特集 1　精神科における脳回路研究の最前線

4．統合失調症におけるミスマッチ陰性電位（MMN）発生異常

矢部　博興[1]，刑部　有佑[1]，落合　晴香[1]，和田　知紘[1]，森　湧平[1]，佐藤　彩[1]，錫谷　研[1]，羽金　裕也[1]，平山　緑香[1]，高橋　雄一[1]，菅野　和子[1]，星野　大[1]，日野　瑞城[1]，戸田　亘[1]，堀越　翔[1]，志賀　哲也[1]，國井　泰人[1, 2]，三浦　至[1]

抄録：ヒト脳は自動的な音声変化検出の神経機構を発達させてきた。この機構はミスマッチ陰性電位（MMN）に反映される。欠落音 MMN のような多くの研究によって，MMN の記憶痕跡説の証拠が集積された。実際，欠落音 MMN は 160ms 以上の SOA（刺激間隔）では誘発されないが，この所見は時間統合窓機能（TWI）の存在を示している。つまり，感覚記憶にコード化された神経痕跡の長さは 160 ～ 170ms の TWI の長さに相当するのである。最近 MMN は，統合失調症における有望な神経生理的バイオマーカーの一つとして期待されているが，興味深いことに早期の統合失調症患者の MMN 減衰は，周波数変化 MMN 等と比較して持続長変化 MMN（dMMN）で顕著である。この理由として，dMMN の異常は，TWI の機能不全によって引き起こされている可能性も考えられる。さらに重要なのは，精神病発症危険状態（ARMS）で記録された dMMN の障害が，統合失調症発症を高率に予測するバイオマーカーとして期待されることである。MMN の主な発生源は，一次聴覚野近傍の上側頭回（STG）と同定されている。多くの神経画像研究が統合失調症における STG の構造異常を明らかにしてきた。また，MMN は NMDA 受容体拮抗薬によって著しく減衰，消失することも知られている。さらに，死後脳研究において，DARPP-32 とカルシニューリン（CaN）は，統合失調症においてドパミン－グルタミン酸神経系の異常を密接に反映するが，DARPP-32 と CaN の異常が以前に前頭前野に認められていたよりも STG で強く認められた。また，統合失調症における MMN 異常については，最新のメタアナリシスでも 0.95 という大きな効果量が報告されている。以上の所見をまとめると，STG における dMMN 異常が，統合失調症における有望なバイオマーカーであることがわかる。

日本生物学的精神医学会誌 31（3）：127-133, 2020

Key words：MMN，mismatch negativity，temporal window of integration，schizophrenia，biomarker

はじめに

2019 年は，Hans Berger（1873-1941）が 1928 にヒト脳波（electroencephalography）を発表して 90 年目の記念すべき年であった。彼は精神科医であり，また脳波発見と同時に精神活動の生理学的研究を始めたことで知られている[1]。しかし，脳波はてんかん研究や睡眠研究に大きな貢献を果たしてきたものの，脳波による精神現象の探求は困難を極め，1939 年から 1945 年までの第 2 次世界大戦によっても脳波研究は停滞した。脳波研究が大きな変革を果たすことになったのは，終戦後である。平均加算法の手法（Dawson，1954）を用いた誘発電位（evoked Potential：EP）が登場したのである[4]。これによって，物理刺激に対して常に一定の時間点で発生する脳内現象を，たとえ小さくても深部からも測定できるようになり，視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP），聴覚誘発電位（auditory evoked potential：AEP），体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）などが生まれた。これらの誘発電

Impaired generation of mismatch negativity（MMN）in schizophrenia
1）福島県立医科大学医学部神経精神医学講座（〒 960-1295　福島市光が丘 1）Hirooki Yabe, Yusuke Osakabe, Haruka Ochiai, Tomohiro Wada, Yuhei Mori, Aya Sato, Ken Suzutani, Yuya Hagane, Norika Hirayama, Yuichi Takahashi, Kazuko Kanno, Hiroshi Hoshino, Mizuki Hino, Wataru Toda, Sho Horikoshi, Tetsuya Shiga, Yasuto Kunii, Itaru Miura：Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical University School（FMU）. Hikarigaoka 1, Fukushima, Fukushima 960-1295, Japan
2）東北大学災害科学国際研究所災害精神医学分野（〒 980-0872　宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1）Yasuto Kunii：Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University. Seiryocho 4-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-0872, Japan
【矢部　博興　E-mail：hyabe@fmu.ac.jp】

位は広義にはいわゆる事象関連電位（event-related potential：ERP）ともいわれる物理的刺激（外因）に対応する脳反応である。1960年代に入ると，実験心理学者たちがこぞって脳波研究に参入し，同じく平均加算法を利用して認知心理学における革新を果たすことになった。Picton と Hillyard（1988）の総説にあるように，認知情報処理過程（内因）を反映する随伴陰性変動（contingent negative variation：CNV）や有名な P300[19, 24, 27]，その後に続くミスマッチ陰性電位（mismatch negativity：MMN）[13] などの ERPs が相次いで発見された。ただし，MMN は認知情報処理を反映する内因性の ERP であるにも関わらず，前注意的で自動的な反応である点で他の ERPs とは異なる特徴を有している。

1. ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity：MMN）の発生

人間は進化の過程で，おそらくは生存競争のために，摂食中でも無意識的に周囲の音の変化を検出する能力を獲得した。変化音に対するこの自動的な検知能力を反映するのが MMN である。MMN は後述する臨床応用にとっていくつかの利点を有する。例えば，課題が要らず自動的であることは課題理解の困難な認知障害や意識障害の症例でも測定できることを示している。また，MMN の主発生源は脳磁図（magnetoencephalography：MEG）[6]，脳波（electroencephalography：EEG）の電流源密度測定[21]，動物の頭蓋内記録[3] などにより，一次聴覚野の近傍の上側頭回に同定されている。一方，他の ERPs 成分の発生源は，いまだに同定されていないのである。さらに重要なことに，統合失調症におけるこの部位の灰白質量の減少が MMN 振幅と明らかに相関することがいくつか報告されている[10, 12, 20]。さらに重要なことに，Javitt らは，N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗薬である MK-801 を用いた動物実験で，MMN 発生にグルタミン酸系神経伝達系が強く関与していることを明らかにした[9]。以上のように，前者の発生源と後者の発生に関わる神経伝達系が明らかにされている点で，MMN は他の ERPs とは一線を画するのである。

2. 記憶痕跡説（memory trace theory）と時間統合窓（temporal window of integration：TWI）機能

MMN のさらなる重要特性として音声情報の記憶に関連する点がある。Näätänen らが MMN 発見時から提唱している記憶痕跡説（memory trace theory）によれば，標準刺激音は感覚記憶（sensory memory）に記憶痕跡（memory trace）として保存され，新たにやってくる変化音と比較照合され，その変化量を MMN が反映する，と考えられている[15]。Yabe らは，記憶痕跡として保持される音声情報は約 150 ～ 170ms の長さの時間統合窓（temporal window of integration：TWI）機能によって，単一音ではなくて，音の空白を含む統合された時間関数的な事象であることを報告した[28, 29]。この研究では，通常は MMN を誘発しない“音の欠落”が，SOA が 150ms 以下という特殊な条件の時にだけ，MMN を誘発することが明らかにされた（**図 1**）。さらに言えば，音の欠落は求心性ニューロンを賦活しないので，これも記憶痕跡説を強く裏付ける現象である[16]。

3. 言語研究と MMN

また，Näätänen ら[17] は，MMN を利用して，言語研究に有力な方法論を提供した。MMN によって，言語記憶の一つの半恒久的な様態が明らかにされたのである。この研究では，脳磁図（magnetoencephalography）が用いられ，フィンランド語とエストニア語に対する磁気的 MMN（MMNm）が比較された（**図 2**）。エストニア語にだけ存在する［õ］に対する MMNm はフィンランド人では［ö］に対する MMNm に較べて有意に小さく，半恒久的な言語の鋳型が MMN の神経基盤に形成されることを明らかにした。

4. 統合失調症における MMN 異常と上側頭回異常

Näätänen と Escera の総説によれば[14]，MMN は発生源と機能的意義が明らかな希少な ERP であり，測定装置は安価で計測が容易であり課題が要らないので，さまざまな臨床応用が可能である。中でも統合失調症のバイオマーカーとしての期待が最も高い。

統合失調症で MMN が減衰することを最初に報告したのは，Shelley と Michie らである[23]。その後，上述したような，Javitt ら[9] による MMN 発生機序とグルタミン酸系神経伝達系の関与や[9]，Salisbury と Kasai ら[20] による統合失調症における左半球の Heschl 回の灰白質の体積減少と MMN 減衰との相

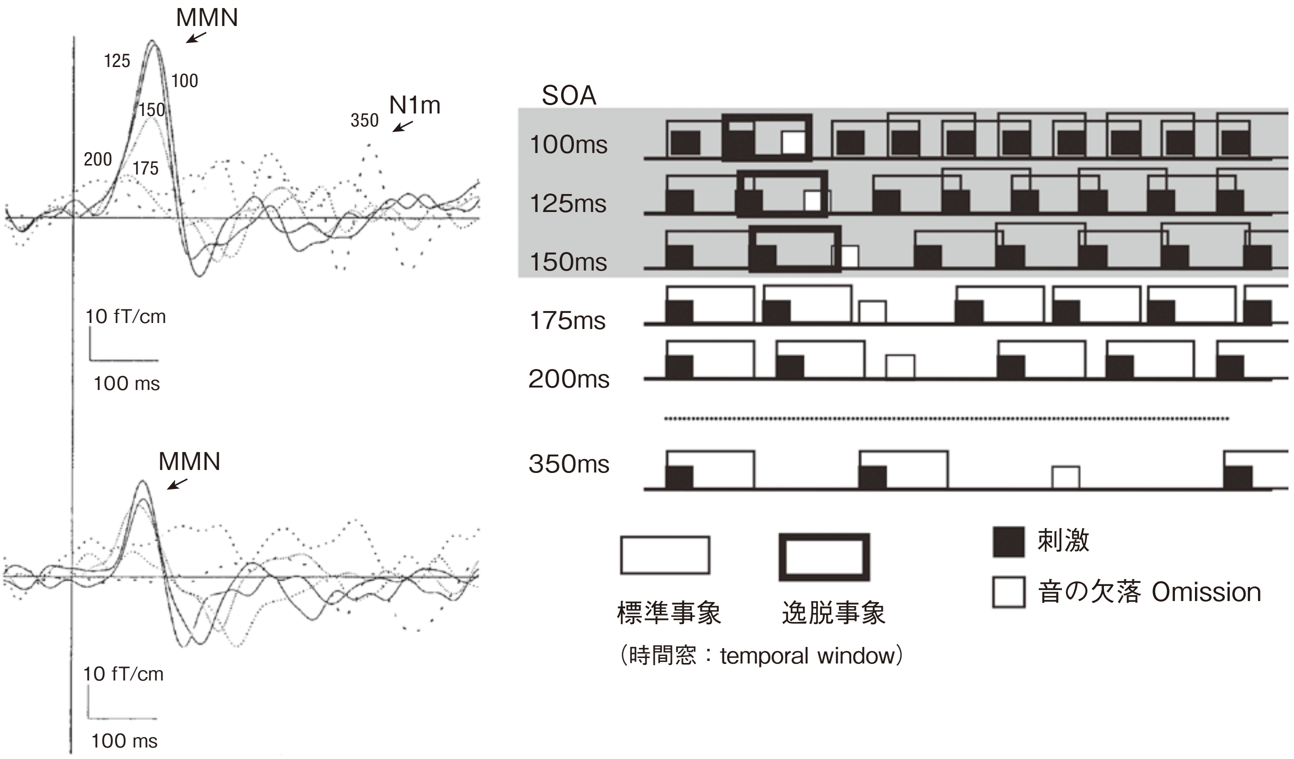

図１　欠落音とMMNとTWI

右図：刺激系列とTWIのスキーマ。黒塗り小さい四角は刺激，細線の小さい四角は音の欠落，細線の大きな四角は標準事象，太線の大きな四角は逸脱事象として認識される時間窓（temporal window）を象徴している。ここでは逸脱事象が生じる範囲を灰色で表示している。左図：各々のSOAの時の欠落刺激に対する一被験者の反応。SOAが150ms以下の時には欠落により逸脱事象が形成され，欠落刺激が明瞭なMMNを誘発している。（文献28，29より引用して一部改変）。

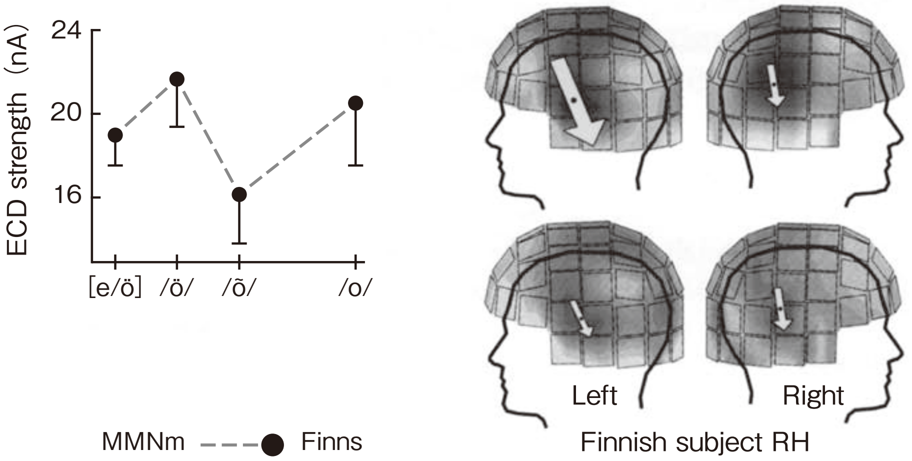

図２　磁気的脳反応により示された言語特異的な音素表現

左図：フィンランド人9人からなる言語音変化に対する左聴覚皮質における等価電流双極子（equivalent current dipole，以下ECD）の平均値。右図：典型的所見を示したフィンランド人の聴覚皮質のECDで，上段はöに対する反応で，下段はõに対する反応。左半球のöに対するECDだけが有意に大きい。（文献17より引用して一部改変）

関が相次いで明らかにされた[20]。これについては死後脳研究でも興味深い知見が得られている。これまでの死後脳研究では，上側頭回は大きな注目を集めることはなかった。しかし，統合失調症のドパミン－グルタミン酸神経伝達系の異常の死後脳における指標となるDARPP-32とカルシニューリン（CaN）を上側頭回でも調査したところ，以前に報告した前頭前野の異常よりも上側頭回で異常が強く認められ

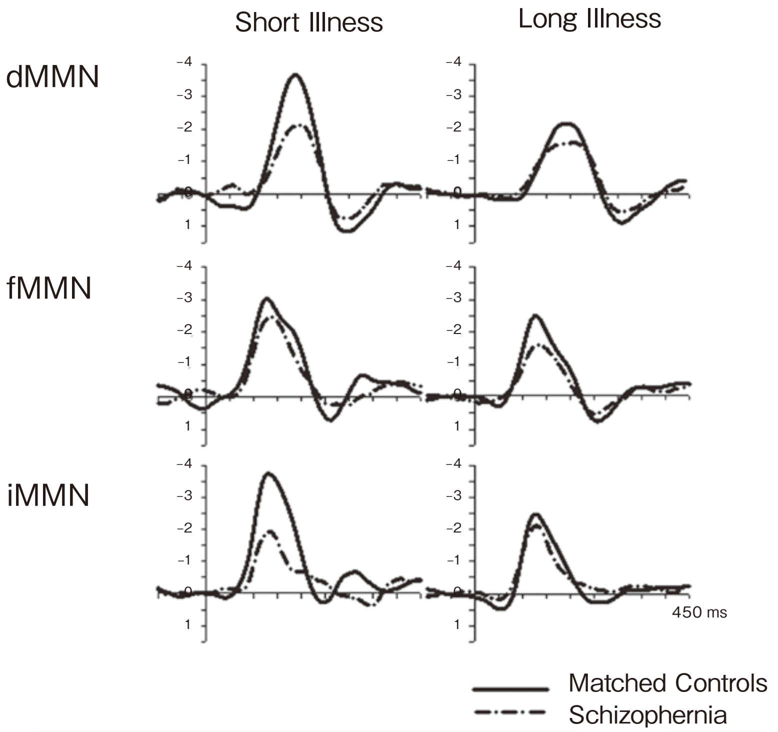

図3 統合失調症の病初期と長期罹病期の双方で明瞭な減衰を示すのはdMMN
罹病期間が短い群（Short Illness）と長い群（Long Illness）で，電極Fzにおける，時間長変化MMN（dMMN，上段），周波数変化MMN（fMMN，中段），強度変化MMN（iMMN，下段）。（文献25より引用して一部改変）

た[11, 26]。

さて，統合失調症におけるMMN異常は，最新のメタアナリシスでも0.95という大きな効果量が報告されている[5]。ToddとMichieらは，統合失調症において，持続長変化に対するMMN（duration-MMN，以下dMMN）の減衰の異常所見だけが，周波数変化に対するMMN（frequency-MMN，以下fMMN）や強度変化に対するMMN（intensity-MMN，以下iMMN）の減衰に較べて，信頼性が高いことを報告した[25]（**図3**）。

5. 統合失調症の発病危険状態（ARMS）におけるdMMN異常

dMMN異常が，fMMNやiMMNよりも統合失調症の検出感度が高い理由については，TWIの障害の存在があるのではないかと推測できる。つまり，TWIの後半部分での障害がより強いために，dMMNに異常がより反映されると考えられるのである。

また，近年の統合失調症における発病危険状態（At risk-mental state，以下ARMS）の研究でも，dMMNの減衰こそが精神病初発を予測する有力なバイオマーカーになり得るという報告がいくつか成されている[18]。例えば，Bodatschらは，ARMSのdMMNを記録した結果，発症した群だけが有意に減衰したdMMNを示すことを見いだした（**図4**）[2]。Shaikhら[22]やHiguchiら[7, 8]も，統合失調症を発症した群のdMMNが，健常者や非発症者と較べて，発症前から有意に振幅低下していたと報告した[7, 8, 22]。以上のように，dMMNはその異常を統合失調症発症前または初期でも検出する可能性が高いのである。

おわりに（バイオマーカーとしてのdMMNの可能性）

統合失調症の臨床においてdMMNがバイオマーカーとして広く利用されることが望まれる。すでに広義のERPsである誘発電位EPsは保険適用もされ，すっかり臨床分野に根付いているのに，狭義の内因性ERPsはいまだに先進医療にも採用されていない。例えば，P300は一般に広く知られている代表的なERPであるが，それでも臨床応用に至らない理由は，その発生機構や発生源が未確定であるばかりでなく，むしろその長所でもある心理的敏感性による不安定さであったり，大きな個人差であると思われる。それでもERPsは，脳の情報処理に関わる電気生理的過程を1ミリ秒以下の時間単位で追

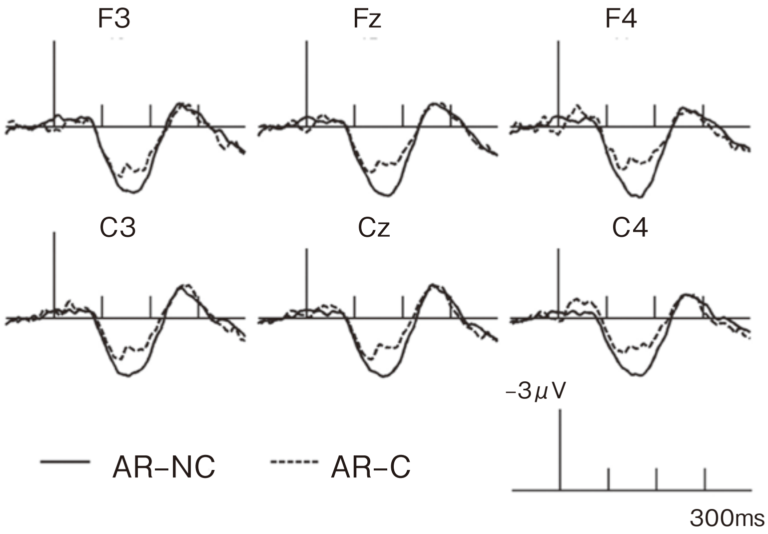

図４　ARMSから精神病への発症を予測するdMMN減衰
62人のARMSのdMMNが記録された。3カ月の経過観察後に，25人が発症し，37人が発症しなかった。非発症者（AR-NC；直線の総平均波形）と比較して，発症者（AR-C；点線の総平均波形）のdMMN振幅は有意に6つの前頭中心部の電極（F3，Fz，F4，C3，Cz，C4）で減衰していた。振幅は下方向が＋。（文献2より引用して一部改変）

うことのできる唯一の手段である。特に，課題が要らないことから認知機能の低下した患者にも測定可能で，発生源や発生機構が確定し，環境にもあまり影響を受けない安定性から dMMN にバイオマーカーとして臨床応用の可能性がある。しかし現時点では，P300 などの ERPs に較べて振幅が小さいという難点がある。個人レベルでの MMN の精度や再現性を高めていくことが可能になれば臨床応用できると考えられる。それには，これまで MMN を発展させてきた実験心理学者達の発想を変え，臨床医学の研究者たちによって個人レベルでの精度を上げていく必要がある。統合失調症は生涯有病率が1％で，精神科入院の約半数を占める難治の精神病である。統合失調症は発症早期の治療開始が有効であるが，診断は専ら面接と評価スケールという非生物学的手段に依存している。バイオマーカーとして dMMN の導入が望まれている。上述したように，MMN は脳内の NMDA 受容体機能を反映し，上側頭回が発生源であるが，統合失調症では，NMDA 受容体異常に基づく精神症状と上側頭回の進行性の体積減少，先行する dMMN 異常が確認されており，ARMS から統合失調症への発症を高率に予測できる。最後に，統合失調症における MMN 異常は，最新のメタアナリシスでも 0.95 という大きな効果量が報告されていることからも，臨床応用を急ぐべきであると考える。

開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文　献

１）Berger H（1929）Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 87：527–570.

２）Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, et al（2011）Prediction of psychosis by mismatch negativity. Biol Psychiatry, 69：959–966.

３）Csèpe V, Karmos G and Mòlnar M（1987）Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat：Animal model of mismatch negativity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 66：571–578.

４）Dawson GD（1954）A summation technique for the detection of small evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 6：65–84.

５）Erickson MA, Ruffle A and Gold JM（2016）A meta–analysis of mismatch negativity in schizophrenia：from clinical risk to disease specificity and progression. Biol Psychiatry. 79：980–987.

６）Hari R, Hämäläinen M, Ilmoniemi R, et al（1984）Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips：Neuromagnetic recordings in man. Neurosci Lett, 50：127–132.

７）Higuchi Y, Seo T, Miyanishi T, et al（2014）Mis-

match negativity and p3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. Front Behav Neurosci, 8：172.

8）Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, et al（2013）Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. PLoS One, 8：e54080.

9）Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, et al（1996）Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation：Implications for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci, 93：11962-11967.

10）Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al（2003）Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia：a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry, 60：766-775.

11）Kunii Y, Yabe H, Wada A, et al（2011）Altered DARPP-32 expression in the superior temporal gyrus in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 35（4）：1139-1143.

12）Michie PT, Budd TW, Fulham WR, et al（2008）The Potential for New Understandings of Normal and Abnormal Cognition by Integration of Neuroimaging and Behavioral Data：Not an Exercise in Carrying Coals to Newcastle. Brain Imaging Behav, 2：318-326.

13）Näätänen R（1992）Attention and brain function. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ.

14）Näätänen R and Escera C（2000）Mismatch negativity：clinical and other Applications. Audiol Neurootol, 5：105-110.

15）Näätänen R, Gaillard AW and Mäntysalo S（1978）Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. Acta Psychol（Amst）, 42：313-329.

16）Näätänen R, Jacobsen T and Winkler I（2005）Memory-based or afferent processes in mismatch negativity（MMN）：A review of the evidence. Psychopysiology, 42：25-32.

17）Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M, et al（1997）Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. Nature, 385：432-434.

18）Näätänen R, Shiga T, Asano S, et al（2015）Mismatch negativity（MMN）deficiency：a breakthrough biomarker in predicting psychosis onset. Int J Psychophysiol, 95：338-344.

19）Picton TW and Hillyard SA（1988）Endogenous Event-Related Potentials. Human Event-Related Potentials（ed Picton TW）. Elsevier, 361-426.

20）Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, et al（2007）Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 64：521-529.

21）Scherg M, Vajsar J and Picton TW（1989）A source analysis of the late human auditory evoked potentials. J Cognitive Neurosci, 5：363-370.

22）Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, et al（2012）Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. Schizophr Res, 134：42-48.

23）Shelley AM, Ward PB, Catts SV, et al（1991）Mismatch negativity：an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry, 30：1059-1062.

24）Sutton S, Braren M, Zubin J, et al（1965）Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science, 150：1187-1188.

25）Todd J, Michie PT, Schall U, et al（2008）Deviant matters：Duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. Biol Psychiatry, 63：58-64.

26）Wada A, Kunii Y, Matsumoto J, et al（2017）Prominent increased calcineurin immunoreactivity in the superior temporal gyrus in schizophrenia：A postmortem study. Psychiatry Res, 247：79-83.

27）Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, et al（1964）Contingent negative variation：An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature, 203：380-384.

28）Yabe H, Tervaniemi M, Reinikainen K, et al（1997）Temporal window of integration revealed by MMN to sound omission. NeuroReport, 8：1971-1974.

29）Yabe H, Tervaniemi M, Sinkkonen J, et al（1998）Temporal window of integration of auditory information in the human brain. Psychophysiology, 35：615-619.

■ ABSTRACT

Impaired generation of mismatch negativity（MMN）in schizophrenia

Hirooki Yabe[1)], Yusuke Osakabe[1)], Haruka Ochiai[1)], Tomohiro Wada[1)], Yuhei Mori[1)], Aya Sato[1)], Ken Suzutani[1)], Yuya Hagane[1)], Norika Hirayama[1)], Yuichi Takahashi[1)], Kazuko Kanno[1)], Hiroshi Hoshino[1)], Mizuki Hino[1)], Wataru Toda[1)], Sho Horikoshi[1)], Tetsuya Shiga[1)], Yasuto Kunii[1, 2)], Itaru Miura[1)]

1) Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical University School（FMU）

2) Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University

Human brain has developed the neural system of automatic sound change detection as reflected by the mismatch negativity（MMN）Many studies including “omission-MMN” study have given evidence for “memory trace theory”. Actually, omission-MMN was evoked only with SOAs shorter than 160 ms, suggesting the existence of temporal window of integration（TWI）mechanism. This TWI of 160-170ms corresponds to the length of the sound trace encoded in neural sensory memory. MMN has recently become one of favorable neurophysiological biomarkers in schizophrenia. A definite reduction in early schizophrenia was evident in MMN to duration（dMMN）but not frequency deviants. The impaired dMMN might be caused by the dysfunction of TWI. Importantly, dMMN might provide the prediction of conversion to psychosis when dMMN was recorded in clinically at risk-mental state（ARMS）individuals. The main MMN generator is located in the superior temporal gyrus（STG）. Several neuroimaging studies have revealed structural abnormalities of STG in schizophrenia. MMN also suggests the impaired function of NMDA receptors. In the postmortem study, DARPP-32 and calcineurin（CaN）are closely associated with the abnormalities in the dopamine and glutamate systems in schizophrenia. The DARPP-32 and CaN-related pathogenesis in schizophrenia were more severe in the STG than previously found in the prefrontal cortex. A meta-analysis of MMN abnormality in schizophrenia exhibited a large effect size of 0.95（CI = 0.85-1.04）. Based on the above findings, dMMN impairment in the STG is expected to be a promising biomarker in schizophrenia.

No potential conflicts of interest were disclosed.

（Japanese Journal of Biological Psychiatry 31（3）: 127-133, 2020）