

## 博士論文

論文題目      統合失調症の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と  
グルタミン酸系アミノ酸の血漿濃度の検討

氏      名      永井   達哉

## 目次

1. 要旨	5
2. 序文	7
2.1. 統合失調症の症候および疫学	7
2.2. 統合失調症の病態仮説	8
2.2.1. ドパミン仮説	8
2.2.2. グルタミン酸仮説	9
2.3. 統合失調症におけるグルタミン酸系アミノ酸研究	10
2.4. ミスマッチ陰性電位	11
2.5. P3a	14
2.6. 統合失調症の臨床病期と早期段階の重要性	15
2.7. 本研究の目的	18
3. 研究第 1 部の方法	21
3.1. 被験者	21
3.2. 脳波課題および脳波測定	23
3.3. データ解析	24
4. 研究第 2 部の方法	27
4.1. 被験者	27

4.2. 臨床指標	29
4.3. 脳波課題および脳波測定	30
4.4. 血漿アミノ酸濃度測定	32
4.5. 統計解析	33
5. 研究第 1 部の結果	34
5.1. 被験者	34
5.2. Duration MMN (dMMN)	34
5.3. Frequency MMN (fMMN)	35
5.4. Duration P3a (dP3a)	37
5.5. Frequency P3a (fP3a)	37
5.6. エフェクトサイズと、MMN と P3a のピーク潜時	38
5.7. MMN と P3a の相関	39
5.8. 臨床指標との相関	39
6. 研究第 2 部の結果	40
6.1. 被験者	40
6.2. ミスマッチ陰性電位	40
6.3. 血漿アミノ酸濃度	44
6.4. ミスマッチ陰性電位と血漿アミノ酸濃度の相関	45

7. 研究第 1 部の考察	48
7.1. 統合失調症の早期におけるミスマッチ陰性電位	48
7.2. 統合失調症の早期段階における P3a	49
7.3. MMN および P3a と臨床症状の相関	50
7.4. MMN と P3a の相関	50
7.5. 研究第 1 部の限界	51
8. 研究第 2 部の考察	52
8.1. ミスマッチ陰性電位	52
8.2. 血漿アミノ酸濃度	52
8.2.1. グルタミン酸	52
8.2.2. グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリン	56
8.3. ミスマッチ陰性電位と血漿アミノ酸濃度の相関	57
8.4. 研究第 2 部の限界	59
9. 結論	60
10. 謝辞	61
11. 文献	62

## 1. 要旨

統合失調症は精神病未治療期間が短いほど予後がよいとため、早期発見・援助に資する生物学的指標の確立は重要である。そうした指標の中でミスマッチ陰性電位 (MMN) と P3a は有力な候補である。Duration MMN (dMMN) と frequency (MMN) は性質が異なるが、統合失調症の早期段階においてはその違いは十分に明らかにされていない。本研究第 1 部は、初発統合失調症群 (FES)、精神病ハイリスク群 (UHR)、健常群を対象に dMMN/dP3a と fMMN/fP3a を同時に測定した最初の研究である。結果は、dMMN 振幅は FES と UHR で健常群より有意に低下し、fMMN 振幅は 3 群間で有意差はなかった。dP3a と fP3a の振幅は FES と UHR で健常群より有意に低下していた。本結果より、統合失調症の早期段階においては、dMMN は fMMN よりも高い感度を有し、dP3a と fP3a は同等の感度を有することが示唆された。

統合失調症ではグルタミン酸神経伝達に異常があると考えられており、末梢血グルタミン酸濃度の上昇が報告されている。MMN は *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬により振幅が低下し、統合失調症では MMN 振幅の低下が社会機能の障害と関連する。したがって、MMN は分子と臨床とをつなぐ指標となりうる。しかし、統合失調症にとって重要である早期段階における血中グルタミン酸と MMN の関係を調べた研究はこれまでない。本研究第 2 部では

これらの関係を、初発エピソード精神病群（FEP）、UHR、健常群を対象に調べた。FEPはHCに比し、有意なdMMN振幅の低下、有意な血漿グルタミン酸濃度の上昇を認めた。そして、dMMN振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高いという有意な相関を報告した最初の研究である。MMNは、初発期を含む統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達異常の有力な生物学的指標となり得る。

## 2. 序文

### 2.1. 統合失調症の症候および疫学

統合失調症は陽性症状（幻覚、妄想、解体した言動など）、陰性症状（自閉、無気力、感情の平板化など）、認知機能障害（遂行機能障害、注意力低下など）を特徴とする精神疾患である。10代後半から30代に発病することが多く、有病率は約1%である（福田, 2013）。発病前に不眠、不安、抑うつ、考えがまとまりにくいなどの非特異的な症状や、微弱な陽性症状を呈することが多く、前駆期と呼ばれる。数年の前駆期の後、幻覚や妄想など活発な精神病症状を呈する急性期が出現して発病に至る。その後、精神病症状が軽減して慢性期に至り、陰性症状や認知機能障害が持続することが多い。統合失調症の予後は、約3割が社会適応や普通の日常生活が可能で、約3割が持続的に中等度の症状を持ち、約4割が入退院を繰り返すなど日常生活に重大な支障をきたす（井上ら, 2004）。

ところで、全世界における疾患負担（the global burden of disease）の指標に障害調整生存年数（disability-adjusted life-years; DALYs）がある。各疾患のDALYsの計算には各疾患の障害係数（disability weights）が必要となる。統合失調症の急性期は、一般身体疾患を主とする220の疾患の中で最も障害係数が高い（Salomon et al., 2010）。

このように、統合失調症は若くして発症し、つらい急性期を体験し、約7割

が慢性的経過を辿る負担の大きい疾患である。

## 2.2. 統合失調症の病態仮説

### 2.2.1. ドパミン仮説

長年に渡り病態生理は不明のままであったが、1960年代に、統合失調症が脳内のドパミン過剰の結果生じるとするドパミン仮説が提唱された。これは、抗精神病薬の発見、ドパミンを枯渇させるレセルピンが統合失調症に効果があること、抗精神病薬の効果がドパミン D<sub>2</sub> 受容体に拮抗する能力と相関すること、ドパミン活性を増加する薬物（アンフェタミンなど）が陽性症状を惹起すること、などの結果から発展した（Howes OD et al., 2009）。

実際に、臨床ではドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は統合失調症の陽性症状をある程度軽快させることが示されてきた（Lieberman et al., 2005）。しかし、十分な量の抗精神病薬によってドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断しても、約 30%の患者は陽性症状が十分に軽快せず、10-30%の患者はほとんど反応をしない（佐藤ら, 2008）。陰性症状と認知機能障害への効果はさらに乏しく、プラセボと比較したエフェクトサイズは 0.3 から 0.4 程度である（Tandon et al., 2010）。

このように、ドパミン仮説で説明できるのは陽性症状の一部のみであり、陰性症状と認知機能障害を説明することはほとんどできない。こうしたことから、



ドパミン仮説とは別の病態仮説が必要であった。

### 2.2.2. グルタミン酸仮説

1980 年代にグルタミン酸仮説が提唱された。これは、*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるフェンサイクリジン (PCP) やケタミンが、統合失調症に類似した陽性症状だけでなく陰性症状と認知機能障害も惹起するという知見に基づいていた (Coyle, 2006; Javitt, 2007; Kantrowitz et al., 2010)。

例えば、健常者 19 名に麻酔閾下用量のケタミンを投与すると、統合失調症に類似した陽性症状、陰性症状、認知機能障害を呈することが示された (Krystal et al., 1994)。以後、NMDA 受容体拮抗薬を健常群に投与した研究が複数行われ、同様の結果が報告された (Lahti et al., 1995; Adler et al., 1999; Krystal et al., 2000; Krystal et al., 2005)。統合失調症患者に NMDA 受容体拮抗薬を投与しても精神病症状が増悪した (Malhotra et al., 1997; Lahti et al., 2001)。

1990 年代からは、グルタミン酸仮説を支持する死後脳研究の知見がもたらされた。統合失調症患者は健常者に比し、前頭皮質、海馬、側頭皮質のグルタミン酸カルボペプチダーゼ II (GCP II) - *N*-acetyl-aspartyl glutamate (NAAG) を *N*-acetyl-aspartate (NAA) とグルタミン酸に分解する酵素 - の活性が低下していた (Tsai et al., 1995)。NAAG は mGlu3 受容体 (the group II metabotropic glutamate

receptor 3) のアゴニストで、mGlu3 受容体の遺伝子変異は統合失調症のリスクとなるうえに (Egan et al., 2004)、NAAG は NMDA 受容体に関連したシナプス電流を低下させる (Bergeron et al., 2005)。また、統合失調症の死後脳では、NMDA 受容体の glycine modulatory site (GMS) の内因性アンタゴニストであるキヌレン酸が前頭前皮質で増加していた (Schwarcz et al., 2001)。キヌレン酸の増加は統合失調症患者の生体の脳脊髄液中でも認められている (Erhardt et al., 2001)。

また、NMDA 受容体拮抗薬はドパミン神経伝達の異常をもたらすことが報告されている。アンフェタミンによってドパミン放出を誘導された健常者 8 名を、ケタミン投与下およびケタミン非投与下におくと、前者は後者の場合よりも、前頭前野におけるドパミン放出が増加した (Kegeles et al., 2000)。ラットにケタミンを投与すると、線条体のグルタミン酸の流出量とドパミンの放出量が増加し、前頭前皮質に関連した認知機能課題の成績が低下した (Moghaddam et al., 1997)。これらの報告から、グルタミン酸仮説はドパミン神経伝達異常も説明できる、より包括的な理論であると考えられる。

### 2.3. 統合失調症におけるグルタミン酸系アミノ酸研究

グルタミン酸仮説に基づき、統合失調症におけるグルタミン酸系アミノ酸の末梢血濃度が研究されてきた (Brouwer et al., 2013)。メタ解析によれば、統合失

調症群は健常群に比し、グルタミン酸の末梢血濃度が有意に高い (Song et al., 2014)。

NMDA 受容体のコアゴニストであるグリシンや D-セリンに関しては、メタ解析によれば、統合失調症群と健常群で末梢血および脳脊髄液中の濃度に有意差は出ていない (Brouwer et al., 2013)。

これらの結果から、グルタミン酸系アミノ酸の末梢血濃度、特にグルタミン酸血中濃度は、統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達の異常を反映すると考えられる。グルタミン酸系アミノ酸の末梢血濃度の測定は侵襲性が低く繰り返し測定できることから、後述する臨床病期に伴うグルタミン酸神経伝達の変化を調べるのに適している。

## 2.4. ミスマッチ陰性電位

統合失調症の脳機能の研究には複数の方法があるが、その 1 つに事象関連電位 (event-related potential; ERP) がある。ERP とは、外的あるいは内的な事象 (知覚、認知、思考など) に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動であり、脳波によって計測される。

ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) は ERP の 1 つで、統合失調症の研究分野で重要な位置を占める (Light et al., 2013; Light et al., 2015)。MMN

は繰り返される標準刺激の中に頻度が少ない逸脱刺激が出現すると生じる（図 1）。

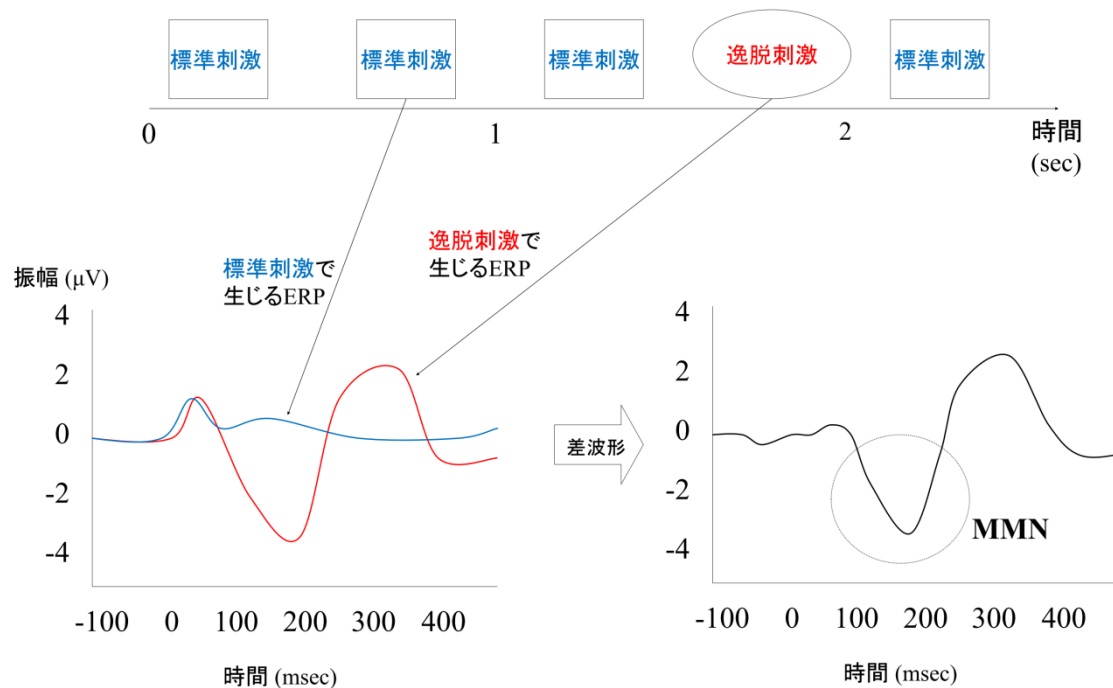


図 1. MMN の模式図

多数の標準刺激の中に少数の逸脱刺激を混入させ被験者に提示する。標準刺激で生じる ERP と、逸脱刺激で生じる ERP は波形が異なり、後者と前者の差波形が MMN である。MMN は標準刺激とマッチしない（ミスマッチした）逸脱刺激を感知する脳の電気活動を反映する。

MMN は前注意的な聴覚記憶を反映するため (Naatanen et al., 2007)、被験者が刺激提示音に注意を向けていない状態でも測定ができる。すなわち、被験者の測定に対する努力や動機に結果が左右されにくく (Light et al., 2015)、MMN は複数回の測定における安定性 (test-retest reliability) がある (Light et al., 2012)。

MMN は統合失調症の研究において利点が幾つかある。第 1 に、統合失調症の生物学的指標において最も多く報告されている所見の 1 つであり、メタ解析によると平均エフェクトサイズは 0.99 である (Umbricht et al., 2005)。第 2 に、MMN は薬物治療の影響をほとんど受けない (Catts et al., 1995; Michie et al., 2000; Michie, 2001; Kasai et al., 2002; Rissling et al., 2012; Nagai et al., 2013b)。第 3 に、MMN はフェンサイクリジンやケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬で振幅が減少するため、NMDA 受容体機能を反映すると考えられている (Javitt et al., 1996; Umbricht et al., 2000)。なお、NMDA 受容体拮抗薬投与で MMN 成分以外の P1 や N1 に低下はない (Javitt et al., 1996)。このことから、MMN は統合失調症における NMDA 受容体機能の低下を反映する指標となり得る。第 4 に、MMN 振幅減少は統合失調症に比較的特異的である (Turetsky et al., 2007)。第 5 に、MMN 振幅は社会機能 (Light et al., 2005a; Kawakubo et al., 2006; 2007, Rasser et al., 2011)、社会認知 (Wynn et al., 2010)、認知機能 (Baldeweg et al., 2004; Naatanen et al., 2011; 2007; Kawakubo et al., 2006; Hermens et al., 2010) に相関をする。

近年は、初発統合失調症 (first-episode schizophrenia; FES) や UHR に関する MMN 研究の報告が増えている。これらの研究からは、duration MMN (dMMN) と frequency MMN (fMMN) は異なる性質を持つことが示唆される。FES と UHR における fMMN 振幅は健常群と有意差がない (Javitt et al., 2000; Salisbury et al.,

2002; Brockhaus-Dumke et al., 2005; Umbricht et al., 2006)。しかし、FES における fMMN 振幅は病態が進行するにつれて減少する (Salisbury et al., 2007)。対照的に、dMMN 振幅は FES と UHR において有意に減少する (Javitt et al., 2000; Umbricht et al., 2006; Shin et al., 2009; Kaur et al., 2011; Atkinson et al., 2012; Jahshan et al., 2012; Shaikh et al., 2012; Higuchi et al., 2013)。さらに、dMMN は精神病発症を予測できるかもしれない (Bodatsch et al., 2011; Shaikh et al., 2012; Higuchi et al., 2013)。したがって、dMMN は統合失調症の早期段階における脆弱性の指標の可能性があり、fMMN は病態の進行を反映する指標であることが示唆される。

dMMN と fMMN の性質の違いをより確定的に言うためには、dMMN と fMMN を同時に測定することが望ましい。これまでに、同時測定をした報告が幾つかあり (Javitt et al., 2000; Brockhaus-Dumke et al., 2005; Umbricht et al., 2006; Bodatsch et al., 2011)、早期段階においては dMMN は fMMN よりも感度が高いことが示された。

## 2.5. P3a

通常、MMN 成分の後には陽性波が続く。この陽性波は、逸脱刺激後 250-300 msec にピークを有し、P3a と呼ばれる。P3a も統合失調症の早期段階における有力な生物学的指標である。P3a は頻度が少ない新規刺激に対する注意の自動的な

切り替えに関わる脳活動を反映すると考えられている。P3a の発生源は前帯状回、背側外側前頭前野、下頭頂皮質にある (Halgren et al., 1998; Takahashi et al., 2012)。統合失調症において P3a 振幅の減少は大きなエフェクトサイズを有し、繰り返しの測定にも安定した結果を得られる (Light et al., 2012)。

これまで、精神病の早期段階における P3a 振幅減少の報告は 5 つあるが (Valkonen-Korhonen et al., 2003; Hermens et al., 2010; Kaur et al., 2011; Atkinson et al., 2012; Jahshan et al., 2012)、すべて duration P3a (dP3a) である。MMN と違い、dP3a と frequency P3a (fP3a) の性質の違いは明らかでなく、筆者らの知る限り、FES と UHR を対象に dP3a と fP3a を同時測定した報告はない。

## 2.6. 統合失調症の臨床病期と早期段階の重要性

図 2 に示すように、統合失調症は病前期、前駆期、急性期、安定期（慢性期）という経過を辿る。

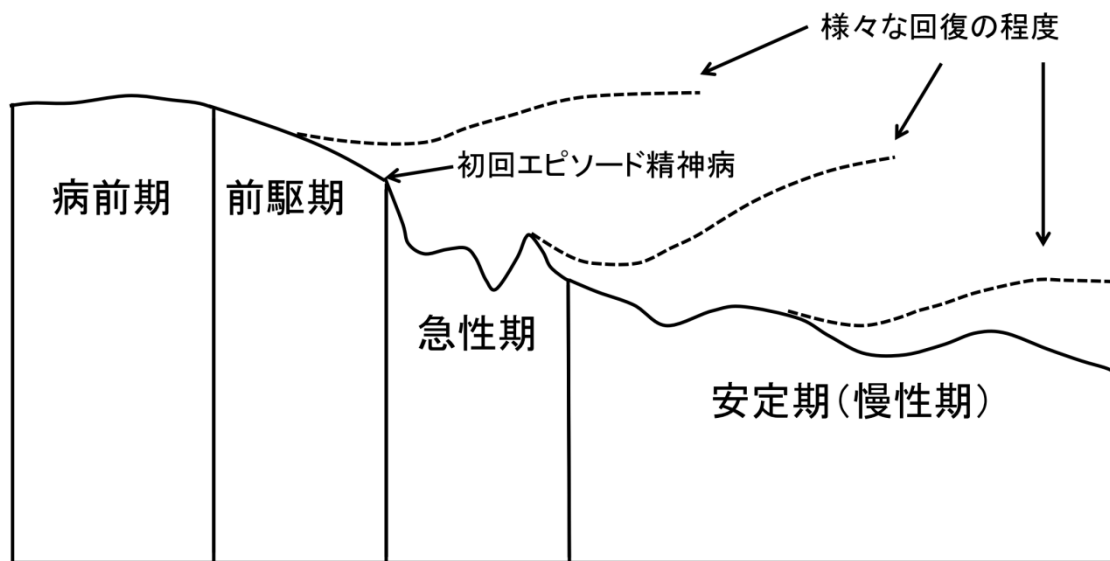


図 2. 統合失調症の臨床病期

病前期は認知機能、運動機能、社会機能について非特異的な症状がわずかに認められる。前駆期は一過性のあるいは微弱な陽性症状、認知・社会機能の低下などが認められる。急性期は明らかな幻覚妄想などの精神病状態を呈する。

急性期で重要な概念として、精神病未治療期間（DUP; duration of untreated psychosis）がある。DUP は初回エピソード精神病から抗精神病薬による治療開始までの期間である。メタ解析などによると DUP が短いほど、安定期（慢性期）における陰性症状や社会機能の低下が小さいなど、予後が良いことがわかっている（Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005; Farooq et al., 2009）そのため、近年は、DUP を短縮するために、前駆期の段階から早期発見、早期援助の試みが各国でなされている（van der Gaag et al., 2013）。



ところで、「前駆期」というのは後方視的な用語であり、初回精神病エピソードを発症した症例を振り返ったときに用いることができる用語である。一方、近年は前方視的にハイリスク（UHR; ultra-high risk）やアットリスク精神状態（ARMS; at-risk mental state）といった用語が用いられることが多い。UHR は SIPS（the Structured Interview for Prodromal Syndromes）（Miller et al., 1999）あるいは CAARMS（the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States）（Yung et al., 2005）といった構造化面接によって同定される。

UHR は、①微弱な陽性症状群、②短期間の間歇的な精神病状態群、③遺伝的なリスクと機能低下群の 3 群からなる。微弱な陽性症状群は、統合失調症でみられる陽性症状よりも程度が弱い陽性症状を呈する。短期間の間歇的な精神病状態群は、統合失調症でみられる陽性症状と同程度の陽性症状が、ごく短い期間だけ存在する。遺伝的なリスクと機能低下群は、本人の第 1 度親族に精神疾患を有するものが存在し、かつ本人の社会機能が低下している。メタ解析によると UHR は 3 年間で 36% が精神病状態に移行する（Fusar-Poli et al., 2012）。しかし、UHR に対する早期援助は症状を緩和し、精神病への移行を遅らせたり予防したりできるかもしれない（McGorry et al., 2002; Morrison et al., 2007; Amminger et al., 2010; Morrison et al., 2012）。このように、早期段階における治療が予後を左右することから、早期段階を対象とした研究が注目されてきている。

MMN に関しては、最近の研究では統合失調症の慢性期だけでなく早期段階においても MMN 振幅の低下が繰り返し報告されている (Nagai et al, 2013a; Nagai et al., 2013b; Miyanishi et al., 2013; Perez et al., 2014; Rudolph et al, 2015; Hay et al., 2015)。さらに、UHR 群において、MMN 振幅が小さいほど、後に精神病状態に移行しやすいことがわかってきた (Bodatsch M et al., 2015)。

一方、早期段階を対象とした末梢血グルタミン酸系アミノ酸の研究はわずかで、特に UHR を対象としたグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血濃度の報告は筆者らの知る限りない。

統合失調症の早期段階における生物学的指標を確立することは、精神病への移行予測を向上し、より良い予後のために助けを求める人々を対象とした早期援助に資する (Atkinson et al., 2012; Shaikh et al., 2010)。

## 2.7. 本研究の目的

本研究の第 1 部として、MMN と P3a について調べることにした。MMN と P3a は同じパラダイムで誘発されるが、MMN と P3a は違いが幾つかある。MMN が NMDA 受容体を反映するのに対し、P3a はドパミン神経伝達に影響を受ける (Polich, 2007)。P3a は MMN よりも広範囲の神経ネットワークを必要とする (Takahashi et al., 2012)。MMN では注意にほとんど影響を受けないが、P3a は注

意に影響を受ける (Polich, 2007)。したがって、MMN と P3a の両者を調べることは、統合失調症の早期段階においてどちらの障害が生じているのかを明らかにするために重要である。そこで、FES、UHR、健常群を対象に dMMN/dP3a、fMMN/fP3a を測定した。目的は、dMMN と fMMN の性質の違いを明らかにすること、dP3a と fP3a の性質が異なるのかどうかを確かめることである。これらの事象関連電位の性質を明らかにすることは、より良い予後のための早期援助において MMN と P3a を利用するための重要なステップである。

本研究の第 2 部として、統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達の異常の有効な生物学的指標として MMN をさらに確立するために、MMN とグルタミン酸系アミノ酸の血漿濃度について調べることにした。MMN は一方では NMDA 受容体拮抗薬により振幅が減少するためグルタミン酸系と関連すると考えられ、もう一方では機能障害などの臨床的側面と関連するため、両者をつなぐ指標となりうる。しかし、統合失調症患者では MMN と臨床指標との関連は多く調べられてきたが、グルタミン酸神経伝達と MMN との関連を調べた研究は少ない。特に、MMN の変化は早期段階から出現して臨床的に重要な側面を反映しているにもかかわらず、その背景にあると予想されるグルタミン酸神経伝達との関連はこれまで明らかにされてこなかった。本研究ではグルタミン酸神経伝達を反映する指標としてグルタミン酸系アミノ酸の血中濃度を用い、統合失調症の早

期段階における MMN との関連を調べた。

### 3. 研究第 1 部の方法

#### 3.1. 被験者

FES20 名、UHR21 名、健常者 22 名が参加した（表 1）。

表 1. 被験者のデモグラフィックデータ

	FES	UHR	HC	検定
被験者数 (男/女) <sup>a</sup>	20 (15/5)	21 (12/9)	22 (18/4)	$\chi^2 = 3.39, df = 2, p = 0.18$
平均年齢 (歳) <sup>b</sup>	22.7 (4.6)	21.7 (4.1)	23.5 (4.8)	$F = 0.73, p = 0.43$
教育年数 (年) <sup>b</sup>	13.5 (2.9)	13.5 (2.7)	15.0 (3.4)	$F = 1.79, p = 0.18$
病前 IQ <sup>b</sup>	108 (9.6)	107 (9.4)	110 (10.1)	$F = 0.58, p = 0.56$
DUP (週)	19.5 (31.6)			
DOI (月)	8.5 (8.1)			
PANSS				
Positive (陽性症状)	16.6 (4.7)	13.6 (3.3)		$t = 2.40, p = \mathbf{0.02}^*$
Negative (陰性症状)	20.0 (6.2)	17.8 (6.6)		$t = 1.09, p = 0.28$
General (一般症状)	37.0 (8.3)	33.4 (8.5)		$t = 1.34, p = 0.19$
Total (総合点)	73.5 (16.8)	64.8 (16.1)		$t = 1.70, p = \mathbf{0.10}^*$
GAF	40 (12)	48 (11)		$t = -2.00, p = \mathbf{0.053}$
抗精神病薬量 (mg/day)	510 (428)	101 (202)		$t = 3.88, p = \mathbf{0.001}^*$

全ての値は平均値で記載した。カッコ内は標準偏差である。

検定；「<sup>a</sup>」は  $\chi^2$  乗検定、「<sup>b</sup>」は一元配置分散分析、それ以外は独立したサンプルの  $t$  検定である。p 値は 0.05 未満を有意とした。抗精神病薬量はクロルプロマジン等価換算である（稲垣ら, 1999）。

略語は以下の通り。FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls; IQ, intelligence quotient; PANSS, positive and negative symptom scale; GAF, global assessment of functioning; DUP, duration of untreated psychosis; DOI, duration of illness

全ての FES と UHR の被験者は東京大学医学部附属病院でリクルートされた。

全てのUHRの被験者と大半のFESの被験者は東京大学医学部附属病院のこころのリスク外来を経由した。本研究は、統合失調症の早期段階を対象とした大規模な多モダリティを用いた神経画像および神経生理学的研究（Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention; IN-STEP）の一部として行われた。健常者は東京大学近辺の複数の大学で広告を用いてリクルートされた。リクルートのプロトコルは小池らの報告に詳述してある（Koike et al., 2013）。本研究は東京大学医学部の倫理委員会の承認を得ており（no. 629-3, 2226-3）、全ての被験者にヘルシンキ宣言に従って本研究の説明をし、インフォームド・コンセントを得た。被験者の参加基準と除外基準は表 2 に示した。

表 2. 被験者の参加基準および除外基準

---

FES

参加基準；15 から 40 歳、抗精神病薬使用期間が累積 16 週以内、精神病状態が 60 カ月以内、DSM-IVによる精神病性障害の診断（American Psychiatric Association, 1994）

UHR

参加基準；SIPS（the Structured Interview for Prodromal Symptoms）を用いて UHR に相当するか評価した（Miller et al., 1999; Kobayashi et al., 2007）

HC

除外基準；精神疾患の既往、第一度親族に DSM-IV の I 軸診断の家族歴  
全ての群

除外基準；神経疾患、5 分以上の意識障害を伴う頭部外傷、電気けいれん療法の既往、IQ が 70 未満、物質乱用および依存

---

略語は以下の通り。FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC,

healthy controls; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition

病前 IQ (intelligence quotient) の推定は JART (the Japanese version of the National Adult Reading Test) (Matsuoka et al., 2006; Uetsuki et al., 2006) を用いて行った。FES 群と UHR 群の社会機能の評価を GAF (the Global Assessment of Functioning) (American Psychiatric Association, 1994) を用いて、症状の評価を PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al., 1987) を用いて行った。測定時に、FES は 20 名全て、UHR は 5 名が非定型抗精神病薬を服用していた。オーディオメータ (AM-1、ミナト医科学株式会社、大阪) を用いて、全ての被験者に聴力機能検査を行った。検査は、正常聴力者に検査音が十分に聞こえる場所で実施し、左右両耳で 1000 Hz、30 dB SPL の聴取に問題がないことを確認した。

### 3.2. 脳波課題および脳波測定

dMMN と dP3a の誘発には、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz, 50 ms) で 10%が逸脱刺激 (1000 Hz, 100 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。fMMN と fP3a も同様に、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz,

50 ms) で 10% が逸脱刺激 (1200 Hz, 50 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。全ての刺激音は 80 デシベル、1 ms rise/fall time、刺激感覚は 500 ms とした。オッドボール課題はカウンターバランスをとり、dMMN/dP3a・fMMN/fP3a の順に行う被験者と、fMMN/fP3a・dMMN/dP3a の順に行う被験者が交互になるようにした。刺激音はイヤホンを通じて両耳に呈示され、その間被験者には無音のアニメ映画を鑑賞してもらった

脳波データは 64-channel Geodesic EEG System (Electrical Geodesics Inc, Eugene, OR) を用いて得た。頭骨頂 vertex を基準電極とし、各電極のインピーダンスは 50 k $\Omega$  未満、サンプリング率は 500 Hz、アナログフィルターのバンドパスを 0.1 – 100 Hz とした。

### 3.3. データ解析

脳波データの解析には EEGLAB (Delorme et al., 2004) を用いた。脳波の連続データを平均電極を基準としたデータに変換し、0.1 – 20 Hz のデジタルフィルターにかけ、刺激呈示時間を基準に -100 ms から 500 ms の長さでセグメンテーションを行った。刺激呈示前の基準線修正を行った。独立成分分析を用いて瞬目波形を修正した。 $\pm 100\mu\text{V}$  を超える波形を含むエポックは除外した。

被験者データの群間比較として、性差にはカイ二乗検定を用いた。平均年齢、



教育年数、病前 IQ には一元配置分散分析を用いた。PANSS、GAF、抗精神病薬量には独立したサンプルの  $t$  検定を行った。

MMN の解析には、健常群で dMMN と fMMN の振幅が 1 サンプルの  $t$  検定で有意にゼロでない前頭中心部の 21 電極（Geodesic Sensor Net（GSN）番号：2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 43, 54, 55, 57, 58, 61, 62, REF）を用いた（図 3）。

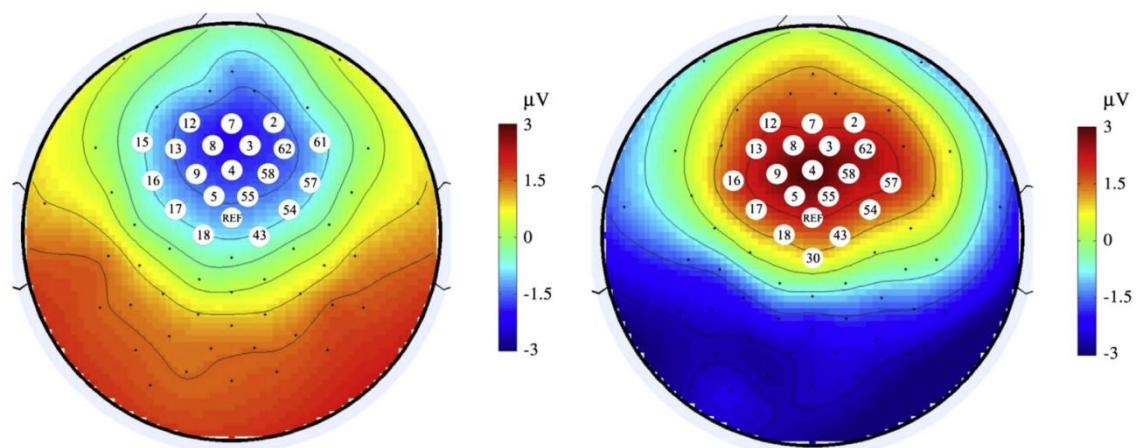


図 3. MMN 解析に用いた前頭中心部の 21 電極（左）と P3a 解析に用いた前頭中心部の 20 電極（右）。Geodesic Sensor Net（GSN）番号を各電極に記載。健常群の fMMN のトポグラフィ（左）と fP3a のトポグラフィ（右）。

先行研究に従い、dMMN 振幅は刺激後 135 ms から 205 ms の平均振幅とし (Michie et al., 2002; Light et al., 2005a)、fMMN 振幅は刺激後 100 ms から 200 ms の平均振幅とした (Hirayasu et al., 1998; Salisbury et al., 2002)。被験者内因子を電極、被験者間因子を群として反復測定分散分析を行った。

P3a の解析には、健常群で dP3a と fP3a の振幅が 1 サンプルの  $t$  検定で有意に

ゼロでない前頭中心部の 20 電極（Geodesic Sensor Net（GSN）番号：2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 16, 17, 18, 30, 43, 54, 55, 57, 58, 62, REF）を用いた（図 3）。先行研究に従い、P3a 振幅は刺激後 250 から 400 ms の間のピーク潜時を求め、ピーク潜時-50 から 50 ms の間の平均振幅とした（Atkinson et al., 2012）。被験者内因子を電極、被験者間因子を群として反復測定分散分析を行った。

Mauchly の球面性の仮定が成立しないときは、Greenhouse-Geisser 法を用いて p 値を求めた。Post hoc Bonferroni 検定を行った。

エフェクトサイズ（Cohen's  $d$ ）を MMN 振幅では 21 電極平均を用いて、P3a では 20 電極平均を用いて求めた。

FCz 電極（GSN 番号: 4）の dMMN、fMMN、dP3a、fP3a のピーク潜時を 3 群間で一元配置分散分析を用いて比較した。

MMN と P3a が相関しているかどうかを Spearman の順位相関係数を用いて調べた。

MMN 振幅（21 電極平均）と P3a 振幅（20 電極平均）の GAF、PANSS、DUP、抗精神病薬量との相関を Spearman 順位相関係数を用いて調べた。有意水準を  $p < 0.05$  とした。

## 4. 研究第 2 部の方法

### 4.1. 被験者

本研究は東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行った (No. 629-8, 2094-7, 2226-4)。

初回エピソード精神病患者 19 名 (17 名が統合失調症、2 名が統合失調症様障害)、精神病ハイリスク者 21 名、健常者 16 名が参加した。以下、それぞれの群を FEP (first-episode psychosis)、UHR (ultra-high risk)、HC (healthy control) と記載する (表 3)。なお、統合失調症と統合失調症様障害の違いは症状の持続期間のみである。統合失調症は症状の持続期間が 6 か月以上であるのに対し、統合失調症様障害は症状の持続期間が 6 か月未満である。また、FEP21 名中 13 名、UHR21 名中 7 名、健常者 16 名中 10 名が研究第 1 部にも参加していた。

表 3. 被験者のデモグラフィックデータ

	FEP	UHR	HC	検定
被験者数 (男/女) <sup>a</sup>	19 (14/5)	21 (12/9)	16 (11/5)	$\chi^2 = 1.29, df = 2, p = 0.53$
平均年齢 (歳) <sup>b</sup>	23.5 (6.1)	21.3 (4.0)	22.3 (4.3)	$\chi^2 = 0.91, p = 0.63$
教育年数 (年) <sup>b</sup>	13.9 (2.3)	13.4 (2.9)	14.2 (2.8)	$\chi^2 = 0.35, p = 0.84$
病前 IQ <sup>c</sup>	106 (9.2)	106 (9.3)	111 (6.9)	$F_{2,53} = 1.53, p = 0.23$
DUP (週)	19.5 (31.6)			
PANSS				
Positive (陽性症状)	16.5 (5.1)	13.6 (3.3)		$t_{38} = -2.16, p = \mathbf{0.04}^*$
Negative (陰性症状)	19.1 (6.9)	17.6 (5.3)		$t_{38} = -0.46, p = 0.65$
General (一般症状)	34.9 (2.1)	35.5 (6.9)		$t_{38} = 0.52, p = 0.61$
Total (総合点)	71.0 (18.8)	66.7 (12.9)		$t_{38} = -0.48, p = 0.64$
GAF	39 (12.0)	48 (8.7)		$t_{38} = 2.81, p = \mathbf{0.01}^*$
抗精神病薬量 (mg/day) <sup>d</sup>	446 (280)	180 (345)		$U = 78.5, p = \mathbf{0.001}^*$

全ての値は平均値で記載した。カッコ内は標準偏差である。

検定 ; 「<sup>a</sup>」は  $\chi^2$  乗検定、「<sup>b</sup>」は Kruskal-Wallis 検定、「<sup>c</sup>」は分散分析、「<sup>d</sup>」は Man-Whitney 検定、それ以外は独立したサンプルの t 検定である。p 値は 0.05 未満を有意とした。抗精神病薬量はクロルプロマジン等価換算である (稲垣ら, 1999)。略語は以下の通り。FEP, first-episode psychosis; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls; IQ, intelligence quotient; PANSS, positive and negative symptom scale; GAF, global assessment of functioning; DUP, duration of untreated psychosis

全ての被験者は東京大学医学部附属病院でリクルートされた。健常者は東京大学近辺の複数の大学においてリクルートされた。全ての被験者にインフォームド・コンセントを行い、同意書を得た。被験者の研究への参加基準および除外基準は表 4 の通りである。

表 4. 被験者の参加基準および除外基準

---

FEP

参加基準 ; 15 から 40 歳、抗精神病薬使用期間が累積 16 週以内、精神病状態が 60 カ月以内、DSM-IVによる精神病性障害の診断 (American Psychiatric Association, 1994)

UHR

参加基準 ; SIPS (the Structured Interview for Prodromal Symptoms) を用いて UHR に相当するか評価した (Miller et al., 1999; Kobayashi et al., 2007)

HC

除外基準 ; 精神疾患の既往、第一度親族に DSM-IV の I 軸診断の家族歴  
全ての群

除外基準 ; 神経疾患、5 分以上の意識障害を伴う頭部外傷、電気けいれん療法の既往、IQ が 70 未満、物質乱用および依存

---

略語は以下の通り。FEP, first-episode psychosis; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition

オーディオメータ (AM-1、ミナト医科学株式会社、大阪) を用いて、全ての被験者に聴力機能検査を行った。検査は、正常聴力者に検査音が十分に聞こえる場所で実施し、左右両耳で 1000 Hz、30 dB SPL の聴取に問題がないことを確認した。

FEP19 名中 18 名と UHR21 名中 9 名が抗精神病薬を内服中であった。

#### 4.2. 臨床指標

病前 IQ (intelligence quotient) の推定は JART (the Japanese version of the National Adult Reading Test) (Matsuoka et al., 2006; Uetsuki et al., 2006) を用いて行った。

FEP 群と UHR 群の社会機能の評価を GAF (the Global Assessment of Functioning)

(American Psychiatric Association, 1994) を用いて、症状の評価を PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al., 1987) を用いて行った。

#### 4.3. 脳波課題および脳波測定

Duration MMN (dMMN) の誘発には、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz, 50 ms) で 10%が逸脱刺激 (1000 Hz, 100 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。Frequency MMN (fMMN) も同様に、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz, 50 ms) で 10%が逸脱刺激 (1200 Hz, 50 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。全ての刺激音は 80 デシベル、1 ms rise/fall time、刺激感覚は 500 ms とした。オッドボール課題はカウンターバランスをとり、dMMN・fMMN の順に行う被験者と、fMMN・dMMN の順に行う被験者が交互になるようにした。刺激音はイヤホンを通じて両耳に呈示され、その間被験者には無音のアニメ映画を鑑賞してもらった

脳波データは 64-channel Geodesic EEG System (Electrical Geodesics Inc, Eugene, OR) を用いて得た。頭骨頂 vertex を基準電極とし、各電極のインピーダンスは 50 k $\Omega$  未満、サンプリング率は 500 Hz、アナログフィルターのバンドパスを 0.1 – 100 Hz とした。

脳波データの解析には EEGLAB (Delorme et al., 2004) を用いた。脳波の連続データを平均電極を基準としたデータに変換し、0.1 – 20 Hz のデジタルフィルターにかけ、刺激呈示時間を基準に –100 ms から 500 ms の長さでセグメンテーションを行った。刺激呈示前の基準線修正を行った。独立成分分析を用いて瞬目波形を修正した。±100 $\mu$ V を超える波形を含むエポックは除外した。

MMN 振幅の解析には、最も大きな MMN 振幅が得られた FCz 電極を用いた (図 4)。先行研究に従い、dMMN 振幅は刺激後 135 ms から 205 ms の平均振幅とし (Michie et al., 2002; Light et al., 2005a; Nagai et al., 2013a)、fMMN 振幅は刺激後 100 ms から 200 ms の平均振幅とした (Hirayasu et al., 1998; Salisbury et al., 2002; Nagai et al., 2013a)。

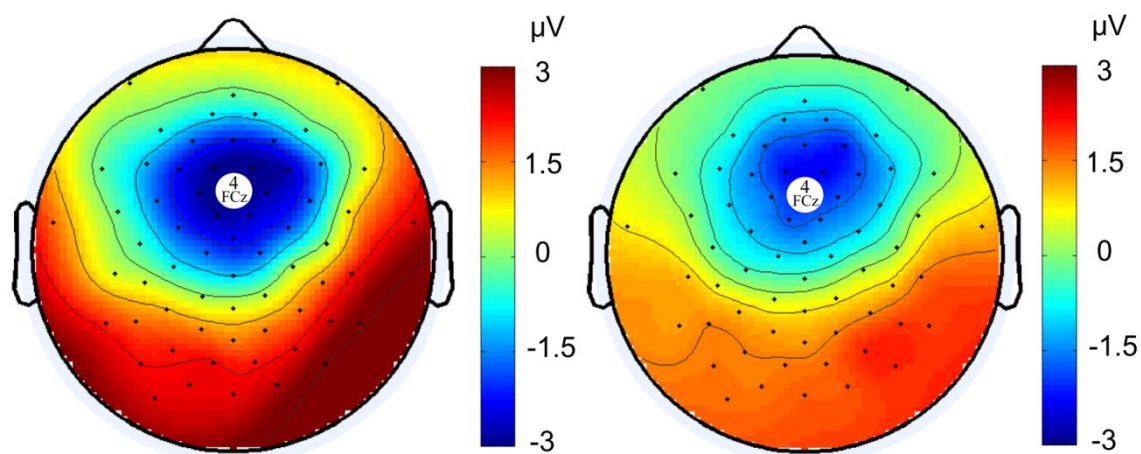


図 4. dMMN 解析に用いた FCz 電極 (左) と fMMN 解析に用いた FCz 電極 (右)。Geodesic Sensor Net (GSN) 番号を電極に記載。健常群のピーク潜時 188 ms における dMMN 振幅のトポグラフィ (左) とピーク潜時 150 ms における fMMN のトポグラフィ (右)。

#### 4.4. 血漿アミノ酸濃度測定

グルタミン酸系アミノ酸としてグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血中濃度を測定した。

食物中のアミノ酸の影響を最小化するために、3 時間以上の禁食による空腹時採血を行った (Koike et al., 2014)。採血から 30 分以内に 1200 g で 10 分間遠心分離をして血漿を採取し、 $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。

グルタミン酸、グルタミン、グリシンの血漿濃度測定は先行研究 (Hashimoto et al., 2005) に従い、HPLC (column-switching high performance liquid chromatography) システム (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) with fluorescence detection を用いた。D-セリン、L-セリンの血漿濃度測定は先行研究 (Fukushima et al., 2004; Yamada et al., 2005) に従い、HPLC システムを用いた。HPLC システムによる測定は、千葉大学において共同研究者の橋本謙二が行った。検体はドライアイスを用いて千葉大学に搬送した。HPLC システムへの注入前操作として、血漿検体  $10\ \mu\text{L}$  を同量の  $0.1\ \text{M}$  ホウ酸塩緩衝剤と  $30\ \mu\text{L}$  の  $50\ \text{mM}$  4-fluoro-7-nitro-2.1.3-benzoxadiazole in  $\text{CH}_3\text{CN}$  で混ぜた。反応溶液を  $60^{\circ}\text{C}$  で 1 分熱し、反応を止めるために直ぐに  $100\ \mu\text{L}$  の  $0.1\%$  trifluoroacetic acid を含む  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (90/10) を加えた。



#### 4.5. 統計解析

被験者データの群間比較として、性差にはカイ二乗検定を用いた。平均年齢、教育年数、アミノ酸の血漿濃度のデータは Shapiro-Wilk 検定を経て、Kruskal-Wallis 検定で 3 群の有意差について検討した。抗精神病薬量は Shapiro-Wilk 検定を経て、Man-Whitney 検定を行った。病前 IQ は Shapiro-Wilk 検定を経て、一元配置分散分析を行った。PANSS、GAF、抗精神病薬量には独立したサンプルの t 検定を行った。

MMN 振幅の比較には、データが正規分布をすることを Shapiro-Wilk 検定で確認し、群を被験者間因子として一元配置分散分析を行った。群間差を明らかにするために post hoc Bonferroni 検定を行った。データが正規分布をしないときは、Kruskal-Wallis 検定を用い、有意差があるときは 2 群ごとに Mann-Whitney 検定を行い、多重比較の補正には Bonferroni の方法を用い有意水準は  $p < 0.05/3 = 0.017$  とした。

MMN 振幅と血漿アミノ酸濃度のデータを Shapiro-Wilk 検定を経て、Spearman の順位相関係数を用いて相関を調べた。有意水準を  $p < 0.05$  とした。

## 5. 研究第 1 部の結果

### 5.1. 被験者

3 群間で男女比、平均年齢、教育年数、病前 IQ に有意差はなかった。PANSS negative、general、total、GAF は FES と UHR で有意差はなかった。FES は UHR よりも PANSS positive と抗精神病薬量が有意に高かった（表 1）。

抗精神病薬量、PANSS positive、GAF に群間差があったため、ERP との相関を評価した。抗精神病薬と fMMN 振幅、および PANSS positive と fP3a に有意な相関があった。fMMN の解析で、共分散分析を行うと抗精神病薬量は有意な主効果を及ぼしておらず ( $F = 2.72, p = 0.11$ )、交互作用もなかった ( $F = 0.57, p = 0.69$ )。fP3a の解析で、共分散分析を行うと PANSS positive は有意な主効果を及ぼしており ( $F = 8.05, p = 0.007$ )、交互作用はなかった ( $F = 0.99, p = 0.42$ )。そこで、fP3a の解析では PANSS positive を共変量とした。

### 5.2. Duration MMN (dMMN)

図 5 に dMMN の全電極波形を示す。FCz 電極 (GSN 番号: 4) における dMMN 波形を図 7 に示す。

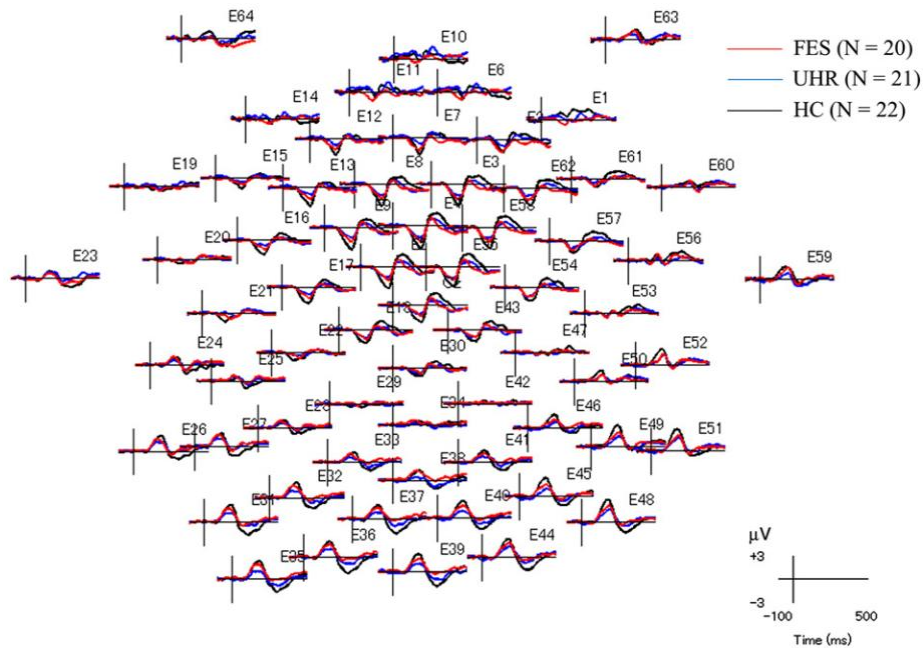


図 5. FES、UHR、健常群における dMMN と dP3a の全電極波形。dMMN, duration mismatch negativity; dP3a, duration P3a; FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

反復測定分散分析によると、21 電極の dMMN 振幅は 3 群間で有意差があった ( $F = 8.24, p = 0.001$ )。電極と群の交互作用はなかった ( $F = 1.55, p = 0.13$ )。Post hoc Bonferroni 検定によると、健常群と FES ( $p = 0.04$ )、健常群と UHR ( $p = 0.001$ ) で有意差があった。UHR と FES では有意差はなかった ( $p = 0.55$ )。

### 5.3. Frequency MMN (fMMN)

図 6 に fMMN の全電極波形を示す。FCz 電極 (GSN 番号: 4) における fMMN 波形を図 7 に示す。

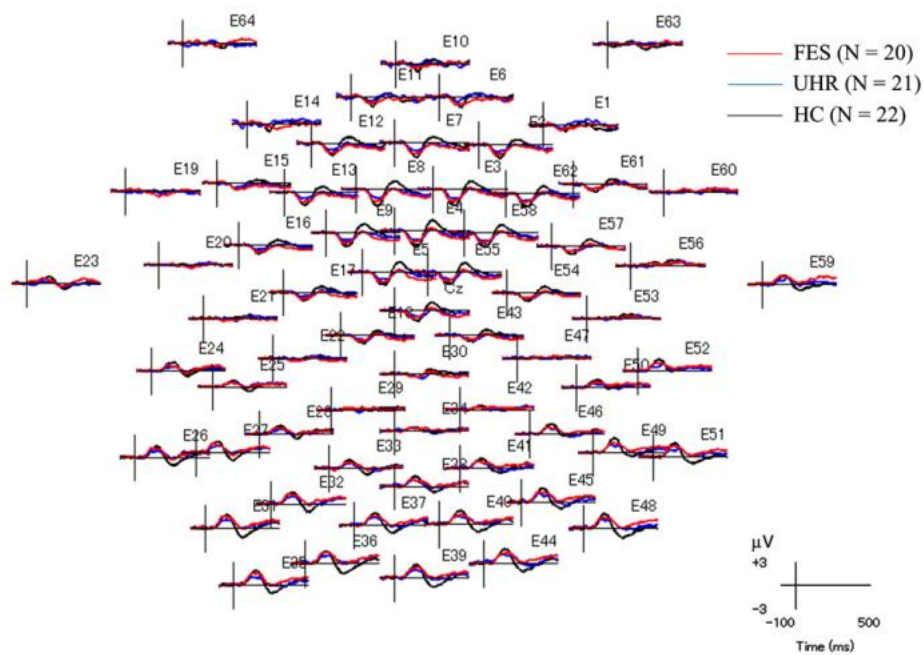


図 6. FES、UHR、健常群における fMMN と fP3a の全電極波形。fMMN, frequency mismatch negativity; fP3a, frequency P3a; FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

反復測定分散分析によると、21 電極の dMMN 振幅は 3 群間で有意差はなかった ( $F = 2.74, p = 0.07$ )。

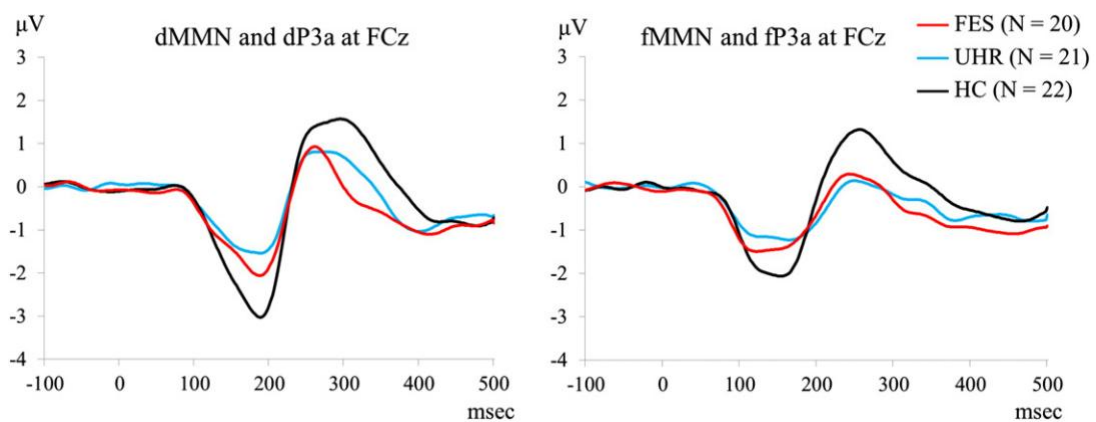


図 7. FCz 電極 (GSN 番号: 4) における FES、UHR、健常群の dMMN/dP3a (左)

および fMMN/fP3a (右)。dMMN, duration mismatch negativity; dP3a, duration P3a; fMMN, frequency mismatch negativity; fP3a, frequency P3a; FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

#### 5.4. Duration P3a (dP3a)

図 5 に dP3a の全電極波形を示す。FCz 電極 (GSN 番号: 4) における dP3a 波形を図 7 に示す。

反復測定分散分析によると、20 電極の dP3a 振幅は 3 群間で有意差があった ( $F = 1.00, p = 0.000$ )。電極と群の交互作用はなかった ( $F = 1.83, p = 0.06$ )。Post hoc Bonferroni 検定によると、健常群と FES ( $p = 0.000$ )、健常群と UHR ( $p = 0.007$ ) で有意差があった。UHR と FES では有意差はなかった ( $p = 0.78$ )。

#### 5.5. Frequency P3a (fP3a)

図 6 に fP3a の全電極波形を示す。FCz 電極 (GSN 番号: 4) における fP3a 波形を図 7 に示す。

反復測定分散分析によると、20 電極の fP3a 振幅は 3 群間で有意差があった ( $F = 14.0, p = 0.000$ )。電極と群の交互作用はなかった ( $F = 1.41, p = 0.18$ )。Post hoc Bonferroni 検定によると、健常群と FES ( $p = 0.000$ )、健常群と UHR ( $p = 0.002$ ) で有意差があった。UHR と FES では有意差はなかった ( $p = 0.41$ )。

## 5.6. エフェクトサイズと、MMN と P3a のピーク潜時

MMN 振幅の 21 電極平均および P3a 振幅の 20 電極平均のエフェクトサイズを表 5 に示す。

表 5. MMN 振幅の 21 電極平均および P3a 振幅の 20 電極平均のエフェクトサイズ(Cohen's *d*)

		FES (N = 20)	UHR (N = 21)	HC (N = 22)
dMMN	$\mu$ V (S.D.)	-1.24	-0.96	-1.78
	Effect size	-0.80	-1.19	
fMMN	$\mu$ V (S.D.)	-0.97	-0.78	-1.15
	Effect size	-0.34	-0.70	
dP3a	$\mu$ V (S.D.)	0.46	0.72	1.43
	Effect size	1.37	0.93	
fP3a	$\mu$ V (S.D.)	0.04	0.61	0.90
	Effect size	1.66	1.05	

Abbreviations: S.D., standard deviation; FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

FCz 電極 (GSN 番号: 4) における MMN と P3a の潜時は 3 群間で有意差はなかった (表 6)。

表 6. FCz 電極 (GSN 番号: 4) における MMN と P3a の潜時.

	FES (N = 20)	UHR (N = 21)	HC (N = 22)	Statistics
dMMN (ms) (S.D.)	181 (19)	183 (37)	188 (21)	$F_{2,60} = 0.35, p = 0.71$
fMMN (ms) (S.D.)	141 (25)	150 (35)	148 (30)	$F_{2,60} = 0.43, p = 0.65$
dP3a (ms) (S.D.)	266 (21)	282 (38)	286 (36)	$F_{2,60} = 2.11, p = 0.13$
fP3a (ms) (S.D.)	265 (14)	288 (51)	272 (36)	$F_{2,60} = 2.03, p = 0.14$

All values are shown as mean. One-way ANOVA was used for statistical analyses.  
Abbreviations: S.D., standard deviation; FES, first-episode schizophrenia; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

### 5.7. MMN と P3a の相関

dMMN 振幅と dP3a 振幅の相関は FES ( $r_s = 0.04$ ,  $p = 0.88$ )、UHR ( $r_s = 0.27$ ,  $p = 0.23$ )、健常群 ( $r_s = -0.07$ ,  $p = 0.77$ ) いずれにおいても有意差はなかった。

fMMN 振幅と fP3a 振幅の相関は FES ( $r_s = 0.15$ ,  $p = 0.61$ )、UHR ( $r_s = -0.32$ ,  $p = 0.16$ )、健常群 ( $r_s = -0.07$ ,  $p = 0.77$ ) いずれにおいても有意差はなかった。

### 5.8. 臨床指標との相関

FES 群において fMMN 振幅と抗精神病薬量 ( $r_s = 0.57$ ,  $p = 0.009$ )、dP3a 振幅と DUP ( $r_s = 0.56$ ,  $p = 0.01$ )、fP3a 振幅と PANSS positive ( $r_s = 0.54$ ,  $p = 0.01$ ) に有意な相関があった。

## 6. 研究第 2 部の結果

### 6.1. 被験者

平均年齢、教育年数、抗精神病薬量は正規分布をしなかったため、Kruskal-Wallis 検定もしくは Man-Whitney 検定を行った。性差、平均年齢、教育年数、病前 IQ は 3 群間で有意差はなかった。PANSS negative、general、total は FEP と UHR で差はなかった。PANSS positive、GAF 抗精神病薬量は FEP と UHR で有意差があった（表 3）。

### 6.2. ミスマッチ陰性電位

図 8 に dMMN の全電極波形を示す。

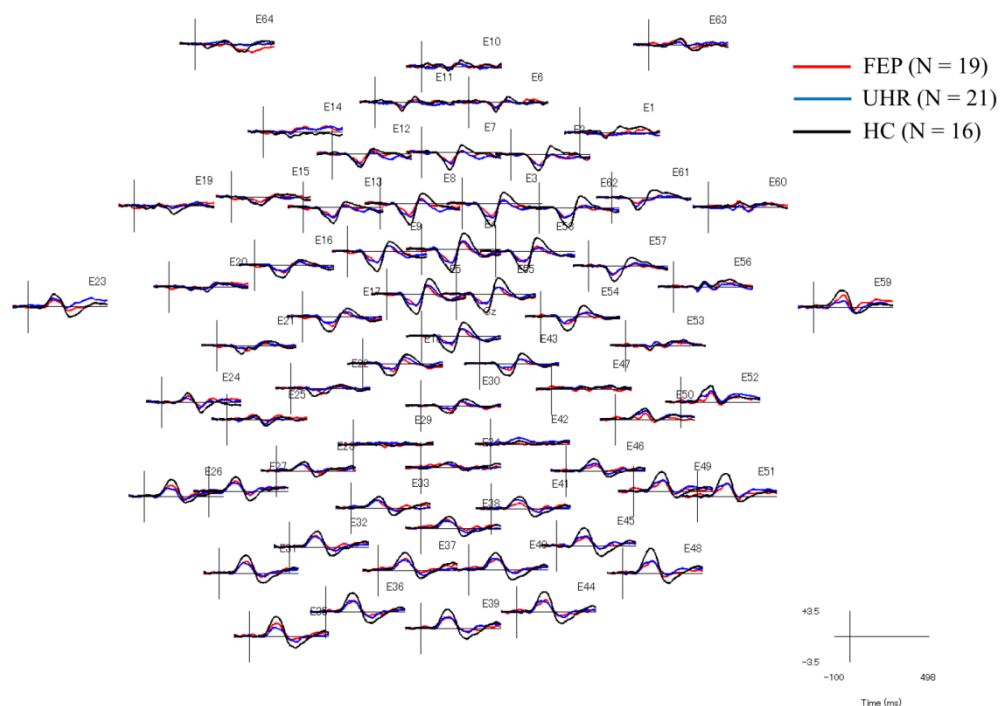


図 8. FEP、UHR、健常群（HC）における dMMN 全電極波形。dMMN, frequency



mismatch negativity; FEP, first-episode psychosis; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

図 9 は FCz における dMMN の総加算平均波形である。

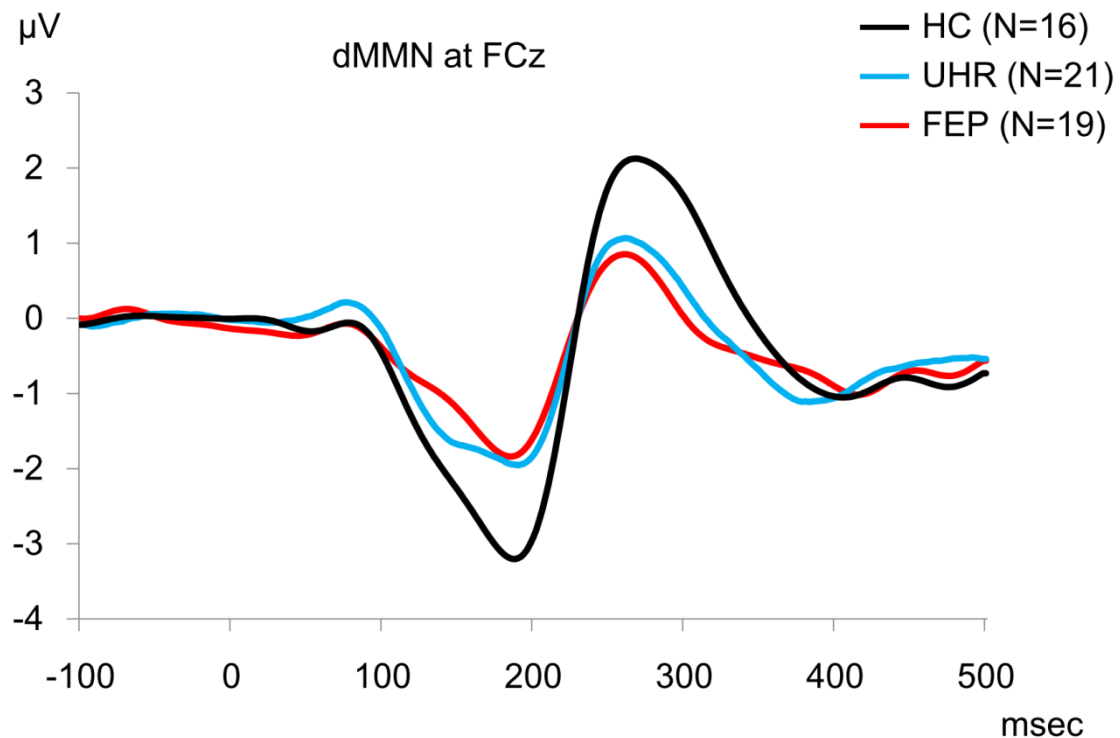


図 3. FCz における dMMN の総加算平均波形

dMMN 振幅は Shapiro-Wilk 検定より FEP、UHR、HC いずれのデータも正規性が確認された（それぞれ  $p = 0.96$ ,  $p = 0.09$ ,  $p = 0.52$ ）。一元配置分散分析によると、dMMN 振幅は 3 群間で有意差があった ( $F_{2,53} = 6.41$ ,  $p = 0.003$ )。Post hoc Bonferroni 検定によると、FEP は HC より有意に小さく ( $p = 0.004$ )、UHR は HC より有意に小さかった ( $p = 0.019$ )。FEP と UHR の間に有意差はなかった ( $p =$

1.000)。

図 10 に fMMN の全電極波形を示す。

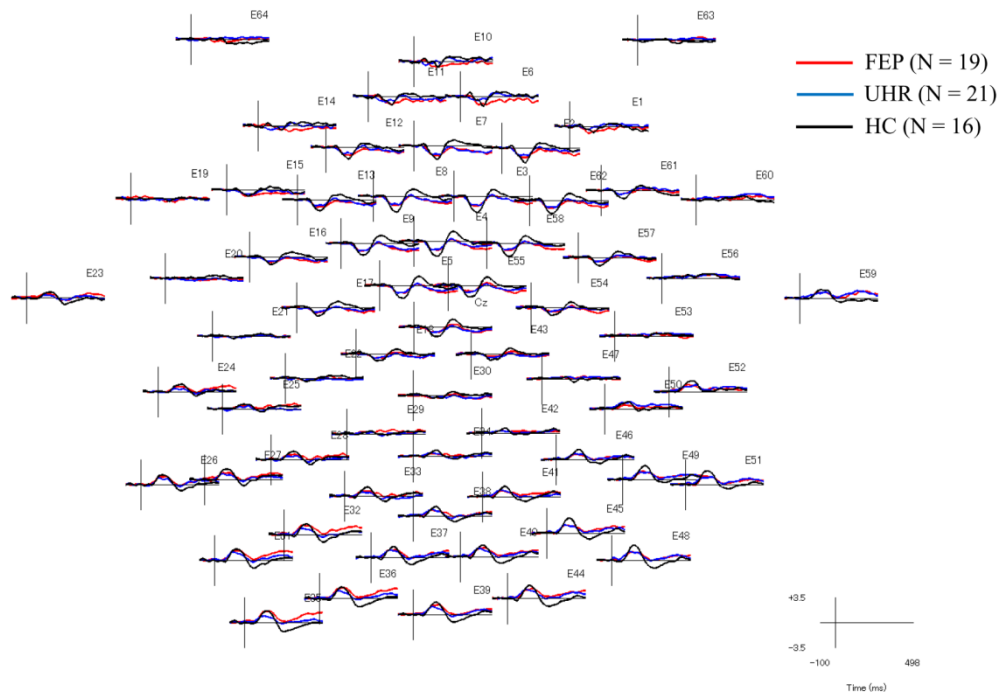


図 10. FEP、UHR、健常群 (HC) における fMMN 全電極波形。fMMN, frequency mismatch negativity; FEP, first-episode psychosis; UHR, ultra-high risk; HC, healthy controls

図 11 は FCz における fMMN の総加算平均波形である。

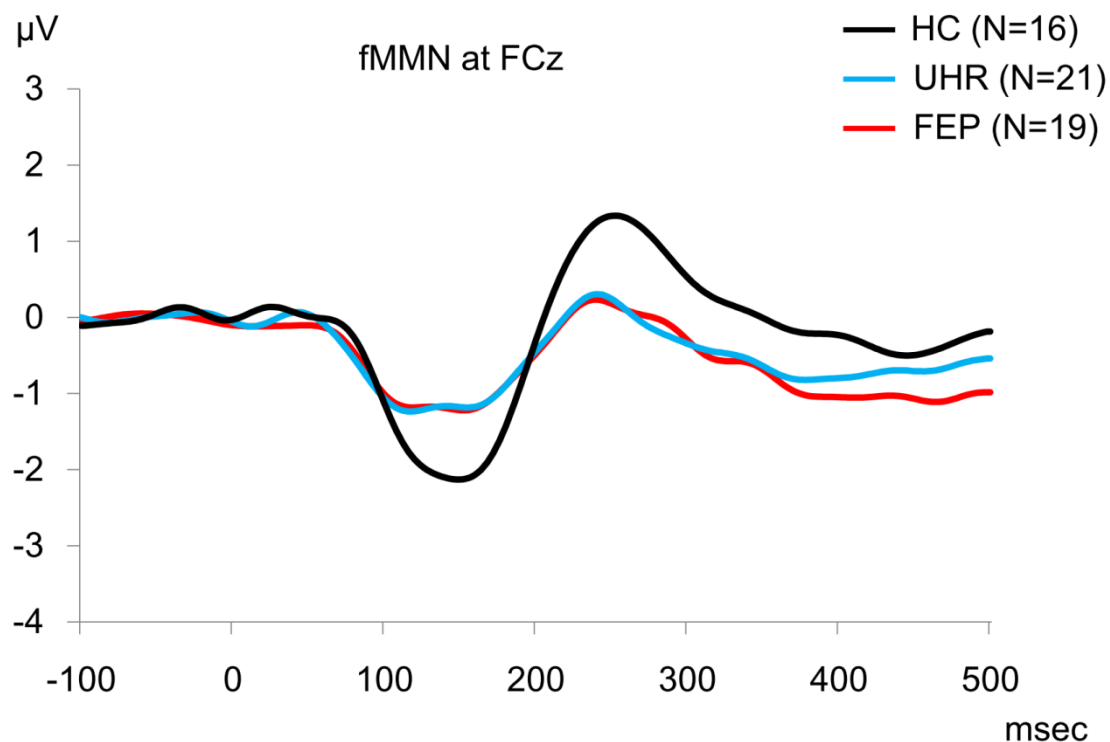


図 11. FCz における fMMN の総加算平均波形

fMMN 振幅は Shapiro-Wilk 検定より FEP、UHR、HC のうち UHR のデータで非正規であった（それぞれ  $p = 0.47$ ,  $p = 0.00$ ,  $p = 1.00$ ）。そのため、Kruskal-Wallis 検定を行った。fMMN 振幅は 3 群間で有意差を認めた ( $p = 0.04$ )。しかし、有意水準を  $p < 0.05/3 = 0.017$  とした Mann-Whitney 検定により HC と UHR 間では有意差はなく ( $p = 0.025$ )、UHR と FEP 間でも有意差はなく ( $p = 0.728$ )、HC と FEP 間でも有意差はなかった ( $p = 0.034$ )。

### 6.3. 血漿アミノ酸濃度

図 12 は血漿グルタミン酸濃度の散布図である。グルタミン酸の血漿濃度（平均値（ $\mu\text{M}$ ）（標準偏差））は、HC が 56.4 (42.6)、UHR が 83.4 (56.9)、FEP が 125.7 (72.7)であった。

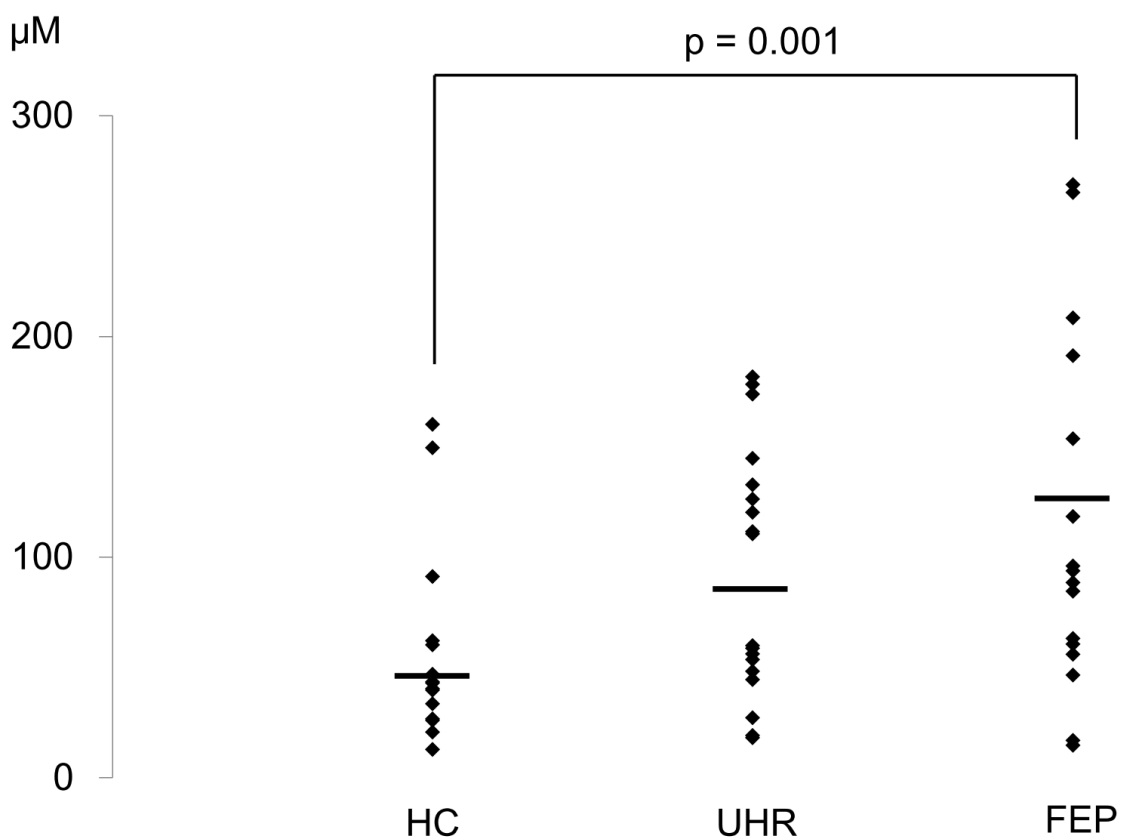


図 12. 血漿グルタミン酸濃度  
(HC、健常群；UHR、ハイリスク群；FEP、初回エピソード精神病群)

グルタミン酸濃度は Shapiro-Wilk 検定 ( $p = 0.000$ ) よりデータが非正規性であった。Kruskal-Wallis 検定を行い 3 群間に有意差があることが示された ( $p = 0.005$ )。有意水準を  $p < 0.05/3 = 0.017$  とした Mann-Whitney 検定により HC と UHR 間で

は有意差はなく ( $p = 0.156$ )、UHR と FEP 間でも有意差はなく ( $p = 0.044$ )、HC と FEP 間で有意差が認められた ( $p = 0.001$ )。

Shapiro-Wilk 検定によりグルタミン血漿濃度 ( $p = 0.010$ ) とグリシン血漿濃度 ( $p = 0.046$ ) は非正規性であったため、Kruskal-Wallis 検定を行った。グルタミン血漿濃度、グリシン血漿濃度ともに 3 群間で有意差はなかった (それぞれ  $p = 0.377$ ,  $p = 0.150$ )。

Shapiro-Wilk 検定により D-セリン血漿濃度 ( $p = 0.181$ ) と L-セリン血漿濃度 ( $p = 0.188$ ) は正規性であったため、一元配置分散分析を用いた。D-セリン、L-セリンとも血漿濃度は 3 群間で有意差はなかった (それぞれ  $p = 0.24$ ,  $p = 0.34$ )。

#### 6.4. ミスマッチ陰性電位と血漿アミノ酸濃度の相関

FEP と HC において、dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度が有意な正の相関を示した (それぞれ  $r_s = 0.55$ ,  $p = 0.03$ ;  $r_s = 0.52$ ,  $p = 0.02$ )。すなわち、dMMN 振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高かった。FEP、UHR、HC における散布図をそれぞれ図 13、図 14、図 15 に示す。

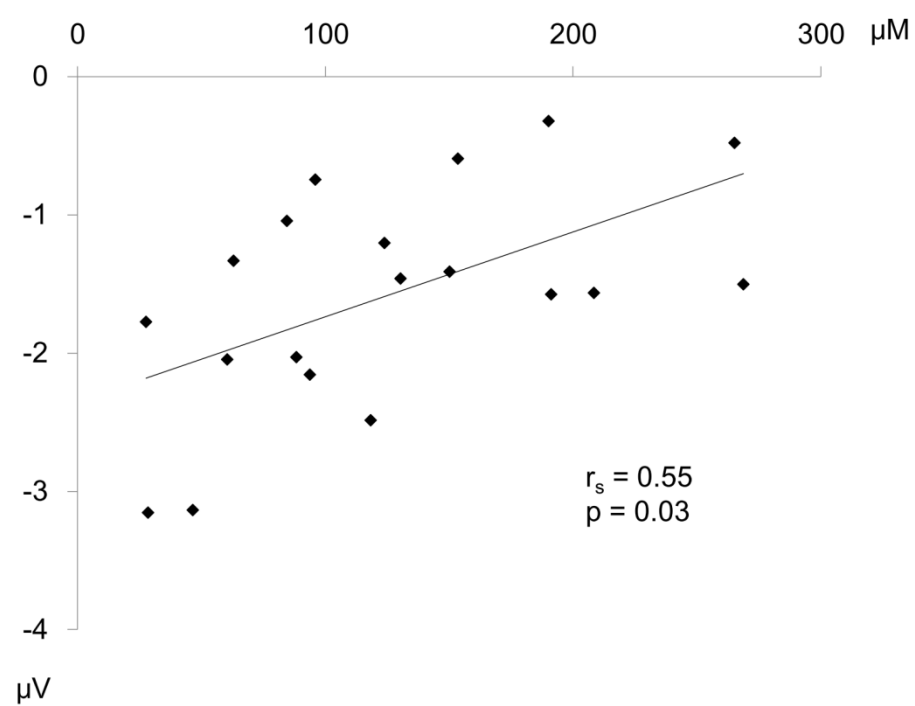


図 13. FEP における dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度の散布図

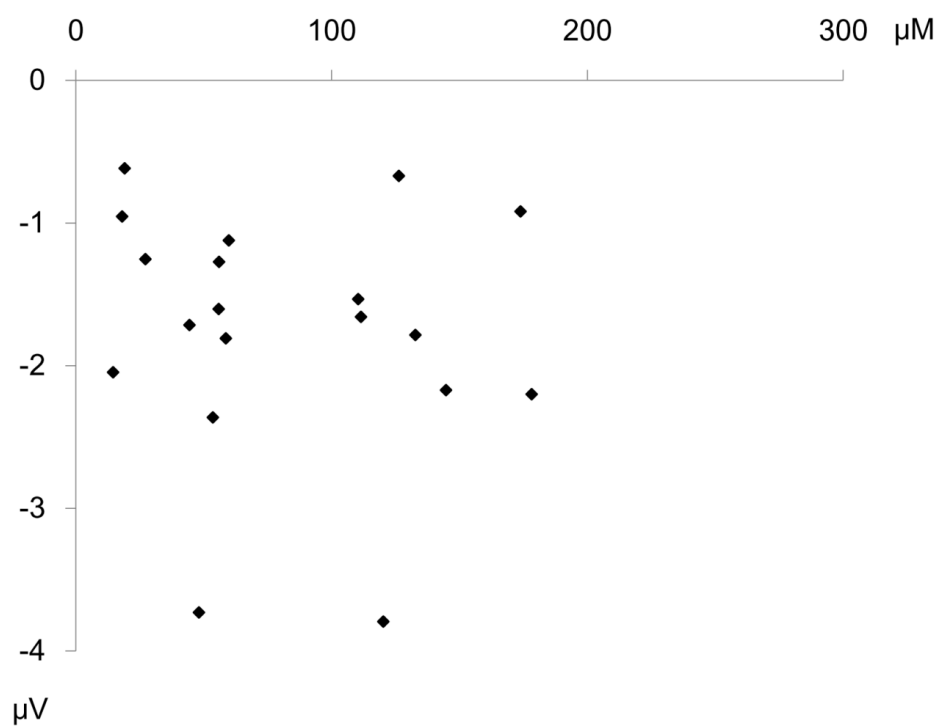


図 14. UHR における dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度の散布図

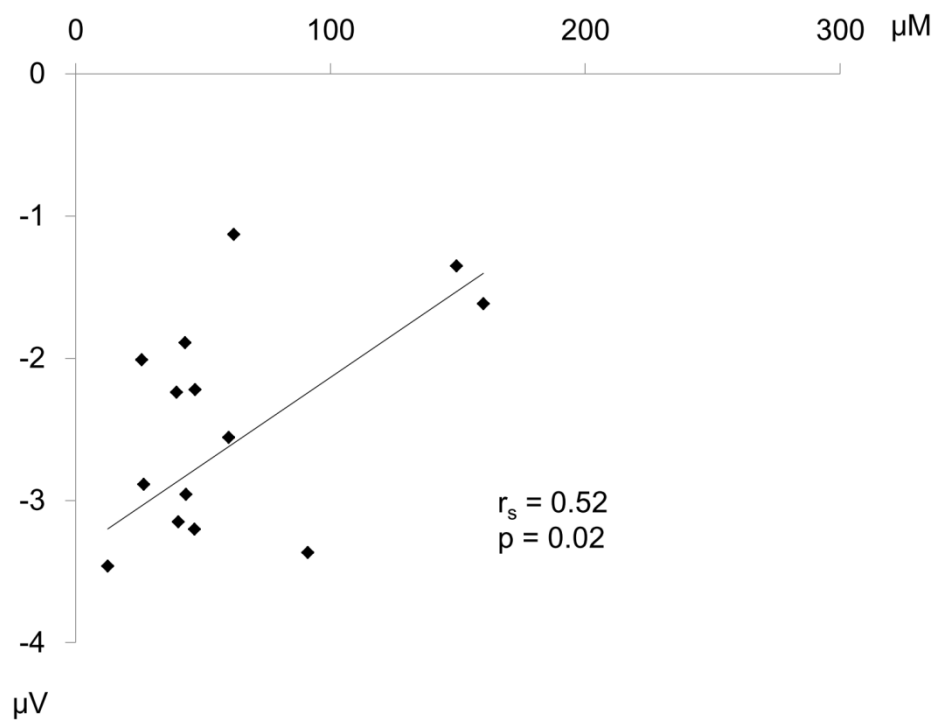


図 15. HC における dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度の散布図

他のアミノ酸の血漿濃度と MMN 振幅に有意な相関はなかった。

## 7. 研究第 1 部の考察

筆者らの知る限り、本研究は統合失調症の早期段階において dMMN/dP3a と fMMN/fP3a を同時測定した最初の報告である。

### 7.1. 統合失調症の早期におけるミスマッチ陰性電位

先行研究と同様に、dMMN 振幅は健常群よりも FES と UHR で有意に低下していた (Javitt et al., 2000; Umbricht et al., 2006; Shin et al., 2009; Kaur et al., 2011; Atkinson et al., 2012; Jahshan et al., 2012; Shaikh et al., 2012; Higuchi et al., 2013)。本研究の結果は、統合失調症の早期段階において dMMN が脆弱性の指標となるという仮説を支持する。

本研究では fMMN 振幅は 3 群間に有意差はなかった。興味深いことに、fMMN 振幅は初めは保たれているが、統合失調症の発症数年後に振幅が低下していく (Salisbury et al., 2007)。本結果はこのことに矛盾なく、fMMN が進行性脳病態を反映することが示唆された。

これまで、UHR において dMMN と fMMN を同時測定した報告は 2 つある (Brockhaus-Dumke et al., 2005; Bodatsch et al., 2001)。これらの報告では、dMMN 振幅も fMMN 振幅も UHR と健常群では有意差がなかったが、後に精神病状態に移行した UHR 群は健常群より dMMN 振幅が有意に低下していた。



FES あるいは FEP (first-episode psychosis) に対して dMMN と fMMN を同時測定した先行研究では、dMMN 振幅は FES が健常群より有意に小さく (Javitt et al., 2000; Umbricht et al., 2006; Bodatsch et al., 2011)、fMMN 振幅は FES と健常群で有意差がなかった (Javitt et al., 2000; Umbricht et al., 2006; Bodatsch et al., 2011)。本結果も同様であり、FES において dMMN は fMMN よりも感度が高い指標であることが示唆された。

Michie らは慢性統合失調症を対象に dMMN と fMMN を同時測定し、dMMN 振幅の低下のほうが fMMN 振幅の低下よりも大きいことを示した (Michie et al., 2000)。慢性統合失調症のメタ解析では、dMMN 振幅低下のエフェクトサイズは fMMN 振幅低下のそれよりも大きいことが示された (Umbricht et al., 2005)。したがって、dMMN が fMMN よりも感度が優れているのは、統合失調症のどの段階においても言えることかもしれない。

## 7.2. 統合失調症の早期段階における P3a

本結果は FES と UHR において dP3a 振幅と fP3a 振幅の有意な低下を報告した。先行研究では、UHR の dP3a 振幅は健常群より有意に低下するか、低下傾向であった (Atkinson et al., 2012; Jahshan et al., 2012)。FEP の dP3a 振幅も健常群より有意に低下するか、低下傾向であった (Hermens et al., 2010; Kaur et al., 2011;

Atkinson et al., 2012)。fP3a 振幅については、FEP を対象にした研究が 1 つだけあり、結果は健常群より低下傾向であった (Valkonen-Korhonen et al., 2003)。

MMN と異なり、dP3a と fP3a を同時測定した先行研究がないため、両者が統合失調症の生物学的指標として異なる性質を有するのかどうかは明らかではない。筆者らの知る限り、本研究は FES と UHR を対象に dP3a と fP3a を同時測定した最初の報告である。本結果から、dP3a と fP3a は統合失調症の早期段階の生物学的指標として同じような性質を有することが示唆された。

### 7.3. MMN および P3a と臨床症状の相関

FES で fMMN 振幅と抗精神病薬量が有意に相関をしたことから、抗精神病薬量は fMMN に影響を与えるかもしれない。また、FES において、dP3a 振幅と DUP、および fP3a 振幅と PANSS positive が有意に相関をしたことから、dP3a と fP3a は精神病に関連した神経機構を反映するのかもしれない。MMN および P3a と臨床症状の相関に関しては、先行研究でも一貫した結果が得られていないため、今後の研究の蓄積が望まれる。

### 7.4. MMN と P3a の相関

本研究では MMN と P3a に有意な相関はなかった。先行研究でも MMN と P3a

に有意な相関はないことから、これらは似たようなトポグラフィとエフェクトサイズを共有するも、異なる事象関連電位の成分であることが示唆された (Halgren et al., 1998; Takahashi et al., 2012)。

## 7.5. 研究第 1 部の限界

第 1 に、本結果は横断的なデータであることである。したがって、dMMN 振幅が精神病状態への移行を予測できるかどうかについてや、MMN や P3a が素因の指標であるのか進行性病態の指標であるのかを言うことはできない。この点については、今後縦断的なデータを用いる必要がある。第 2 に、筆者らは脳波測定の際に頭頂部の電極を基準電極とした。他の部位を基準電極とした他の研究とは異なるため、本結果に影響があったかもしれない。

## 8. 研究第 2 部の考察

### 8.1. ミスマッチ陰性電位

本研究では、FEP と UHR の dMMN 振幅は HC よりも有意に小さく、fMMN は 3 群間に有意差がなかった。これらの結果は、研究第 1 部の結果と同様であった。さらに、統合失調症の早期段階では、dMMN 振幅は低下するが、fMMN 振幅は低下しないというレビュー (Nagai et al., 2013b) にも矛盾しない。

### 8.2. 血漿アミノ酸濃度

#### 8.2.1 グルタミン酸

本研究では、血漿グルタミン酸濃度は FEP が HC よりも有意に高かった。この結果は、統合失調症患者群における血清グルタミン酸濃度が健常群よりも有意に高かったという先行研究 (Macciardi et al., 1990; Tortorella et al., 2001) と同様である。一方、統合失調症群と健常群では末梢血グルタミン酸濃度に有意差はなかったという報告がいくつかある (Altamura et al., 1993; Yamamori et al., 2014)。しかし、メタ解析によると統合失調症群の末梢血グルタミン酸濃度は健常群より有意に高い (Song et al., 2014)。先行研究は慢性期の統合失調症患者を対象としているが、本研究の結果から、統合失調症におけるグルタミン酸血中濃度の上昇は初回エピソード精神病のときにすでに存在することが示された。

本結果のグルタミン酸の血漿濃度(平均値( $\mu$  M)(標準偏差))HC が 56.4 (42.6)、UHR が 83.4 (56.9)、FEP が 125.7 (72.7)で、標準偏差が平均値の 50%以上である。

しかし、先行研究でも標準偏差が比較的大きい報告が多く(表 7)、特に統合失調症群において標準偏差が平均値の 50%以上である報告は、11 の先行研究のうち 5 つを占める(Alfredsson et al., 1989; Macciardi et al., 1990; Rao et al., 1990; Tortorella et al., 2001; van der Heijden et al, 2004)。標準偏差が大きくなる要因は何だろうか。これら 5 つの研究のうち、3 つの研究が血漿検体を用い、2 つの研究が血清検体を用いているため、血漿検体か血清検体かは関係がないと考えられる。本研究では 3 時間絶食の後の採血であったため、食事時のグルタミン酸が影響したのだろうか。しかし、Alfredsson et al (1989)や Tortorella et al (2001)は 12 時間絶食後、Rao et al (1990)は一晩の絶食後に採血にもかかわらず、標準偏差が大きいことから、絶食時間の違いは要因ではないと考えられる。メタ回帰分析によると、血中グルタミン酸濃度は年齢、性別、抗精神病薬、人種といった因子からは独立している(Song et al., 2014)。体重、末梢血コレステロール濃度、末梢血中性脂肪濃度にも影響を受けない(Ohnuma et al., 2008)。可能性の 1 つとして考えられることは、血液採取時の溶血によって赤血球中のグルタミン酸が検体に混入することが挙げられる(Song et al., 2014)。今後は、グルタミン酸の血中濃度のばらつきについて明らかにする研究も必要であろう。

表 7. 血中グルタミン酸濃度の先行研究一覧

先行研究	血中グルタミン酸濃度 (平均値 ( $\mu$ M) (標準偏差))	
	健常群	統合失調症群
Davis et al., 1972	35 (5.3)	35 (7.0)
Kim et al., 1980	203 (29)	189 (7)
Alfredsson et al., 1989	19.5 (5.8)	33.4 (21)
Macciardi et al., 1990	28 (12)	57 (37)
Rao et al., 1990	71 (60)	86 (48)
Altamura et al., 1993	21.6 (7.6)	47.2 (18.2)
Tortorella et al., 2001	38.8 (18.6)	205.3 (117.7)
van der Heijden et al., 2004	33 (13)	56 (28)
Palomino et al., 2007	53 (14)	45 (15)
Tomiya et al., 2007	68.3 (29.6)	91.3 (45.1)
Yamamori et al., 2014	35.8 (16.2)	39.3 (13.5)

本研究では末梢血サンプルを用いているため、中枢神経系でグルタミン酸の濃度が同様に上昇しているかどうかは不明である。Bendikov et al (2007) の報告では、グルタミン酸の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 濃度は健常群で  $5099 \pm 880$  nmol/g Wet WT、統合失調症群で  $4792 \pm 715$  nmol/g Wet WT で有意差はなかった。Hashimoto et al (2005) の報告では、グルタミン酸の CSF 濃度は健常群で  $4.73 \pm 1.29$   $\mu$  M、初発統合失調症群で  $4.25 \pm 1.77$   $\mu$  M で有意差はなかった。しかし、グルタミン/グルタミン酸濃度の比は健常群よりも初発統合失調群で有意に高かった ( $p = 0.001$ )。グルタミン酸はシナプス間隙からグリア細胞に取り込まれてグルタミンに変換される。その後、グルタミンはグリア細胞からニューロンに輸送され、グルタミン酸に変換される。そのため、グルタミン/グルタミン

酸の比は、グルタミン酸系の機能のより統合的な指標であると考えられている (Ongur et al., 2008)。なお、グルタミン酸の CFS 濃度が血漿濃度より約 1/10 であるのは、アミノ酸トランスポータによって CSF から血液脳関門の内皮細胞に取り込まれるからである (Hawkins et al., 2006)。そして、グルタミン酸の末梢血濃度は脳脊髄液濃度と有意に相関するという報告がある (McGale et al., 1997; Alfredsson et al., 1988)。さらに、レビューによると、<sup>1</sup>H MRS (magnetic resonance spectroscopy) を用いてグルタミン酸系アミノ酸を測定したほとんどの研究は、統合失調症群の内側前頭前野のグルタミン酸濃度は健常群よりも有意に高いことを示している (Poels et al., 2014)。したがって、本研究の FEP における血漿グルタミン酸濃度の上昇は、中枢神経系のグルタミン酸濃度上昇を反映している可能性がある。

UHR と HC では血漿グルタミン酸濃度に有意差はなかった。筆者らの知る限り、精神病ハイリスク群における末梢血グルタミン酸濃度の報告は本研究が初めてである。本結果からは、統合失調症を発症する前には血漿グルタミン酸濃度の上昇が明らかではないことが示された。

以上の結果は、統合失調症を発症する頃にグルタミン酸系神経伝達に異常が生じることを示唆するものである。

### 8.2.2. グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリン

本研究では、グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血漿濃度は3群間で有意差がなかった。筆者らの知る限り、精神病ハイリスク群におけるグルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血濃度の報告は本研究が初めてである。

末梢血グルタミン濃度に関しては、統合失調症群は健常群に比し有意に低いという報告と (He et al., 2012)、有意差がないという報告がある (Yamamori et al., 2014)。

末梢血グリシン濃度に関しては、統合失調症群は健常群に比し有意に低いという報告や (Hons et al., 2010)、有意に高いという報告や (Ohnuma et al., 2008)、有意差がないという報告がある (Tomiya et al., 2007)。

末梢血 D-セリンに関しては、統合失調症群は健常群に比し有意に高いという報告と (Ohnuma et al., 2008)、有意に低いという報告がある (Hashimoto et al., 2003; Yamada et al., 2005; Yamamori et al., 2014)。

末梢血 L-セリンに関しては、統合失調症群は健常群に比し有意に高いという報告と (Hashimoto et al., 2003)、有意差がないという報告がある (Yamada et al., 2005)。

メタ解析によると、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血濃度は統合失調



症群と健常群で有意差がなく (Brouwer et al., 2013)、本研究の結果も同様である。

メタ解析の統合失調症はほとんどが慢性期の患者群であるが、本研究の結果は統合失調症の早期段階においても同様の傾向を示した。

本研究では末梢血サンプルを用いたため、同様の傾向が中枢神経系で生じているかどうかは不明である。しかし、統合失調症群と健常群で脳脊髄液中のグルタミン濃度に有意差はなかったという報告がある (Hashimoto et al., 2005)。さらに、メタ解析では、統合失調症群と健常群で脳脊髄液中のグリシン、D-セリン、L-セリンの濃度に有意差がない (Brouwer et al., 2013)。したがって、本研究でグルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血漿濃度は 3 群間で有意差がなかったが、脳内も同様の傾向を呈している可能性がある。

### 8.3. ミスマッチ陰性電位と血漿アミノ酸濃度の相関

本研究では、FEP と HC において、dMMN 振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高いという有意な相関があった。UHR では、そのような相関はなかった。筆者らの知る限り、精神病性障害における MMN 振幅と末梢血グルタミン酸濃度の相関の報告は本研究が初めてである。

NMDA 受容体拮抗薬は MMN 振幅を低下させることが繰り返し報告されている (Javitt et al., 1996; Umbricht et al., 2000; Schmidt et al., 2012)。統合失調症にお

ける血漿グルタミン酸濃度の上昇の機構は明らかになっていないが、NMDA 受容体拮抗薬をラットに投与すると前頭前皮質のグルタミン酸濃度が上昇することや、(Moghaddam et al., 1997; Lorrain et al., 2003)、グルタミン酸の末梢血濃度は脳脊髄液濃度と有意に相関する (Alfredsson et al., 1988) ことから、NMDA 受容体機能の低下が末梢血グルタミン酸濃度の上昇に関わっていることが示唆される。したがって、FEP における NMDA 受容体機能の低下が、dMMN 振幅の低下と血漿グルタミン酸濃度の上昇をもたらした可能性がある。

HC においても、dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度に有意な相関があることから、この相関自体は dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度の生理的な関係も示しているのかもしれない。一方、UHR ではこのような相関がなかった。UHR では、dMMN 振幅の有意な低下はあるが、血漿グルタミン酸濃度の有意な上昇はなかった。UHR ではグルタミン酸血中濃度が上昇していないにもかかわらず MMN 振幅が低下していたこと、MMN の発生にはグルタミン酸以外にも神経伝達物質の関与が示唆されていること (Kenemans et al., 2011) などから、UHR の MMN 振幅低下の背景にはグルタミン酸神経伝達以外の分子メカニズムが関与しているのかもしれない。

dMMN と異なり、3 群において fMMN 振幅は血漿グルタミン酸濃度と有意な相関を示さなかった。dMMN は fMMN よりもグルタミン酸神経伝達をより鋭敏

に反映するのかもしれない。

#### 8.4. 研究第 2 部の限界

1 つの限界は服薬の影響である。FEP は 19 名中 18 名、UHR は 21 名中 9 名が抗精神病薬を内服していたため、服薬の影響を除外できない。抗精神病薬量は dMMN 振幅や血漿アミノ酸濃度と有意な相関がなかったが、dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度の相関に対する抗精神病薬の影響を調べるには、未服薬状態の被験者による研究が必要である。

もう 1 つの限界は、本研究が横断研究であることである。UHR では血漿グルタミン酸濃度が上昇していないことから、グルタミン酸系神経伝達の異常が生じているのかどうか明らかではない。UHR は不均質な群であり、約 7 割は統合失調症の真の前駆期ではない。縦断研究をし、精神病状態に移行した UHR 群（新の前駆期群）の dMMN 振幅、血漿グルタミン酸濃度、および両者の相関について振り返って調べることで、UHR の段階でグルタミン酸系神経伝達の異常が生じているのかどうかを改めて推測できる。

## 9. 結論

本研究第1部では、FES と UHR において dMMN 振幅、dP3a 振幅、fP3a 振幅は低下するが、fMMN 振幅は低下しないことを示した。本結果は、dMMN と fMMN が異なる性質を有し、MMN と P3a も異なる成分であることを示唆した。MMN と P3a のエフェクトサイズからは、統合失調症の早期段階においては P3a のほうが MMN よりもより感度が高いかもしれない。統合失調症の早期段階において、dMMN は fMMN よりも感度が高く、dP3a と fP3a は同等の感度であることが示唆された。

本研究第2部の結果として、FEP は HC に比し、有意な MMN 振幅の低下、有意な血漿グルタミン酸濃度の上昇を認めた。そして、dMMN 振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高いという有意な相関を報告した最初の研究である。

MMN は、初発期を含む統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達異常の有力な生物学的指標となり得る。

## 10. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご指導を頂きました東京大学大学院医学系研究科精神医学分野教授の笠井清登先生、助教の切原賢治先生、および東京大学大学院医学系研究科ユースメンタルヘルス講座特任准教授の荒木剛先生に深く感謝いたします。東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の統合失調症早期病態・神経画像研究 IN-STEP (Integrative Neuroimaging Studies for Schizophrenia Targeting Early Intervention and Prevention) のメンバーに多大なご指導とご協力を頂きました。ここに感謝の意を表します。

## 11. 文献

Adler CM, Malhotra AK., Elman I, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156; 1646–49: 1999.

Alfredsson G, Wiesel FA, Lindberg M. Glutamate and glutamine in cerebrospinal fluid and serum from healthy volunteers--analytical aspects. *J Chromatogr.* 424; 378-84: 1988.

Alfredsson G, Wiesel FA. Monoamine metabolites and amino acids in serum from schizophrenic patients before and during sulpiride treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 99; 322–327: 1989.

Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, et al. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 150; 1731-33: 1993.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Press, Washington, DC. 1994.

Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 67; 146–154: 2010.

Atkinson RJ, Michie PT, Schall U, et al. Duration mismatch negativity and P3a in first-

- episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry* 71; 98–104: 2012.
- Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, et al., Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 69; 203-17: 2004.
- Bendikov I, Nadri C, Amar S, et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr Res* 90; 41-51: 2007.
- Bergeron R, Coyle JT, Tsai G, et al. NAAG reduces NMDA receptor current in CAa hippocampal pyramidal neurons of acute slices and dissociated neurons. *Neuropsychopharmacology*. 30; 7-16: 2005.
- Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol. Psychiatry* 69; 959–966: 2011.
- Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, et al. Forecasting psychosis by event-related potentials – systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 77; 951-8: 2015.
- Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, et al. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 73; 297–310: 2005.
- Brouwer A, Luykx JJ, van Boixmeer L, et al. NMDA-receptor coagonists in serum,

- plasma, and cerebrospinal fluid of schizophrenia patients: a meta-analysis of case-control studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 37; 1587-96: 2013.
- Catts SV, Shelley AM, Ward PB, et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 152; 213–219: 1995.
- Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 26; 365-84: 2006.
- Davis JM, Spaide JK, Himwich HE. Effects of tranlycypromine and L-cysteine on plasma amino acids in controls and schizophrenic patients. *Am J Clin Nutr* 25; 302–310: 1972.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 134; 9-21: 2004.
- Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, et al. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101; 12604-9: 2004.
- Eehardt S, Blennow K, Nordin C, et al. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 313; 96-98: 2001.
- Farooq S, Large M, Nielssen O, et al. The relationship between the duration of untreated



- psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr. Res.* 109; 15–23: 2009.
- Fukushima T, Kawai J, Imai K, et al. Simultaneous determination of D- and L-serine in rat brain microdialysis sample using a column-switching HPLC with fluorimetric detection. *Biomed Chromatogr.* 18; 813-19: 2004.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 69; 220-9: 2012.
- Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106; 156–164: 1998.
- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 60; 572-76: 2003.
- Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, et al. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry.* 5; 6: 2005.
- Hawkins RA, O’Kane RL, Simpson IA, et al. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr* 136; 218S-26S: 2006.

- Hay RA, Roach BJ, Srihari VH, et al. Equivalent mismatch negativity deficits across deviant types in early illness schizophrenia-spectrum patients. *Biol Psychol.* 105; 130-37: 2015.
- He Y, Yu Z, Giegling I, et al. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl Psychiatry.* 2; e149: 2012.
- Hermens DF, Ward PB, Hodge MA., et al. Impaired MMN/P3a complex in first-episode psychosis: cognitive and psychosocial associations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34; 822–829: 2010.
- Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, et al. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One* 8; e54080: 2013.
- Hirayasu Y, Potts GF, O'Donnell BF, et al. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage. *Am J Psychiatry.* 155; 1281-84: 1998.
- Hons J, Zirko R, Ulrychova M, et al. Glycine serum level in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Psychiatry Res.* 176; 103-8: 2010.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull.* 35; 549-62: 2009.

Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, et al. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med* 42; 85–97: 2012.

Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, et al. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93; 11962-7: 1996.

Javitt DC, Shelley AM, Silipo G, et al. Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. *Arch. Gen. Psychiatry* 57; 1131–1137: 2000.

Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-Methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*. 78; 69-108: 2007.

Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull*. 83; 108-21: 2010.

Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin. Neurophysiol*. 113;141–150: 2002.

Kaur M, Battisti RA, Ward PB, et al. 2011. MMN/P3a deficits in first episode

- psychosis: comparing schizophrenia-spectrum and affective-spectrum subgroups. *Schizophr Res* 130; 203–209: 2011.
- Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, et al. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *NeuroReport*. 17; 1043-6: 2006.
- Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, et al. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 152; 261-5: 2007.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13; 261-76: 1987.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 48; 627–40: 2000.
- Kenemans JL, Kahkonen S. How human electrophysiology informs psychopharmacology: from bottom-up driven processing to top-down control. *Neuropsychopharmacology*. 36; 26-51: 2011.
- Kim JS, Kornhuber HH, Holzmüller B, et al. Reduction of cerebrospinal fluid glutamic acid in Huntington's chorea and in schizophrenic patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 228; 7–10: 1980.
- Kobayashi, H., Nozaki, S., Mizuno, M. Reliability of the Structured Interview for Pro-

dromal Syndromes Japanese version (SIPS-J). *Jpn. Bull. Soc. Psychiatry* 15; 168–74: 2007.

Koike S, Takano Y, Iwashiro N, et al. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res* 143; 116–124: 2013.

Koike S, Bundo M, Iwamoto K, et al. A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: a capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. *Transl Psychiatry* 4; e379: 2014.

Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 51; 199–214: 1994.

Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions, *Biol. Psychiatry* 47; 137–43: 2000.

Krystal JK, Perry Jr EB, Gueorguieva R, et al. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for

glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry*. 62; 985-94: 2005

Lahti AC, Koffel B, LaPorte, D. Tamminga, Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 13; 9–19: 1995.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, et al. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 25; 455-67: 2001.

Lieberman JA et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 253; 1209-23: 2005.

Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*. 62; 127-36: 2005a.

Light GA, Braff DL. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 162; 1741-3: 2005b.

Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, et al. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One*. 7; e39434: 2012.

Light GA, Naatanen R. Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110;

15175-6: 2013.

Light GA, Swerdlow NR. Future clinical use of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1344; 105-19: 2015.

Lorrain DS, Bacceti CS, Bristow LJ, et al. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience.* 117; 697-706: 2003.

Macciardi F, Lucca A, Catalano M, et al. Amino acid patterns in schizophrenia: some new findings. *Psychiatry Res.* 32; 63-70: 1990.

McGale EH, Pye IF, Stonier C, et al. Studies of the inter-relationship between cerebrospinal fluid and plasma amino acid concentrations in normal individuals. *J Neurochemistry* 29; 291-297: 1997.

McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 59; 921–928: 2002.

Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics.

- Neuropsychopharmacology 17; 141–150: 1997.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Arch. Gen. Psychiatry 62; 975–983: 2005.
- Matsuoka K, Uno M, Kasai K, et al. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. Psychiatry Clin Neurosci. 60; 332-39: 2006.
- Michie PT, Budd TW, Todd J, et al. Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. Clin. Neurophysiol. 111; 1054–1065: 2000.
- Michie PT. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? Int. J. Psychophysiol. 42; 177–194: 2001.
- Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, et al. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. Biol Psychiatry. 52; 749-58: 2002.
- Miller JT, McGlashan TH, Woods SW, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. Psychiatr Q. 70; 273-87: 1999.
- Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, et al. LORETA current source density for



- duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in early schizophrenia. *PLoS One*. 8; e61152: 2013.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontalcortex. *J. Neurosci*. 17; 2921–27: 1997.
- Morrison AP, French P, Parker S, et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr. Bull*. 33; 682–687: 2007.
- Morrison AP, French P, Stewart SL, et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomized controlled trial. *BMJ* 344; e2233: 2012.
- Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol*. 118; 2544-90: 2007.
- Naatanen R, Kujala T, Kreegipuu K, et al. The mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain*. 134; 3435-53: 2011.

Nagai T, Tada M, Kiriwara K, et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res.* 150; 547-54: 2013a.

Nagai T, Tada M, Kiriwara K, et al. Mismatch negativity as a "translatable" brain marker toward early intervention for psychosis: a review. *Front Psychiatry.* 4; 115: 2013b.

Ohnuma T, Sakai Y, Maeshima H, et al. Changes in plasma glycine, L-serine, and D-serine levels in patients with schizophrenia as their clinical symptoms improve: results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32; 1905-12: 2008.

Ongur D, Jensen JE, Prescott AP, et al. Abnormal glutamatergic neurotransmission and neuronal-glial interactions in acute mania. *Biol Psychiatry* 64; 718-26: 2008.

Palomino A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, et al. Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 95; 174–178: 2007.

Perez VB, Woods SW, Roach BJ, et al. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry.* 75; 459-69: 2014.

Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 162; 1785-804: 2005.

Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*. 19; 20-9: 2014.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol*. 118; 2128–2148: 2007.

Rao ML, Gross G, Strebel B, et al. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res* 34; 243–257: 1990.

Rasser PE, Schall U, Todd J, et al. Gray matter deficits, mismatch negativity, and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 37; 131-40: 2011.

Risling AJ, Braff DL, Swerdlow NR, et al. Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol*. 123; 1942–1949: 2012.

Rudolph ED, Ells EM, Campbell DJ, et al. Finding the missing-stimulus mismatch negativity (MMN) in early psychosis: Altered MMN to violations of an auditory gestalt. *Schizophr Res*. 166; 158-63: 2015.

- Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, et al. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 59; 686-94: 2002.
- Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, et al. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 64; 521-9: 2007.
- Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380; 2129-43: 2012.
- Schmidt A, Bachmann R, Komater M, et al. Mismatch negativity encoding of prediction errors predicts S-ketamine-induced cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology*. 37; 865-75: 2012.
- Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 50; 521-530: 2001.
- Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, et al. Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 134; 42–48: 2012.
- Shin KS, Kim JS, Kang DH, et al. Pre-attentive auditory processing in ultra-high-risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biol. Psychiatry* 65; 1071–1078:

2009.

Song J, Viggiano A, Monda M, et al. Peripheral glutamate levels in schizophrenia: evidence from a meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 70; 133-41: 2014.

Takahashi H, Rissling AJ, Pascual-Marqui R, et al. Neural substrates of normal and impaired preattentive sensory discrimination in large cohorts of nonpsychiatric subjects and schizophrenia patients as indexed by MMN and P3a change detection responses. *Neuroimage* 66C; 594–603: 2012.

Tandon R, Narallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res*. 122; 1-23: 2010.

Tomiya M, Fukushima T, Watanabe H, et al. Alterations in serum amino acid concentrations in male and female schizophrenic patients. *Clin Chim Acta*. 380; 186-90: 2007.

Tortorella A, Monteleone P, Fabrazzo M, et al. Plasma concentrations of amino acids in chronic schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*. 44; 167-71: 2001.

Tsai G, Passani LA, Slusher BS, et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry*. 52; 829-36: 1995.

Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, et al. Neurophysiological endophenotypes of

- schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 33; 69–94: 2007.
- Uetsuki M, Matsuoka K, Kim Y, et al. Estimation of premorbid IQ by JART in schizophrenia. *Seishin Igaku* 48; 15-22: 2006.
- Umbrecht D, Schmid L, Koller R, et al. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 57; 1139-47: 2000.
- Umbrecht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 76; 1-23: 2005.
- Umbrecht DS, Bates JA, Lieberman JA, et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59; 762–772: 2006.
- Valkonen-Korhonen M, Purhonen M, Tarkka IM, et al. Altered auditory processing in acutely psychotic never-medicated first-episode patients. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 17; 747–758: 2003.
- van der Gaarg M, Smit F, Bechdolf A, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res.* 149; 56-62: 2013.

- van der Heijden FM, Tuinier S, Fekkes D, et al. Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin. *Eur Neuropsychopharmacol* 14; 259–265: 2004.
- Wynn JK, Sugar C, Horan WP, et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 67; 940-7: 2010.
- Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, et al. Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry*. 57; 1493-1503: 2005.
- Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, et al. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*. 582; 93-8: 2014.
- Yung AR, Yuen JP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 39; 964-71: 2005.
- 稲垣中、稲田俊也、藤井康男、他. 向精神薬の等価換算. 星和書店. 1999.
- 井上令一、四宮滋子 監訳. 統合失調症. カプラン臨床精神医学テキスト第 2 版. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 517-49: 2004.
- 佐藤光源. 薬物療法. 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 医学書院; 60-70:

2008.

福田正人. 統合失調症の基礎知識. 統合失調症. 医学書院; 25-36: 2013.