

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。

### C 【研究結果】

#### D 【考察】

#### E 【結論】

現時点での経過報告(2009年1月30日現在)  
<被験者数>

正常者	: 29人
双極性障害	: 11人

について検査が終了しており、現在データの解析中である。

#### 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, 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

#### 【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

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機能の検討. 第8回精神疾患と認知機能研究会, 2008.11.8, 東京都

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

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, 福嶋倫子, 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

### 【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, 川寄弘詔, 神庭重信: うつ病 ガイドライン外来診療 2008: 東京都, 日経メディカル開発, 2008, pp342-351

川寄弘詔, 織部直弥, 神庭重信: 気分障害 第2章 病因 pp16-22, 医学書院, 東京, 2008, (分担執筆)

織部直弥 ほか: 双極性障害の神経心理・脳生理・分子遺伝学的研究. Bipolar Disorder 研究会編 Bipolar Disorder 6: 37-43. 2008年5月発行

#### H 【知的財産権の出願・登録状況】

特記事項なし

(引用文献)

1. Uhlhaas, P.J., et al., *Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia*. *J Neurosci*, 2006. **26**(31): p. 8168-75.
2. Herrmann, C.S., M.H. Munk, and A.K. Engel, *Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization*. *Trends Cogn Sci*, 2004. **8**(8): p. 347-55.
3. Kwon, J.S., et al., *Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 1999. **56**(11): p. 1001-5.
4. Hong, L.E., et al., *Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2004. **70**(2-3): p. 293-302.
5. Spencer, K.M., et al., *Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004. **101**(49): p. 17288-93.
6. Spencer, K.M., et al., *Abnormal neural synchrony in schizophrenia*. *J Neurosci*, 2003. **23**(19): p. 7407-11.
7. O'Donnell, B.F., et al., *Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder*. *Neuroreport*, 2004. **15**(8): p. 1369-72.
8. Palva, S., et al., *Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans*. *J Neurosci*, 2002. **22**(4): p. RC211.
9. Hirano, S., et al., *Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study*. *J Neurosci*, 2008. **28**(19): p. 4897-903.
10. Kiebel, S.J., C. Tallon-Baudry, and K.J. Friston, *Parametric analysis of oscillatory activity as measured with EEG/MEG*. *Human brain mapping*, 2005. **26**(3): p. 170-7.
11. Tallon-Baudry, C., et al., *Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human*. *J Neurosci*, 1996. **16**: p. 4240-9.

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）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

研究分担者 鬼塚俊明 九州大学病院精神科神経科 講師

（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】

本研究では、脳磁図を用い、聴覚刺激に対する聴覚誘発磁場を記録し、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幻覚や妄想などの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。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病態解明が可能である。

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、聴覚刺激の情報処理・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、早期診断及びブ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を目的とする。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。Venables<sup>1)</sup>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 Hemsley<sup>2)</sup>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 Adler<sup>3)</sup>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。Waldo<sup>4)</sup>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<sup>5)-7)</sup>、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。<sup>8)</sup>

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。Franks<sup>9)</sup>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。Olincy<sup>10)</sup>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 mal 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

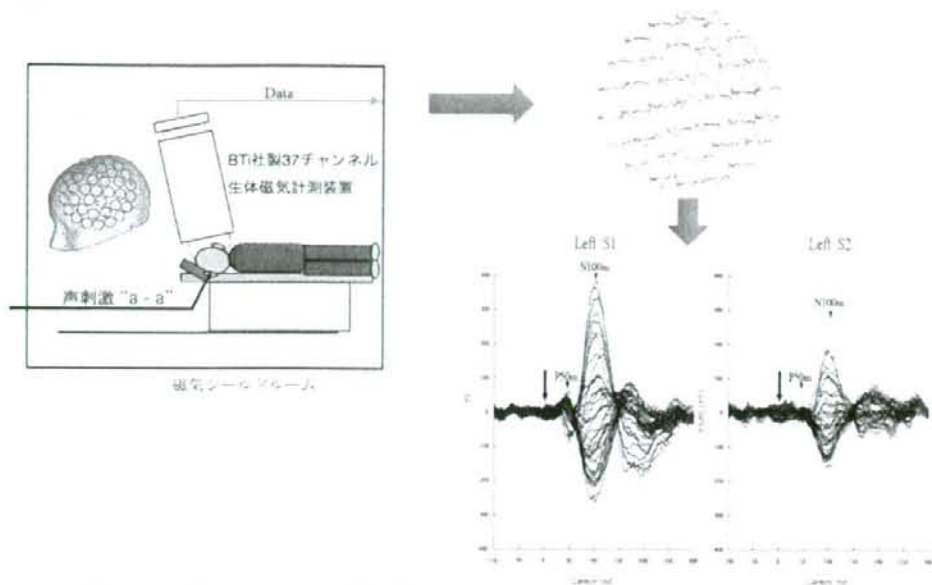
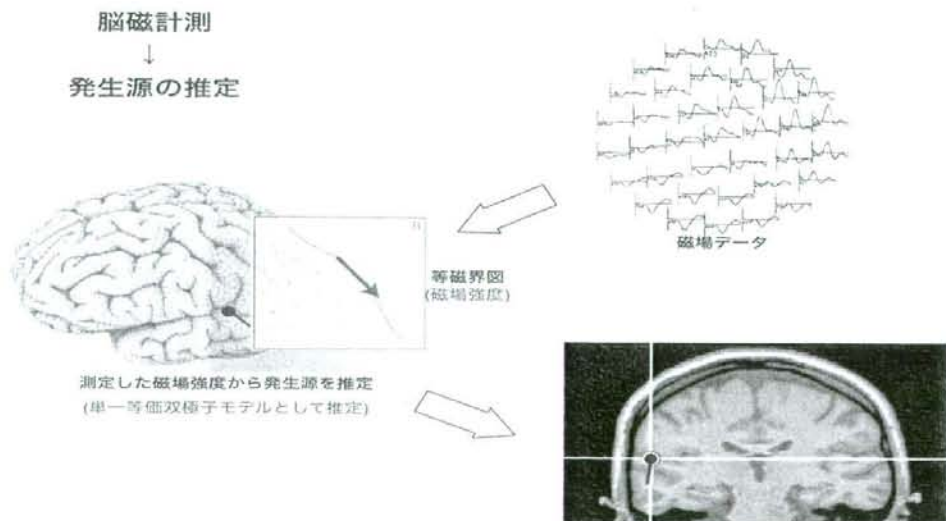


図2. 測定した磁場強度から単一等価双極子モデルとして発生源を推定する



<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:

- ① 20-55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3音刺激には声刺激 (母音「a」、ホルマントの周波数:  $F_0=140$  Hz,  $F_1=760$ ,  $F_2=1250$ ,  $F_3=2750$ ,  $F_4=3600$ 、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 ( $[0.2+0.5+0.2+6] \times 110$  秒) である。

<エンドポイント>

1. Primary endpoint

① P50m 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。

② P50m 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]  $\times 100$

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/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於いて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。

## C 【研究結果】

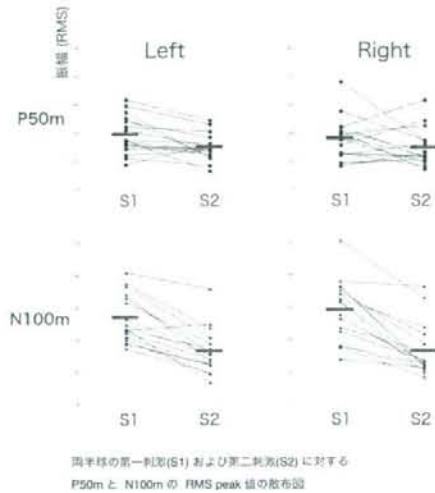
現時点での経過報告(2009年1月30日現在)

<被験者数>

正常者	: 40人
統合失調症	: 26人
双極性障害	: 14人

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く(Hirano et al,2008)。

Fig1.



連続言語音を提示して記録した聴覚誘発磁場 P50mは、正常者では 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 MRI に重ねた図である。

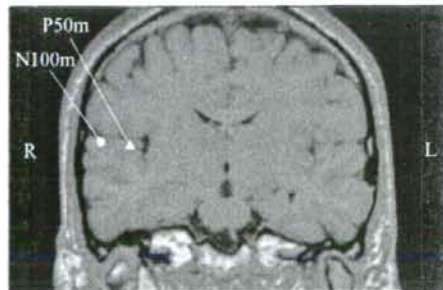


Fig2.

【結果 -統合失調症-】

26 人の統合失調症者と 28 人の正常対象者との比較では、統合失調症者において、左半球の P50m gating ratio が有意に高く ( $p=0.001$ )、右半球の P50m には有意差を認めなかった (Fig3)。

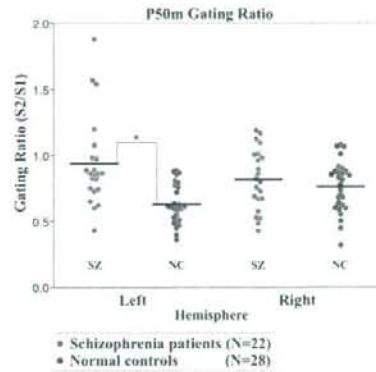


Fig3.

また症状との関連をみると、右半球の gating ratio と SANS 合計点が有意な正の相関を示し、左半球の gating ratio と SAPS の幻聴のスコアが有意な正の相関を示した (Fig4)。

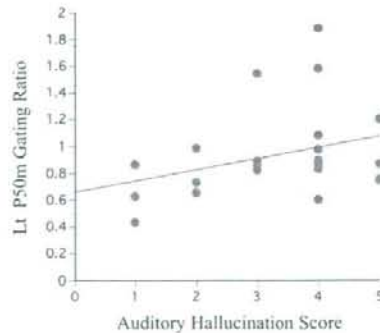


Fig4.

さらに、右半球の gating ratio と SANS Total スコアが有意な正の相関を示した (Fig5)。

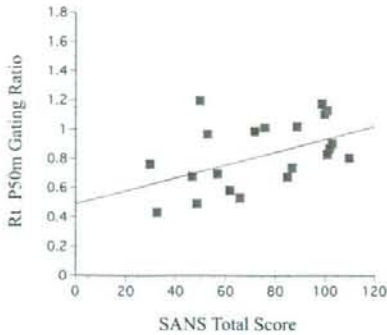


Fig5.

### 【結果 - 双極性障害 -】

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(Fig6)。

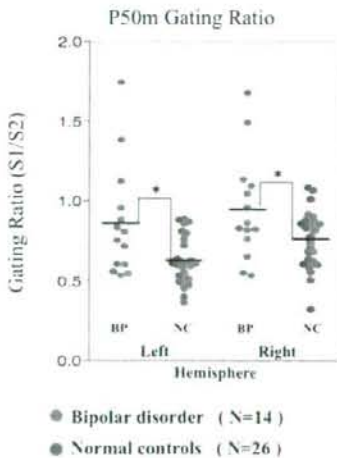


Fig6.

### D 【考察】

本研究では、脳磁図を用いて、双極性障害14名、統合失調症26名における声刺激に対する感覚フィルタリング機構を調べ正常対象者と比較検討した。声刺激として言語音[a]を用い、37chの脳磁図により、両側聴覚野のペア声刺激に対するP50m(刺激後50ミリ秒付近に出現する反応)を測定した。

統合失調症者では正常対象者に比べ、左半球優位に声に対する感覚フィルタリング機能障害があり、左半球での機能障害が重い人ほど幻聴が顕著であることが示唆された。さらに、右半球のフィルタリング機能障害と陰性症状が関連することが示唆された。

一方、双極性障害者では正常対象者に比べ、両側性に声に対する感覚フィルタリング機能の障害があることが示唆された。

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双極性障害ではP50mの抑制度が低く、その抑制機能の障害は異なる半球パターン(統合失調症は左半球が障害・双極性障害は両半球が障害)を示した。言い換えると、双極性障害では、統合失調症と部分的に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。さらに統合失調症においては、左右の抑制度の障害の程度がそれぞれ幻聴や陰性症状と関連することが示唆され、症状評価への応用も期待し得ると思われる。

今後は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, 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—顔・声認知—. *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

### 【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

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, 福嶋倫子, 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

### 【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【知的財産権の出願・登録状況】

特記事項なし



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Nakashima T, Tomoda Y, Mitsudome A	Visual ERPs and cortical function.	In: Ikeda A, Inoue Y (eds)	Progress in epileptic disorders (5) Event-related potentials in patients with epilepsy: from current state to future prospects.	John Libbey Eurotext	Paris	2008	37-48
萩原綱一, 重藤寛史, 飛松省三	多発性硬化症の電気診断生理学	吉良潤一 (編)	多発性硬化症の診断と治療	新興医学出版社	東京	2008	66-72
川寄弘詔, 光安博志, 後藤玲央, 神庭重信	双極性障害	大森哲郎 (責任編集)	脳画像。専門医のための精神科臨床リュミエール6	中山書店	東京	2008	124-136
神庭重信・門司晃・川寄弘詔	第4章 抗うつ薬療法について	神庭重信 (編)	これだけは知っておきたい女性とうつ病 サインを見逃さないために。	医薬ジャーナル社	大阪	2008	33-39
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 研究会編Bipolar Disorder 6	アルタ出版	東京	2008	37-43
織部直弥, 川寄弘詔, 神庭重信	うつ病		ガイドライン外来診療2008	日経メディカル開発	東京	2008	342-351
川寄弘詔 織部直弥 神庭重信	第2章 病因	上島国利 樋口輝彦 野村総一郎 大野裕 神庭重信 尾崎紀夫	気分障害	医学書院	東京	2008	16-21

鬼塚俊明、 重藤寛史	MRI	福田正人 (責任編 集)	精神疾患と脳 画像. 専門医 のための精神 科臨床リユミ エール2	中山書店	東京	2008	2-19
鬼塚俊明	sMRI-ROI	平安良雄・ 笠井清登 (編)	精神疾患の脳 画像解析・診 断学	南山堂	東京都	2008	4-11

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki T, Goto Y, Kinukawa N, Tobimatsu S	Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence.	Epilepsia	49 (9)	1611-1618	2008
Nakashima T, Goto Y, Abe T, Kaneko K, Saito T, Makinouchi A, Tobimatsu S	Electrophysiological evidence for sequential discrimination of positive and negative facial expressions.	Clin Neurophysiol	119 (8)	1803-1811	2008
Nakashima T, Kaneko K, Goto Y, Abe T, Mitsudo T, Oogata K, Makinouchi A, Tobimatsu S	Early ERP components differentially extract facial features: Evidence for spatial frequency-and-contrast detectors.	Neurosci Res	62 (4)	225-235	2008
Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn G.B, Takeichi H, Goto Y, Tobimatsu S	Psychophysical and electrophysiological study on auditory temporal assimilation.	Trans. Tech. Comm. Psychol. Acoust., The Acoustical Society of Japan	38(8)	H-2008-135	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情報自動処理過程の検討	臨床脳波	50(4)	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(6)	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(3)	257-262	2008
緒方勝也, 飛松省三	弧発性筋萎縮性側索硬化症はSEP異常を伴うのか?	臨床脳波	50(3)	180-183	2008
飛松省三	非侵襲的脳機能検査法の進歩と臨床神経生理学	福岡医誌	99(1)	7-12	2008

緒方勝也, 飛松省三	多発性硬化症—最近のトピック 臨床症状と検査誘発電位	Clinical Neuroscience	26(7)	752-755	2008
後藤純信, 飛松省三	視覚誘発電位(VEPs): 基礎	臨床神経生理学	36(4)	257-266	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(10)	1295-1302	2008
光安博志, 後藤玲央, 川寄弘詔, 神庭重信	気分障害(躁うつ病, うつ病)	生体の科学	59(5)	478-479	2008
高田篤, 織部直弥, 川寄弘詔, 神庭重信	うつ病—遺伝子研究からみた脆弱性とレジリエンス—	臨床精神医学	37(4)	367-375	2008
川寄弘詔, 小林祐樹, 神庭重信	シリーズ/精神医学用語解説 341.手綱核	臨床精神医学	37(12)	1616-1617	2008
Shogo Hirano, Yoji Hirano, Toshihiro Maekawa, Choji Obayashi, Naoya Oribe, Toshihide Kuroki, Shigenobu Kanba, Toshiaki Onitsuka	Abnormal Neural Oscillatory Activity to Speech Sounds in Schizophrenia: A Magnetoencephalography Study	J. Neurosci	28(19)	4897-4903	2008
Yoji Hirano, Toshiaki Onitsuka, Toshihide Kuroki, Yuji Matsuki, Shogo Hirano, Toshihiro Maekawa, Shigenobu Kanba	Auditory sensory gating to the human voice: A preliminary MEG study	Psychiatry Research: Neuroimaging	163	260-269	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(10)	1277-1280	2008
鬼塚俊明, 平野昭吾, 平野羊嗣, 大林長二	統合失調症者の社会脳機能—顔・声認知—	認知神経科学	10(1)	9-14	2008