

統合失調症における脳予測性の障害メカニズムの一端を解明

1. 発表者：

越山 太輔（日本学術振興会 海外特別研究員）

切原 賢治（東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教）

笠井 清登（東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授／東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）主任研究者）

2. 発表のポイント：

- ◆統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性に関連する成分の障害に由来することを明らかにしました。
- ◆これまでに、統合失調症ではミスマッチ陰性電位が低下していることが知られていましたが、ミスマッチ陰性電位の低下が脳予測性の障害によるのか、他のメカニズムによるのか、結論が出ていませんでした。
- ◆本研究の成果は、統合失調症のメカニズム解明に役立つとともに、今後の治療法の開発に向けた研究への応用が期待されます。

3. 発表概要：

統合失調症（注1）を脳予測性（注2）の障害として説明しようとする研究が近年行われつつあります。脳予測性を反映すると考えられている指標としてミスマッチ陰性電位（注3）があり、統合失調症の患者さんではミスマッチ陰性電位が低下していることが知られています。しかし、ミスマッチ陰性電位のメカニズムとして音の繰り返しによる慣れ（注4）の影響も指摘されており、統合失調症の患者さんではミスマッチ陰性電位の低下が脳予測性の障害を反映するのか、他のメカニズムを反映するのか、結論が出ていませんでした。

日本学術振興会の越山太輔海外特別研究員、東京大学医学部附属病院精神神経科の切原賢治助教、笠井清登教授らの研究グループは、ミスマッチ陰性電位を計測する際に、通常用いられるオドボール課題（注3）に加えて、メニースタANDARD課題（注5）を用いることで、統合失調症のミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性に関連する成分の障害に由来することを明らかにしました。

この結果は、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性の障害を反映することを示唆しており、今後のモデル動物を用いた治療法の開発に向けた研究への応用が期待されます。

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」などの支援により行われ、日本時間2月19日『*Schizophrenia Bulletin*』（オンライン版）にて発表されました。

4. 発表内容：

(1) 研究の背景

統合失調症の脳病態はその多くが不明ですが、近年では統合失調症を脳予測性の障害として説明しようとする研究が行われつつあります。脳予測性を反映すると考えられている指標として、ミスマッチ陰性電位があります。統合失調症の患者さんではミスマッチ陰性電位が

健常者に比べて低下していることが、1990年代から繰り返し報告されてきました。このことは統合失調症における脳予測性障害を反映すると考えられます。しかし、ミスマッチ陰性電位のメカニズムとして脳予測性の他に、音の繰り返しによる慣れの影響を指摘する報告もあります。そのため、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性の障害によるのか、慣れのメカニズムによるのか、結論が出ていませんでした。

(2) 研究の内容

本研究グループは、統合失調症の患者さんと健常者を対象にミスマッチ陰性電位を計測しました。この時に、通常用いられる、予想外の刺激と反復により慣れを起こす刺激の間の反応の差を取る方法（オドボール課題）だけでなく、色々な刺激をランダムに与える条件（メニースタンドアード課題）もコントロールに加えることで、ミスマッチ陰性電位における脳予測性に関連する成分（逸脱反応）と慣れの影響に関連する成分（慣れの反応）とを分離しました。統合失調症の患者さんと健常者を比較した結果、統合失調症のミスマッチ陰性電位の低下は脳予測性に関連する成分の障害に由来することを明らかにしました（図）。

(3) 考察・社会的意義

この結果は、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性の障害を反映することを示唆しています。ミスマッチ陰性電位はヒトのみならず、サル、げっ歯類などの動物でも測定可能な指標です。よって、本研究で得られた研究結果をモデル動物に応用することで、ヒトで調べるのが難しい統合失調症の病態の研究や新たな治療法の効果を調べる研究が発展することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Schizophrenia Bulletin*（オンライン版：2月19日）

論文タイトル：Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia.

著者：Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Usui K, Araki T, Kasai K*

(*責任著者)

DOI 番号：10.1093/schbul/sbaa006

6. 問い合わせ先：

【研究に関するお問合せ先】

東京大学医学部附属病院精神神経科
助教 切原 賢治（きりはら けんじ）

【広報担当者連絡先】

東京大学医学部附属病院
パブリック・リレーションセンター
（担当：渡部・小岩井）
電話：03-5800-9188（直通）
E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

【AMED 事業に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
戦略推進部 脳と心の研究課

7. 用語解説：

(注1) **統合失調症**：約100人に1人が発症する精神障害であり、思春期・青年期に発症することが多く、幻覚・妄想などの陽性症状、意欲低下などの陰性症状、認知機能の障害などが生じます。

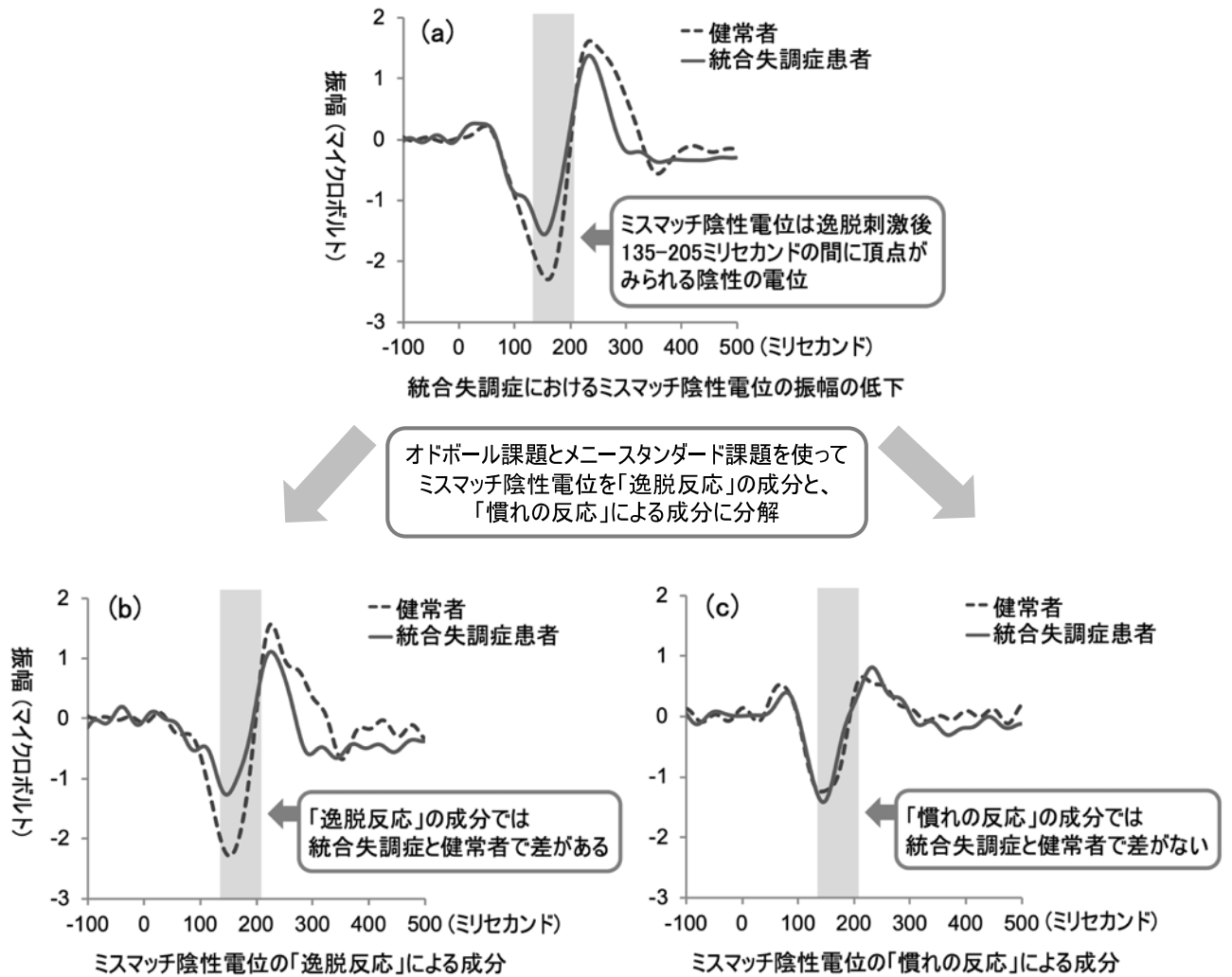
(注2) **脳予測性**：見たり聞いたりする際に、脳は受動的に情報を処理しているのではなく、周囲の環境を予測し、得られた情報との違い（予測誤差）をもとに予測を修正するといった情報処理をしていると近年考えられています。

(注3) **ミスマッチ陰性電位とオドボール課題**：ミスマッチ陰性電位は主に脳波で測定される指標です。多くの場合、オドボール課題を用いて測定します。オドボール課題では同じ音（標準刺激）を繰り返し聞きますが、時々違う音（逸脱刺激）を聞きます。違う音を聞いてから100～200ミリ秒後に脳波で陰性の電位変化が出現し、これをミスマッチ陰性電位と言います。統合失調症ではこの反応が小さいこと（下向きの電位の振幅が小さいこと）が繰り返し報告されています。また、予測とは異なる音に対する反応であることから予測誤差を反映すると考えられています。

(注4) **繰り返しによる慣れ**：同じ音を繰り返し聞くと、その音に対する神経活動が減衰することが知られています。

(注5) **メニースタANDARD課題**：複数の音（この研究では10種類）をランダムに聞く課題。オドボール課題と比べて予測の影響が少ないので、オドボール課題に対する脳波の反応とメニースタANDARD課題に対する脳波の反応を比べることで、脳予測性について調べることができます。

8. 添付資料：



(図) ミスマッチ陰性電位の「逸脱反応」および「慣れの反応」成分への分解

(a) オドボール課題とメニースタANDARD課題を使ってミスマッチ陰性電位を「逸脱反応」の成分と「慣れの反応」による成分に分離

→オドボール課題とメニースタANDARD課題を使ってミスマッチ陰性電位を脳予測性に関連する成分と慣れの影響による成分に分離

(b) 「逸脱反応」の成分では統合失調症患者と健常者で差がある
→脳予測性に関連する成分は統合失調症患者で健常者よりも低下している

(c) 「慣れの反応」の成分では統合失調症患者と健常者で差がない
→慣れの影響による成分は統合失調症患者と健常者で差がない