

氏 名 (本籍) まつ もと かず のり  
松 本 和 紀

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 3 2 5 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 13 年 9 月 12 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 4 年 3 月 27 日  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Impairment of neurophysiological correlate of  
memory in schizophrenia : Effects of immediate  
and delayed word repetition on event-  
related potentials  
(精神分裂病の記憶と関連する神経生理学的異常：  
事象関連電位を用いた単語の反復効果の研究)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 松 岡 洋 夫 教 授 山 鳥 重

教 授 福 田 寛

# 論文内容要旨

## 研究の背景と目的

近年の精神分裂病モデルは、青年早期までの脳発達過程における遺伝と環境の交互作用を含む多因子が病因に関わると推定している。こうして形成された脳神経系の生化学・分子・解剖学的異常は、記憶、注意、言語等の認知障害を引き起こし、これに心理・社会的因子が絡んで精神分裂病に特徴的な症状が生じる。このため、精神分裂病の病態解明、診断、治療の進歩のためには、症状の背景にある認知障害を明らかにし、客観的な生物学的指標を見いだす必要がある。

事象関連電位 (ERPs) は、認知に関わる脳内の神経活動を頭皮上から電位として記録したもので、高い時間解像度をもつ。また、非侵襲的でコストが低く臨床応用に向く。これまでも P50, P300, NA 等の電位異常が精神分裂病で見いだされている。1985 年 Rugg により記憶に関わる ERP 効果が見いだされた。これは初回に提示された単語に対する ERPs と比較し、反復された単語に対する ERP が刺激提示後約 300-700 ミリ秒に渡り、頭皮上広範囲に陽性に偏位する現象である (ERP 反復効果)。ERP 反復効果の前半では、言語の意味関連性に影響され、刺激提示後約 400 ミリ秒に頂点を持つ陰性成分 N400 の減弱が、後半では刺激評価等と関連する後期陽性成分 (LPC) の増大が関わる。

著者はこれまでの予備的研究で、ERP 反復効果が日本語でも認められ、漢字とかなとで異なる効果が得られることを見だし、また精神分裂病で ERP 反復効果に異常があることを少数例で報告した。本研究では、精神分裂病の基盤にある認知障害を反映する生物学的指標を見いだすために、記憶と関わる ERP 効果である ERP 反復効果について他の電位成分との比較を含めた詳細な解析を行った。

## 方 法

対象は健常対照者 20 名 (平均 24.2 歳) と DSM-IV により診断され、服薬中で安定した精神状態にある精神分裂病患者 20 名 (平均 26.3 歳)。刺激はかな二文字から構成される単語で、刺激間隔 2-3 秒で 200 ミリ秒モニター画面に連続的に提示した。被験者は単語刺激系列の中から、動物の意味をもつ単語にボタン押しで反応した。この意味範疇課題とは関連なく、非標的の単語が反復され、その半分は直後に反復し (直後反復)、残り半分は 4-6 (平均 5) 単語をおいて反復した (遅延反復)。

課題を遂行している最中の脳波が頭皮上 17 の電極から得られ、初回提示、直後反復、遅延反復、標的のそれぞれの単語について加算平均を行った。N1, N400, LPC の電位成分については

頂点潜時/振幅を計測した。ERP 反復効果は、初回提示単語と直後/遅延反復単語との比較によって評価した。統計には反復 ANOVA を用いた。

## 結 果

初回提示と比較して直後反復単語では刺激後 300-700 ミリ秒で、遅延反復単語では 300-500 ミリ秒で ERPs の顕著な陽性偏位が中心部を中心に全般性に認められたが、遅延反復効果は直後反復効果と比較して効果が乏しかった。直後反復効果は健常者と比べ精神分裂病で有意に減少し、特に刺激後 400-500 ミリ秒近辺で大きく減弱した。遅延反復効果に群間差は認めず、また電位分布にも群間差は認めなかった。

ERP 成分の解析では N1 と LPC の振幅減少を精神分裂病で認められたが、N400 振幅に差は認めなかった。N400 潜時が分裂病で遅れたが、N1 と LPC の潜時に遅れは認めなかった。初回提示と比較して直後反復した単語では N400 振幅の減弱を健常者で認められたが、精神分裂病患者では認めなかった。後期陽性電位 (LPC) は、直後反復と遅延反復単語の双方に対し両群で増大した。

## 結 論

精神分裂病では健常対照者と比較して直後反復の ERP 効果が減弱し、特に刺激後 400-500 ミリ秒で大きかった。遅延反復の ERP 効果は両群で小さく、群間差は認めなかった。ERP 成分の解析から、精神分裂病での直後反復の ERP 異常には N400 の反復単語に対する反応性減少が関与していると推定された。N1, LPC, N400 に関する所見は従来からの多くの報告に合致するものであった。

今回の直後反復での ERP 効果異常から、精神分裂病では連続的に提示される刺激のオンライン・モニタリングに障害があり、直前に提示された単語がもつ情報を、引き続く単語の処理にうまく利用できない可能性が指摘できる。この ERP 反復効果の異常は、著者が知る限り本研究で初めて見いだされたもので、精神分裂病の認知障害を反映する生物学的指標の可能性はある。精神分裂病では異種的な病態が仮定されており、基盤にある認知障害も異種的な可能性があり、種々の生物学的指標を組み合わせた評価を行う必要がある。今後はこの電気生理学的異常の意義を明らかにしていくために、臨床評価や他の生物学的指標との関連性などを追求していく必要がある。

## 審 査 結 果 の 要 旨

精神分裂病は青年早期までの脳発達過程中に脳神経系に異常が引き起こされ、記憶、注意、言語などの認知障害が生じ、これに心理・社会的因子が絡み特徴的の症状が生じると考えられている。このため精神分裂病の病態解明、診断、治療の進歩には、症状の背景にある認知障害を明らかにし、客観的な生物学的指標を見いだす必要がある。近年、事象関連電位（ERP）を用いて認知に関わる脳内の神経活動を頭皮上から電位として記録することが可能となっている。初回提示単語に対する ERP と比較し、反復単語に対する ERP では刺激提示後約 300-700 ミリ秒に渡り、頭皮上広範囲に陽性に偏位する現象（ERP 反復効果）が認められ、その効果の前半は言語処理に関わる N400 の減弱が、後半では刺激評価等と関連する後期陽性成分（LPC）の増大が関わりとされ、記憶や言語と関わる ERP 効果として注目されている。こうした背景から、ERP 反復効果を検討して精神分裂病の認知障害に関わる客観的な生理学的異常を見いだすのが本研究の目的である。

書面で同意の得られた健常対照者 20 名と DSM-IV により診断され服薬中で安定している精神分裂病患者 20 名を対象に、モニター画面にかな二文字から構成される単語を連続的に提示し、刺激系列の中から動物の意味をもつ単語にボタン押し反応している間の脳波を記録した。非標的の単語が反復され、その半分は直後に反復し（直後反復）、残り半分は平均 5 単語をおいて反復した（遅延反復）。初回提示、直後反復、遅延反復、標的のそれぞれの単語に対する ERP について加算平均を行い、N1、N400、LPC の電位成分については頂点潜時／振幅を計測し、ERP 反復効果は、直後および遅延反復単語に対する ERP を初回提示単語に対する ERP とを比較することによって評価した。統計には反復 ANOVA を用いた。

精神分裂病では健常対照者と比較して直後反復の ERP 効果が刺激後 400-500 ミリ秒付近で有意に減弱したが、遅延反復の ERP 効果は両群で小さく群間差は認めなかった。ERP 成分の解析から、精神分裂病でみられた直後反復の ERP 異常には反復単語に対する N400 の反応性減少が関与していると推定された。こうした知見から、精神分裂病では連続的に提示される刺激のオンライン・モニタリングに障害があり、直前に提示された単語がもつ情報を、引き続く単語の処理にうまく利用できない可能性がある」と結論づけられた。

本研究は、記憶や言語に関わる認知障害を電気生理学的に客観的指標としてとらえることができた点で独創性に富み、精神分裂病の基盤にある生物学的脆弱性の病態解明や臨床的な評価・診断などに寄与するものと認められ、学位論文にふさわしいと評価された。