

特集 1 アジア圏で国際共同臨床研究を行う意義：Asian Consortium on MRI studies in Psychosis, ACMP

4. 統合失調症の感覚処理と Neural Oscillation 異常： アジア圏における脳波国際共同研究に向けて

中村 一太¹⁾, 鬼塚 俊明¹⁾, 小池 進介²⁾, 中島振一郎³⁾, Ming H Hsieh⁴⁾,
Jun Soo Kwon⁵⁾, 尾崎 紀夫⁶⁾, 笠井 清登²⁾, 平野 羊嗣¹⁾

抄録：統合失調症における感覚処理障害を反映する指標として、脳波を用いた事象関連電位について多くの知見が蓄積されてきており、近年ではトランスレーショナルリサーチに有用な Neural Oscillation の異常も着目されている。本稿では主に、聴覚処理障害およびガンマ帯域の Neural Oscillation 異常を中心に、統合失調症の神経生理学的な知見について概観する。さらに、現在進行している脳波領域のアジア圏での国際共同研究を紹介し、今後の統合失調症の研究について展望する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 20-24, 2020

Key words : event related potential, neural oscillation, schizophrenia, electroencephalogram, asian consortium on EEG studies in psychosis

はじめに

統合失調症は陽性症状、陰性症状に加えて、さまざまな認知プロセスでの異常が報告されており、その原因の一つとして感覚処理にかかわる神経基盤の異常が報告されている。脳波や脳磁図といった電気生理学的な検査は、その時間解像度の高さから、ミリ秒単位での速い感覚処理に関連した神経活動の評価に長けているため、聴覚や視覚処理に関連する多くの指標において統合失調症での異常が報告されている。その内容は多岐にわたり、古くは誘発電位、事象関連電位などの脳波の波形を加算平均して得ら

れる成分による報告が多くなされてきたが、近年では時間周波数解析の手法が確立してきたため、各周波数成分に着目した神経振動 (Neural Oscillation) や周波数間でのカップリングなどの異常も報告されている。本稿では、統合失調症における感覚処理の障害について、誘発電位、事象関連電位ならびに Neural Oscillation について概説するとともに、現在進行している ACEP (Asian Consortium on EEG studies in Psychosis) について簡単に紹介する。

Sensory Processing and Neural Oscillation Deficits in Schizophrenia : Towards Asian Consortium on EEG studies in Psychosis

1) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学 (〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1) Itta Nakamura, Toshiaki Onitsuka, Yoji Hirano : Department of Neuropsychiatry Graduate School of Medical Sciences Kyushu University. 3-1-1, Maidashi, Fukuoka Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan)

2) 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野 (〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) Shinsuke Koike, Kiyoto Kasai : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo. 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

3) 慶應義塾大学医学部精神・神経科 (〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35) Shinichiro Nakajima : Keio University School of Medicine, Integrated Innovation Lab for Psychiatry. 35, Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan)

4) Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine (7 Chung-Shan South Road, Taipei, 10002, Taiwan.) Ming H Hsieh

5) Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine (101 ehak-ro, Chongno-gu, Seoul, 03035, Republic of Korea.) Jun Soo Kwon

6) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野 (〒 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65) Norio Ozaki : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine. 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan)

【平野 羊嗣 E-mail : yhouji@med.kyushu-u.ac.jp】

1. 誘発電位・事象関連電位による 統合失調症の感覚処理異常

a. Sensory Gating (聴覚 P50)

P50 は音刺激提示後から 50 ミリ秒付近に出現する陽性電位であり、2 連発音を用いた P50 の振幅抑制が感覚フィルタリングを反映すると考えられている。感覚フィルタリングは前注意過程での不必要な情報の除去であると考えられ、外界からのさまざまな情報を脳内で効率的に処理する機構の一つである。統合失調症では、この感覚フィルタリングが障害されているために不必要な情報の除去（フィルタリング）が行われず、その結果としてさまざまな精神症状が生じるとされる¹⁾。統合失調症の P50 抑制障害は繰り返し報告されており、幻覚や妄想との関連、幻聴との相関などが報告されている^{4,10,21)}。また、統合失調症者の第一度親族や双生児研究においても P50 抑制障害の報告があり^{5,7)}、生物学的マーカーとしての役割も期待されている。

b. 聴覚・視覚 P300

P300 は事象関連電位 (event related potential: ERP) の 1 成分であり、標準刺激の中に低頻度の標的的刺激を提示する課題 (オッドボール課題) の際に、刺激より約 300 ミリ秒後に生じる陽性電位である。P300 は、刺激の頻度などの課題の内容や課題への注意の程度によりその振幅が変化する事が知られており、ワーキングメモリーや注意などの認知処理を反映すると考えられている。さらに P300 成分は新奇刺激に対して出現する P3a と標的的刺激に対する P3b に分けられ、P3a は頭皮上 frontal-central 優位、P3b は parietal 優位と出現部位が異なることが報告されている²⁶⁾。統合失調症では聴覚 P300 に、振幅低下および潜時延長を認めることが繰り返し報告されており、初発統合失調症やその血縁者についても P300 異常が報告されている^{3,6,33)}。

c. ミスマッチ陰性電位 (Mismatch Negativity)

前述の P300 の際と同様のオッドボール課題において、まれな刺激 (deviant stimulus) に対する反応と標準刺激に対する反応の差を取ることで、潜時 100 ~ 200 ミリ秒に得られる陰性電位を mismatch negativity (MMN) と呼ぶ。MMN は、感覚刺激の照合・記憶と関連して出現し、感覚情報の自動処理を反映する神経活動だと考えられている²⁰⁾。統合失調症では、聴覚 MMN が振幅低下することが繰り返し報告されている^{32,33)}。さらには抗精神病薬、ベン

ゾジアゼピン系の薬剤の影響による振幅変化は認めないとする報告^{14,22,31)} や、陰性症状との関連を示した報告があり¹³⁾、統合失調症の有用な神経生理学的なバイオマーカーの一つとして注目されている。脳形態研究との相関では、左ヘッセル回灰白質減少と聴覚 MMN の減衰の関連が報告されている²³⁾。また、NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニストであるケタミンを投与した後では統合失調症者と同様、MMN の振幅が減じることが報告されており¹⁸⁾、この事から MMN はグルタミン酸作動性ニューロンの機能を反映していると考えられている²⁷⁾。これらの知見から、統合失調症での MMN の低下は NMDA 受容体の機能低下を反映している可能性も示唆されている。

以上、統合失調症での異常が報告されている誘発電位、事象関連電位について聴覚に対する反応を中心に紹介した。このほかにも視覚誘発 N170 成分、N400 成分など、統合失調症での異常が示唆されている成分は数多く存在するが、今回は誌面 (今回よりネットのみ) の都合上割愛させていただいた。

2. 統合失調症と Neural Oscillation 異常

a. ガンマ帯域活動

近年、時間周波数解析を行うことで、従来の脳波や脳磁図のデータから、特定の時間帯の周波数帯域の neural oscillation (神経振動) を測定する手法が確立し、ミリ秒単位でのデータを周波数成分毎に評価することで、視覚や聴覚の知覚・認知課題に対する周波数毎の神経活動の分布やネットワークなどについての知見が集積されつつある。中でも、ガンマ帯域活動は、知覚や認知などにかかわるとされており、統合失調症での異常が数多く指摘されている²⁹⁾。ガンマ帯域の Neural oscillation の発生については、GABA 伝達系が重要な働きを担っており、GABA 介在ニューロン、中でも PV (parvalbumin) 発現ニューロンが錐体ニューロンの発火のタイミングを制御しているとされている²⁾。これらの GABA 作動性の抑制性介在ニューロンは、神経細胞の大多数を占める興奮性の錐体ニューロンに対して、規則正しい抑制性シナプス後電位を発生させることで、律動的なペースメーカーの役割を担っており、興奮性と抑制性の相互バランス (E/I バランス) がガンマ帯域活動の発生に重要であると指摘されている⁹⁾。統合失調症ではこの E/I バランスが保てなくなることで、ガンマ帯域活動の異常をきたし、この異常が本疾患が有する感覚処理障害の神経生理学的な基盤となっ

ている可能性が示唆されている^{9, 30)}。

b. 聴性定常反応

(Auditory Steady State Response : ASSR)

Neural oscillation の中でも、一定頻度のクリック音を聞かせた際に、刺激頻度に同調して出現する auditory steady state response (ASSR) は、ガンマ帯域活動の評価において有用で、再現性も高く、主に統合失調症における報告が多い。中でも統合失調症において 40Hz の刺激頻度に対する 40Hz 帯域でのパワー値、位相同期性の低下をきたしているとの報告が多く、初発群でも 40Hz でのパワー値が低下することが知られている^{17, 19, 25)}。また、さらに高周波 γ 帯域についても 80Hz-ASSR で統合失調症での同期性の低下が報告されており、さらに幻聴スコアとの相関が示されている²⁸⁾。さらに近年の報告では、統合失調症では ASSR パワー値の低下のみならず、クリック音刺激中の背景活動としての自発 γ 活動は、むしろ統合失調症では増加していることが報告されている。いわば、統合失調症では外からの音刺激により、背景活動としての自発ガンマ活動が異常に上昇し、ノイズのように活動することで、結果的に刺激に対する同期性が低下しており、この背景活動の異常なノイズこそが、幻聴の発生や統合失調症の病態そのものにかかわっている可能性が注目されている¹¹⁾。

c. 位相 - 振幅カップリング

(Phase-Amplitude Coupling : PAC)

近年、ガンマ帯域の振幅がシータ帯域やアルファ帯域などの低い周波数の位相によって変調され、その周波数間での調律が情報伝達のネットワークを反映しているということが明らかになっており、なかでもガンマ/シータ間での PAC が、音声認識にかかわっている事が報告されている^{12, 24)}。統合失調症では PAC の異常が示唆されており、ASSR 記録中のシータ波とガンマ波の間での PAC について、健常者での左側優位が統合失調症では損なわれており、左の聴覚皮質異常を反映するとする報告もある⁸⁾。その一方で、ASSR 中にシータ波の上昇と γ 波の振幅低下は認めるものの、PAC は健常者と有意差を認めなかったとする報告もなされており、今後のさらなる研究が期待される¹⁵⁾。

3. ACEP (Asian Consortium on EEG studies in Psychosis) について

本プロジェクトは先行して 2018 年に立ち上げられた、アジア精神病 MRI 研究コンソーシアム (The Asian Consortium on MRI studies in Psychosis, ACMP ; <http://asia-mri-consortium.net/>)¹⁶⁾ の脳波版ともいふべきものである。上記のように統合失調症の神経生理学的研究では種々の異常が報告されており、そのなかでも、特に MMN、自発活動、ガンマ帯域活動は今後のバイオマーカーとしての可能性が期待されている。本プロジェクトでは、通常の臨床脳波から得られる自発脳波、さらには短時間で記録が可能でかつ再現性の高い ASSR について、日本を中心にアジア各国での大規模なデータを集積し、バイオマーカーとしての指標を探索・確立し、その有用性を検証することを目標としている。現時点では、日本で 5 つの大学と 7 つの公的および民間精神科病院の参画が決まっている。

おわりに

統合失調症の感覚処理障害について近年の神経生理学的研究について概説を行い、今後の研究の展望について言及した。ともすれば精神科臨床での使用頻度が減ってきた脳波であるが、刻々と変化する脳機能の評価にはもっとも適しており、デジタル化や革新的解析技術の登場により、再び注目されつつある。我が国では、精神科を標榜する病院や施設の多くに同一規格の日本光電のデジタル脳波計が設置されており、その簡便性やコスト面からもビッグデータ解析に向いており、トランスレーショナルリサーチの観点からも非常に有用である⁹⁾。我が国ではじめての試みである、脳波を用いた多施設共同研究であるこの ACEP が、将来的に発展し、統合失調症の脳機能障害に関連する神経生理学的知見が多く集積されることによって、統合失調症の本質的な病態生理に迫り、根本的な治療に結びつくことを期待したい。開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Adler LE, Pachtman E, Franks RD, et al (1982) Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 17 (6) : 639-654.
- 2) Bartos M, Vida I and Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in

- inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*, 8 (1) : 45-56.
- 3) Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, et al (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70 (2-3) : 315-329.
 - 4) Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, et al (1991) Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 4 (2) : 233-243.
 - 5) Hall MH, Rijdsdijk F, Picchioni M, et al (2007) Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials. *Am J Psychiatry*, 164 (5) : 804-812.
 - 6) Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, et al (2006) Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet*, 36 (6) : 845-857.
 - 7) Hall MH, Taylor G, Salisbury DF, et al (2010) Sensory gating event-related potentials and oscillations in schizophrenia patients and their unaffected relatives. *Schizophr Bull*, 37 (6) : 1187-1199.
 - 8) Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, et al (2018) Phase-amplitude coupling of the electroencephalogram in the auditory cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 3 (1) : 69-76.
 - 9) 平野羊嗣 (2019) 統合失調症の神経生理学的な知見. *医学のあゆみ*, 270 (9) : 776-783.
 - 10) Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, et al (2008) Auditory sensory gating to the human voice : a preliminary MEG study. *Psychiatr Res*, 163 (3) : 260-269.
 - 11) Hirano Y, Oribe N, Kanba, S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 (8) : 813-821.
 - 12) Hyafil A, Giraud AL and Fontolan GB (2015) Neural cross-frequency coupling : connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends Neurosci*, 38 (11) : 725-740.
 - 13) Javitt DC, Shelley A and Ritter W (2000) Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clin Neurophysi*, 111 (10) : 1733-1737.
 - 14) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al (2002) Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysi*, 113 (1) : 141-150.
 - 15) Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow N, et al (2012) Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 71 (10) : 873-880.
 - 16) 小池進介, 森田健太郎, 植松明子, 他 (2020) Why are collaborative studies in Asian countries needed? the concept and framework of the Asian Consortium on MRI studies in Psychosis (ACMP). *日本生物学的精神医学会誌*, 31 (1) : 12-19.
 - 17) Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (11) : 1001-1005.
 - 18) Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, et al (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, 6 (6) : 869-872.
 - 19) Light GA, Hsu JL, Hsieh MH, et al (2006) . Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 60 (11) : 1231-1240.
 - 20) Muir WJ, St Clair DM and Blackwood DH (1991) Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med*, 21 (4) : 867-879.
 - 21) Patterson JV, Hetrick WP, Boutros N, et al (2008) P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls : a review and data analysis. *Psychiatr Res*, 158 (2) : 226-247.
 - 22) Pekkone E, Hirvonen J, Ahveninen J, et al (2002) Memory-based comparison process not attenuated by haloperidol : a combined MEG and EEG study. *Neuroreport*, 13 (1) : 177-181.
 - 23) 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 (5) : 521-529.
 - 24) Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, et al (2008) Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron*, 60 (4) : 683-697.
 - 25) Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, et al (2008) Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64 (5) : 369-375.
 - 26) Squires NK, Squires KC and Hillyard SA (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38 : 387-401.
 - 27) Strelnikov K (2007) Can mismatch negativity be

- linked to synaptic processes? a glutamatergic approach to deviance detection. *Brain Cogn*, 65 (3) : 244-251.
- 28) Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, et al (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 133 (1-3) : 99-105.
- 29) Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D, et al (2008) The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34 (5) : 927-943.
- 30) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 (2) : 100-113.
- 31) Umbricht D, Javitt D, Novak G, et al (1998) Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44 (8) : 716-725.
- 32) Umbricht D, Bates JA, Lieberman JA, et al (2006) Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59 (8) : 762-772.
- 33) Umbricht D and Krljes S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 (1) : 1-23.

■ ABSTRACT

Sensory Processing and Neural Oscillation Deficits in Schizophrenia : Towards Asian Consortium on EEG studies in Psychosis

Itta Nakamura¹⁾, Toshiaki Onitsuka¹⁾, Shinsuke Koike²⁾, Shinichiro Nakajima³⁾, Ming H Hsieh⁴⁾,
Jun Soo Kwon⁵⁾, Norio Ozaki⁶⁾, Kiyoto Kasai²⁾, Yoji Hirano¹⁾

- 1) *Department of Neuropsychiatry Graduate School of Medical Sciences Kyushu University*
 2) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*
 3) *Keio University School of Medicine, Integrated Innovation Lab for Psychiatry*
 4) *Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine*
 5) *Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine*
 6) *Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine*

Many findings of EEG event-related potential that can reflect sensory processing disorder in patients with schizophrenia has been accumulated. In recent years, abnormalities of neural oscillation have attracted considerable attention due to its translational potential. In this paper, we will review the neurophysiological findings of schizophrenia, mainly focusing on auditory processing disorders and neural oscillation abnormalities in the gamma band. Furthermore, we will introduce the ongoing international joint EEG research in Asia, and look toward the future of research on schizophrenia.

No potential COI were disclosed.