

# 特集

## 精神疾患の臨床神経生理学的研究の最新知見

### 精神疾患の神経生理学的研究：現状と今後の展開

鬼塚 俊明 上野 雄文

#### Key Words

精神疾患, 神経生理学

#### 1 はじめに

ヒトの精神活動は脳活動であり、脳を機能の面から研究する分野が神経生理学である。1924年にドイツの精神科医 Hans Berger がヒトの脳波の研究を開始し、その後、多くの臨床医・研究者により脳波を指標として意識レベルの変化、睡眠、てんかんにおける異常な神経活動などが研究されてきた。現在では技術の進歩に伴い、脳波や誘発電位・事象関連電位に加えて、magnetoencephalography (MEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), near-infrared spectroscopy (NIRS) などが脳機能を評価するツールとして使用されている。

本稿では、精神疾患の神経生理学的研究の現状と今後の展開について述べるが、現在、神経生理学の定義はどのように考えられているであろうか。日本神経生理学会のホームページ (<http://jscn.umin.ac.jp/>) では、その設立の目的は「脳から脊髄、末梢神経、筋に至る広い範囲の機能とその病態を、生理学的に研究している

人々の集まりで、人間の健康上の諸問題に直結した臨床的な分野と、脳・神経・筋の機能解明のための基礎的な分野が一体となって、ヒトの神経系を中心とする複雑なシステムの研究を推進している。」と述べられている。従来は、脳波・筋電図による研究が主に神経生理学的研究であったが、現在では前述のように、研究のためのツールは広がっている。精神疾患の精神症状は、広義には脳の機能の障害によって起きていると考えられ、その障害を解明するアプローチとして神経生理学は非常に重要であると思われる。また、技術の発展とともに神経生理学研究は今後さらに盛んになると考えられる。神経生理学的研究の現状・展開を述べるうえで、まず今後の研究の方向性について私見を述べることにする。

#### 2 神経生理学的研究の現状と展開

1939年 Davis が初めてヒトの脳誘発電位を記録した。その後、平均加算法を用いることにより、さまざまな誘発電位・事象関連電位が記録できるようになった。近年、精神科領域において、精神疾患の生物学的マーカーが精神疾患

の中間表現系の指標となる可能性が指摘されてきた。例えば、統合失調症の神経生理学的研究においては、聴覚P300、聴覚P50フィルタリング、聴覚mismatch negativity (MMN)などが中間表現系指標の候補とされており、研究がすすめられている。現在、得られている研究所見については、本特集にて述べられると思うので、本稿では割愛する。

今後の研究の方向性として以下のようなポイントが挙げられる。

①標準的な方法で誘発電位(例えば、2連発クリック音に対する聴覚P50抑制)や事象関連電位(例えば、聴覚P300)の記録を行い、大サンプルでの横断的研究を行う。このアプローチは、例えば、脳生理学的所見が精神疾患の診断のマーカーのひとつとなる可能性において非常に重要であるが、一方で多施設共同研究が必須になってくると考えられる。研究を行うにあたり、課題の標準化、計測機種による相違の克服、臨床データの評価の標準化などを行う必要がある。

②上述のような標準的方法で誘発電位や事象関連電位の記録を行い、縦断的研究を行う。疾患の病因や予後、治療反応性などを探るうえで重要であるが、緻密な研究デザインを立案し、長年にわたり実行する指導者が必要となってくる。また、技術の進歩に伴う計測機器の変化が研究期間内に生じることなども問題になる。

③神経生理学的所見と遺伝子との関連を検索したり、双生児での神経生理学的研究を行う。先に述べたように精神疾患の生物学的マーカーが精神疾患の中間表現系の指標となる可能性があるため、現在盛んに行われている。今後、この分野の研究所見の蓄積が望まれる。

④課題を工夫して、横断的研究を行う。例えば、視覚刺激としてヒトの顔を提示して、視覚誘発反応を記録するなどである。研究デザインとしては現実的で、精神疾患のどのような情報処理過程に障害があるかを神経生理学的に明らかにできる。一方で、課題の違いのため解釈が困難となったり、報告が散発的になりやすく、

追試が行われにくいという欠点がある。

⑤精神疾患の共通性・異種性を脳生理学的研究から探る。現在の精神疾患の分類は症状によって分類されているため、それぞれの疾患の生物学的基盤から共通性・異種性を探ることは重要である。現在、このようなアプローチは注目されており、今後盛んになるであろう<sup>14)</sup>。

⑥ツールや解析方法を発展させた研究を行う。技術的革新に伴いツールや解析方法は変化している。今後、神経生理学的研究においては、エンジニアやプログラマーとの共同研究の必要性が一層増すであろう。この点において、神経生理学的研究の今後を述べるうえで、ツールを含めた解析方法について触れないわけにはいかない。次項では、技術の進歩に伴うツールの多様化、解析の発展に焦点を当てるのが必須であると考え、現在使われているツールを含めた解析方法の歴史と今後の課題について述べることにする。

### 3 解析法の現状と進歩

#### 1. MRI, 機能的MRI

歴史的には最初に機能的MRIが数値解析の対象になった感があるが、機能的MRIの解析に構造MRIの画像処理は必須であり、その意味でそれらの解析方法の確立は、同時に進んできたといってもよい。まず構造解析について説明する。現在MRI解析に欠かせないStatistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Trust, London)は、1994年頃からFristonらによって開発された<sup>5)</sup>。これはMATLAB (The MathWorks, Inc., Natick MA)という比較的扱いの簡単な数値解析ソフトの進歩によるものであり、この中で構造画像の標準化された脳という概念が生まれた。現在では、Montreal Neurological Instituteが提供している健常者の27回の同一被験者のスキャンを重ね合わせた脳や、152人の被験者の平均をとった脳、最近では305人の平均をとった脳のデータなどが使用されている。

これらの標準脳に対して個々人の脳を、離散コサイン変換を利用して変形しその変形の様子から大きさを測ることができる。この変換により、標準脳に対し大きな部分は小さく変換され、小さな部分は大きく変換される。この変化はパラメーターで表されるため、体積の指標となる。この処理上に画像の濃淡を考慮に入れて解析したものがVoxel Based Morphometry (VBM)<sup>2)</sup>である。当初、全脳での変形が行われていたが、最近では灰白質のみを切り出して標準化を試み、そのパラメーターを用いて解析をするOptimized VBM<sup>6)</sup>という方法が使われることが多くなった。いずれの場合においても、のちに述べる一般線形モデルを使って自動的に解析が行われる。この方法を応用することにより、さまざまな精神疾患において正常者との灰白質・白質体積の相違が報告されている。また、機能的MRIでは先に述べたSPMを使って解析されることが近年多くなっている。ほかにもAFNI, FSL, VISTAといったソフトウェアが公開されており、その発展は隆盛を極めていいる。しかしながら、その根本の原理はT2\*信号のBOLD (blood oxygenation level dependent)効果といわれるものであり<sup>12)</sup>、信号の変化率をさまざまな統計手法で解析しているにすぎない。この変化も後述の一般線形モデルでとらえられる(注; VISTAのみこの方法をとっていない。使われるのは線形回帰である)。

## 2. EEG, MEG

通常の臨床検査としてのEEG記録に加え、加算平均法により刺激に対する神経活動を調べることができる。背景脳波は刺激とは無関係にランダムに発生していると考えられるため、脳波を複数回平均することで刺激とは無関係な反応は打ち消しあうことから、刺激に対する神経活動を記録できる。加算平均を応用し、体性感覚誘発電位、聴覚誘発電位、視覚誘発電位、さまざまな事象関連電位が記録できる。一方、同期した神経活動により生じる電流は微弱な磁場を誘起し、MEGはこの磁場を計測す

る。また、神経活動の位置を決定するために、計測されたEEG, MEGから活動源の位置を推定する手法が用いられる。このような推定は逆問題を解くこととなる<sup>4)</sup>。これに使われる原理は多岐に渡っているが代表的なものにPrincipal Component Analysis (PCA), Independent Component Analysis (ICA)がある。PCAもICAも重ね合わせの原理から電源を推定するもので、特にICAではエントロピーの最小化法を使うものが開発されている。また、近年、フーリエ成分分析も盛んになっており、Wavelet変換を用いた高周波数帯の神経活動同期性(Neural Oscillatory Activity)に関する研究は、最近のトピックのひとつである<sup>8)</sup>。

## 3. SPECT, PET

いずれも放射性核種を用いてその線源を推定するものである。ラドン変換を原理として、CTなどに応用される。最近ではPET-CTなど構造画像上に線源を重ね合わせて描出することができるようになった。健常群と疾患群との比較の際には、核種の集積の比較において一般線形モデルで解析されることが多い。

## 4. 一般線形モデル

SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL)をはじめとする多くの統計ソフトでは馴染みの深いものになっているが、原理的には統計検定を一般化する方法である。刺激や条件を仮定して、それらと関連する信号の変化があるか、という仮説の検定を行う。一般線形モデルは、古典的なT検定, analysis of variance (ANOVA), analysis of covariance (ANCOVA)など線形に回帰できるモデルをすべて包括しており、一般化されている。数学的な原理についてはシュプリンガーから出版されている「統計のための行列代数」<sup>7)</sup>に詳細に述べられているので参考にされたい。信号に関連する値と背景値の和を仮定して、実測値との差が最小になるように一意に信号の重みが決まるという事実を使っている。

## 5. その他

最近のほとんどの論文は一般線形モデルを用

いて解析がされているが、一般線形モデルは雑音に弱い、という欠点がある。そこでモデルの妥当性を追求する動きがある。ベイズ統計を用いたくり返し学習による回帰がそのひとつであり、SPMにも実装されている。しかしながら計算時間の膨大さにより、実際に使用しているグループは少ない<sup>3,14)</sup>。またPCA、ICAなどのベクトル解析の手法も応用され始めている<sup>9,10,11)</sup>。概して、PCAはデータのある高次元空間の中でデータを最も反映する超平面を求めることと同じであり、最終的には共分散行列の固有値問題に帰着される。しかしこの問題は線形結合の重みの幾何学的距離の総和が1というかなり恣意的な操作を挟んでいる。この問題を解決する手法としてICAがある。ICAは高次元空間の中の独立成分の線形結合(もしくは非線形結合; 非線形ICAと呼ばれる)で実測値を表現する方法であり、恣意的な過程が少ないという点で説得力があるが、独立成分をいくつまで仮定するかといった問題が残っている。この問題はモデル化という言葉に表わされるが、その解決の試みに赤池情報量基準(AIC)<sup>1)</sup>というものがある。このモデル化を巡っては新しい基準がいくつも提言されておりベイズ情報量基準(BIC)などがある。1960年代から始まった論争ははまだ解決を見ていないが今後の発展が期待される。

#### 4 おわりに

精神疾患の精神症状は、広義には脳の機能の障害によって起きていると考えられる。脳を機能の面から研究する分野を神経生理学と呼ぶならば、*in vivo*でのヒトの精神活動を直接みるアプローチは神経生理学しかない。本稿では、最初に精神疾患における生理学的研究の方向性について私見を述べ、さらに解析法の現状と進歩について、多少専門的なものまで最近の動向を紹介した。精神疾患の病態解明における神経生理学的研究を理解するうえで、役立てていただければ幸いである。

#### 文献

- 1) 赤池弘次: 統計モデルによるデータ解析. 脳と発達 24: 127-133, 1992
- 2) Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 11: 805-821, 2000
- 3) Cockrell K, Schmidt H: Source localization and tracking in a waveguide via sequential bayesian estimation. *J Acoust Soc Am* 123: 3339, 2008
- 4) Ebersole JS: Defining epileptogenic foci: past, present, future. *J Clin Neurophysiol* 14: 470-483, 1997
- 5) Friston KJ, Holmes AP, Poline JB et al: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2: 45-53, 1995
- 6) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J et al: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21-36, 2001
- 7) Harville DA (伊理正夫監訳): 統計のための行列代数. シュプリンガー・フェアラーク, 東京, 2007
- 8) Hirano S, Hirano Y, Maekawa T et al: Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J Neurosci* 28: 4897-4903, 2008
- 9) Kansaku K, Muraki S, Umeyama S et al: Cortical activity in multiple motor areas during sequential finger movements: an application of independent component analysis. *Neuroimage* 28: 669-681, 2005
- 10) Moran JE, Drake CL, Tepley N: ICA methods for MEG imaging. *Neurol Clin Neurophysiol* 72, 2004
- 11) Mosher JC, Lewis PS, Leahy RM: Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 39: 541-557, 1992
- 12) Ogawa S, Lee TM, Kay AR et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9868-9872, 1990
- 13) 鬼塚俊明: Bipolar Disorder と統合失調症の共通性を探る一脳画像の側面から一. *Bipolar Disorder 5, Bipolar Disorder 研究会編, アルタ出版, 東京, pp109-114, 2007*
- 14) Van Leemput K: Probabilistic brain atlas encoding using Bayesian inference. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 9: 704-711, 2006

## 統合失調症者の社会脳機能

— 顔・声認知 —

鬼塚 俊明、平野 昭吾、平野 羊嗣、大林 長二、前川 敏彦、神庭 重信

Key words: 統合失調症、顔認知、声認知、社会脳、誘発反応

【要旨】近年、社会脳（ヒトが社会的関係に関する処理を行う脳部位）についての研究が盛んになってきている。社会生活上、ヒトの声や顔から得られる情報は大切であり、本稿では統合失調症者の顔・表情・声認知障害について、脳波・脳磁図研究にて得られている成果のレビューを行い、更に筆者らの研究結果を紹介した。

顔認知研究では、統合失調症者には早期視覚処理の段階から顔認知障害があり、N170調整機構の障害の存在が示唆されている。また、顔記憶過程において、統合失調症は正常者と異なる半球パターンを示すことも示唆された。

声認知研究では、声に対する mismatch negativity (MMN) を調べることにより、統合失調症者の言語に関する障害が早期言語処理の時点から存在していると考えられ、更に声に対するMMNが社会技能獲得能力の指標となり得ると考えられた。また別のアプローチとして、声に対するガンマ帯域活動を調べることにより、統合失調症患者において左半球の比較的早期の言語処理における障害があることも示唆された。顔や声の認知における障害は、統合失調症者の症状や社会技能障害、予後に関連があることから、その障害の基盤を調べることは重要であり、今後更なる研究の見込みが望まれる。

## はじめに

近年、精神疾患の生物学的マーカーが、中間表現系の指標となる可能性が指摘されてきた。生物学的マーカーとしては、事象関連電位(誘発電位)、magnetic resonance imaging (MRI)、追跡眼球運動、神経心理学的指標などが候補と考えられている。統合失調症の脳生理学的研究においては、聴覚 P300、聴覚 P50 フィルタリング、mismatch negativity (MMN) などが中間表現系指標の候補とされており、研究がすすめられてきた。

一方で、認知科学の分野では社会脳（ヒトが社会的関係に関する処理を行う脳部位）についての研究が盛んになってきている。社会生活上、ヒトは言語的あるいは非言語的情報を認識して適応していく

ことが必要であり、進化の過程で系統発生的にヒトはその情報処理に特化してきていると思われる。特にヒトの声や顔から得られる情報は大切であり、それらの情報を処理・統合する脳部位として、紡錘状回、上側頭溝領域、扁桃核、腹内側前頭前野などが重要と考えられる。統合失調症者は、社会生活において対人間のコミュニケーションをとる能力が不足していると考えられており、その基盤には、社会脳機能に障害があることが示唆されてきている<sup>2)</sup>。本稿では、統合失調症者の顔・声認知に関するレビューを試みるとともに、筆者らの行った研究の所見を紹介する。

## 1. 顔認知研究

社会生活においては、ヒトの顔から得られる情報は非常に大切で、知っている人が知らない人かを見

九州大学大学院医学研究院精神病態医学

分ける、相手の表情を理解するといったことは、コミュニケーションをとる上で非常に重要である。統合失調症者には、顔・表情認知障害あると考えられており、その障害は統合失調症者の症状や社会生活機能障害、予後に関連があると言われている<sup>9)</sup>。顔認知に関して、統合失調症者が顔を記憶する課題でその遂行率が悪いという報告は多数報告されている。例えば、Conklin ら<sup>10)</sup>は統合失調症者、その一親等家族、正常対照者に WMS-III の顔記憶課題を施行し、統合失調症者とその一親等家族は正常者に比し、即時顔記憶、遅延顔記憶課題ともに課題遂行率が有意に劣っていたことを報告した。すなわち、統合失調症者は顔情報の抽出・保持、その情報の記憶の過程に障害があることが示唆される。また、彼らは統合失調症者では課題遂行率の低下と陽性症状の関連、一親等家族ではその分裂病型性格傾向が高いほど課題遂行率が悪いことを報告した。また、筆者らは統合失調症者で即時顔記憶、遅延顔記憶課題ともに課題遂行率が有意に劣っており、遅延顔記憶課題遂行率低下と両側前紡錘状回体積減少との間のみ有意な関連があることを報告した<sup>9)</sup>。

統合失調症者に表情認知障害があることも報告されている。例えば、Hooker と Park<sup>11)</sup>は統合失調症者と正常者に顔認知課題、表情認知課題、音声からの感情読み取り課題を施行し、統合失調症者はすべての成績が悪かったが、特に表情認知課題の成績が悪い被験者はより社会生活機能が障害されていることを示した。

このように、統合失調症における顔認知機能障害は症状や社会生活機能障害と関連しており、社会生活機能の改善のためには、その神経基盤を明らかにすることは重要である。ヒトの顔を見たときの脳内処理過程は他の物体を見たときとは異なると言われており、比較的顔に特異的に反応する脳部位は社会脳とも呼ばれている<sup>12)</sup>。その一部である紡錘状回の活動は頭皮上脳波や脳磁図でも記録できることが知られており、以下に統合失調症者の顔認知に関する脳波・脳磁図での所見を紹介する。

視覚誘発電位では、社会脳の一部である紡錘状回の活動が、顔刺激に対して比較的特異的に頭皮上で記録されることが知られている。ひとつは Jeffreys ら<sup>13)</sup>が報告した中心～頭頂正中部で明瞭な波形を示す潜時 150～200 msec の陽性波 vertex positive potential であり、もう一つは後側頭部に潜時 170 msec 付近で出現する陰性波 (N170) である<sup>7)</sup>。N170 成分は顔の形状を抽出する過程を主に反映しているといわれており、少なくとも N170 の発生源の一部は紡錘状回に存在すると考えられている<sup>7)</sup>。

Herrmann ら<sup>14)</sup>は 24 名の統合失調症者と 28 名の正常対照者の顔と建物に対する N170 を調べ、正常者では顔に対する N170 は建物に対する N170 に比し有意に振幅が大きいが、統合失調症者では顔と建物に対する N170 に余り差がないことを報告した。筆者らの研究でも<sup>9)</sup>、20 名の慢性男性統合失調症者と 16 名の男性正常対照者において、統合失調症者では顔に対する N170 は正常者に比して有意に減少していたが、車に対する N170 に有意差を認めなかった (図 1)。これらの研究から、統合失調症者には早期視覚処理の段階から顔認知障害があり、正常者では顔に特異的に反応する神経ネットワークが、統合失調症者では十分に反応しないということ (N170 調整機構の障害) が示唆される。

また、同じ顔を繰り返し視覚的に呈示し N170 を記録すると、N170 振幅は減少していくことが報告されており、その減少効果は顔を記憶していく過程を反映すると言われている<sup>10)</sup>。筆者らは 17 名の慢性男性統合失調症者と 13 名の男性正常対照者において、繰り返し視覚呈示された顔とあまり繰り返し呈示されない顔に対する N170 を記録し N170 減少効果を比較した。この研究では、正常者ではこの N170 減少は右半球優位に認められたが、統合失調症者で N170 減少は左半球優位に認められた。この結果は統合失調症者の顔認知-記憶過程が正常者と異なる半球パターンを持つ可能性を示唆している (図 2)。

脳磁図は脳波と違い基準電極はないので、N170

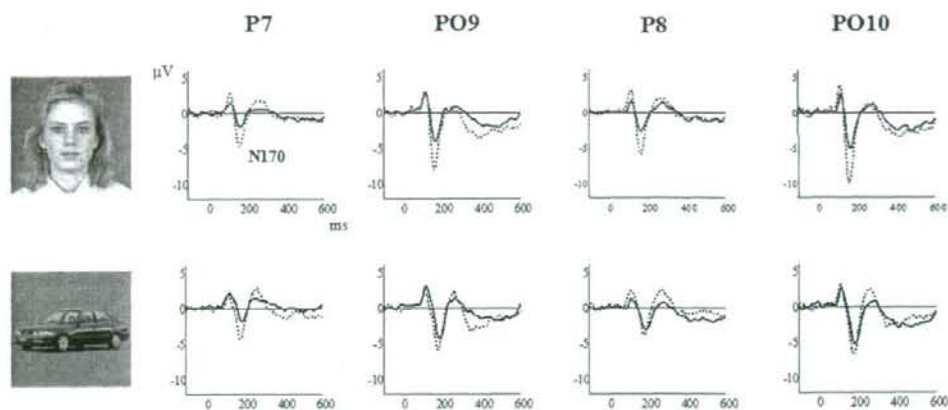


図1. 群平均誘発電位波形  
 実線は統合失調症者、点線は正常者の波形を示している。比較的特異的に顔に対する N170 振幅が統合失調症者で減少している。  
 文献9の図を改変した。

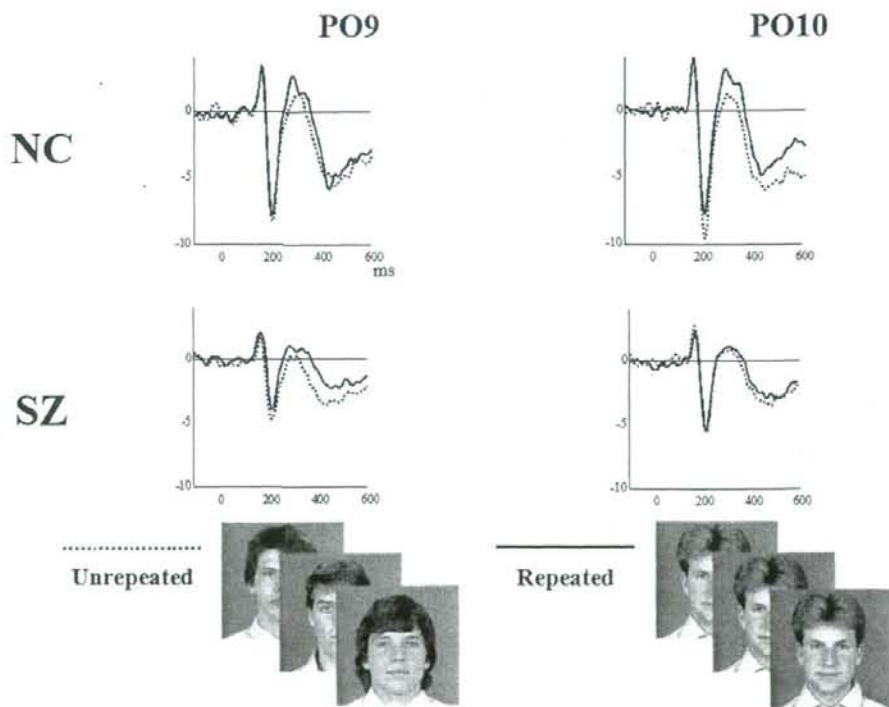


図2. 13人の正常対照者 (NC) および17人の統合失調症 (SZ) 群平均誘発電位波形  
 点線は繰り返し呈示されていない顔、実線は繰り返し呈示された顔に対する波形を示している。正常者では右半球 (PO10) 優位に N170 減少を認め、統合失調症者では左半球 (PO9) 優位に N170 減少を認めている。  
 (unpublished data)

の magnetic counterpart (NI70m) を調べることに  
いて、脳波より優れていると思われる。また、特殊  
な解析方法を用いて、海馬や扁桃核など比較的深部  
の部位を含め、様々な関心領域の活動を調べる試み  
がなされている。例えば、Streitら<sup>11)</sup>は、15名の統  
合失調症者と12名の正常対照者の表情認知時の脳  
磁図を記録し、統合失調症者では表情認知の際、下  
部前頭前野、側頭葉、後頭葉、下部頭頂葉の活動が  
低下していることを報告した。また、Ioannidesら<sup>12)</sup>  
は、15名の統合失調症者と12名の正常対照者の顔  
認知・表情認知時の脳磁図を記録し、統合失調症者  
は後頭-紡錘状回-前頭-扁桃核という顔認知回路  
の connectivity に障害があることを報告した。更  
に彼らは、統合失調症者において表情認知時に右扁桃  
核の活動が正常者よりも長く持続したと述べて  
いる。

## II. 声認知研究

系統発生的、個体発生的にヒトは声の認識をすば  
やく行う必要があり、ヒトの声も比較的特別に脳内  
にて処理されると考えられている。Belinらは機能的  
MRIを用いて、側頭葉の上側頭溝付近領域が声  
に対して比較的に特異的に反応することを報告し  
た<sup>13)</sup>。またPalvaらはヒトの声と音に対する聴覚誘  
発磁場を測定し、声と音では誘発ガンマ帯域活動の  
パターンが異なることを報告し、彼らはこのパター  
ンの違いがヒトの声を早く認識するためのメカニ  
ズムを反映していると考えた<sup>14)</sup>。これらの研究所見  
からヒトの声認知に関しても他の音とは異なる特  
別な処理過程があると考えられている。広義にはヒ  
トの声に特異的に反応する脳部位もまた社会脳と  
考えられる。

統合失調症の声認知に関する脳波・脳磁図研究は  
比較的少ないが、Kasaiらのグループが精力的に研  
究を進めている。Kasaiらは、23人の統合失調症患  
者と28人の正常対照者を対象として、トーンや母  
音の違いに対するMMNを計測した<sup>15)</sup>。彼らの多  
チャンネル脳波の研究によると、統合失調症者で

は、特に母音「あ」と「お」の違いに対するMMN  
振幅の低下が顕著であったという。また、彼らは脳  
磁計を用いて持続時間の違う純音、持続時間の違う  
母音「あ」、母音「あ」と「お」の違いに対するMMN  
を計測し、統合失調症者において正常対照者と比べ  
ると、母音「あ」と「お」の違いに対するMMN強  
度が有意に減弱していたことも報告した。これらの  
結果から、彼らは統合失調症者の言語に関する障害  
が、意味を処理する段階よりも音素を処理するとい  
うような段階、すなわち早期の言語処理段階に存在  
するのではないかと考察している。更にYamasue  
ら<sup>16)</sup>は、上述のKasaiらの報告の対象者のうち13  
人の統合失調症患者と19人の正常対照者を対象と  
して、MEGで測定したMMN強度と、ヘッセル回  
と側頭平面灰白質の体積の相関を検討した。その結  
果、統合失調症患者においてのみ、左上側頭回由来  
の母音刺激によるMMN強度と左側頭平面灰白質  
体積との間に有意な正の相関を認めた。一方、ヘ  
ッセル回灰白質体積との間には有意な相関を認め  
なかった。これらの結果から、彼らは統合失調症患  
者における音韻処理の異常が側頭平面の構造異常  
と関連があるのではないかと考察している。また  
Kawakuboらは母音の違いに対するMMN振幅が  
大きい統合失調症者ほど社会技能の獲得が優れて  
いたことを報告し、声に対するMMNが社会技能改  
善の指標になる可能性を示した<sup>17)</sup>。

我々はPalvaらが示したように声と音では誘発  
ガンマ帯域活動のパターンが異なることに注目し、  
統合失調症者でのパターンを検索した。20人の統合  
失調症者、23人の正常対照者を対象とし、声とト  
ーンに対する脳磁気反応を測定し、誘発ガンマ帯域活  
動を比較した。図3にその結果を示す。左半球にお  
けるガンマ帯域活動にパワー量に有意な群間差を  
認め、その有意差は声に対する反応に特異的であ  
った。特にPalvaらが左半球の言語処理に特異的であ  
ると考えたガンマ帯域の早期活動(刺激後100 msec  
以内の反応)は、統合失調症者で有意に減少してい  
た。この結果は、統合失調症患者における左半球の



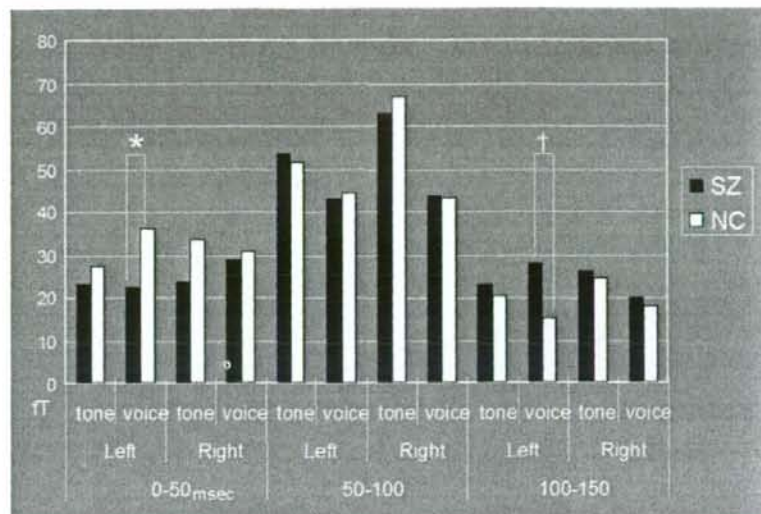


図3. 統合失調症 (SZ) と正常対照者 (NC) の声・トーンに対するガンマ帯域活動パワー量  
縦軸はパワー量を示している。  
\* 左半球で 0-50 msec の声に対するパワー量が統合失調症者では有意に低下している ( $t[41] = 2.2, p = 0.03$ )。  
† 左半球で 100-150 msec の声に対するパワー量は正常者では有意に小さい ( $t[41] = -2.5, p = 0.02$ )。  
(unpublished data)

比較的早期の言語処理障害の存在を示唆している。

### おわりに

以上のように、統合失調症者には顔認知・表情認知・声認知において障害があり、その障害の神経基盤として、いわゆる社会脳の機能異常が関連していることが示唆されてきている。顔や声の認知における障害は、統合失調症者の症状や社会技能障害、予後に関連があることから、その障害の基盤を調べることは重要であり、今後更なる研究の見の蓄積が望まれる。

### 文献

- 1) 井上由美子, 山田和男, 神庭重信. (2004) 社会脳 (Social brain). 分子精神医学 4, 1-6.
- 2) Brunet-Gouet E, Decety J. (2006) Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* 148, 75-92.
- 3) Hooker C, Park S. (2002) Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia

patients. *Psychiatry Res* 112, 41-50.

- 4) Conklin HM, Calkins ME, Anderson CW, Dinzeo TJ, Iacono WG. (2002) Recognition memory for faces in schizophrenia patients and their first degree relatives. *Neuropsychologia* 40, 2314-2324.
- 5) Onitsuka T, Shenton ME, Kasai K, Nestor PG, Toner SK, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. (2003) Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60, 349-355.
- 6) Jeffreys DA, Tukumachi ES. (1992) The vertex-positive scalp potential evoked by faces and by objects. *Exp Brain Res* 91, 340-350.
- 7) Watanabe S, Kakigi R, Koyama S, Kirino E. (1999) Human face perception traced by magneto- and electro-encephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 8, 125-142.
- 8) Herrmann MJ, Ellgring H, Fallgatter AJ. (2004) Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 915-917.
- 9) Onitsuka T, Niznikiewicz MA, Spencer KM, Frumin M, Kuroki N, Lucia LC, Shenton ME, McCarley RW. (2006) Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163, 455-462.
- 10) Heisz JJ, Watter S, Shedden JM. (2006) Progressive N170 habituation to unattended faces. *Vision Res* 46, 47-56.

- 11) Streit M, Ioannides AA, Sinnemann T, Wölwer W, Dammers J, Zilles K, Gaebel W. (2001) Distributed facial affect recognition in patients with schizophrenia associated with hypoactivity in distributed brain regions: a magnetoencephalographic study. *Am J Psychiatry* 158, 1429-1436.
- 12) Ioannides AA, Poghosyan V, Dammers J, Streit M. (2004) Real-time neural activity and connectivity in healthy individuals and schizophrenia patients. *Neuroimage* 23, 437-482.
- 13) Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. (2000) Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 403, 309-312.
- 14) Palva S, Palva JM, Shtyrov Y, Kujala T, Ilmoniemi RJ, Kaila K, Näätänen R. (2002) Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans. *J Neurosci* 22, RC211(1-5).
- 15) Kasai K, Nakagome K, Itoh K, Koshida I, Hata A, Iwanami A, Fukuda M, Kato N. (2002) Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia: a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry* 159, 546-553.
- 16) Yamasue H, Yamada H, Yumoto M, Kamio S, Kudo N, Uetsuki M, Abe O, Fukuda R, Aoki S, Ohtomo K, Iwanami A, Kato N, Kasai K. (2004) Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage* 720-727.
- 17) Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N, Rogers MA, Kasai K. (2007) Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 152, 261-265.