺激に対する認知障害の病態解明を目指す。

連続した感覚刺激に対する前注意的な慣れの反応処理過程を感覚フィルタリング機構と呼ぶが、統合失調症をはじめとした精神疾患ではこの機構が破綻しているため、不要な感覚刺激に曝されることが結果として精神症状を引き起こすとされている。双極性障害においても躁状態で感覚過敏や精神症状を有する疾患群があり、統合失調症と同様に感覚フィルタリング機構が障害されている可能性がある。連発クリック音を使った、聴覚誘発陽性電位 P50 の第一刺激 (S1) に対する第二刺激 (S2) の P50 の振幅抑制度 (S2/S1) がその機構の指標として用いられており、健常者では S1 に対して S2 が有意に抑制されるが、統合失調症および一部の双極性障害において S1 に対する S2 の P50 抑制異常が報告されている。

我々は、P50 抑制度の検索において、連続音刺激に感覚刺激として重要である声刺激を使用し、さらに脳波に比べより優れた空間分解能をもつ脳磁図を用い、双極性障害および統合失調症を対象に測定を行っている。感覚情報として重要な言語音に対する感覚フィルタリング機構の反応評価が可能であるとともに、脳磁図の高い空間分解能によって、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り、より詳細な感覚フィルタリング機構障害の解明が可能である。

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を目標としている。

A 【研究目的】

双極性障害は、非定型的な経過や病像を呈することが多く、病像によっては統合失調症や非定型精神病・神経性障害との鑑別が困難である。そのため診断や治療に難渋することが多く、正確で迅速な診断や治療への反応予測性が求められており、その裏付けとしての生物学的なマーカーの同定が必要とされている。我々は、双極性障害が統合失調症と同様の幻覚や妄想といった精神症状を有す場合や、急性期の躁状態が統合失調症と同様の病像を呈し得ることに注目し、両者に特異的な電気生理学的な生物学的マーカーの同定を進めることで、病態解明および包括的な診断への応用を本研究の目的とした。検査手法には脳磁図検査法を用い、聴覚刺激の認知に関連した聴覚誘発磁を記録し、双極性障害および統合失調症における聴覚刺激に対する聴覚情報処理過程の障害を検出することを通して病態解明を目指す。最終的には生物学的基盤に基づく両疾患の疾病分類や、早期診断及びスクリーニング検査への応用といった、精神疾患の新しい検査法を開発するという研究目的で行われる。以下にその詳細を述べる。

同じ感覚刺激に連続して暴露された場合の不要と思われる後者の刺激に対する前注意的な慣れの反応処理過程が存在する。これは感覚フィルタリングと呼ばれ、この連続した刺激に対する反応の抑制機構は、不要もしくは無意味な刺激や重複した刺激を遮断することで、周囲の環境からの莫大な感覚情報と折り合いをつける処理能力であるといえる。Venables¹⁾は統合失調症をはじめとした精神

疾患ではこの感覚フィルタリング機構が障害されているために、不要な感覚刺激に曝露されることとなり、その結果種々の精神症状の原因と成り得ると提唱した。つまり統合失調症者は、感覚フィルタリング機構の障害のため、感覚情報の洪水に曝されることとなり、その結果として、急性期には幻聴または妄想などの陽性症状が生じ、慢性的には、感覚フィルタリング機構障害の代償としての注意の狭小化、周囲の環境に対しての興味の喪失や引きこもりといった陰性症状が出現すると論じた。また Hemsley²⁾は、統合失調症者は、無制限に知覚される騒音の洪水から必要とする情報を認知するための処理である“不要もしくは重複する知覚に対する記憶に基づいた照合”に破綻をきたしているといえると述べた。

一方 Adler³⁾らは、連続クリック音を使用したパラダイムを、感覚フィルタリングの生物学的なモデルとして提唱した。彼らは連続クリック音に対する聴覚誘発電位 P50 (刺激後潜時 50 ミリ秒付近の聴覚誘発陽性電位) を測定したところ、健常者では P50 は第一刺激 (S1) に比べ第二刺激 (S2) では有意に抑制されるが、統合失調症者ではあまり抑制されずその抑制度 (S2/S1) が少ないことを示した。その結果を彼らは、健常者では連続した音刺激に対しては慣れによる抑制機構、即ち“フィルタリング機構”が1回目の刺激により活性化するが、統合失調症者では感覚に対する抑制機構が、より不明瞭もしくは欠損していると解釈した。統合失調症者では、“フィルタリング機構”が障害されており、彼らはこのパラダイムが感覚フィルタリング機構の指標になると提唱した。

Waldo⁴⁾らはこのパラダイムを使用した S2 に対する S1 の抑制度 (S2/S1) について、ほとんどの健常者で S2/S1 が 40%以下であるのに対して、多くの統合失調症者では S2/S1 が 50%以上ありしばしば 90% もしくはそれ以上になると報告している。さらに多くの追試による検討が行われ⁵⁾⁻⁷⁾、このパラダイムを用いた S2 に対する S1 の抑制度は統合失調症における神経生理学的指標の一つであると考えられるようになった。⁸⁾

双極性障害においてもその経過や病態像によっては、躁状態で感覚過敏や精神症状を有する疾患群があり、統合失調症と同様に感覚フィルタリング機構が障害されている可能性が示唆される。双極性障害においても同様の指標をもちいて感覚フィルタリング機能の検索が行われている。Franks⁹⁾らは、双極性障害では、症状の安定時期には健常人と同様に P50 抑制がみられるが、躁状態の急性期には統合失調症者と同様に P50 抑制障害が認められたと報告した。Olincy¹⁰⁾らは、同様に双極性障害の症状に注目し、精神病症状(幻覚・妄想)の既往がある患者群に P50 抑制異常がみられたと報告し、統合失調症と精神病症状を伴う双極性障害との間に、何らかの病態生理学的な関連性があると推測した。

我々も双極性障害が統合失調症と同様の幻覚や妄想といった精神症状を呈し、急性期の躁状態が統合失調症と同様の病像を呈し得ることに注目し、彼らと同様に生物学的マーカーとして有用な感覚フィルタリング機構の指標である P50 の振幅抑制度に対する双極性障害および統合失調症を対象とした検討を

行っている。さらに、我々の P50 抑制度の検索は、感覚刺激として重要である声刺激(母音「ア」)を連続音刺激として使用し、検査装置に脳波に比べより優れた空間分解能を有し、聴覚皮質の活動を比較的選択的に検出可能である脳磁図を用いて P50 の magnetic counterpart である P50m を指標とした測定を行っている。これにより感覚情報として重要な言語音に対する感覚フィルタリング機構の反応評価が可能であるとともに、脳磁図の高い空間分解能(mm単位で神経活動の中心が推定可能)によって、刺激に対する左右半球の反応の違いや電源推定が可能で、より詳細な感覚フィルタリング機構障害の解明が可能である。

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を目標とした。

<文献>

- 1) Venables P, Input dysfunction in schizophrenia. In: Mahler, A. (Ed.), Progress in Experimental Personality Research. Academic Press, Orlando, FL, 1-47, 1964.
- 2) Hemsley DR : A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. Acta Psychiatr Scand: 90, 80-86, 1994.
- 3) Adler LE, Pachtman E, Frank RD et al : Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry : 17, 639-654, 1982.
- 4) Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al : Co-distribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in

- multi-affected families. *Psychiatry Res* : 39, 257-268 , 1991.
- 5) Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA et al : Neurobiological Studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* : 13 , 669 – 678, 1987.
- 6) Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, et al : Sensory gating in schizophrenics and normal controls: Effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry* : 25, 549 – 561, 1989.
- 7) Clementz BA, Blumenfeld LD, Cobb S : The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *NeuroReport* : 8 , 3889 – 3893, 1997.
- 8) Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA : Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* : 156, 596 – 602, 1999.
- 9) Franks RD, Adler LE, Waldo MC et al ; Neurophysiological studies of sensory gating in Mania : comparison with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* : 18, 989-1005, 1983.
- 10) Olincy A, Martin L : Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry* : 162, 43-49, 2005.

B 【研究方法】

検査は神経磁気検査室のシールドルーム内にて行い、被験者には寝台上で安静側臥位を保持してもらい、左右両側聴覚野での聴覚刺激に対する誘発磁気反応を、37チャンネルの SQUID 装置により記録し(図1)、測定した磁場強度から発生源を推定する(図2)。

図 1

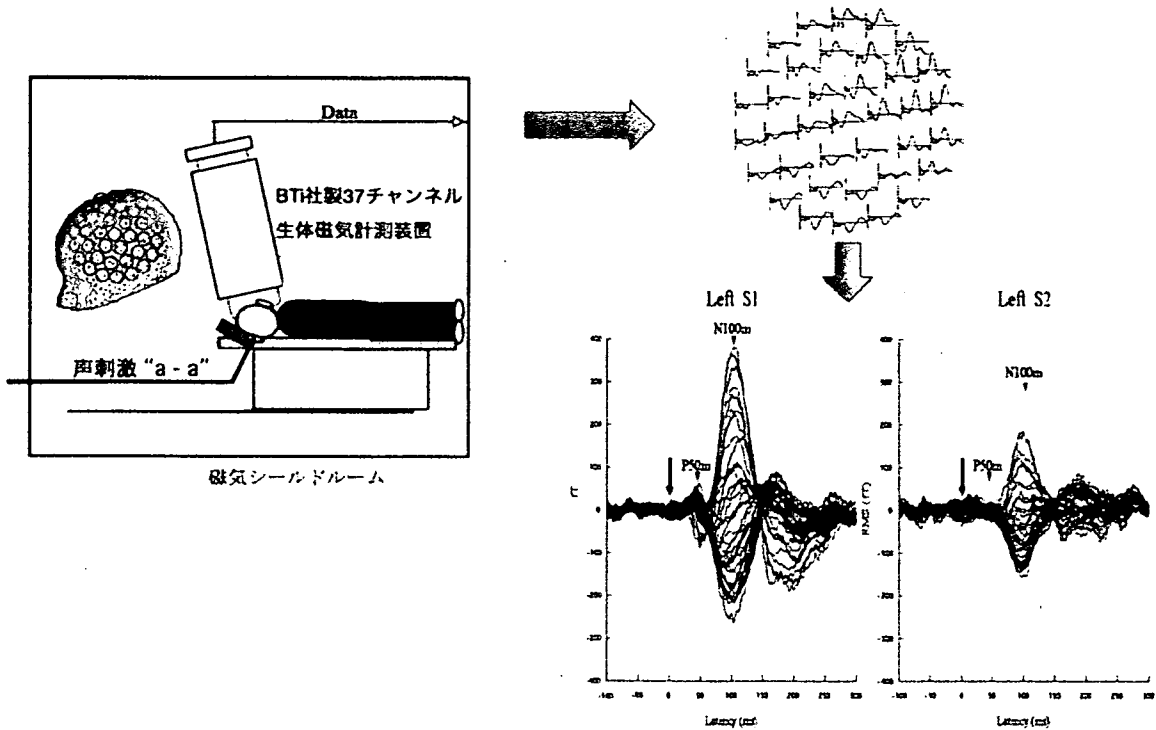
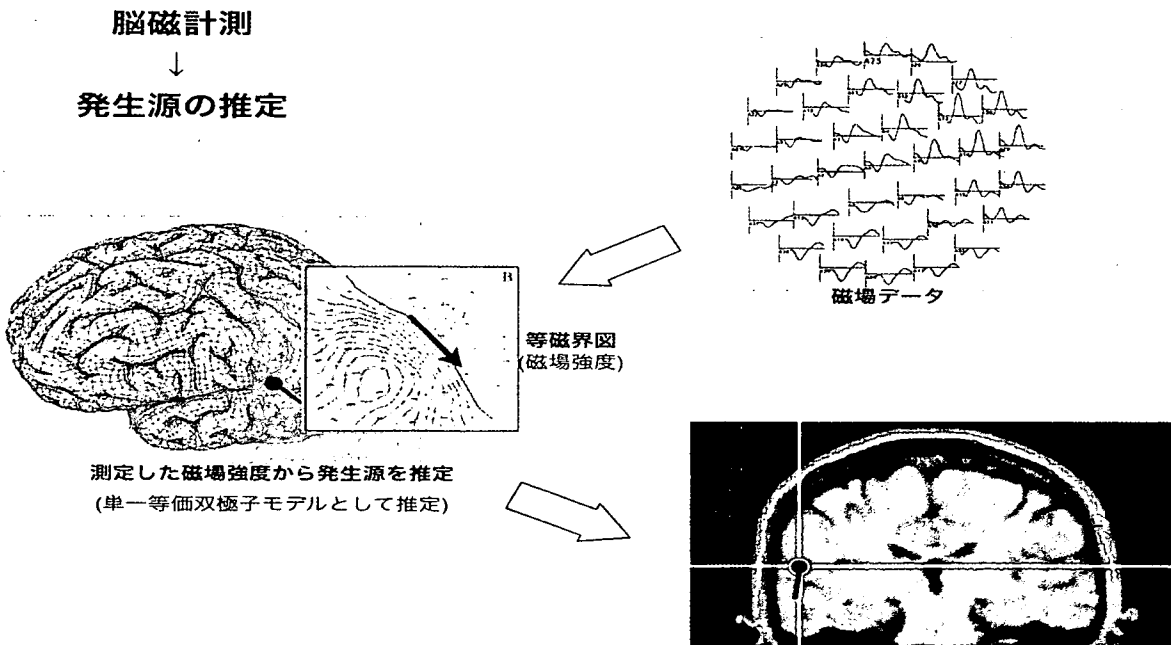


図 2. 測定した磁場強度から単一等価双極子モデルとして発生源を推定する



< 研究対象者選択基準 >

- ・ 双極性障害患者 20 人
- ・ 統合失調症患者 20 人
- ・ 正常対象者 40 人

< 適格条件 >

- 正常者：
- ① 20-55 歳の男女
 - ② 右利き

患者群：

- ①20-55歳の男女 ②右利き
- ③九大病院精神科にて入院又は外来治療中の統合失調症患者・双極性障害患者
- ④診断は構造化面接を行い、DSM-IVに基づき診断をする
- ⑤本人且つ主治医の同意が得られたもの

<除外条件>

- ① 対照者のうち構造化面接(SCID non-patient edition)にて、Axis-Iの精神疾患ある場合または本人の情報に基づき第一親等家族にAxis-Iの精神疾患があった場合には正常対照者から除外する。
- ② 患者のうち、本人または主治医の承諾が得られない患者は対象から除外する。
- ③ 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。

<実験条件・刺激>

実験準備後、イヤホンから聞こえる音を聴いてもらいながら聴覚誘発磁場の記録を行う。頭部は固定し、開眼状態で測定する。実験は片側で2セッション(①5分-②13分)で、短い休みを数回いれて左右合計で4回行う。(左右合計で約36分)

音刺激には声刺激(母音「ア」、ホルマントの周波数:F0=140 Hz, F1=760, F2=1250, F3=2750, F4=3600. 持続200 ms、音圧60 dB SPL)のみを用い、2連発刺激(刺激間隔500ms)を1セットとし、セット間の時間間隔は6000msとする。110セット呈示する。被験者には何セット呈示されたかを黙って数えてもらい、検査終了時に何回であったかを質問する。実施時間は半球の記録で約13分([0.2+0.5+0.2+6]x110秒)である。

<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50ms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(gating ratio)

[第一刺激/第二刺激]x100

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

以下の項目において評価する。

<病状評価>

躁状態の評価：YMRS

鬱状態の評価：SIGH-D

陽性陰性症状評価尺度：PANSS

陽性症状評価尺度：SAPS

陰性症状評価尺度：SANS

簡易精神症状評価尺度：BPRS

<統計学的事項>

統計解析ソフト SPSS を用い以下の解析を行う。

1) 本実験では、P50m と N100m 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 を正常者と両疾患群(統合失調、および双極性障害)でそれぞれ比較する。[試験刺激/対照刺激]x100 を gating ratio(抑制度)とし、感覚フィルタリングの指標とする。抑制度(P50m、N100m)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ならびに双極性障害において、声刺激に対する感覚フィルタリングの障害の有無と、両疾患群の差異を検索できる。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 と N100m 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、統合失調者または双極性障害)、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。

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の承認

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。