

# 統合失調症の知覚・神経認知障害の神経生理学的基盤： 事象関連電位研究

## 学位論文内容の要旨

【序論】統合失調症は妄想・幻覚や意欲・動機付けの低下、認知機能障害を主とする代表的な精神疾患である。これまでの統合失調症を対象とした先行研究からは、統合失調症の素因的な障害を反映する成分、病態進行に並行して低下していく成分や、前頭葉や側頭葉の病態を反映する成分などが報告されてきた。本研究では、こうした統合失調症の異なる病態生理異常を反映する事象関連電位成分を指標として、精神症状や認知機能障害（特に神経認知障害）についてどの領域が素因的、あるいは進行的であるかといった認知機能障害の異種性を検討した。そして統合失調症の発症過程において側頭葉と前頭葉の病態が関与すると考えられているが、それぞれの統合失調症の病期における側頭葉機能・前頭葉機能について事象関連電位を指標として評価した。さらに探索的な認知神経科学的アプローチとして、これまでほとんど検討されてこなかった統合失調症の妄想・幻覚の基礎にある自我障害の神経基盤について、自己由来の行動と、他者由来の行動の認知時の神経活動を記録して統合失調症において自己由来の行動に対する自己制御感に関わる処理が障害されているかどうか検討した。これらのことを探索するために以下に示す4つの検討を行った。

【検討Ⅰ】中間表現型指標 P50 成分を用いた、Sensory gating 障害の有無によって分けられた統合失調症下位グループにおける認知機能障害・精神症状の比較：聴覚誘発電位 P50 成分は、連続して呈示される2つの聴覚刺激のそれぞれに対して約 50ms 後に出現する陽性成分である。通常、第2刺激に対する P50 振幅は第1刺激よりも減衰するが、統合失調症や近縁疾患、遺伝的ハイリスク者はこの減衰が見られないことから、素因的・中間表現型指標と考えられている。本検討の目的は、統合失調症患者を P50 抑制障害の有無によって下位群に分け、神経認知障害や精神症状に差があるかを検討することである。23名の患者を対象に、誘発電位 P50 成分の計測と神経心理学的検査を行った。23名のうち8名が、P50 良好群、15名が不良群であった。神経認知領域について、有意に持続的注意(Continuous Performance Test の誤答数)と運動速度(Trail Making Test の A 版と B 版の遂行時間)が P50 不良群で低下していた。また精神症状評価尺度 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) による精神症状評価について、P50 不良群は有意に陰性症状得点が増大していた。このことから、統合失調症の中でも P50 抑制障害を有する者は、持続的注意障害や運動速度の障害を素因的に有することが示唆された。P50 抑制障害による知覚情報処理の素因的低下が、発達の妄想スキーマの形成の基盤を形成し 2 次的に注意障害や処理速度を低下させ、陰性症状を形成している可能性がある。

【検討Ⅱ】進行性指標 Mismatch negativity を用いた認知機能障害・精神症状との相関の検討：統合失調症発症後、約半数の患者は機能的水準が進行的に悪化することが知られており、神経解剖学的知見として上側頭領域の灰白質体積が進行的に減少することが報告されている。聴覚性事象関連電位 mismatch negativity (以下 MMN) は、連続して呈示される

同一の聴覚刺激（標準刺激）の系列において、低頻度で物理的屬性が異なる偏奇刺激が呈示されたときに約 150ms 以降に惹起する事象関連電位成分であり、聴覚的な記憶表象と偏奇刺激による感覚表象とのミスマッチと自動的注意の定位過程を反映すると考えられている。MMN の神経起源は上側頭回と側頭平面である。本検討の目的は、MMN を統合失調症の上側頭領域の器質的障害の進行的指標と捉え、各神経認知機能との相関の分析から、進行的に低下する神経認知機能を明らかにすることである。23 名の患者を対象に、50ms の持続時間の純音を標準刺激、100ms の持続時間の純音を偏奇刺激とした課題における MMN を計測し、平均振幅と神経心理検査との相関を検討した。結果は、実行機能 (Wisconsin Card Sorting Test)、選択的注意 (Stroop Test)、運動速度 (Trail Making Test) と有意な相関が見られた。すなわち MMN 振幅が低下している患者ほど、これらの神経認知機能が低下していた。また罹病期間との相関も見られた。これらのことから、MMN 振幅の発生に寄与する上側頭領域と実行機能に寄与する前頭前野との機能的結合が進行的に低下することが示唆された。

**【検討Ⅲ】P3a・P3b 成分を用いた統合失調症の病期別の神経生理学・神経心理学的表現型の相違の検討：**統合失調症の前駆期状態や統合失調症型人格障害などでは神経画像研究から側頭葉に軽度の萎縮が存在することが報告されており、統合失調症患者ではそれらの領域に加え前頭葉の萎縮や心理課題遂行時の前頭葉の賦活の低下が見られることが報告されている。事象関連電位 P3a・P3b 成分は、それぞれ前者は主に前頭葉起源であり後者は側頭葉が起源の 1 つであることが知られている。これらの成分は、統合失調症のそれぞれの病期で背景にある前頭葉・側頭葉機能の障害に応じて異なる振る舞いを示す可能性がある。本検討の目的は、P3a・P3b 成分をそれぞれ前頭葉機能、側頭葉機能の指標と捉え、健常者群、前駆期、初発期、慢性期患者で計測して、それぞれの成分の振る舞いから、病態生理を神経生理学的に評価することである。統合失調症患者 26 名、および前駆期状態の患者 10 名、健常被験者 11 名を対象とした。側頭葉を含めた多様な脳領域から生起する P3b は、前駆期患者群、初発患者群、慢性期患者群で振幅が低下していたが、前頭前野から生起する P3a は慢性患者群においてのみ振幅が低下していた。これらのことから P3b 振幅低下は主に側頭葉機能の異常が発症以前から存在する脆弱的基盤を反映し、P3a 振幅低下は統合失調症の発症に伴う前頭葉機能の異常が進行的であることを反映しており可能性がある。本結果は、倉知らが提唱する側頭-前頭 2 段階発症仮説をおおむね支持するものであった。これらのことから、統合失調症の陽性症状が顕在化していない前駆期患者でも P3b 低下に反映される側頭葉機能の障害が存在することが示唆された。

**【検討Ⅳ】自己関与性処理を反映する後期陽性成分を用いた統合失調症の自己制御感の障害の検討：**統合失調症の妄想・幻覚の基礎に自我障害が存在する。こうした自我障害は、自身の脳内で生じた思考表象や運動表象が自己由来と感じる自己制御感が障害されていると考えられる。本検討では、自己制御感の神経基盤を検討するためにギャンブル課題遂行時の事象関連電位を計測し、健常者との比較検討を行った。患者自身が意思決定して行動し、その後に損得に関わる環境変化が呈示される条件（自己条件）と、隣に座った他者が意思決定しそれを受けて行動し、環境変化を認知する条件（他者条件）を設定した。健常者 11 名と統合失調症患者 11 名を対象とした。結果は、自己条件では健常者群で大きな後期陽性成分が惹起していたが他者条件では低振幅しか惹起していなかった。このことから、自己条件は自身が意思決定したことによりその後の環境変化に対する自己関与性処理が随伴したと考えられた。他方で、患者群では自己条件で惹起した後期陽性成分の振幅は健常者群よりも有意に低下していたことから、自己条件において駆動する自己関与性処理の神経活動が低下していると考えられた。また予備的な検討として、本検討の参加者のうち、健常者 1 名と患者 1 名について 40 チャンネルによる計測を行い、電流源密度分布法を用いて、自己条件において増大する後期陽性成分の神経起源を推定したところ、健常者では右下前頭葉における活動が増大していると推定されたが、患者ではそうした活動増大が見ら

れなかった。これらのことから、統合失調症では精神症状が顕在的でない安定期においても、自己由来の行動による環境変化に対する自己制御感・自己関与性の神経活動が低下しており、その背景に前頭前野機能の低下が存在することが示唆された。

**【総合考察】**本検討から統合失調症の神経認知、知覚機能のそれぞれの認知機能はそれぞれ素因的側面、進行的側面、異なる機能局在を持ち異種性があることが示された。本研究の臨床的示唆として、主にドーパミン仮説に基づいた顕在的な精神症状の改善を目指す薬物治療以外にも、こうした異なる異種性をもつ認知機能障害が存在することが示され、今後はこれらを標的とした薬物療法や行動的アプローチの開発が望まれる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 福 島 菊 郎

副 査 教 授 生 駒 一 憲

学 位 論 文 題 名

## 統合失調症の知覚・神経認知障害の神経生理学的基盤： 事象関連電位研究

本研究は、近年、注目されつつある統合失調症の認知機能障害の神経生理学的基盤に関する研究である。統合失調症の神経生物学的基盤を探求する研究は数多くなされてきており、特に機能的MRIや脳磁図、脳波などの神経生理学的指標を用いた検討から統合失調症患者の病態生理異常を示す知見が蓄積されてきた。中でも事象関連電位は、知覚刺激呈示時や心理課題遂行時の脳波計測時に特定の事象に対して惹起する一過性の脳波であり、知覚・認知的処理に伴う神経活動を評価することができる。本研究はこの事象関連電位を指標をとって、4つの検討をまとめた研究である。

検討Ⅰ、Ⅱでは統合失調症の素因的、進行的な病態生理基盤を反映する事象関連電位成分(P50, Mismatch negativity)を用いて、神経心理学的検査を用いて評価された包括的な認知機能障害について、それぞれ素因的、進行的な側面の強い神経認知機能を明らかにした。また、検討Ⅲでは統合失調症の発症が疑われる前駆期状態患者、初発統合失調症患者、慢性患者を対象にして、認知機能障害と前頭葉(P3a成分)、側頭葉機能(P3b成分)の障害とその経過、特徴を比較し、前駆期状態でも側頭葉機能の低下、慢性化に従って前頭葉機能が低下する結果を見いだした。さらに検討Ⅳでは探索的な認知神経科学的アプローチとして、これまでほとんど検討されてこなかった統合失調症の妄想・幻覚の基礎にある自我障害の神経基盤について、自己由来の行動と、他者由来の行動の認知時の神経活動を記録して統合失調症において自己由来の行動に随伴する自己制御感に関わる処理(本検討で初めて発見された後期陽性成分)が障害されていることを明らかにした。統合失調症の神経認知機能障害について総合的に考察すると、検討Ⅰから、持続的注意や運動速度は素因的・脆弱的側面の強い障害であり、検討Ⅱから、実行機能や反応抑制・選択的注意は発症後に側頭葉機能の低下に並行して低下していく進行的側面の強い障害であると考えられた。また検討Ⅲから、前駆期の中でも統合失調症に特徴的な症状が見られる警告期において実行機能や側頭葉が関与する神経生理機能の低下が存在し、さらに統合失調症の慢性期においては前頭葉の神経生理機能が低下していたことから、前頭葉機能は発症前後において低

下し、その後も進行していくと考えられた。先行研究から、新規抗精神病薬に反応しやすい神経認知機能障害は流暢性、視覚性・言語性ワーキングメモリ、運動速度であることから、本検討と併せて考察すると、神経認知機能障害は状態依存的側面、素因的側面、進行的側面を持つそれぞれ異なる認知機能障害からなる異種性を持つ障害であるといえる。知覚障害に関して、検討Ⅳからは、妄想・幻覚の基礎にある自己制御感の障害を神経生理学的に評価できることが示され、予備的な分析では下前頭葉の障害が寄与することが示唆された。検討Ⅱと検討Ⅳから、Sensory gating の障害と自己制御感の障害は共に陽性症状が顕在化していない安定期の患者でも神経生理学的異常が見られたことから、これらは素因的・脆弱的基盤を反映しているといえる。さらに、これら両者は異なる神経基盤を背景に持つと考えられ、統合失調症の陽性症状は同一の神経基盤に起因するのではなく、内側側頭葉や上側頭領域の障害による sensory gating の異常が先行し、その後おそらく発症前後における前頭前野の機能的障害により自己制御感の障害が出現するという異種性を持つ障害であると考えられる。

本検討から、統合失調症の認知機能障害は複数の病因に由来する多様な表現型を形成していることが示唆された。そしてそれぞれ神経認知・知覚機能の障害は妄想・幻覚や陰性症状と密接な関係を持つことから、陽性・陰性の二分法的な分類では捉えられない精神疾患であるといえる。統合失調症の治療に関して、中間表現型・素因的側面を持つ知覚・認知機能（Sensory gating 障害や注意障害など）と進行的側面を持つ認知機能（実行機能など）は中核的な障害であり、従来のドーパミン仮説に基づく神経伝達機能モデルとは異なる病態基盤に基づく障害である可能性が高く、今後はこれらを標的とした新しい治療的アプローチの開発が望まれる。

公開発表では、審査委員から方法論や事象関連電位の解釈に関する質問がなされた。本研究は基礎的視点からは、複雑で難解な統合失調症の病態の理解に大きく寄与する研究であると評価された。臨床的には統合失調症の治療を精神症状だけでなく、認知機能障害や神経生理障害を個別に評価して、それらを標的とした治療を付加的に行うことで個別の患者に適した社会適応能力、QOL の向上を目指した治療が展開できる可能性を示し、統合失調症の治療論に寄与する研究であると評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。