

## ■ 総説

統合失調症におけるトランスレータブル脳指標としての  
ガンマ帯域オシレーションとノンレム睡眠スピンドル波三輪 秀樹<sup>1)</sup>, 平野 羊嗣<sup>2)</sup>

**抄録**：統合失調症を含む精神疾患の病態生理学的解析および創薬は未だ発展途上である。「精神」を研究対象とする精神疾患研究において、実験動物とヒトとは多くの差異があることを改めて認識し、研究の方向性を検討し直さなければいけない時期なのかもしれない。米国・国立精神保健研究所は、精神疾患を理解し治療するために、Research Domain Criteria (RDoC) という新たな研究の枠組みを提案している。この RDoC は、カテゴリー別の診断体系というより、遺伝子、分子、細胞、神経回路、行動、生理、自己報告などのさまざまな階層の情報を統合し、それらとヒトの行動および精神障害による異常行動とを照合する試みである。本稿では、統合失調症を「神経回路疾患」という視点で捉え直し、機能障害が想定される神経回路を評価する神経生理学的指標として、近年着目されている聴性定常反応時のガンマ帯域オシレーションとノンレム睡眠スピンドル波を紹介する。これらの指標は、マウスなどの実験動物と臨床研究との橋渡しをするトランスレータブル指標の共通の言語の1つとして、精神疾患の病態生理学的解析および創薬開発に活用されることが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 31 (4) : 190-200, 2020

**Key words** : schizophrenia,  $\gamma$ band oscillation, ASSR, NREM sleep spindle, GABAergic interneuron, endophenotype

## はじめに

今日、さまざまな治療薬・治療法を併用し、精神疾患の治療は行われている。近年の目覚ましい神経科学の発展に伴い、精神疾患のリスクファクターとして、さまざまな遺伝要因や環境要因が報告されている<sup>5)</sup>。しかしながら、それらを元にした治療薬の臨床開発パイプラインは未だ発展途上である。事実、中枢神経系を標的とする治療薬の開発は第Ⅲ相臨床試験でほとんどが失敗となっている<sup>34)</sup>。原因の一つに、他の医学領域である身体医学と比較して、精神医学は「精神」を扱うため、想定する精神疾患の病態を「模倣」したとする動物モデルを単純に外挿し、「疾患モデル」として取り扱うこと自体に問題があ

るのかもしれない。例えば、筆者は GABA 仮説<sup>38)</sup>をもとにした統合失調症モデルマウスを作製し、その評価方法として、表面妥当性 (face validity)<sup>44)</sup>に着目し、「精神疾患患者と類似の行動を示す」とされるマウス行動実験を行ったが<sup>18)</sup>、現時点においても個人的に十分納得できるものではない。つまり、統合失調症が遺伝学的にも症候学的にヘテロな疾患であるという現実を反映できておらず、一見ヒトと似たように見えるマウスの行動が、実際にヒトの行動とどれだけ対応するのかは不明であり、その検証も困難である。また、同定された精神疾患関連遺伝子をもとに、モデル動物を作出する際にも、個々の遺伝子とその精神疾患の発症に及ぼす効果の大きさは極めて小さいものであることが大半であり<sup>57)</sup>、そ

受理日：2020年1月29日

Translatable neurophysiological indices for schizophrenia : gamma band oscillation and NREM sleep spindle

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神薬理研究部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1) Hideki Miwa : Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health : National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

2) 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) Yoji Hirano : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan

【三輪 秀樹 E-mail : hideki\_miwa@ncnp.go.jp】

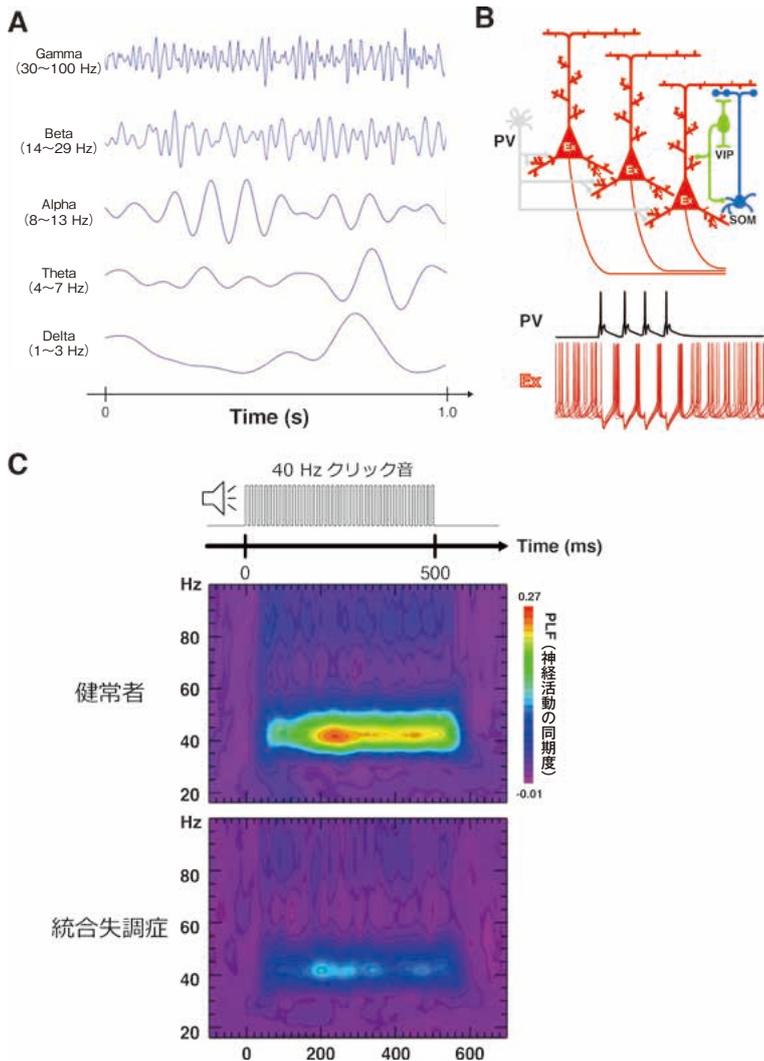


図1 ガンマ帯域オシレーションの発生に関わる大脳皮質神経回路と聴性定常反応

A: 脳波や脳磁図で観察できる各周波数の神経活動。

B: ガンマ帯域オシレーションの発生に関わる大脳皮質神経回路モデル (E-Iモデル)。上: 複数の興奮性ニューロン群が、1つのPV陽性GABA作動性ニューロン (PV+ニューロン) から抑制性シナプス入力を受けている。下: 上記の神経回路モデルにおけるPV+ニューロン (黒色トレース) と興奮性ニューロン群 (赤色トレース) の膜電位変化。興奮性ニューロン群が持続的に興奮性入力を受けて発火している状況下において、PV+ニューロンの発火直後に、すべての興奮性ニューロン群は抑制性シナプス入力による発火抑制を生じ、その後、興奮性ニューロン群は同期発火をしている。PV: パルプアルブミン陽性GABA作動性ニューロン, SOM: ソマトスタチン陽性GABA作動性ニューロン, VIP: 血管作動性腸管ペプチド陽性GABA作動性ニューロン, Ex: 興奮性グルタミン酸作動性ニューロン。(文献21を一部改変)。

C: 聴性定常反応。40Hzクリック音を提示した時のPLF。

の遺伝子発現あるいはコードするたんぱく質の発現変化が原因なのか、発症に伴う機能障害の結果なのか、遺伝子発現変化はどの程度なのか (病態を反映するためには、ホモマウスとヘテロマウスのどちらを用いて実験すべきか?), などを慎重に検討する必要がある。

米国・国立精神保健研究所 (National Institute of Mental Health: NIMH) は、新たな診断体系を作るため、Research Domain Criteria (RDoC) を提唱している<sup>27)</sup>。このRDoCでは、さまざまな症状を複数の次元に落とし込んで詳細に評価し、それらを遺伝子、分子、細胞、神経回路などの各階層と照合し、症状や機能障害を多次的に評価することで、検査に活用できるバイオマーカー開発、精神疾患の病因・病態解明などにつながることを期待されている。上記の背景をもとに、本稿では、精神疾患研究における、マウスなどの実験動物と臨床研究との橋渡しをするトランスレーショナルリサーチの一助となる神経生理学的指標として、ガンマ( $\gamma$ )帯域オシレーシ

ョンおよびノンレム睡眠スピンドル波について、特に統合失調症との関連性に焦点をあてて解説する。

## 1. $\gamma$ 帯域オシレーションと統合失調症

脳内で情報をコードするためには、神経スパイク活動のミリ秒単位の正確なタイミング制御が重要であると考えられている。神経活動は、脳波を用いた測定法では、1~3 Hzの $\delta$ 帯域、4~7 Hzの $\theta$ 帯域、8~13 Hzの $\alpha$ 帯域、14~29 Hzの $\beta$ 帯域、30 Hz以上の $\gamma$ 帯域に分類される (図1A)。特に、 $\gamma$ 帯域の高周波数の律動的な神経活動 (オシレーション) は、注意、知覚認知、記憶など高次脳機能に対して重要だと考えられている。この $\gamma$ 帯域オシレーションは統合失調症患者での異常が繰り返し報告されており、中間表現型として注目されている<sup>62)</sup>。

### a. $\gamma$ 帯域オシレーションとパルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロン

$\gamma$  帯域オシレーション発生には、GABA<sub>A</sub> 受容体を介する抑制性シナプス伝達が重要であると考えられている<sup>3, 21)</sup>。GABA を抑制性神経伝達物質として放出するニューロン (GABA 作動性ニューロン) は、電気生理学的発火特性、形態学的特性、解剖組織学的特性、化学的特性などによりさまざまに分類されている<sup>1, 31)</sup>。シングルセル RNAseq などの分子生物学的ツールの発展<sup>47)</sup> により、今後さらなる詳細な特性による分類が進むと考えられる。また、ヒト特有の GABA 作動性ニューロンの同定も行われており<sup>2)</sup>、この細胞種がヒト固有の情報処理を担っているのか、今後の研究の進展に興味を持たれる。現在、簡便に用いられている分類として各 GABA 作動性ニューロンに発現している化学的マーカーに着目した方法がある<sup>60)</sup>。例えば、大脳皮質の GABA 作動性ニューロンはカルシウム結合タンパク質や神経ペプチドを発現している。カルシウム結合タンパク質としては、パルブアルブミン (parvalbumin : PV)、カルビンジン (calbindin : CB)、カルレチニン (calretinin : CR)、神経ペプチドとしては、ソマトスタチン (somatostatin : SOM)、コレシストキニン (cholecystokinin : CCK)、血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal polypeptide : VIP) などがあり、1つの GABA 作動性ニューロンで複数の化学的マーカーを発現する場合が一部あるものの、これらの化学的マーカーをもとに、大脳皮質層構造内でのそれぞれの分布やシナプス結合様式を理解することが進められている。これらの中でも、特に PV 陽性 GABA 作動性ニューロン (電気生理学的分類では fast-spiking neuron、解剖組織学的分類ではバスケット細胞とも呼ばれる) は、興奮性ニューロン (錐体細胞) の細胞体周囲 (perisomatic) にシナプス結合をしており、 $\gamma$  帯域オシレーションの発生に重要だと考えられている。 $\gamma$  帯域オシレーションの発生のモデルとして、I-I モデル (inhibitory-inhibitory ニューロンモデル) と E-I モデル (excitatory-inhibitory ニューロンモデル) が提唱されている<sup>3)</sup> (図 1B)。また、PV 陽性 GABA ニューロン同士はギャップ結合を有し、高い時間的精度でスパイク活動を同期させるのに適していることから<sup>20, 52)</sup>、 $\gamma$  帯域オシレーションの発生の一助となっている。さらに、大脳皮質内の PV 陽性 GABA 作動性ニューロン同士でなく、前脳基底部に局在する PV 陽性 GABA 作動性ニューロンが大脳皮質に局在する PV 陽性 GABA 作動性ニューロンへ長距離の軸

索投射によってシナプス結合し、 $\gamma$  帯域オシレーションの発生に関与することも報告されている<sup>33)</sup>。

### b. トランスレータブル脳指標としての聴性定常反応

マウスなどの実験動物を用いて  $\gamma$  帯域オシレーションを計測・評価する研究は行われているが、自発的な  $\gamma$  帯域脳波を解析したり<sup>4)</sup>、自由行動下で新規物体を探索させる手法を用いたりしているため動画解析を必要とするなど<sup>41)</sup>、いささか解析に手間がかかる。一方、本稿で提案するトランスレータブル脳指標として、臨床研究を含めたヒトでの評価系との対応を鑑みて、刺激に同期した  $\gamma$  帯域オシレーションを計測・評価する手法として聴性定常反応 (auditory steady-state responses : ASSR) を用いた解析方法が注目され始めている<sup>33, 35, 43, 53, 54)</sup> (図 1C)。ASSR は 20, 30, 40Hz などの高頻度のクリック音を繰り返し提示した際の刺激に対する誘発反応である。この反応を時間周波数解析技術を用いて、誘発パワー値 (evoked power)、自発パワー値 (induced power) や各試行間の位相同期性 (phase-locking factor : PLF) を評価する。特に、40Hz の頻度でクリック音が呈示されると、40Hz 前後の神経活動の同期性が最も高まることから、 $\gamma$  帯域オシレーションの発生能力を評価するためには簡便な方法である。統合失調症患者では、健常者と比較して  $\gamma$  帯域オシレーションの誘発パワー値および PLF のいずれの指標も低下していることが報告され<sup>36, 59)</sup>、統合失調症の病態の背景に、情報処理時の「同期性」に関する機能障害が存在することが示唆されている。さらに、統合失調症患者では、健常者と比べて、高  $\gamma$  帯域に相当する 80Hz における ASSR も低下し、80Hz のクリック音に対する左半球の ASSR パワー値と幻聴の重症度に有意な負の相関があるという報告もあり<sup>61)</sup>、80Hz-ASSR の障害が強い統合失調症患者ほど幻聴の程度が重度であることを示唆している。また、Hirano らは、同様に ASSR を用い、統合失調症の聴覚野では、外からの 40Hz 頻度の音刺激により、背景活動としての自発ガンマ活動が異常に上昇し、「騒々しく」活動することで、結果的に刺激に対する同期性が低下することも見いだした。さらに、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関わっている可能性が示された<sup>26)</sup>。このように、ASSR は統合失調症のトランスレータブル指標として有用であり、「幻聴」という、ヒト特有の症状をマウスなどの実験動物で取り組んでいくための手がかりとなるかも

しれない。

## 2. ノンレム睡眠スピンドル波と統合失調症

精神疾患の症状は主に覚醒時の状態から規定されるものであるが、睡眠障害も特徴的な症状の1つである。睡眠障害は2次的なものと考えがちであるが、睡眠不足は精神病を発症させ、さまざまな疾患を悪化させるのに対し、睡眠の改善によって精神症状や認知機能が改善させることもわかってきた。このことから、睡眠障害は単に精神疾患の発症に伴った症状ではなく、発症に直接的に寄与し得る可能性が示唆されている<sup>40)</sup>。統合失調症患者における報告も多く<sup>8)</sup>、睡眠ステージ構成の変化やノンレム睡眠(non-rapid eye movement (NREM) sleep; 徐波睡眠 slow wave sleep と呼ぶ)中に観察されるスピンドル波発生に関する著しい異常が観察されている<sup>39)</sup>。スピンドル波は、漸増漸減(waxing & waning)する、「11-16Hz帯域の周波数で0.5秒以上持続する脳波(アメリカ睡眠学会(American Academy of Sleep Medicine)のスコアリングマニュアル)」であり、統合失調症患者において、スピンドル波密度(スピンドル波数/分)の減少と睡眠依存性記憶固定障害とが相関すること<sup>39, 65)</sup>や、学習課題実行後のノンレム睡眠中のスピンドル波密度および活動が上昇する<sup>19)</sup>ことから、スピンドル波の生理学的意義とし、睡眠依存性記憶固定化および認知機能との関連性<sup>45, 64)</sup>が提唱されている。また、学習潜在能力や一般的な認知能力(例えばIQ)との関連性も報告されている<sup>16)</sup>。統合失調症患者におけるスピンドル波異常は睡眠の質や構造の異常が認められない状況でも観察されることから、睡眠異常から生じる2次的なものではないことを示唆している。さらに、スピンドル波を2つに分類し、速い成分(Fast spindle; 12-13.5Hz)と遅い成分(slow spindle; 9-12Hz)とし、それぞれ観察される脳部位として、前者は主に中心頭頂部で、後者は主に前頭部で観察されることが報告されている。これらのスピンドル波の差異に対して、視床皮質経路の解剖学的構造(コア経路/マトリックス経路)との機能連関性が示されており<sup>29, 48)</sup>、中心頭頂部で観察される速い成分(12Hz以上)は睡眠依存性記憶固定に関連し<sup>42)</sup>、統合失調症での異常が観察されている<sup>15, 65)</sup>。一方、Resting fMRI研究により、統合失調症では運動および体性感覚の視床皮質結合が増加しているという結果が報告されており、近年、統合失調症における同部位の過剰結合がスピンドル波密度の減少と

相関しているという報告も出ている<sup>67)</sup>。このことは、例えば、体感幻覚や運動主体感(sense of agency)の異常のように、外的に生成される感覚刺激と内的に生成される感覚刺激とを区別することが困難になることを反映していることが推定されている。

### a. ノンレム睡眠スピンドル波の発生機序とその生理的意義

視床は嗅覚以外の感覚情報を大脳皮質に伝達する「ゲートウェイ」であり、視床網様核(TRN; thalamic reticular nucleus)はそのゲートウェイの門番のような役割を担っていると考えられている<sup>12)</sup>。TRNは背側視床の外側をシート状に囲み、GABA作動性ニューロンから構成され、他の視床核へ抑制性投射を送る<sup>49)</sup>(図2A)。TRNニューロンおよび視床中継ニューロン(視床皮質投射ニューロン)は電気生理学的に覚醒時と睡眠時では発火のモードが異なるという大変興味深い発火特性を持つ。すなわち、覚醒時には感覚入力および脳幹からの網様体賦活系入力があるため、これらのニューロンは脱分極状態にあるため、“トニック”モードで発火し、睡眠時にはそのような入力が少ないため、“バースト”モードで発火する<sup>13)</sup>(図2B)。これらの発火特性は低閾値型Ca<sup>2+</sup>チャネル(T型Ca<sup>2+</sup>チャネル)が重要な役割を担っていると考えられている<sup>6, 7, 46)</sup>。さらに、大脳皮質に投射する視床中継ニューロンにはTRNニューロンからの抑制性入力があるため、TRNニューロンの活動が高い状況では視床中継ニューロンに過分極状態を誘導することで“バースト”モードとなり、大脳皮質でのスピンドル波発生のリズムジェネレータとなる<sup>17)</sup>。したがって、TRNは覚醒時には視床の興奮性グルタミン酸作動性ニューロンを抑制することで大脳皮質への情報伝達をゲートし、睡眠時にはスピンドル波発生の役割を担っている。スピンドル波発生自体は視床単独で生じさせることができるが、その伝播と皮質間の同期には視床皮質フィードバックループ内の相互作用が必要とされている<sup>10)</sup>。また、スピンドル波発生に関してTRN自体の領域差も報告されている<sup>22)</sup>。統合失調症の死後脳解析により、TRNにおいてニコチン性アセチルコリン受容体結合能力の減弱<sup>11)</sup>、興奮性アミノ酸トランスポーターの発現増加<sup>55)</sup>やPV陽性GABA作動性ニューロンの減少およびその細胞外マトリックスであるペリニューラルネットの減弱<sup>56)</sup>も報告されている。実験モデルでは、スピンドル波様活動により大脳皮質錐体細胞へ大量のカルシウムイオンが流入し、さまざまな生化学反応によるリン

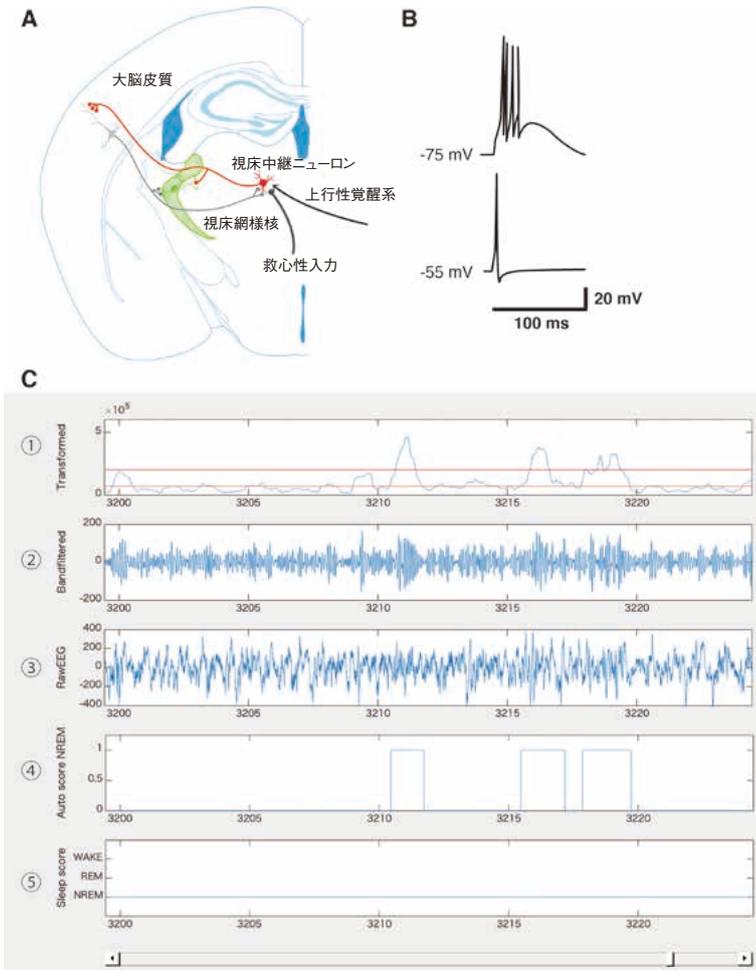


図2 スピンドル波の発生に関わる神経回路と解析プログラム

A: スピンドル波の発生に関与する神経回路の模式図。

B: 視床網様核ニューロンの発火モード。上: バースト発火, 下: トニック発火。(文献13を一部改変)。

C: 筆者が用いているMatlabによるスピンドル波解析スクリプトの概要。①バンドパスフィルターをかけた後のシグナルの包絡線2つの閾値を設定②バンドパスフィルターをかけたシグナル③脳波データ④スピンドル波検出結果⑤ステージ判定データ

酸化や受容体のトラフィックを生じ、細胞レベルの記憶メカニズムの基盤と考えられている神経可塑性の長期増強に関わる細胞内メカニズムを誘導させる<sup>50, 51)</sup>。

また、ノンレム睡眠スピンドル波はそれ自体単独では機能しないと考えられている。実験動物を用いた研究から、睡眠依存性記憶固定という生理機能に関して、通常のスピンドル波はスローオシレーションのトラフ(アップ状態に対応)に生じ、さらにそのスピンドル波のトラフに海馬のリップル波が入り子状態に生じることが重要であり、これらの時間関係性が記憶固定に重要であることが示されている<sup>37)</sup>。さらに、ヒトにおいて加齢に伴いカップリングの変化と忘却との関連性が報告されている<sup>25)</sup>。スピンドル波を人工的に生じさせる方法として、オプトジェネティクスによる方法などが用いられ、一定の成果が報告されている<sup>23, 32, 58)</sup>。しかしながら、スピンドル波は決してランダムに発生しているものではないと推測されるため、その生理的状況下での「いつ」「どのようなタイミング」で発生するものかを明らかにし、その結果を元にした人工操作を行うこ

とが本来の生理的意義を明らかにするための手がかりとなるであろう。

### b. トランスレータブル脳指標としてのノンレム睡眠スピンドル波

残念ながら、現時点ではスピンドル波の検出に関して万人が合意した方法はない。市販の解析ソフトウェアにもデフォルトで組み込まれていないことが多いのではないと思われる。古典的な手法では、通常の睡眠脳波を取得し、スピンドル波の帯域に該当する周波数帯域(例えば、12~16 Hz)でバンドパスフィルターをかけたのち、マニュアル(目視)でカウントする。近年では、ウェーブレットを用いた時間周波数解析による方法も用いられている。しかし、これらの検出方法では、シグマバンドと同じ帯域でもあり、「スピンドル」波という名前の由来を含む漸増漸減(waxing & waning)する形の脳波を検出できておらず、スピンドル波の検出に関して過大評価している可能性が指摘されている。さらに、数時間にも及ぶ睡眠脳波データから逐一目視で検出することは大変骨が折れる作業であり、人為的ミス

が生じやすく、検出に関しても評価者間の個人差やデータ解析結果の再現性など多くの問題点があることは明らかである。これらの問題を解決するために、近年、Matlab<sup>32, 58, 66)</sup>やPython<sup>9)</sup>などを用いて、さまざまな研究グループが独自にスピンドル波を自動的に検出する解析スクリプトを作成している。筆者が用いている Robert W. McCarley 研究室 (Harvard medical school/VA Boston Healthcare System) で作成されたスピンドル波検出スクリプト<sup>63)</sup>では、①10~15 Hz のバンドパスフィルター (butterworth) をかけ、②処理されたシグナルの包絡線を求めるために2乗平均平方根パワー (root-mean-square power) を計算し、③2つの閾値 (lower threshold と upper threshold) を設定し、upper threshold を超えたものをスピンドル波として検出している (図2C)。

ノンレム睡眠スピンドル波は医学部教育の生理学の教科書にも出てくる内容なのだが、現象論的な記述に留まり、その生理学的意義は記載されていないことが多い。実際、睡眠依存性記憶固定や認知機能との関連性が指摘され始めたのは、ここ最近の話である。これは、コンピューターの性能の向上および解析スクリプトの開発の恩恵によるものと推測される。FieldTrip (Matlab) や VisBrain (Python) のようなオープンソースプログラムにもスピンドル波解析スクリプトが含まれているので、これらを活用することで、統合失調症を含む精神疾患やアルツハイマー病などの神経疾患におけるスピンドル波異常と認知機能との関連性だけでなく、スピンドル波の生理学的意義の解明がさらに発展していくことが期待される。

### 3. 介在ニューロンエネルギー仮説

興味深いことに、上記の $\gamma$ 帯域オシレーションおよびノンレム睡眠スピンドル波の発生機序に関与する細胞群はいずれも同じPV陽性GABA作動性ニューロンである。これらの、大脳皮質に局在する細胞群とTRNに局在する細胞群とでは、電気生理学的特性および形態学的特性はいささか異なるものの、両者は共通して、化学的マーカーであるPVを発現し、GABAを神経伝達物質 (TRNはソマトスタチンなど神経ペプチドも同一細胞に発現している) とする抑制性ニューロンである。統合失調症モデル動物が多数作出され、死後脳解析結果を参考にPV陽性GABA作動性ニューロンの機能異常について、抗PV抗体を用いた免疫組織化学的解析や脳ス

ライス標本を用いた電気生理学的解析が行われている。しかし一方で、「なぜPV陽性GABA作動性ニューロンに機能不全が生じるのか？」ということについてはほとんど着目されていない。大脳皮質のPV陽性GABA作動性ニューロンはfast-spiking neuronとも呼ばれ、100Hz以上の高い発火頻度で長時間ほぼ発火順応 (spike frequency adaptation) せずに維持できる特性を備えている<sup>60)</sup>。しかしながら、このような高頻度の発火活動に伴い、瞬時にNa<sup>+</sup>イオンが細胞内に蓄積することになり、細胞機能を維持するためにはATPase依存性であるNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプでNa<sup>+</sup>イオンを細胞外に排出する必要がある。したがって、PV陽性GABA作動性ニューロンは、他のGABA作動性ニューロンサブクラスや興奮性グルタミン酸作動性ニューロンと比較して、大量のエネルギー分子ATP (アデノシン三リン酸) を必要とする。実際に、PV陽性GABA作動性ニューロンには、ミトコンドリア、シトクロムcオキシダーゼ (複合体IV) やシトクロムcが細胞内に豊富に存在していることが報告されている<sup>14)</sup>。ヒトを含むすべての動物種の身体内で利用されるエネルギー源は、主にATPである。このエネルギー源は、細胞内で解糖系・TCA回路・電子伝達系を經由し、呼吸で得られた酸素を用いて、栄養素を酸化させることで産生している。しかしながら、一部の酸素は不安定で多くの物質と反応しやすい活性酸素種に変化する<sup>24)</sup>。この活性酸素種は、核酸、タンパク質、脂肪、糖質など生体分子を酸化するが、酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れた場合、酸化ストレスによりそれら生体分子機能を奪うことが知られている。したがって、GABA作動性ニューロンにおいて、何らかの機能破綻により酸化ストレスを含む代謝異常が生じた場合は、認知機能低下につながる可能性が推測され、これは「介在ニューロンエネルギー仮説」と呼ばれている<sup>30)</sup>。この仮説を支持する報告として、GABA作動性ニューロンのみでNMDA受容体機能を低下させた統合失調症モデルマウス (Ppp1r2-Cre/fGluN1ノックアウトマウス) を単離飼育による社会的ストレスに曝した研究がある<sup>28)</sup>。このモデルマウスでは、活性酸素種レベルが増加し、統合失調症様行動がさらに悪化するが、活性酸素種スカベンジャーであるアポシニンを投与すると、統合失調症様行動の一部の寛解とPV陽性GABA作動性ニューロンにおける酸化ストレスのマーカー発現の消失が観察される。また、これらのPV陽性GABA作動性ニューロンの酸化ストレス脆弱性は、ミトコンドリアでのエネルギー代謝や抗酸化を制御する

PGC-1 $\alpha$  のダウンレギュレーションの関連性が示唆されている。また、筆者が作出した統合失調症モデルマウス PV-Cre ; GAD67 ヘテロノックアウトマウスの大脳皮質を試料としてメタボローム解析を予備的実験にて行ったところ、ATP, GTP, NAD<sup>+</sup>などのエネルギー物質の減少を観察している。以上より、介在ニューロンエネルギー仮説 (特に PV 陽性 GABA 作動性ニューロンにおいて) を支持し、酸化ストレス脆弱性と精神疾患との関連性が示唆され、代謝機能異常という視点からの病態解析に関して今後のさらなる発展が期待される。

#### 4. 今後の展望

本稿では、聴性定常反応時の  $\gamma$  帯域オシレーションおよびノンレム睡眠スピンドル波を用いたトランスレータブル脳指標の可能性および、その生理学的意義と統合失調症における機能異常との関連性について解説した。 $\gamma$  帯域オシレーションおよびノンレム睡眠スピンドル波は脳波を用いた指標であるが、これらの脳波計測技術は基礎神経科学では一見古めかしく地味な実験技術にも見え、現象的にも解釈が難しい面もあり、敬遠されがちである。しかしながら、現在、コンピューター性能と時系列データ解析法の飛躍的な発展もあり、多くの知見をもたらしてくれる解析方法となっている。さらに、基礎と臨床の橋渡しが可能となる共通の言語の 1 つでもあり、 $\gamma$  帯域オシレーションおよびノンレム睡眠スピンドル波だけでなく、さらに疾患と関連する神経生理学的指標を新たに開発することで、バイオマーカーとしての役割も含め、今後、脳波を用いた解析方法は精神疾患研究において再注目されるであろう。

現在の基礎神経科学、特に病態生理学的観点では、モデル動物から得た標本から、パッチクランプ法を用いた単一細胞レベルでの情報処理や 2 光子励起顕微鏡による単一スパインレベルの形態変化およびそれに伴う電気生理学的応答変化の解析によって、多くの知見が得られている。さらに、これらの技術を用いて、さまざまな精神疾患モデル動物の病態生理学的基盤の解明が行われている。しかしながら、精神疾患の克服という視点においては、ヒトの神経細胞から電気応答を記録したり、*in vivo* でヒトの神経細胞のスパイン動態を解析したりすることは、現時点では倫理的にも多くの障壁があるのは当然であり、ヒトとモデル動物のギャップを埋めることは依然として相当な困難を伴うと考えられる。しかしながら、近年の神経科学の発展により、脳部位特異

的・細胞種特異的 Cre 発現マウス、アデノ随伴ウイルスベクター、チャンネルロドプシンなどの光遺伝学や化学遺伝学を用いることで、局所神経回路の神経活動を人工的に操作し、実験動物の行動との関連性を解析することができるようになった。また、 $\gamma$  帯域オシレーションおよびノンレム睡眠スピンドル波の異常は統合失調症に特有なものではなく、アルツハイマー病やパーキンソン病でも観測されている。したがって、RDoC の考えを参考に、精神疾患を「神経回路疾患」と捉えなおすと、異なる精神疾患間に共通する症状の原因が、共通の神経回路異常である可能性や、統合失調症と診断された患者間でも症状の種類や程度により異常な神経回路が異なる可能性も想定される。今後、本稿で示した脳波などによるヒトとモデル動物で共通するトランスレータブル脳指標は、上記の最先端の基礎神経科学技術を利用した異常神経回路の同定や細胞レベルの詳細な解析方法による細胞基盤異常の解明、精神疾患の病態生理学的解析、創薬開発、および適切な治療薬の選択・治療戦略の開発などに貢献することが期待される。

#### 謝辞：

本稿で紹介した研究の一部は、文部科学省の科学研究費助成事業 (HM : 17K18395 ; YH : 17H02624, 18K07604, 19H03579, 19H00630), 上原記念生命科学財団海外留学助成 (HM), 中山人間科学振興財団・海外渡航助成 (HM), 中山医工計測技術振興財団・技術交流プログラム・海外研修 (HM), 武田科学振興財団 (YH), ブレインサイエンス財団 (YH), 先進医薬研究振興財団 (YH), SIRS Research Fund Award (YH) の助成金によって行われた。本稿の作成にあたり、ご協力いただいた、国立精神・神経医療研究センターの山田光彦先生、ならびにハーバード大学の Dr. Kevin Spencer と Dr. Robert W. McCarley (故人) に深謝致します。

#### 利益相反：

開示すべき利益相反は存在しない。

#### 文 献

- 1) Ascoli GA, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, et al (2008) Petilla terminology : Nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci*, 9 (7) : 557-568.
- 2) Boldog E, Bakken TE, Hodge RD, et al (2018) Transcriptomic and morphophysiological evidence for a specialized human cortical GABAergic cell type. *Nat Neurosci*, 21 (9) : 1185-1195.

- 3) Buzsáki G and Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 35 : 203–225.
- 4) Carlén M, Meletis K, Siegle JH, et al (2012) A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. *Mol Psychiatry*, 17 (5) : 537–548.
- 5) Caspi A and Moffitt TE (2006) Gene–environment interactions in psychiatry : Joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7 (7) : 583–590.
- 6) Chen Y, Parker WD and Wang K (2014) The role of T-type calcium channel genes in absence seizures. *Front Neurol*, 5 : 1–8.
- 7) Cheong E and Shin HS (2014) T-type Ca<sup>2+</sup> channels in absence epilepsy. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 466 (4) : 719–734.
- 8) Chouinard S, Poulin J, Stip E, et al (2004) Sleep in untreated patients with schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophr Bull*, 30 (4) : 957–967.
- 9) Combrisson E, Vallat R, O'Reilly C, et al (2019) Vis-brain : A multi-purpose GPU-accelerated open-source suite for multimodal brain data visualization. *Front Neuroinform*, 213 (March) : 1–14.
- 10) Contreras D, Destexhe A and Sejnowski TJ (1996) Control of Spatiotemporal Coherence of a Thalamic Oscillation by Corticothalamic Feedback . *Science*, 274 (5288) : 771–774.
- 11) Court J, Spurden D, Lloyd S, et al (1999) Neuronal nicotinic receptors in dementia with lewy bodies and schizophrenia :  $\alpha$ -bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*, 73 (4) : 1590–1597.
- 12) Crick F (1984) Function of the thalamic reticular complex : The searchlight hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81 (14 I) : 4586–4590.
- 13) Destexhe A and Sejnowski TJ (2002) The initiation of bursts in thalamic neurons and the cortical control of thalamic sensitivity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 357 (1428) : 1649–1657.
- 14) Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, et al (2009) Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 19 (2) : 220–230.
- 15) Ferrarelli F, Huber R, Peterson MJ, et al (2007) Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 164 (3) : 483–492.
- 16) Fogel SM and Smith CT (2011) The function of the sleep spindle : A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 : 1154–1165.
- 17) Franks NP (2008) General anaesthesia : From molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*, 9 (5) : 370–386.
- 18) Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, et al (2015) Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 40 : 1–12.
- 19) Gais S, Mölle M, Helms K, et al (2002) Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22 (15) : 6830–6834.
- 20) Galarreta M and Hestrin S (2002) Electrical and chemical synapses among parvalbumin fast-spiking GABAergic interneurons in adult mouse neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 (19) : 12438–12443.
- 21) Gonzalez-Burgos G, Fish KN and Lewis DA (2011) GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural Plast*, 2011 : 2011.
- 22) Halassa MM, Chen Z, Wimmer RD, et al (2014) State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell*, 158 (4) : 808–821.
- 23) Halassa MM, Siegle JH, Ritt JT, et al (2011) Moore CI. Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. *Nat Neurosci*, 14 (9) : 1118–1120.
- 24) Halliwell B, Hu ML, Louie S, et al (1992) Interaction of nitrogen dioxide with human plasma Antioxidant depletion and oxidative damage. *FEBS Lett*, 313 (1) : 62–66.
- 25) Helfrich RF, Mander BA, Jagust WJ, et al (2018) Old Brains Come Uncoupled in Sleep : Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, 97 (1) : 221–230. e4.
- 26) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 (8) : 813–821.
- 27) Insel TR (2010) Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468 (7321) : 187–193.
- 28) Jiang Z, Rompala GR, Zhang S, et al (2013) Social isolation exacerbates schizophrenia-like phenotypes via oxidative stress in cortical interneurons. *Biol Psychiatry*, 73 (10) : 1024–1034.
- 29) Jones EG (2001) The thalamic matrix and thalamo-cortical synchrony. *Trends Neurosci*, 24 (10) : 595–601.
- 30) Kann O, Papageorgiou IE and Draguhn A (2014)

- Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34 (8) : 1270–1282.
- 31) Kepecs A and Fishell G (2014) Interneuron cell types are fit to function. *Nature*, 505 (7483) : 318–326.
- 32) Kim A, Latchoumane C, Lee S, et al (2012) Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (50) : 20673–20678.
- 33) Kim T, Thankachan S, McKenna JT, et al (2015) Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (11) : 3535–3540.
- 34) Kola I and Landis J (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*, 3 (8) : 711–715.
- 35) Kozono N, Honda S, Tada M, et al (2019) Auditory Steady State Response : nature and utility as a translational science tool. *Sci Rep*, 9 (1) : 1–10.
- 36) Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein G V, et al (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (11) : 1001–1005.
- 37) Latchoumane CF V, Ngo HV V, Born J, et al (2017) Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, 95 (2) : 424–435. e6.
- 38) Lewis DA and Gonzalez-Burgos G (2006) Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nat Med*, 12 (9) : 1016–1022.
- 39) Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, et al (2016) Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia : A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry*, 80 (8) : 599–608.
- 40) Manoach DS, Stickgold R (2009) Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? *Front Hum Neurosci*, 3 (SEP) : 1–8.
- 41) Martinez-Losa M, Tracy TE, Ma K, et al (2018) Nav1.1-Overexpressing Interneuron Transplants Restore Brain Rhythms and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 98 (1) : 75–89. e5.
- 42) Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, et al (2011) Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation : Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, 34 (10) : 1411–1421.
- 43) Nakao K and Nakazawa K (2014) Brain state-dependent abnormal LFP activity in the auditory cortex of a schizophrenia mouse model. *Front Neurosci*, 8 (8 JUL) : 1–12.
- 44) Nestler EJ and Hyman SE (2010) Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 13 (10) : 1161–1169.
- 45) Nishida M and Walker MP (2007) Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*, 2 (4) .
- 46) Pellegrini C, Lecci S, Lüthi A, et al (2016) Suppression of Sleep Spindle Rhythmogenesis in Mice with Deletion of CaV3.2 and CaV3.3 T-type Ca<sup>2+</sup> Channels. *Sleep*, 39 (4) : 875–885.
- 47) Pfeffer CK and Beltramo R (2017) Correlating anatomy and function with gene expression in individual neurons by combining in vivo labeling, patch clamp, and single cell RNA-seq. *Front Cell Neurosci*, 11 : 1–16.
- 48) Piantoni G, Halgren E and Cash SS (2016) The contribution of thalamocortical core and matrix pathways to sleep spindles. *Neural Plast*, 2016 : 10.
- 49) Pinault D (2004) The thalamic reticular nucleus : structure, function and concept. *Brain Res Rev*, 46 : 1–31.
- 50) Rosanova M and Ulrich D (2005) Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25 (41) : 9398–9405.
- 51) Sejnowski TJ and Destexhe A (2000) Why do we sleep? *Brain Res*, 886 (1–2) : 208–223.
- 52) Shigematsu N, Nishi A and Fukuda T (2019) Gap Junctions Interconnect Different Subtypes of Parvalbumin-Positive Interneurons in Barrels and Septa with Connectivity Unique to Each Subtype. *Cereb Cortex*, 29 (4) : 1414–1429.
- 53) Sivarao D V, Chen P, Senapati A, et al (2016) 40 Hz Auditory Steady-State Response Is a Pharmacodynamic Biomarker for Cortical NMDA Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 41 (9) : 2232–2240.
- 54) Sivarao D V, Mikhail F, Ping C, et al (2013) MK-801 disrupts and nicotine augments 40 Hz auditory steady state responses in the auditory cortex of the urethane-anesthetized rat. *Neuropharmacology*, 73 : 1–9.

- 55) Smith RE, Haroutunian V, Davis KL, et al (2001) Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (9) : 1393-1399.
- 56) Steullet P, Cabungcal JH, Bukhari SA, et al (2018) The thalamic reticular nucleus in schizophrenia and bipolar disorder : role of parvalbumin-expressing neuron networks and oxidative stress. *Mol Psychiatry*, 23 (10) : 2057-2065.
- 57) Sullivan PF, Daly MJ and O'Donovan M (2012) Genetic architectures of psychiatric disorders : The emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*, 13 (8) : 537-551.
- 58) Thankachan S, Katsuki F, McKenna JT, et al (2019) Thalamic Reticular Nucleus Parvalbumin Neurons Regulate Sleep Spindles and Electrophysiological Aspects of Schizophrenia in Mice. *Sci Rep*, 9 (1) : 1-16.
- 59) Thun H, Recasens M and Uhlhaas PJ (2016) The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia a meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 73 (11) : 1145-1153.
- 60) Tremblay R, Lee S and Rudy B (2016) GABAergic Interneurons in the Neocortex : From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*, 91 (2) : 260-292.
- 61) 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.
- 62) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 (2) : 100-113.
- 63) Uygun DS, Katsuki F, Bolortuya Y, et al (2019) Validation of an automated sleep spindle detection method for mouse electroencephalography. *Sleep*, 42 (2) : 1-13.
- 64) Walker MP, Brakefield T, Morgan A, et al (2002) Practice with sleep makes perfect : Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35 (1) : 205-211.
- 65) Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, et al (2012) Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia : Mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol Psychiatry*, 71 (2) : 154-161.
- 66) Wells MF, Wimmer RD, Schmitt LI, et al (2016) Thalamic reticular impairment underlies attention deficit in *Ptchd1* Y<sup>-/-</sup> mice. *Nature*, 532 (7597) : 58-63.
- 67) Woodward ND, Karbasforoushan H and Heckers S (2012) Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169 (10) : 1092-1099.

■ ABSTRACT

---

**Translatable neurophysiological indices for schizophrenia : gamma band oscillation and NREM sleep spindle**

Hideki Miwa<sup>1)</sup>, Yoji Hirano<sup>2)</sup>

1) *Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health : National Center of Neurology and Psychiatry*

2) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

Despite many new advances in neuroscience and mental health research, it has been difficult to detect the underlying pathophysiology and the search for novel therapeutic compounds for psychiatric disorders. Regarding the translational research areas in psychiatric disorders, now is the time that we need to reconfirm that there are many differences in “mental” between experimental animals such as mice and humans and reconsider the directions of the research. The U.S. National Institute of Mental Health has proposed a new research framework, Research Domain Criteria (RDoC), to understanding and treating mental disorders. RDoC integrates multiple levels of information, including genetics, molecules, cells, circuits, behavior, physiology, and self-reports to consider a range of human behavior from normal to abnormal, rather than being a diagnostic guide with categories. In this review paper, we try to reconsider schizophrenia from the viewpoint of “a neural circuit disease” and introduce two neurophysiological indices, auditory steady-state responses (ASSR) and non-REM sleep spindle wave to evaluate neural circuits with impaired functions in schizophrenia. These are translatable neurophysiological indices that bridge animal experiments to clinical research and are expected to be used as one of the common tools that enable pathophysiological analysis and discovery for a new drug for psychiatric disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (4) : 190–200, 2020)

---