

1. *BCL9* 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症：関連研究、メタ解析と認知機能解析
2. 統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

分担研究者 尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野 教授

研究要旨

1. *BCL9* 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症：関連研究、メタ解析と認知機能解析

背景：統合失調症の病因においては、その遺伝的要因と同様に家族歴も重要な危険因子であると報告されている。近年ヒトの遺伝子研究において、*BCL9* 上に位置するいくつかのコモンバリエントが中国人統合失調症とは関連していると報告されている。

方法：一塩基多型 (SNP) サンプルは統合失調症患者 575 名と精神疾患の既往歴および家族歴のない健常者 564 名を比較した。SNP の関連解析では、統合失調症患者 1464 名と健常者 1171 名からなる日本人サンプルセット (レプリケーションサンプル) を用いた。認知能力の解析では、統合失調症患者 115 名と健常者 87 名に対して Continuous Performance Test (CPT-IP) および Wisconsin Card Sorting Test Keio version (WCST) を用いて検討した。メタ解析では、日本人の全サンプル (N=3735) と先行研究からの中国人サンプルを用いて行った。

結果：レプリケーションサンプルセットでは、任意の 2 個の SNP (rs672607 と rs10494252) と統合失調症における関連はみられなかった。rs672607 のメタ解析において、有意な関連 (p 値 0.012、オッズ比 0.855) が示された。また rs672607 における CPT の mean d' では、A/A 群と G キャリア 群間に有意差がみられた (p=0.0092)。

結論：日本人と中国人のメタアナリシスにおいて *BCL9* 上の rs672607 と統合失調症との関連を認めることができた。さらにこの変異は、統合失調症患者における CPT-IP によって測定され、認知機能に影響を及ぼす可能性があることが示された。

2. 外来統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

目的：認知機能や社会機能の改善をもたらすとされている Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) での介入を実施し、各段階の機能の変化をとらえるとともに、Functional Capacity の変化について、対象者が日常的に行っている課題で質的な観点から評価を実施し、その介入効果について検討することを目的とした。

方法：名古屋大学医学部附属病院に外来通院中の 2 名の統合失調症患者 (女性 46 歳・女性 28 歳) が研究に参加した。対象者は基礎的情報として介入実施前に陽性・陰性評価尺度 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、知的機能の簡易評価 Japanese Adult Reading Test (JART) を実施した。また介入の実施前後に、認知機能検査として、CPT・Wisconsin Card Sorting Test (WCST)・統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS-J)・Stroop Test、Functional Capacity の評価として、パフォーマンステストである UCSD Performance Skills Assessment-Brief (UPSA-B) と質的評価の The Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) の課題から対象者と相談のうえ、なじみある活動である 1 課題「シャツにアイロンをかける」を選び、実施した。社会機能評価として The Global Assessment of Functioning Scale (GAF) を実施した。意欲に関しては、PANSS 陰性症状得点を評価した。

結果・結論：1. 2 名の対象者とも一部の認知機能の改善とそれに対応する Functional Capacity の改善が見られた。2. 2 名とも他の社会資源への通所の開始など転機が見られた。しかし改善された認知機能や Functional Capacity と総合的な社会機能との関連性には不明な点が多いため、今後より多数の対象者と多様な活動における Functional Capacity の評価が必要である。

本年度は、以下の二つの課題を実施した。

A. 研究目的

1. BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症: 関連研究、メタ解析と認知機能解析

近年、B 細胞 CLL/リンパ腫 9 遺伝子 (*BCL9*) バリエントは中国人における統合失調症と関連することが報告された。また、別の研究では、*BCL9* 内のコモンバリエントと統合失調症患者の陰性症状との関連も示された。さらに、*BCL9* は Wnt シグナル伝達経路において必要とされるが、これは神経可塑性、細胞生存、および成体神経新生に影響を与えるものである。

以上、*BCL9* は統合失調症において注目すべき候補遺伝子であるが、未だ日本人では調査されていない。そこで我々は、*BCL9* で一般的な遺伝子多型 (SNP) の関連や、大規模な日本人サンプルを用いてリスクの検討を行い、さらに近年の研究で用いた日本人のサンプルセットと中国人のサンプルセットでのメタ解析を行った。また *BCL9* における SNP と認知機能的側面との関係を探索した。

2. 統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

統合失調症患者では認知機能の改善が日常生活での機能や社会認知の改善をもたらす、それらの成功体験から対象者の自己効力感や意欲の改善が起こり、総合的な社会機能の回復をもたらされることが報告されている。中でも日常生活 (ADL や対人場面) での機能 (Functional Capacity) の回復は、介入因子が少なく認知機能の改善を反映しやすいとされている。またこの機能での成功体験が対象者の自己効力感の改善につながるため、非常に重要な因子である。しかしその評価では、ロールプレイやパフォーマンステストを中心とした「出来る/出来ない」という評価が中心であり、「どのように実施しているか」という質的な側面は含まれていない。また Mausbach や池淵らは Functional Capacity の評価について、対象者の意欲や文化的背景による限界を指摘している。

そこで本研究では認知機能や社会機能の改善をもたらすとされている Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) での介入を実施し、各段階の機能の変化をとらえるとともに、Functional Capacity の変化について、対象者が日常的に行っている課題で質的な観点か

ら評価を実施し、その介入効果について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症: 関連研究、メタ解析と認知機能解析 対象

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施した。すべての被験者に対し文書によるインフォームドコンセントを得た。統合失調症の診断基準は DSM-IV を用いた。JGWas サンプルは統合失調症患者 575 名 (43.5 ± 14.8 歳、男性 50 %) と、精神疾患の既往歴および家族歴のない健常者 564 名 (44.0 ± 14.4 歳、男性 49.8%) で構成された。SNP 関連解析のために、独立した日本のサンプルセット (レプリケーションサンプル) として統合失調症患者 1464 名 (45.9 ± 14.2 歳、男性 54.5%) と健常者 1171 名 (48.06 ± 14.48 歳、男性の 47.3%) を用いた。また認知機能の解析のために、統合失調症患者 115 名 (45.3 ± 14.2 歳、男性 64.3%) と健常者 87 名 (26.3 ± 7.7 歳、男性 63.2%) の検査データを用いた。

方法

SNP の選択

中国人における *BCL9* の先行研究から、最も p 値の低い SNP (rs672607、A> G、P = 1.23 × 10⁻¹¹) を選択した。JGWas データセットから、*BCL9* +10 パーセント領域にある p<0.05 の SNP は 3SNP (rs1716025、rs17160264、rs10494252) であった。我々はこの 3SNP のうち、日本人での r² が高い (>0.95) 1SNP (rs10494252、A> G、P = 0.0369) を選択した。

遺伝子型決定とデータ解析

DNA は末梢血から抽出し、遺伝子型決定には、fluorescence-based allelic discrimination assay (Taqman) を用いて行った。データセットは、SNP のコールレート (90% 以上) または健常者群における HWE からの逸脱に基づいてフィルタリングを行った。すべての allele-wise 関連解析は、各候補 SNP の p 値を計算することにより行った。Fisher's exact test

を用い、有意水準0.05で解析した。すべてのp値は両側検定にて行った。このjoint analysisではPLINK v1.07を使用し、p値はCochran-Mantel-Haenszel stratified analysisを用いて、異質性の評価はBreslow-Day testを用いて実施した。統計的有意性は、関連研究において一般的なレベル($p < 0.05$)とした。rs672607における日本人と中国人のサンプルセットのメタ解析はComprehensive Meta-Analysis Version 2 Professional versionを用いて実施した。

認知機能評価

本研究では、認知機能評価のためにContinuous Performance Test- Identical Pairs Version Release 4.0 (CPT-IP)を用い、アウトカム指標はmean d'とした。またWisconsin Card Sorting Test (WCST)を用い、アウトカム指標は達成カテゴリー数(CA)、全エラー数(TE)、Milner型の保続(PEM)およびNelson型の保続(PEN)とした。認知機能の解析のために18歳以上の被験者から無作為に抽出したサブセットを作成した。CPT-IPとWCSTによって測定された認知機能(統合失調症患者115名、健常者87名)に対する2つのSNP(rs672607及びrs10494252)の影響を検討した。すべての解析はIBM SPSS statistical software version 20を用いて実施した。統合失調症患者と健常者において、性別、年齢、教育歴、クロルプロマジン換算の投与量、発症年齢、罹患期間、陽性および陰性症状評価尺度(PANSS)による評価、一般的な精神病理尺度についてFisher's exact test、両側検定およびWelch's t-testを用いてd'を比較した。

2. 統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善対象

名古屋大学医学部附属病院に外来通院中に統合失調症患者で2013年9月～2014年7月の期間NEAR(週2回・1クール全21回・3クール)に参加した2名を対象とした。基礎情報として実施前に陽性・陰性評価尺度Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)、知的機能の簡易評価Japanese Adult Reading Test(JART)を実施した。以下に対象者の詳細を示す。

1. 対象者 A

女性、40歳代。実施前PANSS(陽性症状19点・

陰性症状20点・総合精神病理38点)、JART病前IQ113。当院のSSTに週に一回参加する以外は、家庭内で過ごし、家事の一部を実施している。

2. 対象者 B

女性、20歳代。実施前PANSS(陽性症状17点・陰性症状22点・総合精神病理36点)、JART病前IQ103。当院のSSTに週に一回参加し、家事の一部を実施している。

方法

2013年9月～2014年7月の期間NEAR(週2回・1クール全21回・3クール)の開始前と全クール終了後に次の評価を実施した。認知機能検査として、Continue Performance Test(CPT)・Wisconsin Card Sorting Test(WCST)・統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS-J)・Stroop Test、Functional Capacityの評価として、パフォーマンステストであるUCSD Performance Skills Assessment-Brief(UPSA-B)と質的評価であるThe Assessment of Motor and Process Skills (AMPS)の課題から対象者と相談のうえ、なじみある活動である1課題「シャツにアイロンをかける」を選び、実施した。社会機能評価としてThe Global Assessment of Functioning Scale(GAF)を実施した。AMPSは課題実施時の詳細な記述とカテゴリー別得点の算出を実施した。また意欲に関しては、PANSS陰性症状得点を評価した。認定が必要な評価は全て講習を受けた認定評価者が実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会、全参加施設の倫理委員会にて承認を得ている。全参加者から書面による研究同意を得た。

C. 研究結果

1. BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症：関連研究、メタ解析と認知機能解析

JGWAS とレプリケーションサンプルセットにおいて、2個のSNP(rs672607およびrs10494252)と統合失調症のあいだに有意な関連はみられなかった。PLINKを用いたJoint analysisにおいても、双方のSNPで有意に低いp値は示されなかった。rs672607における日本人サンプルと中国人サンプルのメタ解析では有意な関連を示した(p値0.012、オッズ比0.855)。

さらに、rs672607およびrs10494252のCPT-IP

と WCST に対する遺伝的影響を調査した。臨床情報の違いにおける有意差はみられなかった ($0.0055 < p$)。CPT の mean d' において、rs672607 の A/A と G キヤリアグループ間に有意差 ($p < 0.01$) がみられた ($P=0.0092$)。

2. 統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

各対象者の変化を(実施前/実施後)以下に示す。

1. 対象者 A

認知機能(改善したもののみ表記): BACS-J のロンドン塔課題(15/21)、符号課題(32/42)、言語流暢性課題(31/32)。

Functional Capacity: UPSA-B では金銭出納(50/41)、コミュニケーション(33/49)、合計(83/90)。AMPS については改善したものとして、Coordination(9/11 両手動作がスムーズに行える)、Energy(9/12 スピードが改善)、Temporal organization(11/15 より効率的にかけられるよう、アイロンをかける順番を決められる)、Adaptation(12/13 しわが新たにできないようにシャツの位置を注意してかけられる)。

社会機能評価: GAF(35/42)

意欲: PANSS 陰性症状得点(20/18)

転機: 期間中に週に一回デイケアに通所を開始。

2. 対象者 B

認知機能(改善したもののみ表記): BACS-J のロンドン塔課題(17/19)、符号課題(52/59)、数字順列課題(16/19)、言語性記憶課題(50/58)。

Functional Capacity: UPSA-B では金銭出納(41/50)、コミュニケーション(34/35)、合計(75/85)。AMPS では改善したものとして Coordination(9/11 場所に応じてアイロンを持ち変えられる)、Energy(9/11 スピードが改善)、Temporal organization(11/15 同じところを二度かけなくなった)、Adaptation(12/13 しわの様子でかける時間を変えられる)、Space and object(17/18 次に使いやすい場所にアイロンやシャツを置ける)。

社会機能評価: GAF(45/47)

意欲: PANSS 陰性症状得点(22/17)

転機: 期間中に週に 2 回作業所に通所を開始。

D. 考察

1. BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症: 関連研究、メタ解析と認知機能解析

本研究では、日本人における *BCL9* の 2 つの SNP と統合失調症との関連性を検討した。我々は、日本人と中

国人のサンプルセットでのメタ解析において *BCL9* と統合失調症との間に有意な関連性をみつけることができた ($p = 0.012$)。今後さらに異なる人種での研究が必要であると考えられる。

また、統合失調症のエンドフェノタイプに焦点を当てることにして、遺伝率が報告されている持続的注意を評価するために作成された CPT-IP に加えて、実行機能を評価するために WCST を選択した。メタ解析による候補 SNP と、CPT-IP および WCST によって評価される認知機能の間の関連性について検討した。

その結果、CPT-IP では、rs672607 のマイナーアレル群(プロテクティブアレル、日本人と中国人のサンプルセットを用いたメタ解析でのオッズ比=0.855)は統合失調症患者においてワーキングメモリーが有意に損なわれていることを示した。

本研究の注意すべき点は、第一に、*BCL9* 上に存在する新たな機能的バリエントを探すための 5 フランキング領域またはエクソン領域について、コモンバリエントのデータベースに登録されていなかったため体系的なゲノムワイドな変異を網羅していない点である。第二に、我々の表現型の診断は、構造化面接に基づいておらず、健常者サンプルは、ケースサンプルよりも有意に若年であった点である。そして第三に、認知機能検査のサンプルサイズが比較的小さく、また検査結果にバイアスがかかっている可能性が否定できない点である。

2. 統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

対象者 A・B ともに NEAR 介入による認知機能の改善が見られ、それに対応する Functional Capacity の改善が見られた。UPSA に加え、なじみある活動での質的な評価によって、その変化をより詳細に捉えることができた。

ただし、両者とも転機はあったものの、多くの介在因子により介入との関連性は不詳であり、総合的な社会機能の変化についても不明な点が多い。今後、より多くの人数で様々な活動における Functional Capacity の評価を実施し、総合的な社会機能との関連性を検討する必要性がある。その際には、本研究では実施していない対人機能を含む Functional Capacity についても評価が必要である。また総合的な社会機能に大きな影響を及ぼすとされる動機付けに関してもその関連性を検討する必要がある。

E. 結論

1. BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症:

関連研究、メタ解析と認知機能解析

我々は日本人と中国人のメタ解析において、*BCL9* の rs672607 と統合失調症との間に関連を検出することができた。さらに、このコモンバリエントは統合失調症患者において CPT-IP で評価される認知機能にも影響を及ぼす可能性が示唆された。今後は非アジア系の人種をサンプルとして、さらなる研究が必要である。

2. 外来統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の改善

NEAR 介入により 2 名の対象者において認知機能の改善とそれに対応する Functional Capacity の改善が見られた。それらの改善と総合的な社会機能との関連性には不明な点が多いため、今後より多数の対象者と多様な活動における Functional Capacity の評価が必要である。

F. 研究発表

論文発表

1. Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M: The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain neurodevelopmental markers in schizophrenia and healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*: 56 11-7, 2015
2. Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Genetic Overlap Between Antipsychotic Response and Susceptibility to Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*: 35 (1):85-88, 2015
3. Hida H, Mouri A, Mori K, Matsumoto Y, Seki T, Taniguchi M, Yamada K, Iwamoto K, Ozaki N, Nabeshima T, Noda Y: Blonanserin Ameliorates Phencyclidine-Induced Visual-Recognition Memory Deficits: the Complex Mechanism of Blonanserin Action Involving D3-5-HT2A and D1-NMDA Receptors in the mPFC. *Neuropsychopharmacology*: 40 (3):601-13, 2015
4. Xing J, Wang C, Kimura H, Takasaki Y, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Koide T, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Aleksic B, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and Association Analysis of PTPRA, a Possible Susceptibility Gene for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*: 9 (11):e112531, 2014
5. Wang C, Koide T, Kimura H, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Kushima I, Banno M, Kawano N, Takasaki Y, Xing J, Noda Y, Mouri A, Aleksic B, Ikeda M, Okada T, Iidaka T, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in schizophrenia. *Schizophr Res*: 157 (1-3):149-56, 2014
6. Uno Y, Mizukami H, Ando M, Yukihiro R, Iwasaki Y, Ozaki N: Reliability and Validity of the New Tanaka B Intelligence Scale Scores: A Group Intelligence Test. *PLoS One*: 9 (6):e100262, 2014
7. Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi D, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*: 51C 166-171, 2014
8. Shishido E, Aleksic B, Ozaki N: Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*: 68 (2):85-95, 2014
9. Saito T, Kondo K, Iwayama Y, Shimasaki A, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Esaki K, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N: Replication and cross-phenotype study

- based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: Support for association of MHC region with psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*: 165 (5):421-7, 2014
10. Ohoka H, Koide T, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Ishikawa N, Furumura K, Ozaki N: Effects of maternal depressive symptomatology during pregnancy and the postpartum period on infant-mother attachment. *Psychiatry Clin Neurosci*: 68 (8):631-9, 2014
 11. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K: Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry*: 19 (1):55-62, 2014
 12. Morita T, Senzaki K, Ishihara R, Umeda K, Iwata N, Nagai T, Hida H, Nabeshima T, Yukawa K, Ozaki N, Noda Y: Plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with major depressive disorder correlate with remission during treatment with antidepressants. *Hum Psychopharmacol*: 29 (3):280-286, 2014
 13. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Takahashi M, Hara Y, Kojima J, Iidaka T, Ozaki N: The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on the equilibrium function in healthy subjects: A double-blind crossover trial. *Int J Psychiatry Clin Pract*: 18 (1):32-6, 2014
 14. Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M: Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*: 68 (1):83-4, 2014
 15. Kubota C, Okada T, Aleksic B, Nakamura Y, Kunimoto S, Morikawa M, Shiino T, Tamaji A, Ohoka H, Banno N, Morita T, Murase S, Goto S, Kanai A, Masuda T, Ando M, Ozaki N: Factor structure of the Japanese version of the edinburgh postnatal depression scale in the postpartum period. *PLoS One*: 9 (8):e103941, 2014
 16. Kido M, Nakamura Y, Nemoto K, Takahashi T, Aleksic B, Furuichi A, Nakamura Y, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M: The Polymorphism of YWHAЕ, a Gene Encoding 14-3-3Epsilon, and Brain Morphology in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometric Study. *PLoS One*: 9 (8):e103571, 2014
 17. Katayama H, Kohmura K, Tanaka S, Imaeda M, Kawano N, Noda Y, Nishioka K, Ando M, Aleksic B, Iidaka T, Ozaki N: Social insecurity in relation to orbitofrontal activity in patients with eating disorders: a near-infrared spectroscopy study. *BMC Psychiatry*: 14 (1):173, 2014
 18. Kajio Y, Kondo K, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N: Genetic association study between the detected risk variants based upon type II diabetes GWAS and psychotic disorders in the Japanese population. *J Hum Genet*: 59 (1):54-6, 2014
 19. Hida H, Mouri A, Ando Y, Mori K, Mamiya T, Iwamoto K, Ozaki N, Yamada K, Nabeshima T, Noda Y: Combination of neonatal PolyI:C and adolescent phencyclidine treatments is required to induce behavioral abnormalities with overexpression of GLAST in adult mice. *Behav Brain Res*: 258 34-42, 2014
 20. Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M,

- Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Tochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N: Common variants at 1p36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl Psychiatry*: 4 e472, 2014
21. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Ericsson Cicek A, Kou Y, Liu L, Fromer M, Walker S, Singh T, Klei L, Kosmicki J, Fu SC, Aleksic B, Biscaldi M, Bolton PF, Brownfeld JM, Cai J, Campbell NG, Carracedo A, Chahrour MH, Chiochetti AG, Coon H, Crawford EL, Crooks L, Curran SR, Dawson G, Duketis E, Fernandez BA, Gallagher L, Geller E, Guter SJ, Sean Hill R, Ionita-Laza I, Jimenez Gonzalez P, Kilpinen H, Klauck SM, Kolevzon A, Lee I, Lei J, Lehtimaki T, Lin CF, Ma'ayan A, Marshall CR, McInnes AL, Neale B, Owen MJ, Ozaki N, Parellada M, Parr JR, Purcell S, Puura K, Rajagopalan D, Rehnstrom K, Reichenberg A, Sabo A, Sachse M, Sanders SJ, Schafer C, Schulte-Ruther M, Skuse D, Stevens C, Szatmari P, Tammimies K, Valladares O, Voran A, Wang LS, Weiss LA, Jeremy Willsey A, Yu TW, Yuen RK, Study DDD, Homozygosity Mapping Collaborative for A, Consortium UK, Autism Sequencing C, Cook EH, Freitag CM, Gill M, Hultman CM, Lehner T, Palotie A, Schellenberg GD, Sklar P, State MW, Sutcliffe JS, Walsh CA, Scherer SW, Zwick ME, Barrett JC, Cutler DJ, Roeder K, Devlin B, Daly MJ, Buxbaum JD: Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*: 515 (7526):209-15, 2014
22. Adachi Y, Kimura H, Sato N, Nagashima W, Nakamura K, Aleksic B, Yoshida K, Fujimoto Y, Nakashima T, Ozaki N: Preoperative Level of Depression is a Predictor of Postoperative Levels of Depression in Patients with Head and Neck

Cancer. Jpn J Clin Oncol: 44 (4):311-7, 2014

学会発表

1. 諸澤俊介、藤城弘樹、入谷修司、尾崎紀夫: 高齢発症の統合失調症の臨床的特徴と治療, in 第10回日本統合失調症学会. 都市センターホテル(東京都千代田区), 2015
2. 丸井友泰、鳥居洋太、大島健一、新里和弘、眞崎勝久、吉良潤一、藤城弘樹、入谷修司、尾崎紀夫: 『統合失調症死後脳上側頭回における抗 Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein(MOG) 抗体による免疫組織学的検討』, in 第10回統合失調症学会. 都市センターホテル(東京都千代田区), 2015
3. 里花 辻, 藤城弘樹, 入谷修司, 潔 藤, 尾崎紀夫: 幻聴が前景化した非定型アルツハイマー病と考えられた1症例, in 第29回日本老年精神医学会. 東京, 2014
4. 山崎拳志郎、伊藤竜樹、伊藤嘉邦、岡崎俊太郎、定藤規弘、尾崎紀夫、井本敬二、宍戸恵美子、福村直博: 「線の描画運動における書道習熟度と視線先行の関係」, in 第8回 Motor Control 研究会. 筑波大学(茨城県つくば市), 2014
5. 尾崎紀夫: 統合失調症患者の身体とこころを支える, in 精神科医学会ランチョン. 名古屋, 2014
6. 尾崎紀夫: 精神障害の当事者が、自動車社会で暮らすために, in 精神科医学会教育講演. 名古屋, 2014
7. Yoshimi A, Kunimoto S, Yamada S, Aleksic B, Hirakawa A, Nagai T, Ozaki N: PROTEOMIC ANALYSIS OF THE LYMPHOBLASTOID CELL LINE DERIVED FROM JAPANESE SCHIZOPHRENIC PATIENTS, in CINP. Vancouver, 2014

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

メタ認知トレーニングの効果に関する予備的研究

分担研究者 菊池 安希子 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

研究要旨：

統合失調症では、結論への性急な飛躍、外的帰属バイアス、反証に対するバイアス、エラーに対する過剰確信、そして心の理論など、認知的バイアスと陽性症状の関連を示す研究が相当量存在している。こうした認知的バイアスの存在とそれが非機能的であることについての認識（メタ認知）を高めるために開発されたのがメタ認知トレーニング（Metacognitive Training: MCT）である。本研究では、メタ認知トレーニング日本版（MCT-J）が、本邦の外来統合失調症患者のメタ認知、結論への飛躍、心の理論、抑うつに対してもつ効果のパイロット無作為化比較試験を行った。その結果、結論への飛躍傾向の改善効果が示唆され、feasibility の高いプログラムであることが示された。

研究協力者

佐藤 さやか

（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

吉田 統子

（国立精神・神経医療研究センター病院）

小山 繭子

（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

河野 稔明

（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

坂田増弘

（国立精神・神経医療研究センター病院）

大迫充恵

（国立精神・神経医療研究センター病院）

大島真弓

（国立精神・神経医療研究センター病院）

伊藤順一郎

（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

萩谷久美子

（国立精神・神経医療研究センターTMC）

米田恵子

（国立精神・神経医療研究センターTMC）

芦田紗綾香

（国立精神・神経医療研究センターTMC）

A. 研究目的

幻覚・妄想は統合失調症の中核症状であり、薬物療法による治療が第一選択肢である。しかしながら、病識欠如や副作用といった要因で服薬中断に至る例は多く（Lambert et al., 2010）、たとえ処方通りに抗精神病薬が服用されたとしても、その効果量は中等度であると言われている（Leucht et al., 2013）。

そこで統合失調症を抱える患者の社会復帰に向けては、心理療法も補完的アプローチとして活用されている。近年、注目をされているのが、認知行動療法（Cognitive Behavioural Therapy for Psychosis: CBTp）と認知矯正療法（Cognitive remediation therapy: CRT）である。CBTp は、実証研究も多く、通常治療と比べて低～中等度の効果量を示し（Wykes et al.,

2008)、英国、米国、カナダ等の統合失調症治療ガイドラインにて推奨されている。また、CRT についても、認知機能障害を改善すると
の知見が積み重ねられている (Wykes et al., 2011)。

このように、統合失調症の症状改善に対する実証的裏付けのある心理療法が存在する一方で、その普及については甚だ遅れているのが現状である。CBTp ですら、英国において NICE ガイドラインで推奨されているにも関わらず、Haddock らが、北東イングランドで実施した調査によれば 12 ヶ月間に CBTp を提案された統合失調症患者は 6.9%に過ぎず、実際に個別 CBTp を受けるに至った患者は 1.6%であった (Haddock et al., 2014)。

このような実情から、CBTp であれ、CRT であれ、その他の心理療法であれ、症状や機能的転帰を改善する効果量をこれまで以上に高める努力が必要であるのはもちろんであるが、その実、臨床現場では、現在最もエビデンスのある心理療法をいかに必要な患者に届けるかの方が喫緊の課題である。このような観点から、現在、実施者が急速に拡大しているのがメタ認知トレーニング (Metacognitive Training: MCT) である (Moritz et al, 2007)。

MCT は、認知行動療法 CBTp (精神病症状をターゲット) と CRT (神経認知課題に取り組む) のハイブリッドである。MCT はこれまでのところ、妄想苦痛度、結論への飛躍バイアスに対する改善が繰り返し確認されており、PANSS 測定による陽性症状や記憶に対する効果を示した研究も存在する (Moritz, 2014)。

MCT の特徴は、実施の簡便性にある。集団療法版、個人療法版共に Public domain に属し、ウェブサイト上に公開されている。日本版 (石垣,2012) も存在している。全 8 回の内容は、マニュアルに従い、パワーポイントスライ

ドを使用することで、精神保健領域の専門家であれば、CBTp や CRT に熟練していなくとも実施することが可能である。

直感的な有用性と実施の簡便さから、本邦においても、主として集団療法版の MCT-J の実践が、多様な職種によって、統合失調症のリハビリテーション現場に急速に普及しつつあるが、実際の効果について対照群を用いて検証した研究が不足しているのが現状である。そこで、本研究では、昨年度に引き続き MCT-J のパイロット無作為化比較試験を行い、統合失調症患者に対する MCT-J の効果検証を行った。

B. 研究方法

1. 対象

DSMIV-TR により、統合失調症または統合失調感情障害と診断された患者のうち、以下の適格基準、除外基準を満たす者とした。

適格基準：

- a) スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 65 歳以下である者
- b) 本研究の目的、内容を理解し、自由意思による研究参加の同意を文書で得られた者
- c) 国立精神・神経医療研究センター病院に通院中の者

除外基準：

- a) スクリーニング時の 3 カ月以内にアルコール・物質乱用の既往を認める者
- b) MCT 実施期間 (週 1 回、8 週間) の 50% 以上の参加が困難であると予想される者
- c) スクリーニング時に MCT-J 遂行が困難な認知機能障害 (病前推定 IQ70 以下) を認める者
- d) 精神症状が不安定なために、研究期間に薬物の変更が必要となると予想される者
- e) その他、主治医あるいは研究者が本研究の対象として不適当と判断した者

2. 研究デザイン

MCT-J 実施群と待機対照群（通常治療群；TAU 群）とのパイロット無作為化比較試験。

割付は介入に関わらない独立した研究者が実施し、評価者に対しては、割付をマスクする。（シングルブラインド）。

3. 介入方法・介入期間

3-1. 介入方法

MCT-J はマニュアルに準拠して実施する。全 8 回の内訳は表 1 示す。

表 1. MCT-J 各回の構成

	モジュール名	介入ターゲット
第1回	原因帰属	外的帰属バイアス
第2回	結論への飛躍 I	情報収集バイアス
第3回	思い込みを変える	確信度
第4回	共感すること I	心の理論
第5回	記憶	記憶の過信
第6回	共感すること II	心の理論
第7回	結論への飛躍 II	情報収集バイアス
第8回	自尊心	抑うつ思考スタイル

MCT-J 実施者は MCT-J の基礎訓練を修了した者で構成される。患者は約 8-10 名で構成されたグループを対象に実施し、治療者は原則としてリーダーとコ・リーダーの 2 名からなる。

MCT-J 群および TAU 群のいずれにおいても、介入期間中、薬物療法およびリハビリテーション治療について、可能な限り変更なく続けるものとする。

なお、スライドは、平成 25 年度に MCT-J 作成者である石垣らの許可を得て、原著者 Moritz が認める範囲で一部修正を行ったものを使用した。途中、MCT オリジナルの改訂が行われたが、すでにトライアル開始後であったため、介入には反映せず、旧版の日本語版を使用した。

3-2. 介入期間

8 週間（原則として週 1 回約 90 分の MCT-J セッションを計 8 回）

4. 評価項目

評価は、ベースライン評価(0 週)、MCT-J および TAU 実施期間終了点 (8 週)、の 2 時点で実施された。

①スクリーニング評価項目：年齢、性別、精神医学診断 (DSM-IV-TR)、病前推定 IQ (Japanese Adult Reading Test : JART)

②ベースライン(0 週)及び介入後 (8 週)における評価項目 (*は主要アウトカム)

- ・メタ認知：BCIS* (Beck Cognitive Insight Scale) の自己内省性尺度
- ・結論への性急な飛躍バイアス：ビーズ課題 (Beads Task) *
- ・心の理論：WAIS-III 絵画完成テスト*
- ・抑うつ：BDI-2*(Beck Depression Inventory)
- ・精神症状：PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
- ・神経認知機能：BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)
- ・陽性症状の質的評価：PSYRATS Psychotic Symptoms Rating Scales) (注：PSYRATS は当初、主要アウトカムに想定していたが、第 1 クール実施の評価時点で幻覚症状が無い者が 8 名中 6 名にのぼり、本研究の評価法として不適切であることがわかったため、主要アウトカムからは除外した)。

③介入後 (8 週間後) のみ評価する項目

- ・内発的動機付け：IMI (Intrinsic Motivation Inventory) 尺度

6. 倫理的配慮

本研究計画は、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会、及び、国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究推進委員会より、承認を得た(平成 25 年 8 月承認)。研究に参加する患者に対しては、研究内容や倫理的配慮についての十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で研究を実施した。データの取り扱いに際しては、匿名化の管理と徹底を行った。

C. 研究結果

第2クールまでに、23名がリクルートされ、その内、包含基準を満たし、書面による同意の得られた 19 名が MCT-J 群 (12 名) と待機群 (7 名) に無作為に割付けられた。8 週間後に、MCT-J 群で 1 名が検査を辞退した (図 1)。

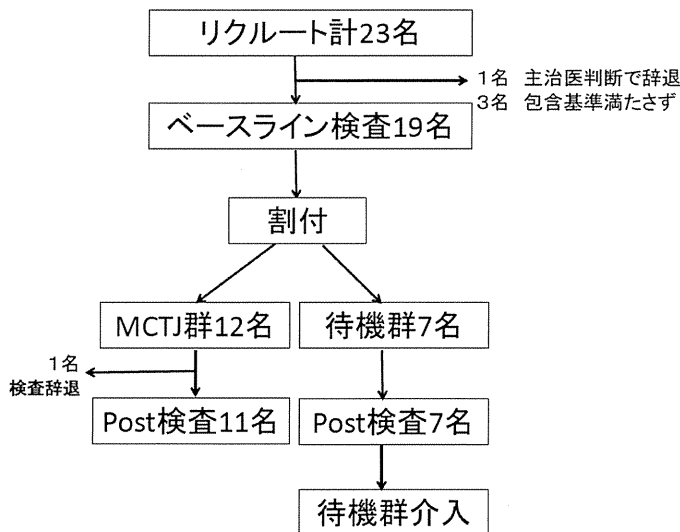


図 1. 第 1, 2 クール試験プロフィール

参加者の基本属性は、表 2 の通りであった。

表 2. 第 1, 2 クール対象者 12 名の基本属性

	MCT-J群	待機群	t-test
	(n=12)	(n=7)	
性別(男:女)	4:8	4:3	
平均年齢(SD)	35.25(6.81)	36.86(4.22)	n.s.
診断	統合失調症12	統合失調症9	...
推定病前IQ	110.58(7.20)	101.57(14.14)	n.s.
BACS合成得点	-1.63(1.11)	-2.67(2.46)	n.s.
PANSS			
陽性症状	15.08(4.40)	23.71(5.40)	**
陰性症状	13.92(4.14)	22.71(9.62)	n.s.
総合病理	32.33(5.00)	47.00(16.72)	n.s.

** $p < .01$

年齢、推定病前 IQ、PANSS 得点はいずれも平均値

第 1・2 クール参加者 12 名の各測定尺度の結果は表 3 の通りであった。MCT-J 群 post データの欠損値 1 名分は、Last observation carried forward (LOCF) にて処理をし、Intention to Treat (ITT) 分析を行った。主要アウトカムであるビーズ課題及び WAIS 絵画配列の測定値が正規分布していなかったことから (Shapiro-Wilk test $p < .05$ を示す水準が存在した)、測定値は中央値で示し、以後の分析もノンパラメトリック検定を使用した。

主要アウトカムである結論への飛躍バイアス (決断までの回数)、心の理論 (WAIS 絵画配列)、抑うつ (BDI-2) の結果は表 3 の通りであった。

表 3. 第 1, 2 クール参加者の測定値 (中央値)

	MCTJ群		待機群	
	pre	post	pre	post
BCISJ	7.50	9.00	6.00	8.00
ビーズ課題	5.00	5.00	5.00	5.00
WAIS絵画配列	16.00	17.00	9.00	12.00
BDI2	17.00	15.50	13.00	11.00

主要アウトカムであるビーズ課題、BCISJ、WAIS 絵画配列、BDI2 の介入前後の変化量を MCTJ 群と待機群で比較したところ、ビーズ課題でのみ、有意な差が認められた ($U=67.50$, $Z=2.17$, $p < .05$)。MCTJ 群では、介入群に比べ、

介入後にビーズ課題における決断までの情報収集量が増加する傾向が見られた。

MCTJ 群において、内発的動機付け (IMI 得点：平均 96.18、中央値 95.00) と主要アウトカムの間には有意な相関は見られなかった (Spearman's rho $p > .05$)。しかし、MCTJ 群 12 名の内、4 回以上の参加をした者は 10 名 (83.3%) であった。また、最終回に参加した者 (MCTJ 群 12 名中 9 名) へのアンケートからは、全項目でプログラムへの肯定的評価 (「まあそう思う」「そう思う」) が過半数を超えていた (図 2)。

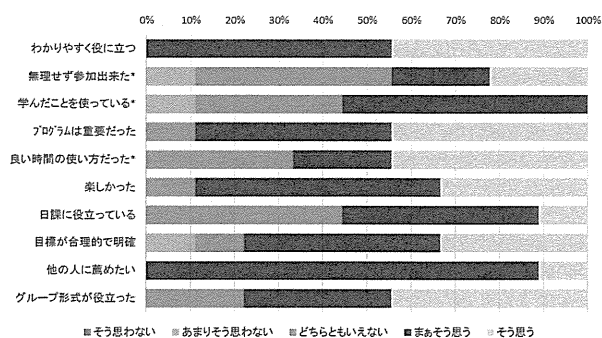


図 2 メタ認知トレーニングに対する評価 (n=9)

D. 考察

今年度は、メタ認知トレーニングに対するパイロット無作為割付比較試験を引き続き実施した。症例数が少なく、解析上のパワーが足りないこと、ベースライン時の陽性症状得点に有意差が出るなど無作為化が成功していないという限界があるものの、現段階の解析からは、以下のことが示唆された。

メタ認知トレーニングは、ビーズ課題における情報収集を有意に増加させた。これは先行研究からも示唆されている結果に一致する (Moritz, 2007, 2010; Rocha & Queiros, 2013)。今回の MCTJ 群は、待機群に比して陽性症状は低く、平均への回帰現象が起きやすいとはいえない状況であったことを考慮すると、MCTJ に一定の効果が見られたと考える

ことができる。これらのことから、MCTJ には、結論への飛躍傾向を改善する可能性が示唆された。

Choi ら (2010) の先行研究における、認知矯正療法参加者の IMI 得点が平均 61.14 であったことと比較しても、今回の IMI 得点は高値であり、参加者の内発的動機付けが終了時に高かったことが示された。またセッション過半数に出席できた者が 8 割以上であること、終了時アンケートで肯定的評価が多かったことから、メタ認知トレーニングは、統合失調症を持つ者にとって、負担の少ない、受け入れやすい (Feasibility) の高いプログラムであるといえる。

E. 結論

メタ認知トレーニングの日本版を使用し、統合失調症に対する効果検証を行った。その結果、結論への飛躍傾向の改善効果が示唆され、Feasibility の高いプログラムであることが示された。今後は、さらに症例数を増やし、効果の検討を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

菊池安希子：実践講座 認知行動療法 4 統合失調症． 総合リハビリテーション Vol.42(12)1167-1174, 2014.12.10.

2. 学会発表

Kikuchi A, Asanami C, Kono T, Okada T :
The Role of Empathy in Violence among Male Patients with Schizophrenia .
Issues of Criminal Justice (1), The 6th Annual Conference, Asian Criminological Society , Osaka University of Commerce, Osaka,

2014.6.28.

菊池安希子:社会認知ならびに対人関係トレーニング (SCIT) .自主シンポジウム「統合失調症に対する精神科リハビリテーションに役立つ心理社会的支援」(企画者:佐藤さやか)(シンポジスト). 日本心理学会第78回大会, 京都, 2014.9.11.

菊池安希子:自主企画シンポジウム3「精神病的障害に対する認知行動療法(CBTp)の研修システムをどのように確立するか」(座長). 第14回日本認知療法学会, 大阪, 2014.9.13.

Kikuchi A, Tanaka S, Asanami C, Okada T: Self-reported empathy and physical aggression in male patients with schizophrenia . The 3rd Bergen International Conference on Forensic Psychiatry, Bergen, Norway, 2014.9.18.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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
池淵恵美	社会生活・地域での生活と注意点	丹羽真一	統合失調症	医薬ジャーナル	大阪市	2014	44~
池澤聰 兼子幸一	認知機能リハビリテーション	大森哲郎	統合失調症ケーススタディ	メディカルレビュー社	大阪	2014	43-44
Sumiyoshi T.	Cognitive impairment in schizophrenia.	Stolerman I and Price LH	Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition.	Springer	New York	印刷中	
住吉太幹	統合失調症治療薬について	技術情報協会	医薬品・医療機器承認取得のためのデータ・情報の取得とまとめ方	技術情報協会	東京	2014	377-378
樋口悠子、 住吉太幹	認知機能の改善Ⅱ	大森哲郎	統合失調症ケーススタディー～症例が導く社会復帰・QOL向上への道	メディカルビュー社	大阪	2014	153-155
根本隆洋	早期治療のすすめ ②ハイリスク心理社会的治療を行った症例	大森哲郎	統合失調症ケーススタディー 症例が導く社会復帰・QOL向上への道	メディカルレビュー社	大阪	2014	57-59

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
Hanakawa T, Hosoda C	Functions of the cortico-basal ganglia circuits for spoken language may extend beyond emotional-affective modulation in adults	Behav Brain Sci	37(6)	555-556	2014
星野英紀、 <u>花川隆</u>	MRI	Clinical Neuroscience	32(7)	783-785	2014
細田千尋、 <u>花川隆</u>	言語能力の向上・減退と脳可塑性の検討 — 多次元イメージング法を用いた脳可塑性の可視化—	精神科	25(2)	192-195	2014
池淵恵美	リカバリーにはたす希望の役割	臨床精神医学	43(4)	535-543	2014
池淵恵美ほか5名	外来患者に生活支援・ケアマネジメントサービスはどの程度必要か	臨床精神医学	43(7)	1063-1074	2014
池淵恵美	統合失調症の認知行動療法はどのように役立てることができるか	日本社会精神医学会雑誌	23(3)	188-195	2014
Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, Yamada S, Pu S, Yamanashi T, Matsumura H, Nakagome K, Kaneko K	Relationship between Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysregulation and Insulin Resistance in Elderly Patients with Depression.	Psychiatry Res	226	494-498	2015

Pu S, Nakagome K, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Nagata I, Kaneko K.	Prefrontal activation predicts social functioning improvement after initial treatment in late-onset depression.	J Psychiatr Res	62	62-70	2015
兼子 幸一	統合失調症の社会機能障害	精神科治療学	30巻1号	45-50	2015
Pu S, Nakagome K, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Mitani H, Adachi N, Kaneko K.	Association between social functioning and prefrontal hemodynamic responses in elderly adults.	Behav Brain Res	272	32-39	2014
Sumiyoshi T.	Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole.	Journal of Clinical Psychopharmacology	34	396-7	2014
Sumiyoshi T., Kunugi H., Nakagome K	Serotonin and dopamine receptor in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia	Frontiers in Neuroscience	8	395	2014
Sumiyoshi C., Takaki M., A., Okahisa Y., Patterson T. L., Harvey P.D, Sumiyoshi T.	Utility of the UCSD performance-based Skills Assessment-brief Japanese version: discriminative ability and relation to neurocognition	Schizophrenia Research Cognition	1	137-143	2014
Uno Y, Mizukami H, Ando M, Yukihiro R, Iwasaki Y, Ozaki N	Reliability and Validity of the New Tanaka B Intelligence Scale Scores: A Group Intelligence Test.	PLoS One	9 (6)	e100262	2014

Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi D, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M	The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects.	Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry	51C	166-171	2014
Kido M, Nakamura Y, Nemoto K, Takahashi T, Aleksic B, Furuichi A, Nakamura Y, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M	The Polymorphism of YWHAE, a Gene Encoding 14-3-3Epsilon, and Brain Morphology in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometric Study.	PLoS One	9 (8)	e103571	2014
Katayama H, Kohmura K, Tanaka S, Imaeda M, Kawano N, Noda Y, Nishioka K, Ando M, Aleksic B, Iidaka T, Ozaki N	Social insecurity in relation to orbitofrontal activity in patients with eating disorders: a near-infrared spectroscopy study.	BMC Psychiatry	14 (1)	173	2014
Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M	The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain neurodevelopmental markers in schizophrenia and healthy subjects.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	56	11-7	2015
菊池安希子	認知行動療法4 統合失調症	総合リハビリテーション	42(2)	1167-1174	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

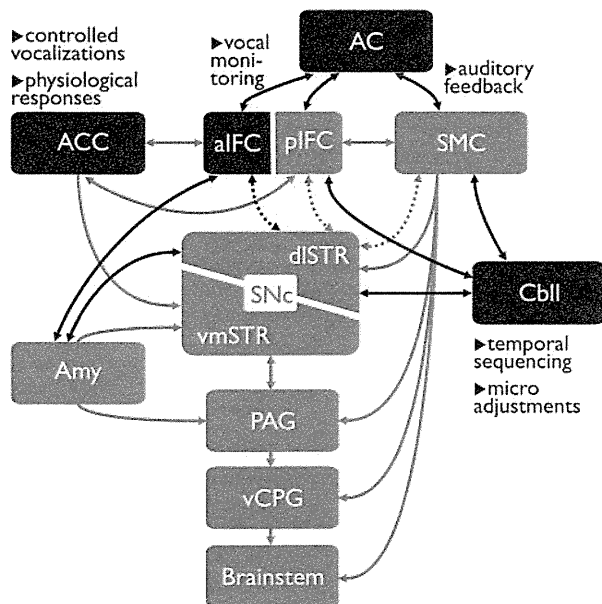


Figure 1 (Frühholz et al.). Suggested extension (black regions and arrows) of Ackermann et al.'s original model (gray regions) beyond the affective (i.e., amygdala) and motor systems. Based on the paradigm of affective vocalizations and emotional speech, we suggest adding the AC and anterior IFC (aIFC), which serve auditory–motor feedback processing and vocal monitoring; the CbII, which serves online micro and macro adjustments of vocal motor output; and the ACC, which appears to be directly involved in controlling vocal output and physiological responses.

Recent neuroimaging evidence also points to two brain structures active during human vocalizations, which are not yet (explicitly) included in the model. As mentioned above, vocalizations strongly depend on auditory feedback for online adjustments and corrections. Accordingly, studies consistently report activity in low- and high-level regions of the auditory cortex (AC) (Aziz-Zadeh et al. 2010; Pichon & Kell 2013), and in the cerebellum (Laukka et al. 2011; Pichon & Kell 2013; Wattendorf et al. 2013). While the AC together with the IFC is thought to serve auditory feedback processing and vocal monitoring, the cerebellum mainly supports online macro- (Pichon & Kell 2013) and micro-adjustments (Wattendorf et al. 2013) of vocal motor behavior.

Concerning the AC feedback-related activity, the online validation of the vocal performance seems critical for vocal expressions. Affective vocalizations for successful social communication depend on a proper vocal production, especially in terms of temporo-dynamic features (Patel et al. 2011). The temporal slow prosodic modulations of emotional speech, in particular, seem to rely on feedback processing in the AC (Aziz-Zadeh et al. 2010; Pichon & Kell 2013). A major part of the slow prosodic modulations is determined by temporal variations of the fundamental frequency, which mainly contribute to the perception of pitch variations. This perceived temporal pitch variations of one's own vocalizations considerably activates the AC, and, surprisingly, also the cerebellum (Pichon & Kell 2013).

Although the cerebellum was a core element in a former model proposed by Ackermann (2008), in the present article Ackermann et al. note that it is not relevant here. However, given the above-mentioned evidence that the cerebellum is related to slow temporal modulations in affective speech (Pichon & Kell 2013), and given the general observation that non-speech (primate-general) and speech-based affective vocalizations (human-specific) considerably activate the cerebellum (Laukka et al. 2011; Wattendorf et al. 2013), we propose that the cerebellum should be an integral part of a neural model of vocal communication. It seems that for emotional vocalizations, the cerebellum supports the online micro

adjustment of ongoing motor responses (Wattendorf et al. 2013) and provides a macro temporal event structure (Kotz & Schwartz 2010) for the temporal dynamics embedded in emotional speech. Both are important ingredients for valid affective vocalizations in terms of vocal motor responses (Patel et al. 2011).

Overall, from the perspective of affective vocalizations and emotional speech, neuroimaging evidence supports the neural model of Ackermann et al., but also suggests that the model might be extended to include auditory–motor feedback loops and online adjustment of vocal behavior (Fig. 1). The paradigm of human affective vocalizations thus might be a valid example for a cross-validation of the model proposed by Ackermann et al., because affective vocalizations are an essential ingredient of human communication.

ACKNOWLEDGMENTS

Sascha Frühholz and Didier Grandjean were supported by grants from the Swiss National Science Foundation (105314_146559/1 and 105314_124572/1) and the NCCR in Affective Sciences (51NF40-104897).

Functions of the cortico-basal ganglia circuits for spoken language may extend beyond emotional-affective modulation in adults

doi:10.1017/S0140525X13004032

Takashi Hanakawa^{a,b} and Chihiro Hosoda^{a,b}

^aDepartment of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira 187-8551, Japan;

^bPRESTO, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan.

hanakawa@ncnp.go.jp

<http://researchmap.jp/takashihanakawa/>

chihiro.hosoda@mail.u-tokyo.ac.jp

<http://researchmap.jp/chihiro/>

Abstract: We support Ackermann et al.'s proposal that the cortico-basal ganglia circuits may play essential roles in the evolution of spoken language. Here we discuss further evidence indicating that the cortico-basal ganglia circuits may contribute to various aspects of spoken language including planning, learning, and controlling of speech in adulthood.

Ackermann et al. have proposed a two-stage neural control model underlying phylogenetic and ontogenetic evolutions of spoken language. Neural machinery at one stage depends upon the development of monosynaptic projections from the motor cortex to cranial nerve nuclei in the brainstem and the other one involves functions of the cortico-basal ganglia circuits. We appreciate this proposal because we have been interested in the contribution of the cortico-basal ganglia circuits to language and associated abilities in humans. Here we want to extend the authors' view, by arguing for potential roles of the cortico-basal ganglia circuits in various aspects of spoken language in adults.

Accumulating evidence indicates that the basal ganglia participate in speech control in humans. However, the roles of the basal ganglia in language control are still unclear. The functionality of the basal ganglia for spoken language perhaps extends beyond the modulation of laryngeal and orofacial movements. We previously showed basal ganglia activity during a cognitive task involving verbal motor imagery, or "inner speech," in healthy adults (Hanakawa et al. 2002). This basal ganglia activity was accompanied by activity in other speech-related brain regions such as supplementary motor area and frontal opercular regions. Moreover, we reported that performance of this verbal imagery task was impaired in patients with basal ganglia dysfunctions (Parkinson's disease) in comparison with matched control participants (Sawamoto et al. 2002). A neuroimaging experiment