

## 特集 1 精神科における脳回路研究の最前線

3. 統合失調症患者の聴覚皮質における位相振幅カップリング  
—脳波研究—

平野 昭吾<sup>1, 2)</sup>, Alexander Nakhnikian<sup>2)</sup>, 平野 羊嗣<sup>1, 2)</sup>,  
織部 直弥<sup>1, 2, 3)</sup>, 神庭 重信<sup>1)</sup>, 鬼塚 俊明<sup>1)</sup>, Margaret Levin<sup>4)</sup>, Kevin M Spencer<sup>2)</sup>

**抄録**：脳波の周波数は種々の脳機能を表現しており、脳波の異なる周波数間の相互作用は異なる脳機能の相互作用を表現していると考えられている。筆者らは 18 名の統合失調症患者 (SZ) と 18 名の健常者群 (HC) の脳波データの再解析を行い、聴覚野における位相振幅カップリング (PAC: Phase-amplitude coupling) を検討した。PAC は 40 Hz 聴覚性定常反応 (ASSR) のベースライン時 (ASSR ベースライン時) と安静時において算出された。結果として、安静時よりも ASSR ベースライン時により強い  $\beta/\gamma$  PAC を認め、ASSR ベースライン時よりも安静時により強い  $\alpha/\beta$  PAC を認めたが、有意な群間差は認めなかった。また、SZ においては HC より強い  $\theta/\alpha$  PAC を認めた。HC においては右半球よりも左半球にてより強い  $\theta/\gamma$  PAC が認められたが、SZ においては同様な半球間差を認めなかった。

日本生物学的精神医学会誌 31 (3) : 123-126, 2020

**Key words** : auditory steady-state response, electroencephalography, phase-amplitude coupling, resting state, schizophrenia

## はじめに

本稿は筆者らが Phase-amplitude coupling of the electroencephalogram in the auditory cortex in schizophrenia<sup>4)</sup> と題し、2018 年 1 月に Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging 誌第 3 巻 69-76 ページにおいて発表した原著論文から許可を得て一部抜粋、翻訳および加筆修正したものである。

ニューラルオシレーションは平たく言えば神経活動由来の振動的な電気活動であり、細胞レベル (例えば局所フィールド電位) から全脳レベル (例えば脳波や脳磁図) まで計測されている。ニューラルオシレーションは脳内の神経細胞群の空間的かつ時間的な活動の調整役を担っていると考えられている<sup>2)</sup>。

多くのニューラルオシレーションの機能は動物の種を超えて保たれていると考えられており<sup>3)</sup>、ニューラルオシレーション研究は特定の神経回路のバイオマーカーをもたらすと期待されている。ニューラルオシレーションを指標とすることにより、統合失調症等の精神疾患の神経回路異常を評価することが可能になると考えられている<sup>4)</sup>。ところで近年、異なる周波数のニューラルオシレーション間での周波数間カップリングが実験動物やヒトを対象とした研究において報告されている。周波数間カップリングとは、「ある周波数を有する振動の振幅や位相、またはその周波数自体が、他の異なった周波数を有する振動の振幅や位相によって修飾をうける」という現象である<sup>7)</sup>。ある脳部位内で異なった周波数で活動する神経回路同士の相互作用や、さらには違う脳

Phase-amplitude coupling in the auditory cortex in schizophrenia : an EEG study

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

2) Research Service, Veterans Affairs Boston Healthcare System and Department of Psychiatry, Harvard Medical School. (150 South Huntington Avenue, Boston, MA02130, USA) Shogo Hirano, Alexander Nakhnikian, Yoji Hirano, Naoya Oribe, Kevin M. Spencer

3) 国立病院機構 肥前精神医療センター 臨床研究部 (〒 842-0192 佐賀県神埼郡吉野ヶ里町三津 160) Naoya Oribe : Division of Clinical Research, National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center. 160, Mitsu, Yoshinogaricho, Kanzakigun, Saga 842-0192, Japan

4) Galenea Inc (50c Audubon Road, Wakefield, MA 01880, USA) Margaret Levin

【平野 昭吾 E-mail : shhirano@npsych.med.kyushu-u.ac.jp】

部位における神経回路同士の相互作用は、この周波数間カップリングを利用しているのではないかと考えられている<sup>7)</sup>。

統合失調症における周波数間カップリングに関しての報告は数少ない。一例を挙げると、Kiriharaら<sup>10)</sup>は、統合失調症患者において40 Hzの聴性定常反応 (auditory steady state response : ASSR) を誘発した際の位相振幅カップリング (phase-amplitude coupling : PAC) について検討している。PACとは周波数間カップリングの一形式であり、ある周波数を有する振動の振幅が、その周波数よりも低い周波数を持つ振動の位相によって修飾を受ける現象である。Kiriharaら<sup>10)</sup>は、40 Hz ASSR誘発時に4～8 Hz帯域の位相と38～42 Hz帯域の振幅の間でのPACを測定し、統合失調症患者群と健常者群との間に有意差を認めなかったことを報告している。

今回筆者らは、Hiranoら<sup>5)</sup>の研究において測定された脳波を再解析し、PACを検討した。同研究において、Hiranoら<sup>5)</sup>は統合失調症患者群の聴覚野で測定された30～100 Hzの自発 $\gamma$ 帯域活動のパワーが健常者群と比較して有意に増大していることがASSR誘発時に観察されるが、安静時には観察されないこと、さらに、統合失調症患者群の左聴覚野で測定される40 Hz ASSR誘発時の30～100 Hz自発 $\gamma$ 帯域活動のパワーが幻聴の重症度と有意な正の相関を有していることを報告している。統合失調症患者における自発 $\gamma$ 帯域活動の増大が、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate : NMDA) 受容体拮抗薬が精神病の動物モデルの自発脳波にもたらす変化に類似していると考えられている<sup>6)</sup>ことは大変興味深い。なぜなら、NMDA受容体拮抗薬が統合失調症患者において観察される精神病症状や認知機能異常と類似した一連の現象を、実験動物やヒトにおいて引き起こすことが知られているからである<sup>8)</sup>。また、Neymotinら<sup>13)</sup>はNMDA受容体拮抗薬投与によって $\theta$ 帯域パワーの減少と $\gamma$ 帯域パワーの増大に伴って $\theta$ 帯域活動と $\gamma$ 帯域活動のカップリングが減少することをコンピュータシミュレーションを用いて予測している。

筆者らはこれらの知見に基づいて、①統合失調症患者は健常者と比較して、 $\theta$ 帯域位相と $\gamma$ 帯域振幅のPAC (以下 $\theta/\gamma$  PACと略) がASSR誘発時において減弱しているが、安静時には変化を認めない、②①における統合失調症患者における $\theta/\gamma$  PACの減弱が右半球よりも左半球でより強く生じている、③統合失調症患者における $\theta/\gamma$  PACは幻聴の重症

度と相関を有する、と仮説を立てた。

また、よく知られているように脳波において $\beta$ や $\gamma$ 帯域活動は安静時よりもより覚醒度が高い状態において増大することから、筆者らは④統合失調症患者群と健常者群の両群において低周波数活動の位相と $\beta$ および $\gamma$ 帯域活動の振幅間でのPACが安静時よりも40 Hz ASSR誘発時において増大していると仮説を立てた。さらに、統合失調症患者においては安静時の $\theta$ および $\alpha$ 帯域活動のパワーが増大していることが知られている<sup>12)</sup>ことから、⑤統合失調症患者群において、安静時に $\theta$ および $\alpha$ 帯域活動が関与した異常なPACが観察される、と仮説を立てた。本研究はVA Boston Health care SystemおよびHarvard Medical SchoolのInstitutional Review Boardsにて承認を受けている。研究内容について詳細な説明がなされたあとインフォームドコンセントが得られた被害者のみが、本研究に参加している。

## 1. 方法

方法の詳細については文献4を参照されたい。慢性期の統合失調症患者 (SZ) 18名と健常者 (HC) 18名が本研究に参加した。各被験者においてASSRおよび安静時脳波を測定した。次に電流源推定を行い左右半球それぞれの聴覚野における電気活動を抽出した。抽出された波形を対象にPACを評価したが、その評価尺度としてdebiased PAC (dPAC) の値を算出した。ASSR波形ではASSR誘発刺激開始前500ミリ秒から刺激開始直前までの500ミリ秒間の記録、すなわちASSRベースライン時を1試行とし、安静時脳波波形においても500ミリ秒間の記録を1試行とした。ASSR誘発刺激最中の波形を解析対象としないことにより、外部からの刺激によって見かけ上dPACが上昇しうることを防いでいる (文献1を参照のこと)。

## 2. 結果

結果の詳細についても文献4を参照されたい。要約すると、① $\delta$ - $\theta$ 帯域の位相と $\alpha$ から $\gamma$ の比較的 low 周波帯域の振幅間のPAC、および② $\beta/\gamma$  PACは両被験者群において安静時よりASSRベースライン時に有意に強まる。一方、③ $\alpha/\beta$  PACは両被験者群においてASSRベースライン時より安静時に有意に強まることが認められた。次に、④ $\theta/\alpha$  PACは統合失調症患者群において健常者群より有意に強く観察された。⑤ $\theta/\gamma$  PACは健常者群において左右の

有意な半球間差を認めたが、統合失調症患者群においてはこのような半球間差を認めなかった。さらに仮説に基づき、左半球の  $\theta/\gamma$  PAC クラスタにおける各患者の平均 dPACz と幻聴の重症度の相関を検討したが、有意な相関を認めなかった。

### 3. 考察

統合失調症患者の増大した安静時の  $\delta$  や  $\theta$  帯域活動<sup>12)</sup> は、本研究において統合失調症患者群において  $\theta/\alpha$  PAC が増強していることと何らかの関与があるかもしれない。また、本研究においては、統合失調症患者群において  $\theta/\gamma$  PAC の減弱を認めなかったことは驚くべきことである。なぜなら、統合失調症患者群においては、聴覚刺激によって誘発される  $\gamma$  帯域活動の減弱が繰り返し報告される<sup>15)</sup> など、聴覚野の構造的および機能的異常の存在を示唆する知見が数多く得られているからである<sup>9)</sup>。しかしながら、本研究では統合失調症患者群において  $\theta/\gamma$  PAC の有意な半球間差が見られなかったことは、統合失調症において、言語機能などの脳機能の半球間差が減弱しているという知見<sup>10)</sup> と矛盾していないと思われる。

### まとめ

今後、統合失調症を対象とした周波数間カップリングの研究が盛んに行われることで、本研究の結果が意味するところはよりはっきりしていくものと考えられる。周波数間カップリングはニューラルオシレーション研究に新たな指標をもたらし、統合失調症や他の精神疾患の病態解明に貢献することが期待される。

開示すべき利益相反は存在しない。

### 文 献

- 1) Aru J, Aru J, Priesemann V, et al (2015) Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Curr Opin Neurobiol*, 31 : 51-61.
- 2) Buzsáki G (2006) *Rhythm of the Brain*. Oxford University Press.
- 3) Buzsáki G, Logothetis N and Singer W (2013) Scaling brain size, keeping timing : Evolutionary preservation of brain rhythm. *Neuron*, 80 : 751-764.
- 4) 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 : 69-76.
- 5) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 : 813-821.
- 6) Hunt MJ and Kasicki S (2013) A systematic review of the effects of NMDA receptor antagonists on oscillatory activity recorded in vivo. *J Psychopharmacol*, 27 : 972-986.
- 7) Hyafil A, Giraud AL, Fontolan L, et al (2015) Neural cross-frequency coupling : Connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends Neurosci*, 38 : 725-740.
- 8) Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, et al (2012) Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38 : 958-966.
- 9) Javitt DC and Sweet RA (2015) Auditory dysfunction in schizophrenia : Integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*, 16 : 535-550.
- 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) Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow NR, et al (2012) Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 71 : 873-880.
- 12) Narayanan B, O'Neil K, Berwise C, et al (2014) Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. *Biol Psychiatry*, 76 : 456-465.
- 13) Neymotin SA, Lazarewicz MT, Sherif M, et al (2011) Ketamine disrupts  $\theta$  modulations of  $\gamma$  in a computer model of hippocampus. *J Neurosci*, 31 : 11733-11743.
- 14) Spellman TJ and Gordon JA (2015) Synchrony in schizophrenia : A window into circuit-level pathophysiology. *Curr Opin Neurobiol*, 30 : 17-23.
- 15) Thuné H, Recasens M and Uhlhaas PJ (2016) The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia : A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73 : 1145-1153.

**■ ABSTRACT**

---

**Phase-amplitude coupling in the auditory cortex in schizophrenia : an EEG study**

Shogo Hirano<sup>1,2)</sup>, Alexander Nakhnikian<sup>2)</sup>, Yoji Hirano<sup>1,2)</sup>, Naoya Oribe<sup>1,2,3)</sup>,  
Shigenobu Kanba<sup>1)</sup>, Toshiaki Onitsuka<sup>1)</sup>, Margaret Levin<sup>4)</sup>, Kevin M Spencer<sup>2)</sup>

- 1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*
- 2) *Research Service, Veterans Affairs Boston Healthcare System and Department of Psychiatry, Harvard Medical School*
- 3) *Division of Clinical Research, National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center*
- 4) *Galenea, Inc*

Cross-frequency interactions may coordinate neural circuits operating at different frequencies. Here we examined phase-amplitude coupling (PAC) in the electroencephalograms of individuals with schizophrenia (SZ) and healthy control subjects (HCs). We computed PAC during the baseline period of 40-Hz auditory steady-state stimulation and rest. We reanalyzed data from 18 subjects with SZ and 18 HCs. Overall, coupling of  $\beta$  and  $\gamma$  amplitude was higher during the auditory steady-state response, while  $\alpha/\beta$  PAC was higher during rest.  $\theta/\alpha$  PAC was higher in subjects with SZ than in HCs.  $\theta/\gamma$  PAC was lateralized to the left hemisphere in HCs but was not lateralized in subjects with SZ. There are no potential conflicts of interest to disclose.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (3) : 123-126, 2020)

---