

**特集 2** 双方向トランスレーショナル研究によるミスマッチ陰性電位を起点とした統合失調症の病態解明

## 1. 統合失調症のミスマッチ陰性電位研究

越山 太輔\*, 西村 亮一\*, 切原 賢治\*, 笠井 清登\*

**抄録：**統合失調症の病態の解明に有用な脳波指標にミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity : MMN) がある。MMN は統合失調症においてその振幅が低下していることが繰り返し報告されており、認知機能、陰性症状、機能的アウトカムなどの臨床症状と関連することも知られている。MMN には逸脱刺激の音の持続時間の長さを変えて得られる duration MMN (dMMN) と、音の周波数の高さを変えて得られる frequency MMN (fMMN) がある。発症後早期統合失調症や精神症ハイリスクなどの統合失調症の早期段階においては dMMN と fMMN の振幅の低下の臨床病期が異なることや、臨床症状との関連の仕方が異なることが知られている。近年は統合失調症における MMN のメカニズムの研究や電位源を特定する研究が進められている。また MMN は動物でも測定可能な指標であり、サルなどを用いた研究により MMN の発生源や発生機序についての詳細な研究結果も報告されている。これらの研究成果は統合失調症の病態の解明に大きく貢献しており、今後は臨床および基礎研究の両方において MMN を標的として新たな治療法の開発が進むことが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 36 (3) : 109-113, 2025

**Key words :** cognitive function, estimated source analysis, functional outcome, mismatch negativity, schizophrenia, ultra-high risk for psychosis

### はじめに

統合失調症は幻聴や妄想などの陽性症状、意欲低下や感情の平板化などの陰性症状、言語性記憶や遂行機能などの認知機能障害を生じる精神疾患であり、その有病率は約 0.3 ~ 0.7% である<sup>17)</sup>。多くは青年期に発症するため、その障害をもつ方の人生に対する影響は甚大である。しかしその病態については不明なことが多く、既存の薬物療法では十分な治療効果が得られていない。統合失調症の病態の解明に役立つことが期待される脳波指標に、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity : MMN) がある。MMN は統合失調症をはじめとする精神疾患での障害が繰り返し報告されている。また MMN は動物でも測定可能なことからモデル動物を用いた基礎研究での活用も進んでいる<sup>20)</sup>。モデル動物への応用をめざし、統合失調症における MMN のメカニズムの研究や電位源を特定する研究が進んでおり<sup>4)</sup>、こ

れらの研究成果が統合失調症の病態の解明に貢献することが期待されている。本稿では、筆者らが行ってきた MMN を用いた統合失調症の病態研究について紹介したい。

### 1. 統合失調症の MMN 研究

MMN は事象関連電位のひとつであり、脳の聴覚系の情報処理で重要な役割を果たす。事象関連電位は、外的な刺激や、知覚・思考・認知などの内的事象に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動である。MMN の測定には、聴覚オッドボール課題を使う。オッドボール課題では、同じ長さと同じ高さの音 (標準刺激) を繰り返し聞くなかで、長さや高さが異なる音 (逸脱刺激) をランダムに混入させる。標準刺激で生じる事象関連電位と逸脱刺激で生じる事象関連電位では波形が違い、この差波形が MMN である。MMN は刺激後 100 ~ 200 ms 前後

#### Mismatch negativity in schizophrenia

\* 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 (〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1) Daisuke Koshiyama, Ryoichi Nishimura, Kenji Kirihara, Kiyoto Kasai : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

【越山 太輔 E-mail : koshiyama-sim@umin.ac.jp】

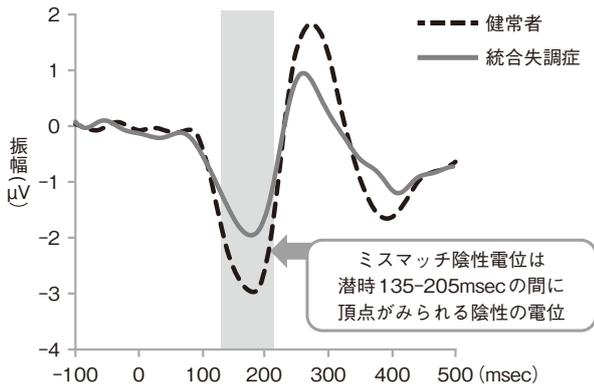


図1 統合失調症における MMN 振幅の低下 (越山太輔：日本生物学的精神医学会誌, 35 (1) : 46-51, 2024<sup>13)</sup> より引用)

に前頭から中心部に優位に出現する陰性の電位である。MMN にはいくつかの種類があり、中でも標準刺激から持続時間を逸脱させた、つまり音の長さを変えた逸脱刺激を用いて測定する duration MMN (dMMN)、また標準刺激から周波数を逸脱させた、つまり音の高さを変えた逸脱刺激を用いて測定する frequency MMN (fMMN) が広く研究に使われている。脳波および脳磁図を使った先行研究により、統合失調症における MMN の振幅低下がこれまでに繰り返し報告されている<sup>21)</sup> (図 1)。

統合失調症では、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体機能が低下しているという仮説が知られている。先行研究では、健常者への NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンの投与により統合失調症様症状の陽性症状、陰性症状、認知機能障害が出現することが明らかにされている<sup>1)</sup>。さらにケタミンの投与により MMN 振幅が低下することも知られており、MMN は NMDA 受容体機能を反映する指標としても注目されている<sup>22)</sup>。

## 2. MMN と臨床症状との関連

MMN は認知機能障害・社会適応レベル低下との関連についても明らかにされている。これまでの先行研究により、慢性期統合失調症において、dMMN が小さいほど全般的社会適応レベルに低下がみられることが知られている<sup>14)</sup>。さらに筆者らの研究では、慢性期統合失調症において dMMN が認知機能、陰性症状、機能的アウトカムに対して階層的な関係をもつことが明らかになった<sup>11, 12)</sup> (図 2)。これらの研究結果により MMN をモジュレートすることで、統合失調症の機能的アウトカムを改善することができる可能性が示された。

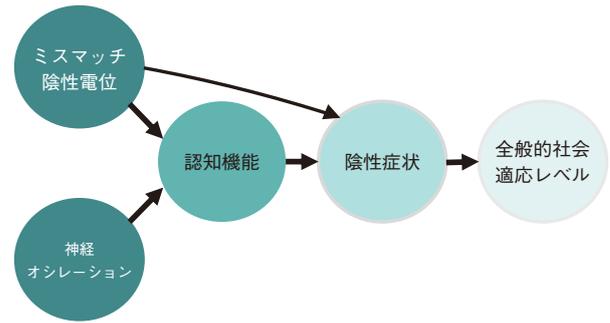


図2 統合失調症における MMN と臨床症状との関連 神経オシレーションも MMN と同様に統合失調症の病態研究における脳指標として活用されており、MMN と共に統合失調症の臨床症状と関連している。(越山太輔：日本生物学的精神医学会誌, 35 (1) : 46-51, 2024<sup>13)</sup> より引用)

## 3. 統合失調症の早期段階における MMN

統合失調症では、より早期の段階から支援を開始することが予後の改善に重要であることから、精神症ハイリスクという概念により、積極的に早期支援を開始する試みが広く行われている<sup>18)</sup>。精神症ハイリスクの診断基準としては、1. 微弱な陽性症状、2. 短期間の間歇的精神症状、3. 遺伝的リスクと機能低下、のいずれかとして定義される。筆者らの研究により、dMMN 振幅は発症後早期統合失調症および精神症ハイリスク群で有意に低下がみられる一方で、fMMN 振幅は発症後早期統合失調症および精神症ハイリスク群で有意な振幅の低下がみられないと報告されている<sup>7, 15)</sup>。さらに、統合失調症の早期段階における MMN と認知機能・全般的社会適応レベルとの関連を検討したところ、dMMN が発症後早期統合失調症と精神症ハイリスクで全般的社会適応レベルに直接影響を与えることが明らかにされた<sup>6)</sup>。また縦断研究では、dMMN の振幅は発症後早期統合失調症および精神症ハイリスクにおいて健常対照者と比較して有意に減衰していたが、進行性の減衰はみられなかった。fMMN は 3 群間で有意な差はなく、進行性の減衰もみられなかった<sup>5)</sup>。よって、dMMN は統合失調症発症前の精神症ハイリスクの段階からすでに振幅が低下しており、一方で fMMN は統合失調症の発症前後では振幅の低下がみられないことから、dMMN と fMMN では統合失調症の臨床病期において振幅が低下する時期が異なることが明らかにされた。これらの結果から、dMMN 振幅の減少は進行性脳病態よりも発達過程における変化を反映していると考えられ、全般的社会適応レベルに影響を与えていると考えられた。そして fMMN は精神症の早期段階では変化しないと

考えられた。

#### 4. モデル動物研究における MMN の活用

MMN は動物でも測定可能なことからモデル動物を用いた基礎研究での活用も進んでいる<sup>20)</sup>。筆者らは統合失調症のモデル動物への MMN の応用をめざし、統合失調症における MMN のメカニズムの研究を行った<sup>8)</sup>。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ある<sup>4)</sup>。脳予測性とは、脳が受動的に情報を処理するだけでなく、周囲の環境を予測し、予測誤差をもとに予測を修正するという一連の情報処理のことを指す。統合失調症における MMN の低下は脳予測性の障害を反映していると考えられる。しかし、MMN のメカニズムとして、音の繰り返しによる慣れの影響を指摘する報告もある<sup>2)</sup>。そのため統合失調症における MMN 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、結論が出ていなかった。筆者らの研究では、オッドボール課題とメニースタンダード課題を使って dMMN を「逸脱反応」の成分（脳予測性に関連する成分）と「慣れの反応」による成分（慣れの影響による成分）に分離した。その結果、「逸脱反応」の成分では統合失調症患者と健常者で有意な差がみられ、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ことがわかった。また、「慣れの反応」の成分では統合失調症患者と健常者で有意な差がみられず、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ことがわかった。よって統合失調症の dMMN 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が明らかになった。MMN はヒトのみならず、サルやげっ歯類などの動物でも測定可能な指標である。筆者らの研究で用いた方法はすでに脳予測性の障害メカニズムを調べるための動物モデルの研究において適用されている<sup>3)</sup>。本研究で得られた研究結果をモデル動物に応用し、脳予測性の障害に注目して研究が進められることで、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る。

#### 5. MMN の電位源推定

筆者らは統合失調症患者および健常者を対象に、脳波を用いた dMMN の電位源推定を行った<sup>9, 10)</sup>。結果として 11 の電位源を特定し、時間的空間的に、側頭部から前頭部に電位源が推移することが示され

た。また MMN はこれまでの研究から、その形状が 2 峰性になっていることが示唆されていたが、筆者らの行った研究では、早期の波が側頭部の反応であることが示唆され、後期の波が側頭部および前頭部の両方からの反応である可能性が示された。そしてこれらの電位源間のコネクティビティーを調べたところ、統合失調症では健常者に比べて、両側の前頭前野間のコネクティビティーが低下している一方で、側頭から前頭および後頭から前頭へのコネクティビティーが増加していることが示された。さらに宇賀らの研究グループのマカクザルの皮質脳波研究では MMN の発生源として、前頭側頭間の神経ネットワークが特定されている<sup>19)</sup>。また松崎らの研究グループの小型のサルであるマーモセットの研究では、前述の dMMN の脳予測性に関連する成分を調べており、脳予測性の成分において、高次聴覚野から一次聴覚野へのフィードバック信号が重要であることが明らかにされた<sup>16)</sup>。これらの結果は脳が逸脱を検知しながら予測を確立するという重要な生理機能の機序を明らかにしており、統合失調症ではそのような機能に障害があることが示唆される。このようにヒトでは難しい侵襲を伴う病態の研究と治療法の開発が近年の動物研究により進んでおり、MMN は統合失調症の病態解明のための重要な脳指標として注目されている。

#### おわりに

統合失調症における MMN 低下のメカニズムや背景にある神経ネットワーク障害の部位が明らかにされ、その病態を明らかにする研究が近年大きく前進している。これらの研究成果は統合失調症の病態の解明に大きく貢献しており、今後は臨床および基礎研究の両方において MMN を標的として新たな治療法の開発が進むことが期待される。筆者らは今後も統合失調症の病態研究をさらに進め、精神疾患をもつ方々にその成果を還元できるよう努めたいと考えている。

なお、本稿に関連して開示すべき利益相反はない。また本稿に記載した筆者らの研究に関してもすべて倫理的配慮を行っている。

謝辞

これらの研究は患者さんおよびそのご家族の多大なるご協力、国内外の多くの先生方のご指導のもとに進めることができました。また JSPS 科研費 JP22K15760, JP24K02378, 公益財団法人三菱財団, 公益財団法人アステラス病態代謝研究会, 公益財団

法人武田科学振興財団, 公益信託成茂神経科学研究助成基金などの多くの研究助成団体にご支援いただきました。心より感謝し, 御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Coyle JT (2006) Glutamate and schizophrenia : beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 26 (4-6) : 365-384.
- 2) Farley BJ, Quirk MC, Doherty JJ, et al (2010) Stimulus-specific adaptation in auditory cortex is an NMDA-independent process distinct from the sensory novelty encoded by the mismatch negativity. *J Neurosci*, 30 (49) : 16475-16484.
- 3) Harms L, Michie PT and Naatanen R (2016) Criteria for determining whether mismatch responses exist in animal models : focus on rodents. *Biol Psychol*, 116 : 28-35.
- 4) Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, et al (2020) A predictive coding perspective on mismatch negativity impairment in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 11 : 660.
- 5) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2017) Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 190 : 32-38.
- 6) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2018) Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 195 : 378-384.
- 7) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2018) Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. *Transl Psychiatry*, 8 (1) : 211.
- 8) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2020) Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 46 (4) : 937-946.
- 9) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2020) Abnormal effective connectivity underlying auditory mismatch negativity impairments in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 (11) : 1028-1039.
- 10) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Sources of the frontocentral mismatch negativity and P3a responses in schizophrenia patients and healthy comparison subjects. *Int J Psychophysiol*, 161 : 76-85.
- 11) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, et al (2021) Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*, 228 : 280-287.
- 12) Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, et al (2021) Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 (2) : 373-385.
- 13) 越山太輔 (2024) 脳波および MRI を用いた精神疾患の病態研究. *日本生物学的精神医学会誌*, 35 (1) : 46-51.
- 14) Light GA and Braff DL (2005) Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (2) : 127-136.
- 15) Nagai T, Tada M, Kirihara K, et al (2013) Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 150 (2-3) : 547-554.
- 16) Obara K, Ebina T, Terada S, et al (2023) Change detection in the primate auditory cortex through feedback of prediction error signals. *Nat Commun*, 14 (1) : 6981.
- 17) Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, et al (2022) Toward recovery in schizophrenia : current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (7) : 282-291.
- 18) Owen MJ, Sawa A and Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *Lancet*, 388 (10039) : 86-97.
- 19) Suda Y, Tada M, Matsuo T, et al (2022) Prediction-related frontal-temporal network for omission mismatch activity in the macaque monkey. *Front Psychiatry*, 13 : 557954.
- 20) Tada M, Kirihara K, Mizutani S, et al (2019) Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis : a review. *Int J Psychophysiol*, 145 : 5-14.
- 21) Umbricht D and Krljes S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 (1) : 1-23.
- 22) Umbricht D, Schmid L, Koller R, et al (2000) 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 (12) : 1139-1147.

**■ ABSTRACT**

---

**Mismatch negativity in schizophrenia**

Daisuke Koshiyama, Ryoichi Nishimura, Kenji Kirihara, Kiyoto Kasai

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Mismatch negativity (MMN) is a well known EEG index that is useful in investigating the pathophysiology of schizophrenia. Previous studies repeatedly reported that MMN amplitude is reduced in patients with schizophrenia, and associated with clinical symptoms such as cognitive function, negative symptom, and functional outcomes. There are two types of MMN : duration MMN (dMMN), which is obtained by changing the duration of the sound of the deviant stimulus, and frequency MMN (fMMN), which is obtained by changing the frequency of the sound. It is known that in the early stages of schizophrenia, such as early post-onset schizophrenia and ultra-high risk for psychosis, dMMN and fMMN differ in the clinical stage of their amplitude reduction and the way they are related to clinical symptoms. In recent years, some studies reported the mechanism, and estimated sources of MMN in schizophrenia. Since MMN is also an index that can be measured in animals, prior studies using monkeys reported detailed results on the source and mechanism of MMN. The results of these studies greatly contributed to the elucidation of the pathophysiology of schizophrenia. It is expected that the development of new treatment methods targeting MMN will be promoted in both clinical and basic research in the future.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (3) : 109-113, 2025)

---