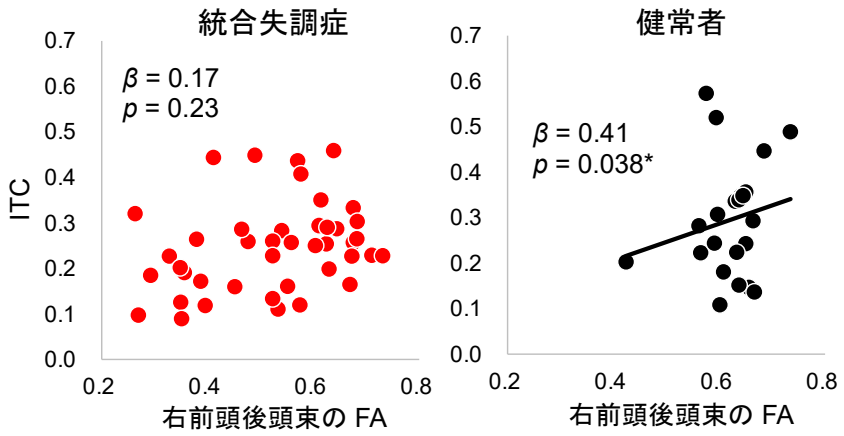
150　統合失調症の電気生理学的異常所見の神経基盤研究	越山　太輔

【目的】ガンマ帯域聴性定常反応は、統合失調症の病態解明に役立つバイオマーカーとなる可能性がある。ガンマ帯域聴性定常反応は、被験者に 40 Hz の聴覚刺激を与えた際に見られる神経生理指標であり、脳波により測定される。これまでの研究では、統合失調症においてガンマ帯域聴性定常反応が低下していることが知られており、さらにその反応の低下が認知機能障害や全般的社会適応レベルの低下と関連することがわかっている。さらにガンマ帯域聴性定常反応は主に大脳の聴覚野に由来することがわかっている一方で、近年の統合失調症および健常群などを対象とした研究では、ガンマ帯域聴性定常反応は大脳右半球において聴覚野を含めたより広範な領域を神経基盤とする可能性が示されている。実際に統合失調症において、右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を接続する大脳白質の微小構造に変化があることが先行研究により報告されている。本研究では、統合失調症と健常者において右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を広く結ぶ大脳白質の微小構造変化とガンマ帯域聴性定常反応の関連を調べ、ガンマ帯域聴性定常反応の基盤となる神経ネットワークを明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究では、統合失調症 42 名と健常者 22 名を対象に脳波および magnetic resonance imaging（MRI）を測定し、ガンマ帯域聴性定常反応と拡散テンソル画像データを取得した。ガンマ帯域聴性定常反応の指標として inter-trial phase coherence（ITC）を用い、大脳白質統合性の指標として fractional anisotropy（FA）を用いた。ITC は 40 Hz の聴覚刺激に対するガンマ帯域神経振動の位相同期の強さを示す値である。FA は大脳白質の微小構造変化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低下していると考えられている。

【結果】先行研究で見られた統合失調症のガンマ帯域聴性定常反応の低下は本研究においても再現された。さらに統合失調症における右前頭葉、頭頂葉、後頭葉をつなぐ領域である右前頭後頭束において FA の低下についても再現された。そしてガンマ帯域聴性定常反応は、右前頭後頭束の FA と健常者においてのみ有意な正の相関が見られたが、統合失調症では有意な相関は見られなかった。健常者で存在する右前頭後頭束の大脳白質構造とガンマ帯域聴性定常反応の関連が、統合失調症においては病態的な機序により失われている可能性が示された。本研究では統合失調症におけるガンマ帯域聴性定常反応の低下の神経基盤について、詳細な微小白質構造変化の空間情報を提供することができた。ガンマ帯域聴性定常反応は統合失調症の臨床研究において、バイオマーカーとして強力なツールとなり得る。今後、本研究で見出された大脳白質の微小構造変化に注目した研究は、統合失調症の病態の解明に有用な情報をもたらす可能性がある。

ITC と右前頭後頭束の FA との相関



150. 統合失調症の電気生理学的異常所見の神経基盤研究

越山　太輔

東京大学 大学院医学系研究科 精神医学分野

Key words：拡散強調画像，ガンマ帯域聴性定常反応，大脳白質，統合失調症，脳波

緒　言

ガンマ帯域聴性定常反応は、統合失調症の病態解明に役立つバイオマーカーとなる可能性がある。ガンマ帯域聴性定常反応は、被験者に 40 Hz の聴覚刺激を与えた際に見られる神経生理指標であり、脳波により測定される。これまでの研究では、統合失調症においてガンマ帯域聴性定常反応が低下していることが知られており［1］、さらにその反応の低下が認知機能障害や全般的社会適応レベルの低下と関連することがわかっている［2〜4］。さらにガンマ帯域聴性定常反応は主に大脳の聴覚野に由来することがわかっている一方で、近年の統合失調症および健常群などを対象とした研究では、ガンマ帯域聴性定常反応は大脳右半球において聴覚野を含めたより広範な領域を神経基盤とする可能性が示されている［5〜7］。実際に統合失調症において、右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を接続する大脳白質の微小構造に変化があることが先行研究により報告されている［8, 9］。本研究では、統合失調症と健常者において右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を広く結ぶ大脳白質の微小構造変化とガンマ帯域聴性定常反応の関連を調べ、ガンマ帯域聴性定常反応の基盤となる神経ネットワークを明らかにすることを目的とした。本報告書の研究内容は英文論文として既に発表されており、CC BY ライセンス https://creativecommons.org/licenses/by/4.0 に基づいて一部を改変して記載した［10］。

方　法

本研究では、統合失調症 42 名と健常者 22 名を対象に脳波および magnetic resonance imaging（MRI）を測定し、ガンマ帯域聴性定常反応と拡散テンソル画像データを取得した。ガンマ帯域聴性定常反応の指標として inter-trial phase coherence（ITC）を用い、大脳白質統合性の指標として fractional anisotropy（FA）を用いた。ITC は 40 Hz の聴覚刺激に対するガンマ帯域神経振動の位相同期の強さを示す値である。FA は大脳白質の微小構造変化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低下していると考えられている。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。すべての被験者に対して研究の内容について十分に説明し、口頭および文書により同意を得た。

結　果

先行研究で見られた統合失調症のガンマ帯域聴性定常反応の低下は本研究においても再現された（図 1）。さらに統合失調症における右前頭葉、頭頂葉、後頭葉をつなぐ領域である右前頭後頭束（図 2）において FA の低下についても再現された。そしてガンマ帯域聴性定常反応は、右前頭後頭束の FA と健常者においてのみ有意な正の相関が見られたが、統合失調症では有意な相関は見られなかった（図 3）。

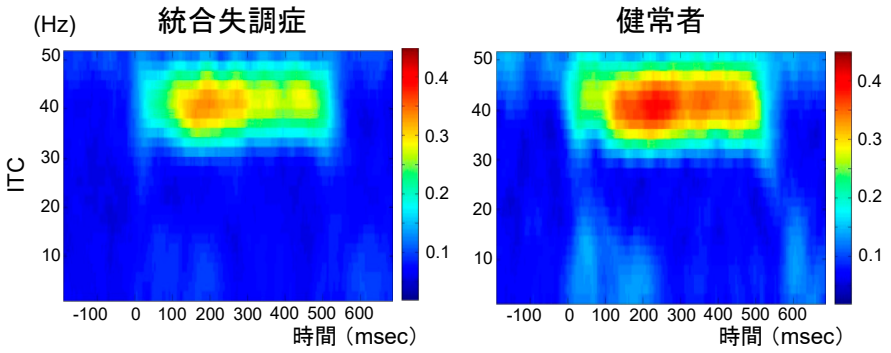


図 1. Inter-trial phase coherence（ITC）のカラーマップ

先行研究で見られた統合失調症のガンマ帯域聴性定常反応の低下は本研究においても再現された（CC BY ライセンス https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/に基づいて文献［10］の図を一部改変）。

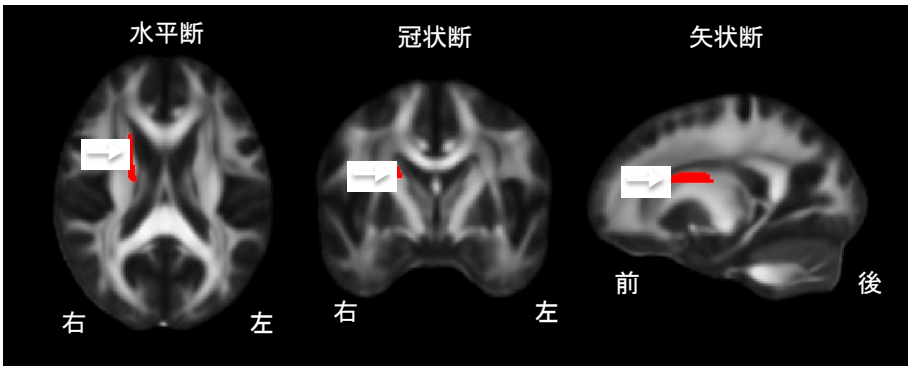


図 2. 右前頭後頭束の位置

右前頭後頭束は右前頭葉、頭頂葉、後頭葉をつなぐ白質領域にあたる（CC BY ライセンス https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ に基づいて文献［10］の図を一部改変）。

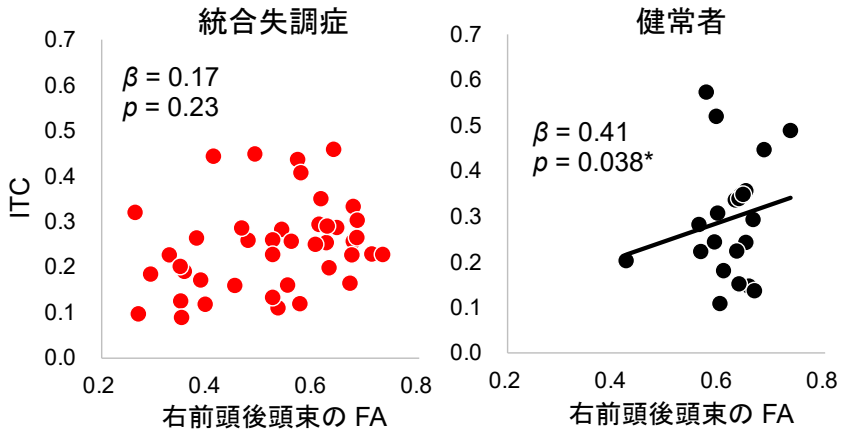


図 3. ITC と右前頭後頭束の FA との相関

ガンマ帯域聴性定常反応は、右前頭後頭束の FA と健常者においてのみ有意な正の相関が見られたが、統合失調症では有意な相関は見られなかった（CC BY ライセンス https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ に基づいて文献［10］の図を一部改変）。

考　察

健常者で存在する大脳白質構造とガンマ帯域聴性定常反応の関連が、統合失調症においては病態的な機序により失われている可能性が示された。我々は先行の脳波研究で統合失調症においてガンマ帯域聴性定常反応を支えている右の前頭葉と後頭葉のコネクティビティーが低下していることを示していた。さらに先行の皮質脳波の研究では、右の前頭葉および頭頂葉の広範な領域にガンマ帯域聴性定常反応の電位源が見られることが示されていた。本研究ではこれらの知見をさらに深め、統合失調症におけるガンマ帯域聴性定常反応の低下の神経基盤について、より詳細な微小白質構造変化の空間情報を提供することができた。ガンマ帯域聴性定常反応は統合失調症の臨床研究において、バイオマーカーとして強力なツールとなり得る。今後、本研究で見出された大脳白質の微小構造変化に注目した研究は、統合失調症の病態の解明に有用な情報をもたらす可能性がある。

謝　辞

これらの研究は東京大学精神神経科の笠井清登先生をはじめとする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) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M, Tsuchiya M, Kanehara A, Morita K, Sawada K, Matsuoka J, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. Transl Psychiatry. 2018 Oct 8;8(1):211. PMID: 30297786 DOI: 10.1038/s41398-018-0261-0

2) Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Hierarchical Pathways from Sensory Processing to Cognitive, Clinical, and Functional Impairments in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2021 Mar 16;47(2):373-385. PMID: 32856089 DOI: 10.1093/schbul/sbaa116

3) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. Schizophr Res. 2021 Feb;228:280-287. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493776 DOI: 10.1016/j.schres.2020.12.042

4) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M, Tsuchiya M, Kanehara A, Morita K, Sawada K, Matsuoka J, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis: A longitudinal investigation. Clin Neurophysiol. 2018 Nov;129(11):2268-2275. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30216911 DOI: 10.1016/j.clinph.2018.08.007

5) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. A distributed frontotemporal network underlies gamma-band synchronization impairments in schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology. 2020 Dec;45(13):2198-2206. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32829382 DOI: 10.1038/s41386-020-00806-5

6) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Joyce Sprock, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Neural network dynamics underlying gamma synchronization deficits in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Apr 20;107:110224. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340619 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110224

7) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Nakanishi M, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Light GA. Source decomposition of the frontocentral auditory steady-state gamma band response in schizophrenia patients and healthy subjects. Psychiatry Clin Neurosci. 2021 May;75(5):172-179. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33470494 DOI: 10.1111/pcn.13201

8) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCORO. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. Mol Psychiatry. 2020 Apr;25(4):883-895. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31780770 DOI: 10.1038/s41380-019-0553-7

9) Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, Okada N, Matsumoto J, Fukunaga M, Hashimoto R. Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. Hum Brain Mapp. 2022 Jan;43(1):182-193. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501580 DOI: 10.1002/hbm.25040

10) Koshiyama D, Nishimura R, Usui K, Fujioka M, Tada M, Kirihara K, Araki T, Kawakami S, Okada N, Koike S, Yamasue H, Abe O, Kasai K. Cortical white matter microstructural alterations underlying the impaired gamma-band auditory steady-state response in schizophrenia. Schizophrenia (Heidelb). 2024 Mar 12;10(1):32. PMID: 38472253 DOI: 10.1038/s41537-024-00454-4