

# 精神疾患の大脳白質微小構造変化および 統合失調症における脳予測性の障害についての研究

越山 太輔

第 117 回日本精神神経学会学術総会において 2020 年に発表したわれわれの 5 編の論文に精神医学奨励賞をいただいた。本論文では紙幅の都合上、そのうち 2 編の論文について報告する。まず MRI 拡散テンソル画像を用いた精神疾患の大脳白質微小構造変化の研究について述べる。本研究では拡散テンソル画像を用いた大脳白質構造についての大規模解析を行った。そして統合失調症と双極性障害における白質領域の異常は似通った病態生理学的特徴をもち、自閉スペクトラム症と大うつ病性障害における異常は軽微であり健常者に近い生物学的特徴を有していることを明らかにした。これらの結果は、精神疾患の客観的診断法の開発に役立つことが期待される。次に、脳波計で計測される事象関連電位の 1 つであるミスマッチ陰性電位を用いて、統合失調症における脳予測性の障害について明らかにした研究について述べる。本研究では統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性に関連する成分の障害に由来することを明らかにした。これまでに、統合失調症ではミスマッチ陰性電位が低下していることが知られていたが、ミスマッチ陰性電位の低下が脳予測性の障害によるのか、慣れのメカニズムによるのか、結論が出ていなかった。本研究の成果は、統合失調症の病態の解明に役立つとともに、今後の治療法の開発に向けた研究への応用が期待される。

## 索引用語

拡散テンソル画像, 大脳白質微小構造変化, ミスマッチ陰性電位, 脳予測性, 精神疾患

## はじめに

この度、第 117 回日本精神神経学会学術総会において 2020 年に発表したわれわれの 5 編の論文<sup>33,35~37,39</sup>)に精神医学奨励賞をいただいた。本論文では紙幅の都合上、そのうち 2 編の論文<sup>35,36</sup>)について報告する。まず MRI 拡散テンソル画像を用いた精神疾患の大脳白質微小構造変化についての研究は、著者らが「White matter microstructural

alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals」と題し、2020 年 4 月に Molecular Psychiatry 誌第 25 巻第 4 号 883-895 ページにおいて発表した原著論文<sup>34,35</sup>)を CC BY のライセンスに基づいて一部抜粋、翻訳および加筆修正したものである (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)。これについては精神科臨床 Legato 誌に同様の報告が掲載されているが、出版社より掲載の許諾を得た<sup>40</sup>)。次に、脳波計で計測される事象関連電位の 1 つであるミスマッチ陰性電位を

用いて、統合失調症における脳予測性の障害について明らかにした研究は、「Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia」と題し、2020年7月にSchizophrenia Bulletin誌第46巻第4号937-946ページにおいて発表した原著論文<sup>36)</sup>を先の論文と同様にCC BYのライセンスに基づいて一部抜粋、翻訳および加筆修正したものである。

## 1. MRI テンソル強調画像を用いた精神疾患の 大脳白質微小構造変化についての研究

### 1. 背景

Kraepelin, E.は1世紀以上前に統合失調症と双極性障害を独立した診断として分けたが、今日の臨床でも依然として精神疾患を明確に分類することは難しいことが多い。統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、大うつ病性障害などの精神疾患は、わかりやすい特有の症状を示すこともあるが、しばしば疾患横断的な共通した症状を示す。これまでに精神疾患に共通する遺伝子異常を示す研究はあるものの、精神疾患に共通する大脳灰白質や白質の異常については十分に解明されていなかった<sup>4,10,11,54,55,58)</sup>。精神疾患に共通もしくは特異的な病態を明らかにすることは、より正確で客観的な診断法の開発や新たな治療法の開発に重要な知見をもたらすかもしれない。

これまでの磁気共鳴画像装置 (magnetic resonance imaging : MRI) による拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI) 研究では、精神疾患において白質統合性の指標となる異方性比率 (fractional anisotropy : FA) の低下がたびたび報告されている。統合失調症では前頭葉や側頭葉、およびこれらの領域をつなぐ白質線維のFAが低下していることがよく知られている<sup>12,45,67)</sup>。また双極性障害や自閉スペクトラム症では、帯状束や脳梁での白質の異常が報告されており、大うつ病性障害では脳梁のFAが低いことが報告されている<sup>2,5,6,9,46,61)</sup>。よってこれらの白質の微小構造変化は、精神疾患を横断した病態である可能性がある。しかしそれぞれの研究で報告されている各疾患での白質の微小構造変化の効果量の大きさやその部位についてはさまざまな報告があり、これまでに一定の結論に至っていない。これらの先行研究の結果の差異は、解析方法、MRI スキャナー、サンプルサイズの違いなどに起因するのではないかと考えられる<sup>48)</sup>。

これらの違いに対処して統計的検出力を高めるために、

Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) Schizophrenia ワーキンググループは、世界各地で共通した方法でDTIデータを解析し、統合失調症と健常者の群間差の効果量を利用して大規模メタ解析を行った。この研究でKelly, S.ら<sup>24)</sup>は、統合失調症において前部放線冠、脳梁、帯状束、脳弓を含む広範な白質微小構造の変化を同定した。しかし、精神疾患横断的な白質の変化を調べた同様の大規模メタ解析はそれまでに行われていなかった。

本研究は、日本の認知ゲノム共同研究機構 (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization : COCORO) による研究プロジェクト<sup>44,53)</sup>で、健常者と統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、大うつ病性障害の白質微小構造の変化をKellyらと同様のメタ解析の手法を用いて、大規模かつ多施設で横断的に調査したものである。本研究では新たな試みとして4つの主要な精神疾患に共通あるいは異なる白質微小構造の変化を調べた。本研究の第一の目的はKellyらの知見を再現することであり、第二の目的は健常者と統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、大うつ病性障害の白質微小構造の共通点と相違点を調べることにした。

### 2. 方法

多施設共同研究体制のもと日本全国の12の研究機関から統合失調症696名、双極性障害211名、自閉スペクトラム症126名、大うつ病性障害398名、健常者1,506名の計2,937名のDTIデータを収集し、白質微小構造についての大規模メタ解析を行った。被験者の一部は先行する脳画像研究にすでに参加していた<sup>28,29,49,50,52)</sup>。白質の微小構造のDTIの指標として、FA, mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD)を用いた。FAは白質微小構造の異常の代表的な指標であり、FAが低いほど神経線維が走る方向への情報伝達の効率が悪くなっていると考えられている。MDもFAに似た指標であるが、一般的にMDが高いほど神経線維が走る方向への情報伝達の効率が悪いと考えられている。ADは軸索の障害を示す指標となりうると思われるが、詳細はまだ明らかにされていない。RDは髄鞘の障害を推定する指標で、RDが高いほど神経線維を保護する髄鞘が障害されていると考えられている<sup>13)</sup>。本研究は各施設の倫理委員会において承認を受けており、それぞれの被験者には研究参加前に十分に説明を行い、書面により参加の同意を得た。

### 3. 結果

統合失調症においては、健常者と比較して鉤状束、脳梁体、帯状束、脳弓などの領域で、FA の低下や MD, AD, RD の増加が認められた (図 1)。次に精神疾患共通および特異的な変化についての検討を行った。健常者に比べ、統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症では脳梁体に共通して FA の低下もしくは MD, RD の増加がみられ、

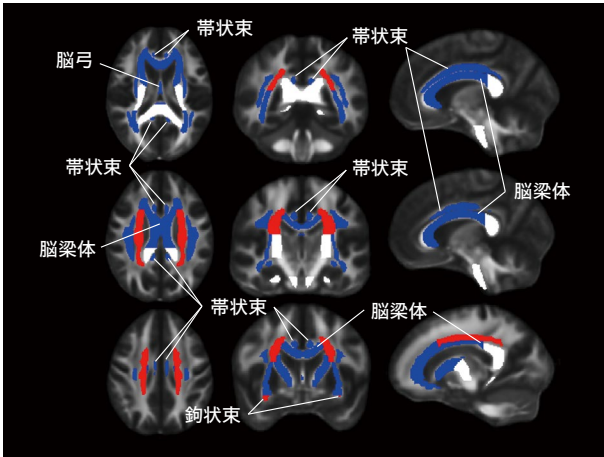


図 1 統合失調症の白質微小構造変化領域 (健常者と比較)

鉤状束、脳梁体、帯状束、脳弓などの領域の FA の低下と MD, AD, RD の増加を青、MD, AD, RD の増加のみを赤で表示している。

(文献 35 より和訳して引用)

特に統合失調症と双極性障害では、脳弓や帯状束のような大脳辺縁系の白質領域に共通して FA の低下もしくは MD, AD, RD の増加がみられた (図 2)。一方で、健常者と比べた場合に統合失調症にのみ、鉤状束のような大脳新皮質同士をつなぐ白質領域に MD, AD, RD の増加がみられることがわかった。しかしながら健常者と大うつ病性障害では白質領域に微小構造の違いはみられなかった。疾患同士での直接比較では、統合失調症と双極性障害との間に白質領域の微小構造の違いはみられなかった。一方で、統合失調症および双極性障害では大うつ病性障害よりも辺縁系領域で MD と RD が増加しており、これらは統合失調症および双極性障害と健常者との間の違いと同じようなパターンがみられた。

### 4. 考察

本研究は統合失調症における鉤状束、脳梁体、帯状束、脳弓などの白質微小構造変化を示し、ENIGMA Schizophrenia ワーキンググループの知見をよく再現した。さらに健常者と比較して、統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症では共通して脳梁体の微小構造変化があることがわかった。これまでの遺伝子研究では、これらの精神疾患の間で共通した遺伝子異常があることが明らかになっている<sup>4,10,11,54,55,58</sup>。本研究で明らかにされた精神疾患に共通

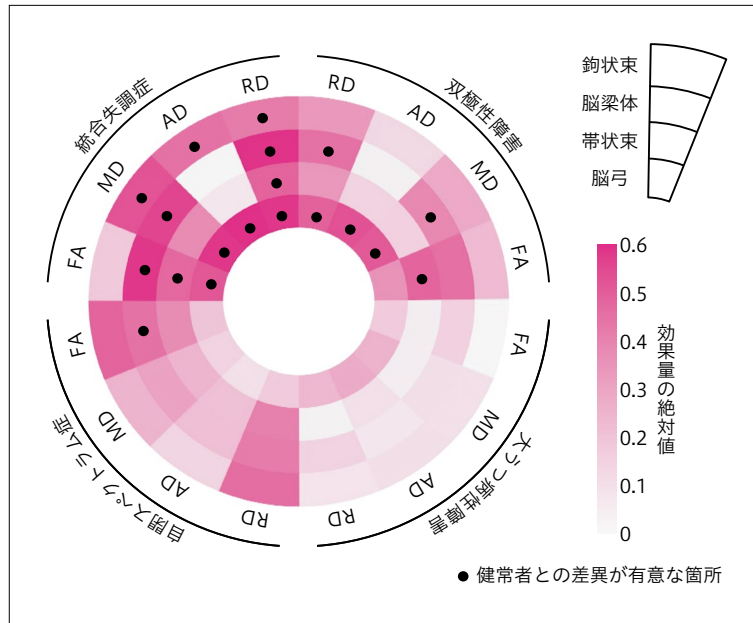


図 2 精神疾患に共通した大脳白質微小構造変化

統合失調症と双極性障害では健常者と比べた際に FA の低下や MD, AD, RD の増加が共通する一方で、自閉スペクトラム症と大うつ病性障害では健常者との差異が軽微であり、より健常者に近い大脳白質構造と考えられる。

(文献 35 より和訳して引用)

する白質微小構造変化は、これらの疾患間での遺伝子異常のオーバーラップを反映しているのかもしれない。さらに統合失調症と双極性障害では辺縁系である脳弓や帯状束に共通の微小構造変化がみられた一方で、鉤状束などの新皮質領域をつなぐ白質の微小構造変化は統合失調症に特有であった。統合失調症で繰り返し報告されている前頭葉や側頭葉などの新皮質領域の体積低下は、これらの領域をつなぐ白質の微小構造変化と関連している可能性がある<sup>8,20,65</sup>。また統合失調症だけでなく双極性障害でも、後者のほうが重度ではないものの、認知機能の低下がみられることが知られている<sup>3,7,47</sup>。本研究で精神疾患に共通な微小構造変化をもつ領域として明らかになった大脳辺縁系や脳梁は、記憶などに重要な役割を果たしている。よって精神疾患に共通する認知機能の低下が、精神疾患に共通な白質微小構造変化と関連しており、さらに新皮質領域をつなぐ白質の構造変化は、統合失調症でみられるより重度の認知機能低下と関連している可能性がある。これは統合失調症の社会機能障害に前部放線冠と脳梁の微小構造変化が関連しているという先行研究の知見によっても支持される<sup>27</sup>。また、大うつ病性障害に白質の微小構造変化がみられないことや、自閉スペクトラム症では1ヵ所にのみ微小構造変化がみられることは、それらの疾患とその他の精神疾患との間には病理学的な違いがあり、それらの疾患の白質構造はより健常者に近いことを示しているのかもしれない。

統合失調症と双極性障害を直接比較したところ、白質構造には有意な差はなかった。大脳辺縁系では、統合失調症と大うつ病性障害、統合失調症と自閉スペクトラム症、双極性障害と大うつ病性障害の間で有意な差が認められた。さらにこれらの領域は、統合失調症と健常者の間、双極性障害と健常者の間で違いが認められた領域と類似していた。大うつ病性障害や自閉スペクトラム症の生物学的特徴は健常者のそれに近いこと、両者の間に同様のパターンがみられたのかもしれない。2013年に出版された『精神疾患の診断・統計マニュアル第5版』(DSM-5)では当初精神疾患の診断に生物学的指標を用いることがめざされていたが、それは結局達成されることなくDSM-5では依然として症候学的診断に基づいて診断がなされている<sup>1</sup>。本研究の結果はDSM-5において双極性障害の診断が大うつ病性障害の診断から分離されたことを支持しているように思われる。精神疾患に共通あるいは特異的な白質の微小構造変化に関する本研究の知見は、その他の中間表現型とともに考慮されることで新たな診断法の開発に貢献するかもしれない。

## 5. まとめ

以上のように統合失調症と双極性障害は似通った病態生理学的特徴をもち、うつ病は健常者に近い生物学的特徴を有しているかもしれないことが本研究で新たに明らかにされた。また自閉スペクトラム症では脳梁体へのみFAの低下がみられたため自閉スペクトラム症もまた、より健常者に近い生物学的特徴を有しているかもしれないことがわかった。本研究の成果は、近年進みつつある従来の精神疾患の診断基準の見直しに一石を投じる可能性がある。またこの結果は精神疾患に共通もしくは特有の病態生理学的異常に関するさまざまな領域での臨床研究・動物研究を今後発展させる契機となるだろう。それによりこれまでの症候学的な精神疾患の診断基準に、生物学的な指標が加えられることが予想される。そしてより適切で客観的な診断体系が確立され、より効果的な治療法の開発の礎となることが期待される。

## II. 統合失調症における脳予測性の障害についてミスマッチ陰性電位を用いて調べた研究

### 1. 背景

統合失調症の脳病態はその多くが不明だが、近年では統合失調症を脳予測性の障害として説明しようとする研究が行われつつある<sup>25</sup>。脳予測性とは、見たり聞いたりする際に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、得られた情報との違い(予測誤差)をもとに予測を修正するという一連の情報処理のことを指す。その脳予測性を反映すると考えられている指標として、ミスマッチ陰性電位がある。統合失調症患者ではミスマッチ陰性電位が健常者に比べて低下していることが、1990年代から繰り返し報告されてきた<sup>17,18,26,30~32,38,41~43,57,64</sup>。このミスマッチ陰性電位の低下は統合失調症における脳予測性の障害を反映していると考えられる。しかし、ミスマッチ陰性電位のメカニズムとして脳予測性のほかに、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>14,16,62</sup>。そのため統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性の障害によるのか、慣れのメカニズムによるのか、結論が出ていなかった。本研究では、統合失調症のミスマッチ陰性電位の低下が脳予測性の障害によるのか、慣れのメカニズムによるのか、新たな課題を用いて調べることにした。

## 2. 方法

統合失調症患者 25 名と健常者 27 名を対象にミスマッチ陰性電位を計測した。ミスマッチ陰性電位は主に脳波で測定される指標であり、オドボール課題を用いて測定される。このオドボール課題では被験者は同じ音（標準刺激）を繰り返し聞くなかで、時々違う音（逸脱刺激）を聞く。違う音を聞いてから 100~200 ミリ秒後に脳波で陰性の電位変化が出現する。これをミスマッチ陰性電位と呼び、予測とは異なる音に対する反応であることから予測誤差を反映すると考えられている。オドボール課題では、予想外の刺激の反応と反復により慣れを起こす刺激の反応の差を取り、ミスマッチ陰性電位を算出する。われわれは、この通常用いられるオドボール課題に加え、いろいろな刺激をランダムに与えるメニースタANDARD課題をコントロールに加えることで、ミスマッチ陰性電位における脳予測性に関連する成分（逸脱反応）と慣れの影響に関連する成分（慣れの反応）とを分離した<sup>15,21)</sup>。繰り返しによる慣れとは、同じ音を繰り返し聞くことでその音に対する神経活動が減衰することを指す。メニースタANDARD課題は複数の音（この研究では 10 種類）をランダムに聞く課題である。このメニースタANDARD課題はオドボール課題と比べて予測の影響が少ないので、オドボール課題に対する脳波の反応とメニースタANDARD課題に対する脳波の反応を比べることで脳予測性について調べることができる。本研究は東京大学医学部倫理委員会において承認を受けており、それぞれの被験者には研究参加前に十分に説明を行い、書面により参加の同意を得た。

## 3. 結果

オドボール課題とメニースタANDARD課題を使ってミスマッチ陰性電位を「逸脱反応」の成分（脳予測性に関連する成分）と「慣れの反応」の成分（慣れの影響に関連する成分）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、慣れの影響に関連す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。よって統合失調症患者と健常者を比較した結果、統合失調症のミスマッチ陰性電位の低下は脳予測性に関連する成分の障害に由来することが明らかになった（図 3）。

## 4. 考察

ミスマッチ陰性電位はヒトのみならず、サルやげっ歯類などの動物でも測定可能な指標である<sup>59,60)</sup>。本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>15,21)</sup>。しかしながら本研究のようにこの方法を統合失調症患者に適用した研究はわれわれの知る限りこれまでになかった。

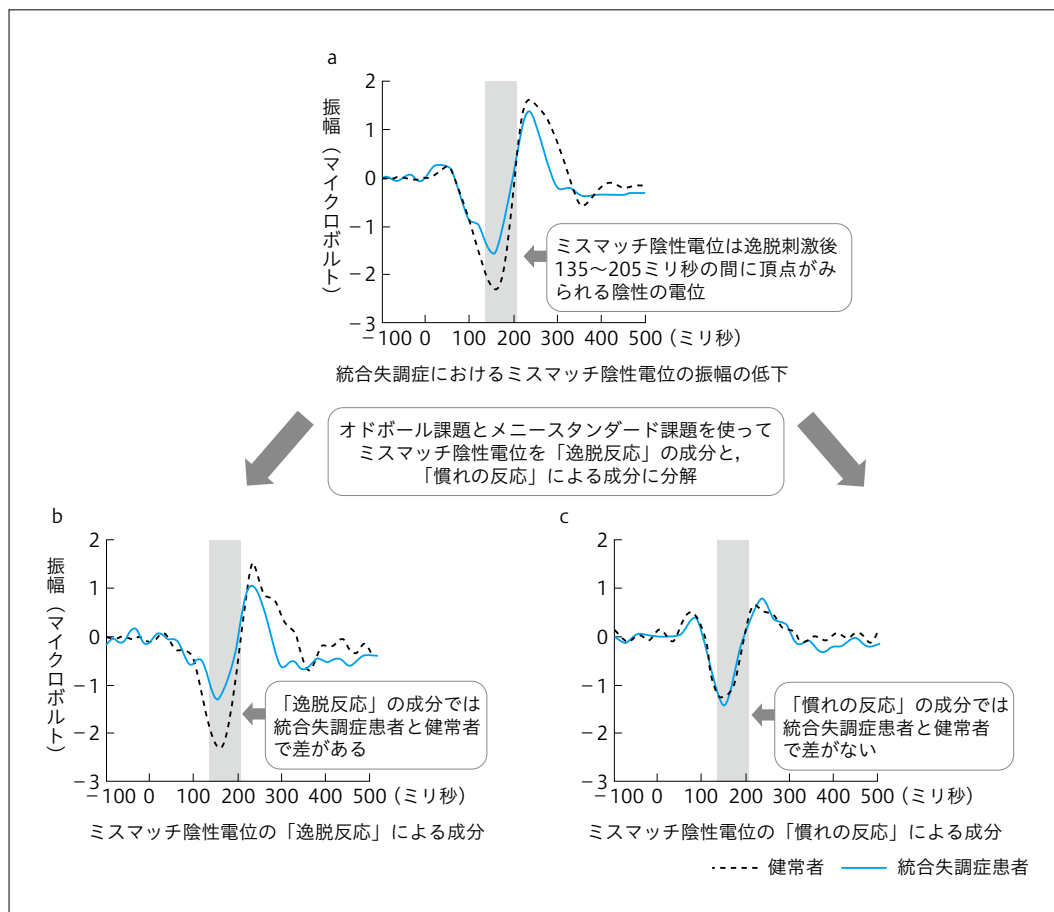
これまでの臨床研究では、ミスマッチ陰性電位の振幅の減少はグルタミン酸系神経伝達の変化を反映することが示されている<sup>19,23,51,56,63)</sup>。また以前の動物実験では脳予測性の情報処理は *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の機能に依存することが明らかにされている<sup>22)</sup>。よって本研究の結果はこれらの先行研究の知見に一致するものであり、統合失調症の病態における NMDA 受容体の関与を支持するものである。さらに動物実験では、ミスマッチ陰性電位を計算モデル研究で示された脳予測性のモデルで解釈しようとする試みもある<sup>66)</sup>。本研究成果は統合失調症の病態を明らかにするために、このような計算モデルを用いた動物研究の推進に貢献すると考えられる。

## 5. まとめ

本研究の結果は、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性の障害を反映することを示唆している。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、ヒトで調べること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。

## おわりに

MRI および脳波を用いた精神疾患の病態研究を行った論文 2 編について報告した。これらの研究結果はまったく異なる手法で示された精神疾患の脳の構造異常と神経生理学的異常である。しかし精神疾患の病態の全容を解明するためには、これらを独立の事象としてではなく包括的な視点で理解する必要があるだろう。構造と機能を表裏一体のものとして同時に理解することができれば、新たな一歩を踏み出す契機となるかもしれない。実際に本研究で明らかにされた大脳白質微小構造の異常は、ミスマッチ陰性電位の電位源から推定される神経ネットワークの異常と関係があることが推測され、すでにその関係性について注目した研究をわれわれは進めている<sup>38,41)</sup>。これらの研究の発展



によって精神疾患の病態の解明が進み、新たな診断法や治療法の開発が早期に実現することを期待し、微力ながら今後も研究を推進していきたい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

**謝辞** これらの受賞研究はいずれも国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部の橋本亮太先生、東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の笠井清登先生をはじめとする国内外の多くの先生方の多大なるご指導・ご協力のもとに進めることができました。心より感謝し、御礼申し上げます。

## 文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014)
- 2) Aoki, Y., Yoncheva, Y. N., Chen, B., et al. : Association of white matter structure with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry*, 74 (11) ; 1120-1128, 2017
- 3) Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., et al. : Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 38 (6) ; 771-785, 2008
- 4) Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium : Meta-analysis of GWAS of over 16,000

- individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol Autism*, 8 ; 21, 2017
- 5) Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., et al. : White matter structure in autism : preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, 55 (3) ; 323-326, 2004
  - 6) Barnea-Goraly, N., Chang, K. D., Karchemskiy, A., et al. : Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder : a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry*, 66 (3) ; 238-244, 2009
  - 7) Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C. : Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder : a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 127 (1-3) ; 1-9, 2010
  - 8) Bora, E., Fornito, A., Radua, J., et al. : Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia : a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*, 127 (1-3) ; 46-57, 2011
  - 9) Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., et al. : Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naive major depressive disorder : a voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76 ; 179-187, 2017
  - 10) Crespi, B., Stead, P., Elliot, M. : Evolution in health and medicine Sackler colloquium : comparative genomics of autism and schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (Suppl 1) ; 1736-1741, 2010
  - 11) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *Lancet*, 381 (9875) ; 1371-1379, 2013
  - 12) Ellison-Wright, I., Bullmore, E. : Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108 (1-3) ; 3-10, 2009
  - 13) Fan, S., van den Heuvel, O. A., Cath, D. C., et al. : Mild white matter changes in un-medicated obsessive-compulsive disorder patients and their unaffected siblings. *Front Neurosci*, 9 ; 495, 2016
  - 14) Farley, B. J., Quirk, M. C., Doherty, J. J., et al. : 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, 2010
  - 15) Featherstone, R. E., Melnychenko, O., Siegel, S. J. : Mismatch negativity in preclinical models of schizophrenia. *Schizophr Res*, 191 ; 35-42, 2018
  - 16) Fishman, Y. I., Steinschneider, M. : Searching for the mismatch negativity in primary auditory cortex of the awake monkey : deviance detection or stimulus specific adaptation? *J Neurosci*, 32 (45) ; 15747-15758, 2012
  - 17) 藤岡真生, 越山太輔, 多田真理子ほか : 統合失調症バイオマーカーとしてのミスマッチ陰性電位. *精神医学*, 59 (9) ; 817-825, 2017
  - 18) 藤岡真生, 切原賢治, 越山太輔ほか : 統合失調症早期段階のミスマッチ陰性電位. *臨床神経生理学雑誌*, 48 (6) ; 662-669, 2020
  - 19) Gunduz-Bruce, H., Reinhart, R. M. G., Roach, B. J., et al. : Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain. *Biol Psychiatry*, 71 (11) ; 969-977, 2012
  - 20) Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., et al. : Brain volumes in schizophrenia : a meta-analysis in over 18000 subjects. *Schizophr Bull*, 39 (5) ; 1129-1138, 2013
  - 21) Harms, L., Michie, P. T., Näätänen, R. : Criteria for determining whether mismatch responses exist in animal models : Focus on rodents. *Biol Psychol*, 116 ; 28-35, 2016
  - 22) Harms, L., Fulham, W. R., Todd, J., et al. : Late deviance detection in rats is reduced, while early deviance detection is augmented by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Schizophr Res*, 191 ; 43-50, 2018
  - 23) Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., 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 (21) ; 11962-11967, 1996
  - 24) Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., et al. : Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals : results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 23 (5) ; 1261-1269, 2018
  - 25) Kirihara, K., Tada, M., Koshiyama, D., et al. : A predictive coding perspective on mismatch negativity impairment in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 11 ; 660, 2020
  - 26) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 190 ; 32-38, 2017
  - 27) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 202 ; 180-187, 2018
  - 28) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. *Sci Rep*, 8 (1) ; 1183, 2018
  - 29) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : Subcortical association with memory performance in schizophrenia : a structural magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry*, 8 (1) ; 20, 2018
  - 30) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 195 ; 378-384, 2018
  - 31) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. *Transl Psychiatry*, 8 (1) ; 211, 2018
  - 32) 越山太輔 : 統合失調症早期段階の神経回路異常についての電気生理学的検討. *日本生物学的精神医学会誌*, 30 (4) ; 188, 2019
  - 33) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : Association between the superior longitudinal fasciculus and perceptual organization and working memory : a diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett*, 738 ; 135349, 2020
  - 34) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : Differences in fractional anisotropy between the patients with schizophrenia and healthy comparison subjects. *Mol Psychiatry*, 25 (4) ; 697-698, 2020
  - 35) Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., et al. : White matter microstructural alterations across four major psychiatric disor-

- ders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25 (4) ; 883-895, 2020
- 36) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 46 (4) ; 937-946, 2020
- 37) Koshiyama, D., Kirihara, K., Usui, K., et al. : Resting-state EEG beta band power predicts quality of life outcomes in patients with depressive disorders : a longitudinal investigation. *J Affect Disord*, 265 ; 416-422, 2020
- 38) Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Joshi, Y. B., et al. : Abnormal effective connectivity underlying auditory mismatch negativity impairments in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 (11) ; 1028-1039, 2020
- 39) Koshiyama, D., Okada, N., Ando, S., et al. : Association between duration of breastfeeding based on maternal reports and dorsal and ventral striatum and medial orbital gyrus volumes in early adolescence. *Neuroimage*, 220 ; 117083, 2020
- 40) 越山太輔, 福永雅喜, 笠井清登ほか : 統合失調症・双極性障害に共通する大脳白質の微細構造変化. *精神科臨床 Legato*, 7 (2) ; 90-93, 2021
- 41) Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Joshi, Y. B., et al. : Sources of the frontocentral mismatch negativity and P3a responses in schizophrenia patients and healthy comparison subjects. *Int J Psychophysiol*, 161 ; 76-85, 2021
- 42) Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Thomas, M. L., et al. : Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*, 228 ; 280-287, 2021
- 43) Koshiyama, D., Thomas, M. L., Miyakoshi, M., et al. : Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 (2) ; 373-385, 2021
- 44) Koshiyama, D., Miura, K., Nemoto, K., et al. : Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp*, 43 (1) ; 182-193, 2022
- 45) Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., et al. : A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41 (1-2) ; 15-30, 2007
- 46) Kumar, A., Sundaram, S. K., Sivaswamy, L., et al. : Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*, 20 (9) ; 2103-2113, 2010
- 47) Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D. C., et al. : Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia : relative levels of impairment. *Am J Psychiatry*, 170 (3) ; 334-341, 2013
- 48) Melicher, T., Horacek, J., Hlinka, J., et al. : White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied : a DTI study. *Schizophr Res*, 162 (1-3) ; 22-28, 2015
- 49) Morita, K., Miura, K., Fujimoto, M., et al. : Eye movement as a biomarker of schizophrenia : using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (2) ; 104-114, 2017
- 50) Morita, K., Miura, K., Fujimoto, M., et al. : Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. *Schizophr Res*, 202 ; 420-422, 2018
- 51) Nagai, T., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci Rep*, 7 (1) ; 2258, 2017
- 52) Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., et al. : Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 (10) ; 1460-1466, 2016
- 53) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nemoto, K., et al. : Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (1) ; 1-14, 2022
- 54) Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., et al. : Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460 (7256) ; 748-752, 2009
- 55) Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., et al. : Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia : clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48 (1) ; 10-18, 2009
- 56) Rowland, L. M., Summerfelt, A., Wijtenburg, S. A., et al. : Frontal glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid levels and their associations with mismatch negativity and digit sequencing task performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 73 (2) ; 166-174, 2016
- 57) Shelley, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V., et al. : Mismatch negativity : an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30 (10) ; 1059-1062, 1991
- 58) Sullivan, P. F., Magnusson, C., Reichenberg, A., et al. : Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (11) ; 1099-1103, 2012
- 59) Tada, M., Kirihara, K., Mizutani, S., et al. : Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis : a review. *Int J Psychophysiol*, 145 ; 5-14, 2019
- 60) Tada, M., Suda, Y., Kirihara, K., et al. : Translatability of scalp EEG recordings of duration-deviant mismatch negativity between macaques and humans : a pilot study. *Front Psychiatry*, 11 ; 874, 2020
- 61) Thakkar, K. N., Polli, F. E., Joseph, R. M., et al. : Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain*, 131 (Pt 9) ; 2464-2478, 2008
- 62) Ulanovsky, N., Las, L., Nelken, I. : Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci*, 6 (4) ; 391-398, 2003
- 63) Umbricht, 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 (12) ; 1139-1147, 2000
- 64) Umbricht, D., Krljes, S. : Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 (1) ; 1-23, 2005
- 65) van Erp, T. G. M., Walton, E., Hibar, D. P., et al. : Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*, 84 (9) ; 644-654, 2018
- 66) Wacogne, C., Changeux, J. P., Dehaene, S. : A neuronal model



---

# White Matter Microstructural Alterations in Psychiatric Disorders and Impaired Deviance Detection in Schizophrenia

Daisuke KOSHIYAMA

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

At the 117th annual meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology (JSPN), I received the 2020 JSPN Award for Special Contributions to Psychiatric Research for five papers published in 2020. Due to length limitations, I report on two of these papers in this article. First, I introduce a study on white matter microstructural alterations in psychiatric disorders using diffusion tensor imaging. In the large-scale analysis, we found that alterations in white matter regions in patients with schizophrenia and those with bipolar disorder have similar pathophysiological features, whereas alterations in patients with autism spectrum disorder and those with major depressive disorder are minor and their biological features may be similar to those of healthy subjects. These findings are expected to be useful for the development of objective diagnostic methods for psychiatric disorders. Next, I introduce a study that showed impaired deviance detection in patients with schizophrenia using mismatch negativity, one of the event-related potentials measured by electroencephalography. In the study, we found that the reduction of mismatch negativity amplitude in patients with schizophrenia is due to the impairment of a component related to prediction. Although it is known that mismatch negativity amplitude is reduced in patients with schizophrenia, it was unclear whether the reduction in mismatch negativity amplitude is due to impaired deviance detection or adaptation mechanisms. These findings are expected to be useful in elucidating the pathophysiology of schizophrenia and to be applied to future studies for the development of novel treatments.

## Author's abstract

### Keywords

diffusion tensor imaging, white matter microstructural alterations, mismatch negativity, deviance detection, psychiatric disorders