

200833011A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神庭 重信

平成21(2009)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. 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  
飛松省三、前川敏彦、九州大学 ..... P. 13
2. アデノシンA1受容体遺伝子と統合失調症および双極性障害の相関解析  
川崎弘詔、九州大学 ..... P. 22
3. cAMP-GEFII 遺伝子と統合失調症の相関解析  
川崎弘詔、九州大学 ..... P. 34
4. 5-HTトランスポーター遺伝子の多型  
川崎弘詔、九州大学 ..... P. 41
5. 聴覚刺激を用いた双極性障害における神経同期活動に関する研究  
鬼塚俊明、九州大学病院 ..... P. 48
6. 言語刺激を用いた双極性障害における神経同期活動に関する研究  
鬼塚俊明、九州大学病院 ..... P. 52
7. 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  
鬼塚俊明、九州大学病院 ..... P. 62

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... P. 75

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... P. 79

I. 平成20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。脳生理学研究では、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  
川崎弘昭・九州大学准教授  
鬼塚俊明・九州大学病院講師  
吉川武男・理化学研究所フェロー

#### 研究協力者

清原 裕・九州大学教授  
門司 晃・九州大学病院講師  
本村啓介・九州大学病院助教  
前川敏彦・九州大学助教  
光安博志・九州大学病院助教

#### 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 18~20 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、吉川)

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、吉川)

### [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。

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)

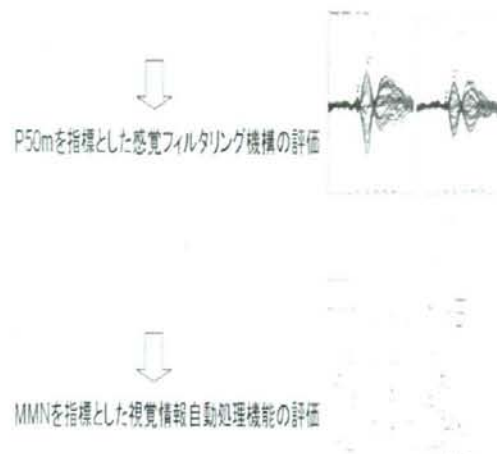
安静側臥位にて、聴覚刺激に対する誘発磁気反応を37チャンネルの脳磁界計測装置により測定する。クリック音及び声刺激を用いた2条件で記録を行う(下図)。

## 【本研究の全体像】



【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

## 【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20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、20年度の3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。現時点での経過報告(2009年1月30日現在)双極性障害患者20人、統合失調症患者20人、健常対象者40人について検査およびデータ解析が終了している。

14人の双極性障害者と26人の正常対象者との比較では、双極性障害者においてP50m gating ratioが左右両半球で有意に高い(左:p=0.03、右:p=0.03)という結果が得られた。

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) 聴覚誘発同期活動の指標の1つである Auditory steady state response (ASSR) について、健常者群と統合失調症患者群や双極性障害患者群との比較研究を行った。現時点での経過報告(2009年1月30日現在) 正常者22人および双極性障害10人について検査およびデータ解析が終了している。

4) 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。双極性障害患者は健常者と比較して  $v$ -MMN が減衰しており、視覚情報自動処理の異常の可能性が示唆されたが、その程度は統合失調症患者よりも軽かった。さらに被験者を増やして解析をする必要がある。

## (2) 遺伝子研究の結果

双極性障害と健常対照群の比較においては、双極性障害罹患率は男性181名、女性185名の計366名(平均年齢:  $50.1 \pm 13.4$  才)、適合健常対照群として男性185名、女性185名の計370名(平均年齢:  $50.6 \pm 12.6$  才)のサンプルを用いた。

今回、我々は、新たな日本人統合失調症患者群、健常対照群および双極性障害患者群において、アデノシン神経系に関与する

ADORA1 遺伝子上の7つの SNP についてゲノタイピングを行った。

フィッシャーの直接確率検定法による単変量解析の結果、双極性障害罹患群と健常対照群の間のアリル頻度の比較において一つのマーカーで有意差が見られた。本研究の結果は ADORA1 遺伝子が双極性障害の病態に弱い相関をもつ可能性を示唆している。

## D. 考察

分担研究の個別な考察は分担研究報告書にあらわされたい。

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、精神病症状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

本研究において我々は前年に統合失調症に関する ADORA1 遺伝子の影響を解析した際に有意差が見られた7つの遺伝子変異を対象とした相関解析を行った。

本研究の結果は ADORA1 遺伝子が双極性障害の病態に弱い相関をもつ可能性を示唆している。

このことはアデノシン神経伝達系が他の神経伝達系を介し精神神経疾患の病態に影響を与えるという仮説を支持するものであると考えられ、今後は全般性精神障害の概念に基づいた解析と考察を行うことが必須であると考えられる。

#### 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、脳磁図を用いてペア声刺激を提示することで、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を行うことができた。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を進めることができた。このペア声刺激を用いた P50m の検索により、類似した病像を呈する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。

さらに、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。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。

双極性障害患者は健常者と比較して v-MMN が減衰しており、視覚情報自動処理の異常の可能性が示唆されたが、その程度は統合失調症患者よりも軽かった。さらに被験者を増やして解析をする必要がある。

我々は、日本人双極性障害を対象として研究を進めた。アデノシン神経伝達系が他の神経伝達系を介し精神神経疾患の病態に影響を与えるという仮説を支持するものであると考えられ、今後は全般性精神病障害の概念に基づいた解析と考察を行うことが必須であると考えられる。

## 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)

### 【1. 論文発表】

Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Kuroki T, Kanba S, Onitsuka T: Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a MEG study. *J Neurosci*, 28: 4897-4903, 2008

Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, Matsuki Y, Hirano S, Maekawa T, Kanba S: Auditory sensory gating to human voice: a preliminary MEG study. *Psychiatry Res*

Neuroimaging, 163: 260-269, 2008

鬼塚俊明, 平野昭吾, 平野羊嗣, 大林長二, 前川敏彦, 神庭重信: 統合失調症者の社会脳機能一顔・声認知一. 認知神経科学, 10: 9-14, 2008

鬼塚俊明, 上野雄文: 精神疾患の神経生理学的研究: 現状と今後の展開. 臨床精神医学, 37: 1277-1280, 2008

上野雄文: 精神疾患の画像研究-数学に導かれて. 分子精神医学, 8: 74-75, 2008

前川敏彦, 平野昭吾, 大林長二, 平野羊嗣, 鬼塚俊明, 飛松省三, 神庭重信. ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚自動処理過程の検討. 臨床脳波, 50: 202-208, 2008.

角田智哉, 前川敏彦, 織部直弥, 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 平野昭吾, 大林長二, 飛松省三, 神庭重信. ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の視覚情報自動処理過程の検討. 臨床神経生理学, 36: 607-614, 2008.

前川敏彦, 飛松省三. 脳波の導出法: 原理と局在決定. 検査と技術, 36: 257-262, 2008.

前川敏彦, 鬼塚俊明, 神庭重信. 双極性障害の臨床神経生理学的研究. 臨床精神医学, 37: 1293-1302, 2008.

## 【2. 学会発表】

Barad MJ, Ueno T, Hoeft F, Moulton R, Younger J, Glover G, Mackey S: Voxel based

morphometry analysis of patients with chronic neuropathic pain. American Pain Society 27th Annual Scientific Meeting, 2008.5.7, Tampa, USA

Greicius M, Barad MJ, Ueno T, Mackey S: Chronic pain remodels the brain's salience network: a resting-state fMRI study. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2008.6.17, Melbourne, Australia

Hirano Y, Onitsuka T, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Kanba S: Auditory sensory gating deficit to voice in schizophrenia: an MEG study. 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Convention & Meeting of Society of Biological Psychiatry, 2008.5.1-3, Washington DC, USA

Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Obayashi C, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S: Altered visual attentional system in schizophrenia: Evidence from an ERP study. 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Convention & Meeting of Society of Biological Psychiatry, 2008.5.1-3, Washington DC, USA

Obayashi C, Nakashima T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Tobimatsu S, Kanba S, Onitsuka T: Abnormal N170 modulation in frequency change in male patients with chronic schizophrenia. 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Convention & Meeting of Society of Biological Psychiatry,

2008.5.1-3, Washington DC, USA

Onitsuka T, Spencer KM, McCarley RW, Niznikiewicz M: Abnormal asymmetry of the face N170 repetition effect in male patients with chronic schizophrenia. 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Convention & Meeting of Society of Biological Psychiatry, 2008.5.1-3, Washington DC, USA

平野羊嗣, 鬼塚俊明, 平野昭吾, 大林長二, 織部直弥, 角田智哉, 上野雄文, 前川敏彦, 神庭重信: 統合失調症の声に対する感覚フィルタリング障害-脳磁図研究-. 第3回日本統合失調症学会, 2008.3.15, 東京都

神庭重信, 井上由美子, 山田和男, 大林長二, 平野昭吾, 平野羊嗣, 鬼塚俊明: 統合失調症にみられる「心の理論」の障害とその脳基盤. 第3回日本統合失調症学会(シンポジウム), 2008.3.14, 東京都

切原賢治, 荒木剛, 川久保友紀, 鬼塚俊明, 笠井清登: 統合失調症者の視線認知異常: 事象関連電位研究. 第3回日本統合失調症学会, 2008.3.15, 東京都

切原賢治, 荒木剛, 川久保友紀, 鬼塚俊明, 小林哲生, 笠井清登: 統合失調症者の視線認知における $\gamma$ 帯域活動の異常および社会機能との関連. 第38回日本臨床神経生理学学会, 2008.11.14, 兵庫県

鬼塚俊明: Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in

schizophrenia: a MEG study. 第17回箱根精神薬理シンポジウム(シンポジスト), 2008.9.6, 神奈川県

Leo GOTOH, Hiroaki KAWASAKI, Hiroshi MITSUYASU, Yuki KOBAYASHI, Atsushi TAKATA, Naoya ORIBE, Shigenobu KANBA: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with schizophrenia in the Japanese population 第3回日本統合失調症学会, 2008.3.15, 東京都

鬼塚俊明: 統合失調症者の表情認知障害-P3aを指標として-. 第61回九州精神神経学会, 2008.10.23, 宮崎県

鬼塚俊明, 平野昭吾, 織部直弥, 大林長二, 上野雄文, 平野羊嗣, 前川敏彦, 土本利架子, 福岡倫子, 神庭重信: 統合失調症者・双極性障害者の共通性・異種性を探る-脳磁図研究. 第41回精神神経系薬物治療研究報告会, 2008.12.5, 大阪府

前川敏彦, 角田智哉, 平野羊嗣, 平野昭吾, 大林長二, 織部直弥, 鬼塚俊明, 神庭重信, 飛松省三. 事象関連電位(P300とMMN)を用いた統合失調症の視覚認知機能評価. 第3回日本統合失調症学会. 3月14-15日, 2008, 東京都.

前川敏彦, 織部直弥, 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 平野昭吾, 大林長二, 飛松省三, 神庭重信. 事象関連電位(ミスマッチ陰性電位とP300)を用いた双極性障害の認知過程の検討. 第8回精神疾患と認知機能研究会. 11

月 8 日，東京都。

### 【3. 書籍】

鬼塚俊明：sMRI-ROI. 精神疾患の脳画像解析・診断学(平安良雄，笠井清登編)，pp 4-11, 南山堂，東京，2008

鬼塚俊明，重藤寛史：MRI. 精神疾患と脳画像(福田正人編)，pp 2-19, 中山書店，東京，2008

織部直弥，後藤玲央，高田篤，平野昭吾，平野羊嗣，前川敏彦，鬼塚俊明，川寄弘詔，神庭重信：双極性障害の神経心理・脳生理・分子遺伝学的研究. Bipolar Disorder 6(Bipolar Disorder 研究会編)，pp 37-43, アルタ出版，東京，2008

H. 知的財産権 無し

## II. 分担研究報告

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

（分担）研究者 前川 敏彦 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 14 人、健常者群 14 人の v-MMN を記録・解析した。質問紙の正答率は双極性障害群 86.7%、健常者群 96.1%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低いパフォーマンスを示した。V-MMN は潜時、分布の違いから MMN1 と MMN2 の二つのサブコンポーネントに分けられ、双極性障害群と健常者群間で MMN1、MMN2 の潜時、MMN2 の振幅には有意差はなかったが、MMN1 振幅は双極性障害群では有意に低下していた。

**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。両群とも v-MMN は誘発されたが、双極性障害群の方が減衰していた。双極性障害では気分が安定している時期でも自動的な視覚情報処理過程の異常が遷延していることが示唆された。

**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。双極性障害患者は視覚情報自動処理異常の可能性が示唆された。年齢、服薬量を考慮して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、逐意識下で重要度判定をしているの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



図1 感覚情報の脳内処理過程模式図

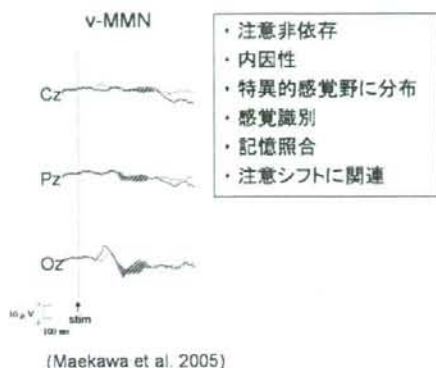
すでに入力部の感覚器でも刺激情報はフィルタリング処理を受けているが、脳内でも記憶や受動的注意（involuntary attention）あるいは前注意的処理（pre-attentive processing）と呼ばれる自動的な働きによって自分に重要な情報に対して能動的注意

（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。

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）。



**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。

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。

## 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 200 ms、刺激間隔 800 ms、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）。

### 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 500 Hz、バンドパス 0.05~200 Hz 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 1~30 Hz 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）。

## C. 研究結果

現時点で、記録は双極性障害群 14 人（女性 9 人、男性 5 人、21~59 (39.9) 歳、全員右利き）、健常者群 14 人（女性 12 人、男性 2 人、20~51 (37.5) 歳、全員右利き）の記録・解析を終了した。

### 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 86.7%、健常者群 96.1%、T に対するボタン押しの正答率は、双極性障害群 91.5%、健常者群 93.3%、反応時間は双極性障害群 436.6 ms、健常者群 393.6 ms 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 16 人の結果も示した（表 1）。



**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 114 cm 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るようにする。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 200 ms、刺激間隔 800 ms、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。

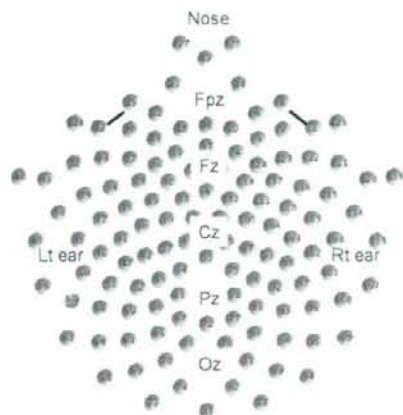


図4 高密度脳波計の頭皮上のセンサー位置 頭皮上 128 箇所からサンプリング周波数 500 Hz、バンドパス 0.05~200 Hz で脳波を測定した。得られたデータはオフラインでデジタルフィルタを用いて 1~30 Hz にフィルタリングした。

#### C-2. 脳波解析結果

脳波解析の結果は図6に示した。ERP波形は各群とも刺激呈示後 150~320 ms ではSに対する反応よりもDに対する反応の方が陰性にシフトしていた (v-MMN)。V-MMNは二つの頂点を含んでおり、これらは潜時や頭皮上分布が異なっていたので早期成分をMMN1、後期成分をMMN2として分けて解析した。BP群とNC群を比較すると、MMN1はやや潜時が短く (185.8 vs. 198.4 ms)、振幅は有意に小さかった (0.49 vs. 0.85  $\mu$ V)。MMN2は潜時が延長して (289.5 vs. 279.9 ms)、振幅が低下していた (1.17 vs. 1.71  $\mu$ V) が、有意差はなかった。

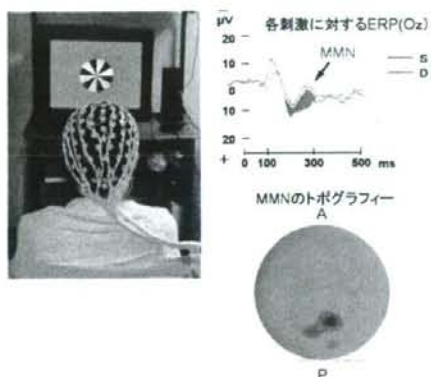


図5 高密度脳波計を用いた実験風景と健常者の脳波解析波形 被験者は128個の電極の付いたセンサーネットを装着した状態でモニター画面の正面に腰掛けた。実験中は持続して脳波記録を行った (図左)。記録された脳波は刺激の種類ごとに別々に加算平均され、Dに対する反応 (水色線) からSに対する反応 (橙色線) を引算することでv-MMNを抽出した (図右上斜線部)。若年健常者では反応は後頭視覚領域に局限していた (図右下青色部)。