

## ■ 若手最優秀奨励賞

**精神現象の可視化：  
ガンマオシレーションを軸にした統合失調症の病態解明と治療**

平野 羊嗣\*

**抄録:** 科学の長足の進歩にもかかわらず、現在の精神疾患の診断は、いわば症状の羅列に依拠しており、身体疾患のように明確に可視化できるようなバイオマーカーは依然として存在しない。ましてや、未だに謎の多い統合失調症に関してはなおさらである。一方で、近年の研究によって、統合失調症の病態基盤の背景に、脳内の律動的な活動であるニューラルオシレーションの中でもより高周波の $\gamma$ オシレーションの異常がかかわっていると一貫した証左が得られている。この $\gamma$ オシレーションは、脳波や脳磁図で比較的簡便に測定可能で、刻々と変化する生体内の脳活動を高い時間分解能で可視化する際の指標として最適である。その生成メカニズムも基礎研究により解明されており、トランスレーショナルリサーチにも向いているとされる。つまり $\gamma$ オシレーションは、統合失調症の変化に富んだ異常な脳内現象や精神現象を可視化するには最適な機能的指標である。本稿では $\gamma$ オシレーションを軸にした統合失調症の精神現象の可視化を通じて、いかにその病態解明に迫り、新規治療法開発へつなげるか、その戦略と課題を展望した。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 26-34, 2022

**Key words :** schizophrenia, gamma oscillation, EEG/MEG, biomarkers, E/I balance**はじめに**

Emil Kraepelin が、有効な治療手段がなかった時代に、現在の統合失調症に相当する病態を「思春期に発病し、多かれ少なかれ人格の荒廃にいたる精神疾患」と位置づけ、「早発性痴呆」と命名したのが 1899 年<sup>21)</sup>である。しかしながら、診断や治療法の進歩に伴い、早期の適切な介入によって、統合失調症も良好な転機を辿ることが最近わかってきた (図 1-A)。この早期介入には、精度の高い診断スキルが必要であるが、現在の統合失調症を含めた精神疾患の診断は、言うなれば診察医の経験や、DSM-5/ICD-11 のような操作的診断基準のように症状の羅列に依拠しており、身体疾患のように明確にその病態を可視化できるような確固たるバイオマーカーは依然として存在しない。ましてやバイオマーカーを応用した新規治療法の開発はなおさら困難をきわめる。昨今求められている機能的・社会的回復のためには、早期診断・治療を可能にする最適なバイオマーカーの確立は喫緊の課題である (図 1-B)。統合失

調症の病態や精神現象を生体内で可視化する手段として、脳機能画像 (fMRI/MRS/SPECT/PET/NIRS) や脳波 / 脳磁図があるが、刻々と変化する精神症状や生体内の脳活動を高い時間分解能で可視化するには、やはり脳波 / 脳磁図が有利である。近年、脳内の複雑な神経活動を可視化する手段として脳波 / 脳磁図で記録される脳内の律動的な活動であるニューラルオシレーションが注目されてきた<sup>4, 17)</sup>。そのなかでもより高周波 (30 ~ 100 Hz) の $\gamma$ オシレーションは、意識、注意、知覚認知、記憶などの高次脳機能に関連した重要な神経活動であることが示されており、近年の研究によって、高次脳機能の障害が顕著に現れる統合失調症の病態基盤の背景に、この $\gamma$ オシレーションの異常がかかわっていると一貫した証左が得られている<sup>17)</sup>。本稿では、ニューラルオシレーションと $\gamma$ オシレーションの概要に触れたうえで、統合失調症の $\gamma$ オシレーション異常の知見を概説し、 $\gamma$ オシレーションのトランスレーショナルリサーチへまたは新規治療法開発への応用に関して、その戦略と課題を展望した。

Visualizing Psychotic Phenomena : Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia Based on Gamma Oscillation

\* 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 丁目 1-1) Yoji Hirano : Department of Neuropsychiatry Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

【平野 羊嗣 E-mail : hirano.yoji.720@m.kyushu-u.ac.jp】

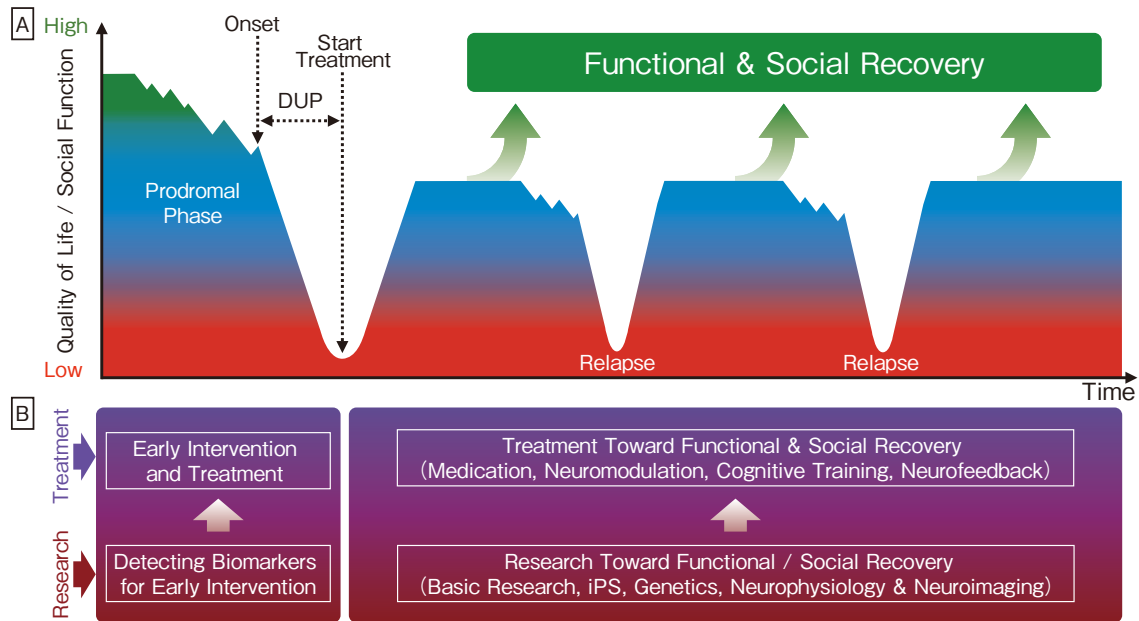


図1 統合失調症の経過図 (A) と機能的/社会的回復をめざした治療と研究 (B)

## 1. ニューラルオシレーションとは

脳波や脳磁図で記録できる脳内の振動現象（オシレーション）の大半は、単なる“ノイズ”に過ぎないと考えられてきたが、最近の研究により、脳は外界からの刺激がない状態でも、常に一定の秩序をもって自発的かつ周期的に活動していることがわかってきた<sup>4)</sup>。複雑系組織であり高度に自己組織化された脳は、自己生成的でダイナミックかつ秩序ある神経活動を営んでいる。外部刺激は単に脳の静的状態から神経応答を誘発するのではなく、刻々と変化する脳内のリズムな動的状態から特定の神経活動の位相（phase）を選択する役割を担い、その結果、脳内の内発的な情報が刻々と書き換えられることで脳活動が維持されていると考えられるようになった。脳はこの機能を維持するために、複雑性の高い干渉を受けやすいランダムな状態から、予測可能な確固たる同期状態に常にシフトするようにできている<sup>4)</sup>。このニューロンの内発的でリズムな周期的活動は、ニューラルオシレーション（神経振動）とよばれ、脳の状態に応じて周波数の異なるさまざまなオシレーションが自己生成的に生じる。ニューラルオシレーションは、周波数によって、図2のように大まかに分類される。ニューラルオシレーションは周波数ごとにそれぞれ異なる機能を担っていることが知られている（図2）。例えば覚醒時の活動中には $\gamma$ 波（30～100 Hz）が、閉眼安静時には $\alpha$ 波（8～12 Hz）が、徐波睡眠中には2～4Hzの徐波に加え記憶の形成や固定化に関連すると

されるリップル波とよばれる高周波（150～250 Hz）のオシレーションが脳波や脳磁図で観察される。対象とする周波数特性に応じた時間周波数解析を用いることで、特定の時間帯と周波数帯域のオシレーションを評価することが可能であり、ニューラルオシレーションは、刻々と変化するダイナミックな神経活動を評価し可視化する際に不可欠な脳の機能的指標である。

## 2. $\gamma$ オシレーションとは

$\gamma$  オシレーションは、意識、注意、知覚認知、記憶などの高次脳機能に関連し、正常な脳活動を維持するためには欠かすことのできない重要な神経活動であることが近年わかってきた<sup>4,5)</sup>。 $\gamma$  オシレーション研究の歴史は比較的浅く、1989年にGrayとSingerが、ネコに対して神経発火に最適な光刺激を提示すると、 $\gamma$ 帯域である40 Hzをピークとして空間的に離れた受容野間で同期して振動発火すること（同期による神経活動の結びつけ）を報告したのが始まりである<sup>10)</sup>。彼らの報告以降、 $\gamma$  オシレーションが神経科学の分野で一躍注目されることになり、 $\gamma$  オシレーションに関する研究は年を追うごとに増加している（図3）。その後、律動的なペースメーカーである抑制性介在ニューロン（inhibitory interneuron）が、興奮性ニューロン（excitatory neuron）に対して、規則正しい抑制性シナプス後電位を発生させ、興奮性ニューロンによる反回性抑制との連動により、高速で律動的な内発的神経活動






	Neural Oscillation	Anatomy	Function
Delta (1~3 Hz)		Thalamus, Neocortex	Memory, Synaptic plasticity
Theta (4~7 Hz)		Hippocampus, Sensory cortex, Prefrontal cortex	Memory, Synaptic plasticity, Top-down control, Long-range synchronization
Alpha (8~12 Hz)		Thalamus, Hippocampus, Reticular formation, Sensory cortex, Motor cortex	Inhibition, Attention, Consciousness, Top-down control, Long-range synchronization
Beta (13~30 Hz)		All cortical structures, Subthalamic nucleus, Basal ganglia, Olfactory bulb	Sensory gating, Attention, Motor control Long-range synchronization
Gamma (30~200 Hz)		All cortical structures, Basal ganglia, Retina, Olfactory bulb	Perception, Attention, Memory, Consciousness Synaptic plasticity

図2 各周波数のニューラルオシレーション

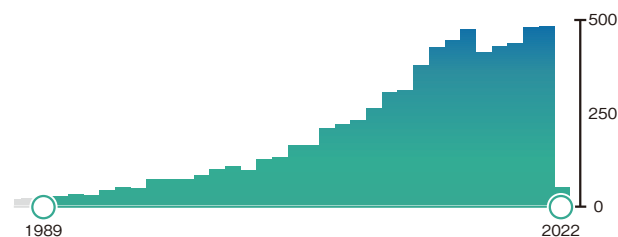
脳波や脳磁図で記録できる各周波数の周期的神経活動（ニューラルオシレーション）（文献17より引用）

である $\gamma$ オシレーションが発生することがわかってきた（図4）<sup>6</sup>。また、興奮性ニューロンは絶えず一定の割合の抑制性介在ニューロンによって制御を受け、E/Iバランスを保持していることもわかってきた<sup>35</sup>。この両者の巧みな相互（E/I）バランスのもと、それぞれが協調的に働くことによって、正常な脳機能（特に高次の脳機能）が維持できていると考えられている。脳内の $\gamma$ オシレーションの挙動は非常に精密で、外界からの刺激に同調する活動と、秩序ある自己生成的な神経活動とが、同時かつ干渉することなく別々に生じていることが最近の研究で示唆されている<sup>9, 17</sup>。E/Iバランスの異常が指摘されている統合失調症などの精神神経疾患では、この精密な $\gamma$ オシレーションの挙動が乱れることで、種々の症状や認知機能障害が生じることがわかってきた<sup>17, 33</sup>。

### 3. 統合失調症の $\gamma$ オシレーション異常

#### a. 刺激による誘発 $\gamma$ オシレーションの異常

統合失調症では、1999年のKwonとMcCarleyらの報告<sup>24</sup>以降、音や視覚刺激、または認知課題によって誘発された $\gamma$ オシレーションの障害が数多く報告されている<sup>17</sup>。Kwonら<sup>24</sup>は、20, 30, 40 Hzの頻度のクリック音を提示した際の聴性定常反応（auditory steady-state response : ASSR）を脳波で測定し、統合失調症者では健常者と比べ40 Hz ASSRの $\gamma$ オシレーションのパワーや同期性が低下していることを示した。その後、時間周波数解析を用いて、同反応に対する誘発パワー値のみならず、各試行間の位相同期性も初発および慢性期統合失調症者で低下していることが脳波を用いた研究で繰り返し報告された<sup>17</sup>。ASSRは再現性ならびに信頼性の高い指標であることがメタ解析などにおいて立証され<sup>18, 31</sup>、統

図3  $\gamma$ オシレーション論文数の推移 (by PubMed)

合失調症の神経活動異常を反映する指標として重要視されている。筆者らはより優れた空間分解能をもつ脳磁図でASSRを記録し、40 Hzに加え、高 $\gamma$ 帯域の80 Hzにおける同期性も統合失調症者で低下することを報告した<sup>32</sup>。さらに、40 Hz ASSRの聴覚野における異なる周波数間の（効率的な情報伝達に重要とされる）位相振幅カップリング（phase-amplitude coupling : PAC）を検討し、健常者において認めた $\theta/\gamma$  PACの左右差（右<左）が、統合失調症では失われていることを見いだした<sup>14</sup>。また、同様に脳磁図を用い、音声音と非音声音を提示した際に、統合失調症者では早期の処理段階で、音声音に対する左聴覚野の $\gamma$ 帯域神経振動の異常が認められることを報告した<sup>13</sup>。これらの現象は、統合失調症者における優位半球の言語処理の異常や、幻聴の成り立ちに関係すると考えている<sup>15</sup>。なお、同様の音刺激や視覚刺激に対する $\gamma$ オシレーションの同期性低下が、慢性期統合失調症のみならず、ハイリスク群や初発統合失調症でも報告されている。筆者らは、ハイリスク群と初発統合失調症を対象に、発症時と1年後に単純音刺激を用いて $\gamma$ オシレーションを測定評価したところ、初発統合失調症においてのみ誘発 $\gamma$ が経時的に低下していることを報告した<sup>28</sup>。また最近、Uhlhaasら<sup>11</sup>は、ハイリスク群と初発統合失調症を対象にgrating視覚刺激を用いて $\gamma$ オシレーションを測定し、両群で有意にその同期性が

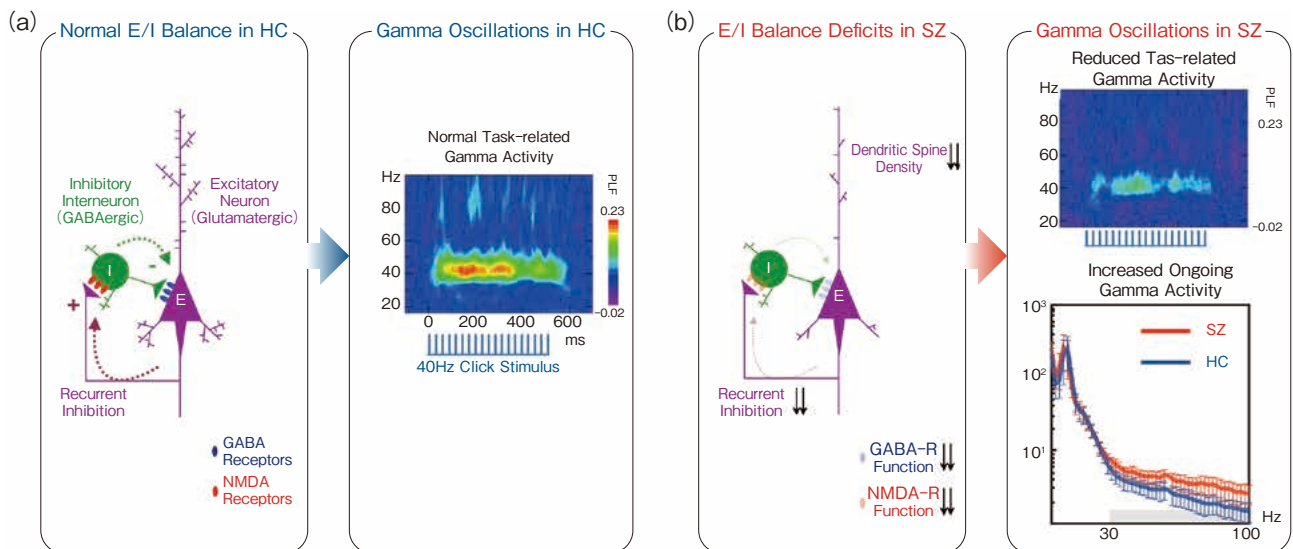


図4 統合失調症の $\gamma$ オシレーション異常とそのメカニズム

(a) 健常者 (HC) では、律動的なペースメーカーである、GABA作動性の抑制性介在ニューロン (Inhibitory [I]: 緑色) は、グルタミン酸作動性の興奮性ニューロン (Excitatory [E]: 紫色) に対して、規則正しい抑制性シナプス後電位を発生させ、E による反回性抑制との連動により、神経活動としての $\gamma$ オシレーションが発生する。40回/秒 (40 Hz 頻度) のクリック音刺激に誘発されて、左図の健常者の例では40 Hzの帯域で神経同期度が高い。(b) 一方、統合失調症患者 (SZ) においては、興奮性ニューロンの樹状突起スパイン密度低下に加え、抑制性介在ニューロン上のNMDA受容体の機能低下による反回性抑制機能の低下などのE/Iバランスの乱れによって、正常な同期活動が維持できず、外部刺激に対する同期 $\gamma$ は低下し、自発背景 $\gamma$ は上昇する。PLF (phase-locking factor): 神経活動の同期度の指標で、数値が高いほど神経細胞が揃って同期活動していることを示す。(文献17より引用)

低下していること、さらには特にハイリスク群ではその障害の程度が病態の進行に関連していることを示した<sup>11)</sup>。このように、刺激によって誘発された $\gamma$ オシレーションは、統合失調症の病態や発症に関連する指標となり得ることが示されている。

#### b. 自発 $\gamma$ オシレーションの異常

今まで単なる“ノイズ”に過ぎないと思われてきた脳波の自発活動が、神経発達過程<sup>26)</sup>やダイナミックな高次脳機能の維持<sup>29)</sup>に不可欠であることがわかってきた。精神疾患においてもこの自発脳波が注目され始めたのはごく最近である。2004年にWintererら<sup>34)</sup>は、統合失調症とその兄弟および健常対照者の自発活動を解析し、広域の全周波数帯域にわたって、患者群とその兄弟の前頭部でノイズパワーが上昇していること (患者群>兄弟>健常者)、さらに $\delta$ ノイズパワーが高いほどワーキングメモリが障害されていることを報告し、前頭部のノイズパワー上昇は統合失調症の表現型として有望であると結論づけた。ただし、当時の脳波データは解析手法やデータの質の問題 (特に眼球運動その他のアーチファクトの除去が不十分) のため、正確な評価が難しくその後長らく追試されていなかった。

筆者らは、統合失調症の自発 $\gamma$ 活動を詳細に調べ

るために、安静時と20, 30, 40 Hzの頻度のクリック音を提示した際のASSRの脳活動を高性能脳波計で測定し、筋電図や心電図、眼球運動などのアーチファクトを独立成分分析 (ICA) を用いて除去したうえで、時間周波数解析を用いて $\gamma$ オシレーション (安静時自発 $\gamma$ , 刺激に対する同期 $\gamma$ , 刺激中の自発 $\gamma$ ) を詳細に解析した。その結果、健常者に比べ、統合失調症患者では、安静時の自発 $\gamma$ で両群に有意差はなかったが、40 Hz刺激中の背景自発 $\gamma$ が特に左聴覚野で有意に増加していることがわかった (図4)。一方で、統合失調症患者の左聴覚野では、40 Hz刺激中の同期 $\gamma$ は顕著に減少していて、刺激中の自発 $\gamma$ が高いほど、同期 $\gamma$ が低く、幻聴も重症であることを見いだした<sup>19)</sup>。以上の結果から、統合失調症の聴覚野では、外からの音刺激により、背景活動としての自発 $\gamma$ が異常に上昇し、noisyに活動することで、結果的に刺激に対する同期性が低下することが示唆された。なお、初発統合失調症では自発 $\gamma$ 活動のconnectivityが左半球で異常に上昇しているとの報告や<sup>2)</sup>、音の分類課題中の $\gamma$ パワーが、統合失調症で増えている<sup>25)</sup>との報告がなされ、いずれも筆者らの知見を支持する内容である。さらに最近Uhlhaasら<sup>12)</sup>は、脳磁図を用いて、ハイリスク群では高 $\gamma$ 帯域で、初発統合失調症および慢性統合

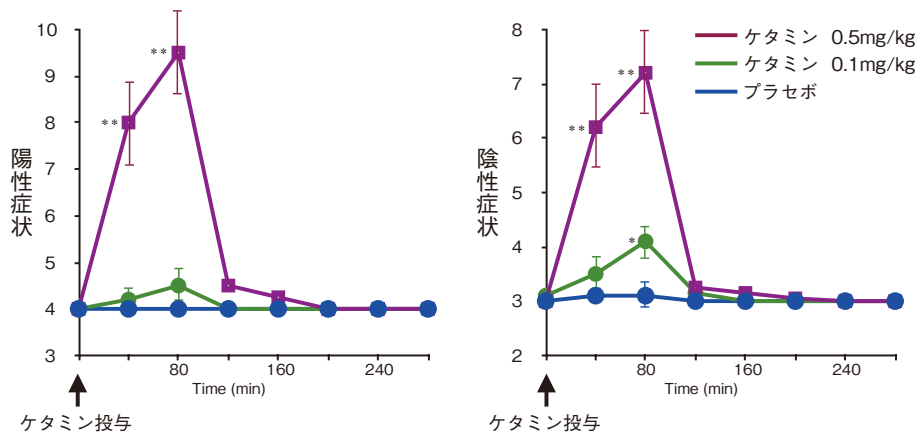


図5 ケタミン投与に伴う統合失調症者様症状の出現

健常者18名に、NMDA受容体拮抗薬であるケタミンを投与した際の統合失調症様症状(陽性症状・陰性症状)の変化。紫色:ケタミン 0.5mg/kg, 緑色:ケタミン 0.1mg/kg, 青色:プラセボ(文献23より引用)

失調症では低～高 $\gamma$ 全帯域で自発 $\gamma$ が異常に上昇していることを報告した<sup>12)</sup>。さらに、ハイリスク群では高 $\gamma$ 帯域の上昇が、MRSで評価したGlx/GABA比の増加(E/Iバランスの上昇)と関連することを見だし、E/Iバランスの異常が自発 $\gamma$ の異常を引き起こしていることを示した。背景メカニズムとして、統合失調症患者では、興奮性ニューロンの樹状突起スパイン密度低下に加え、抑制性介在ニューロン上のNMDA受容体の機能低下による反回性抑制機能の低下などのE/Iバランスの乱れによって、正常な同期活動が維持できず、その結果として、外部刺激に対する同期 $\gamma$ は低下し、自発背景 $\gamma$ は上昇すると考えられている<sup>17)</sup>(図4)。さらに筆者らは、この音刺激中の自発 $\gamma$ オシレーション異常が、その発生源でもある聴覚野(ヘッセル回)の構造異常(灰白質の体積減少)に裏付けされていることも最近見いだした<sup>20)</sup>。つまり、統合失調症において、 $\gamma$ オシレーションの機能的異常と構造的異常が関連していることが示唆された。なお、統合失調症の $\gamma$ オシレーション異常についての詳細は筆者らが書いた最新のPCNの総論を参照されたい<sup>17)</sup>。

#### 4. NMDA受容体機能低下統合失調症モデルと $\gamma$ オシレーション異常

NMDA受容体拮抗作用のあるケタミンやPCPをヒトに投与すると統合失調症と酷似した症状が出現することを、Domino(1965)<sup>8)</sup>とRainey(1975)<sup>30)</sup>が報告した。その後しばらくこの現象は注目されていなかったが、1994年にKrystalら<sup>23)</sup>が、健常者18名に対してケタミンを投与した際に、幻覚や妄

想といった陽性症状、感情鈍麻などの陰性症状および、注意や集中力の低下などの認知機能障害といった統合失調症の主な症状すべてを一時的に引き起こすことを報告し(図5)、統合失調症のNMDA受容体機能低下モデルが注目されるようになった。この報告を端緒として、遺伝子改変モデルやNMDA受容体アンタゴニスト投与モデルなどの種々のNMDA受容体機能低下モデル動物の研究が盛んになった(表1)。前述の筆者らの研究で得られた知見、特に刺激により惹起された自発 $\gamma$ オシレーションのnoisyで異常な上昇は、統合失調症のNMDA受容体機能低下モデル動物の結果<sup>3)</sup>(表1)とも一致する。筆者らは以上のような知見から、『統合失調症の脳内では、抑制性PV介在ニューロンにおけるNMDA受容体の機能低下により、E/Iバランスやそのtuningが破綻し、興奮性ニューロンの異常な過活動状態を惹起し、その結果、外界の刺激や情報に対する正確な同期処理が損なわれ、種々の症状が現れるのではないかと考えている。Krystalら<sup>22)</sup>も最近のReviewで、統合失調症の脳活動はnoisyであり、E/Iバランスやそのtuningの破綻がその背景にあると論じている<sup>22)</sup>。特に急性期や不安定な統合失調症患者は、“頭がざわざわして騒がしい”といった訴えをすることが多々あるが、筆者らの研究<sup>19)</sup>はその現象の一端を、“騒がしい自発活動”として脳波で可視化することに成功したともいえる。

#### 5. $\gamma$ オシレーションとトランスレーショナルリサーチ

一般に、基礎研究で得られた発見を診断や治療に

表 1

Animal Model	自発ガンマ	認知機能	社会機能	自発運動	文献
Interneuron NR1 Deletion	↑	↓	↓	↑	Belfort J (2010) Nakao K (2014)
PV NR1 Deletion	↑	↑	→	→	Korotkova (2010), Carlén M (2012) Billingslea E (2014)
CamK II $\alpha$ NR1 Deletion	↑	↓	↓	↑	Tatard-Leitman V (2015)
NR1 Hypomorph	↑	↓	↓	↑	Gandal MJ (2012) Halene TB (2009)
Dysbindin Knockout	NA	↓	↓	→	Carlson GC (2011) Papaleo F (2012)
Disruption of Neureglin1 Signaling	↑	↓	↓	↑	Ehrlichman R (2009) Del Pino (2013), Kawata M (2017)
Ketamin Administration	↑	↓	↓	↑	Ehrlichman R (2009), Amann LC (2009) Saunders J (2012), Hamm JP (2017)
MK-801 Administration	↑	↓	↓	↑	Kehrer C (2007), Saunders J (2012), Kittelberger K (2012), Sullivan EM (2015)
Methylazoxymethanol Administration	↑	↓	↓	↑	Le Pen G (2006) Kocsis B (2013)

結びつけるのがトランスレーショナルリサーチ (TR) で、臨床現場や臨床研究で得られた知見から問題点や疑問点を基礎研究者にフィードバックし、研究を進めるのがリバーストランスレーショナルリサーチ (rTR) である。昨今、基礎研究者と臨床医 (および臨床研究者) が、TR と rTR を通じて双方向性に議論することでお互いの長所と短所を補完しながら、研究開発を促進することが求められている<sup>27)</sup> (図 6)。依然として確固たる病態基盤が解明されていない統合失調症をはじめとする精神疾患においては、遺伝子レベル、分子レベル、細胞レベル、神経回路レベル、脳レベル、認知・行動レベルといった、すべての階層において双方向性の TR と rTR が重要である (図 6)。この点において、種を問わず測定可能で同様の挙動を示し、かつ optogenetics などの革新的技術の登場によって上記の各階層においてもその生成メカニズムがわかってきた  $\gamma$  オシレーションは、統合失調症の病態解明のための TR と rTR にとって理想的な指標であるといえる。例えば、Yizhar ら<sup>36)</sup> は、抑制性と興奮性のニューロン群を optogenetics によってそれぞれ選択的に制御する手法で、マウスの内側前頭前皮質で興奮性ニューロンのバランスを相対的に高めてやると、神経回路内で著しい情報伝達異常が生じ、 $\gamma$  帯域の自発活動が異常に上昇し、その結果 (統合失調症で認めるような) 社会的行動障害を引き起こすことを見いだした。また、逆に抑制性介在ニューロンのバランスを相対的に高めてやると、その異常が改善することを示した<sup>36)</sup>。これらの E/I バランスに関連する現象は種を

問わず認められ、特に刺激により惹起された自発  $\gamma$  オシレーションの noisy で異常な上昇は、前述のような統合失調症の動物モデル (遺伝子改変, NMDA 受容体機能低下モデル, NMDA 受容体アンタゴニスト投与モデル) の結果 (表 1) と一致するため、TR と rTR にとって病態基盤を可視化できる理想的な指標として注目されている。

## 6. $\gamma$ オシレーションの治療への応用

最近、ドパミン仮説を超えた新規薬剤の開発に加え、認知機能トレーニングやニューロモジュレーション、ニューロフィードバックといった新規治療法の開発が注目されている。例えば、認知機能トレーニングの評価にこの  $\gamma$  オシレーションが有用であるとの報告もあり、 $\gamma$  オシレーションを軸としたニューロフィードバックなどの開発の試みがなされている<sup>7, 16)</sup>。一方、今まで、統合失調症のニューロフィードバックに関しては、fMRI を用いた症例の知見<sup>16)</sup>があるものの、より汎用性の高い脳波計と、種々の認知機能や症状にかかわるとされるニューラルオシレーションを組み合わせた研究はない。理由の一つとして、msec 単位の複雑な神経活動をリアルタイムにデータ処理を行う手法が確立されていないことが挙げられる。そのため筆者らは、脳波や脳磁図から得たデータをリアルタイムに時間周波数解析し、それを即座に可視化しフィードバックできるシステムを構築した (特許出願中)。現在、健常者を用いて、 $\gamma$  帯域の音の判別に対するニューロフィー

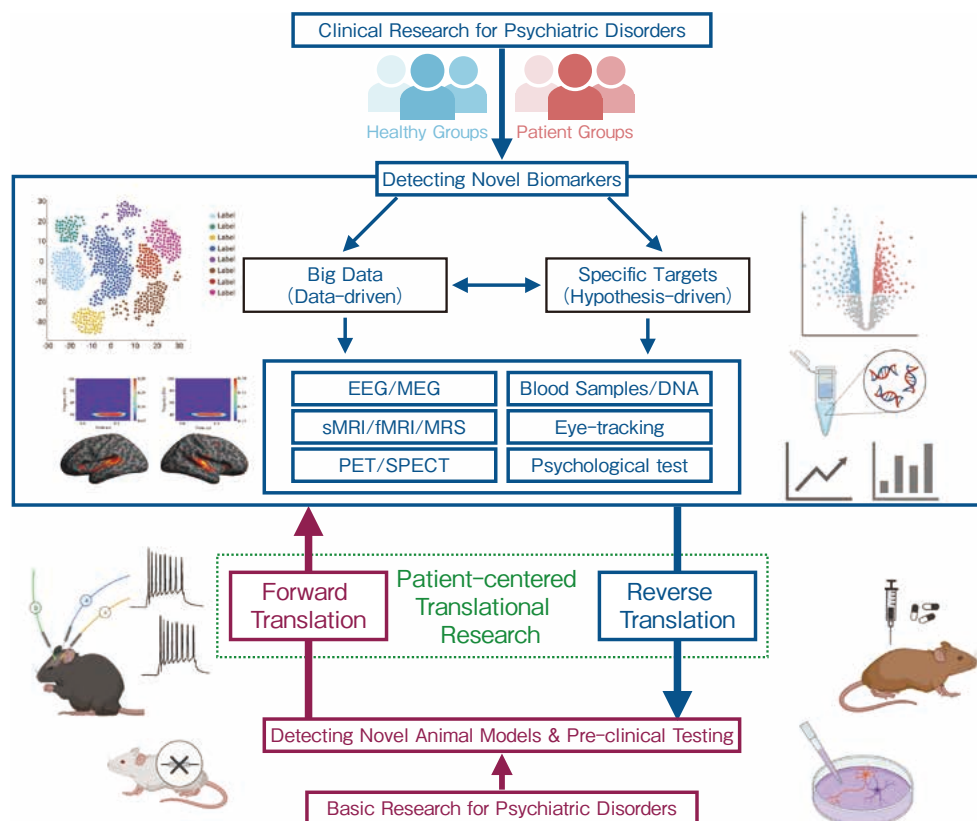


図6 臨床研究と基礎研究の双方向性トランスレーショナルリサーチ

臨床研究では、特定のターゲットに着目し（仮説駆動型研究）、あるいはビッグデータを用いて（データ駆動型研究）、基礎研究につながる新規バイオマーカーを検出する必要がある（rTR）。基礎研究では、前臨床試験に応用可能な新しい動物モデルを見出す必要がある（TR）。新規診断や新規治療法を確立するためには、rTRとTRが双方向性に議論を深めることでお互いの長所と短所を補完しあいながら、患者中心の研究開発を促進することが求められている。（文献27より引用）

ドバックトレーニングを行っている。次のステップとして、種々の音や自他の音声の識別が苦手とされる統合失調症において、このシステムを用いたニューロフィードバックを応用する予定である<sup>16)</sup>。なお、一方で、他の精神神経疾患でも $\gamma$ オシレーションの治療への応用が注目されている。例えば、Tsaiら<sup>1)</sup>は、アルツハイマー型認知症のモデルマウスを用いて、 $\gamma$ 帯域にあたる40 Hz頻度の光刺激と音刺激によって（脳内の修復系でもあるミクログリアが活性化することで）アミロイド $\beta$ やタウタンパクのリン酸化が脳内で半減することを報告している<sup>1)</sup>。このような侵襲性の低い方法で精神病や認知症が改善する可能性が出てきたのは朗報ではあるが、ヒトへの臨床応用に関して今後慎重に検討する必要がある。

## 最後に

本稿では、 $\gamma$ オシレーションを軸にした統合失調

症の精神現象の可視化を通じて、いかにその病態解明に迫り、新規治療法開発へつなげるか、その戦略と課題を展望した。今まで困難とされてきた統合失調症の病態解明において、 $\gamma$ オシレーションという指標は、少なくともその病態生理の重要な一面を検出し、可視化することに役立っていると思われる。さらに、 $\gamma$ オシレーションは、革新的な診断方法や治療法を生み出す高いポテンシャルを併せもっていると考えている。一朝一夕にはいかないが、統合失調症患者の負担を少しでも減らすことができるように、今後も $\gamma$ オシレーションによる病態の可視化を軸とした臨床研究に真摯に取り組んでいきたいと思う。

本稿に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

COI：本稿には、COIが発生する記載内容はない

## 文 献

1) Adaikkan C and Tsai LH (2019) Gamma entrain-

- ment : Impact on neurocircuits, glia, and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci*, 43 : 24–41.
- 2) Andreou C, Nolte G, Leicht G, et al (2015) Increased resting-state gamma-band connectivity in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 41 : 930–939.
  - 3) Bianciardi B and Uhlhaas PJ (2021) Do NMDA-R antagonists re-create patterns of spontaneous gamma-band activity in schizophrenia? A systematic review and perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 124 : 308–323.
  - 4) Buzsáki G (2006) *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
  - 5) Buzsáki G and Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 35 : 203–225.
  - 6) Cardin JA, Carlén M, Meletis K, et al (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459 : 663–667.
  - 7) Corlier J, Rimsky-Robert D, Valderrama M, et al (2016) Self-induced intracerebral gamma oscillations in the human cortex. *Brain*, 139 : 3084–3091.
  - 8) Domino EF, Chodoff P and Corssen G (1965) Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther*, 6 : 279–291.
  - 9) Duecker K, Gutteling TP, Herrmann CS, et al (2021) No evidence for entrainment : Endogenous gamma oscillations and rhythmic flicker responses coexist in visual cortex. *J Neurosci*, 41 : 6684–6698.
  - 10) Gray CM and Singer W (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86 : 1698–1702.
  - 11) Grent-’t-Jong T, Gajwani R, Gross J, et al (2020) Association of magnetoencephalographically measured high-frequency oscillations in visual cortex with circuit dysfunctions in local and large-scale networks during emerging psychosis. *JAMA Psychiatry*, 77 : 852–862.
  - 12) Grent-’t-Jong T, Gross J, Goense J, et al (2018) Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal E/I-balance abnormalities across illness-stages. *Elife*, 7 : e37799.
  - 13) Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, et al (2008) Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia : a magnetoencephalography study. *J Neurosci*, 28 : 4897–4903.
  - 14) 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.
  - 15) Hirano S, Spencer KM, Onitsuka T, et al (2020) Language-related neurophysiological deficits in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*, 51 : 222–233.
  - 16) Hirano Y and Tamura S (2021) Recent findings on neurofeedback training for auditory hallucinations in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 34 : 245–252.
  - 17) Hirano Y and Uhlhaas PJ (2021) Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 : 358–368.
  - 18) Hirano Y, Nakamura I, Tamura S, et al (2020) Long-term test-retest reliability of auditory gamma oscillations between different clinical EEG systems. *Front Psychiatry*, 11 : 876.
  - 19) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 : 813–821.
  - 20) Hirano Y, Oribe N, Onitsuka T, et al (2020) Auditory cortex volume and gamma oscillation abnormalities in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*, 51 : 244–251.
  - 21) Kraepelin E (1899) *Psychiatrie : Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Vol 2. (6th ed J A Barth) .
  - 22) Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ, et al (2017) Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia : A translational and computational neuroscience perspective. *Biol Psychiatry*, 81 : 874–885.
  - 23) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 51 : 199–214.
  - 24) Kwon JS, O’Donnell BF, Wallenstein GV, et al (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 : 1001–1005.
  - 25) Molina V, Bachiller A, Suazo V, et al (2016) Noise power associated with decreased task-induced variability of brain electrical activity in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266 : 55–61.
  - 26) Molnár Z, Luhmann HJ and Kanold PO (2020) Transient cortical circuits match spontaneous and sensory-driven activity during development. *Science*,



- 370 : eabb2153.
- 27) Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, et al (2022) Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 : 1-14.
- 28) Oribe N, Hirano Y, Del Re E, et al (2019) Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. *Schizophr Res*, 208 : 145-152.
- 29) de Pasquale F, Corbetta M, Betti V, et al (2018) Cortical cores in network dynamics. *Neuroimage*, 180 : 370-382.
- 30) Rainey JM Jr and Crowder MK (1975) Prolonged psychosis attributed to phencyclidine : report of three cases. *Am J Psychiatry*, 132 : 1076-1078.
- 31) Thune 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.
- 32) Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, et al (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 133 : 99-105.
- 33) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 : 100-113.
- 34) Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, et al (2004) Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 : 490-500.
- 35) Xue M, Atallah BV and Scanziani M (2014) Equalizing excitation-inhibition ratios across visual cortical neurons. *Nature*, 511 : 596-600.
- 36) Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, et al (2011) Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477 : 171-178.

---

## ■ ABSTRACT

---

### Visualizing Psychotic Phenomena : Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia Based on Gamma Oscillation

Yoji Hirano

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University*

In spite of the rapid progress of science, the diagnosis of psychiatric disorders is still based on a list of symptoms, and there are still no biomarkers that can be clearly visualized as other physical disorders. This is especially true for schizophrenia, which is still a mystery. On the other hand, recent studies have provided consistent evidence that the pathological basis of schizophrenia is related to abnormalities in gamma oscillation, a rhythmic activity with higher frequency of neural oscillation in the brain. The gamma oscillation can be measured relatively easily by electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) and is one of the best indicators to visualize the ever-changing brain activity with high temporal resolution. Furthermore, basic research has also elucidated its generation mechanism, making it suitable for translational research. Thus, gamma oscillation is the best candidate as a functional indicator to visualize the varied and abnormal brain and psychotic phenomena in schizophrenia. In this review, we tried to discuss how to visualize the psychotic phenomena of schizophrenia based on gamma oscillation and how to elucidate the pathophysiology of schizophrenia and develop new treatment methods.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 26-34, 2022)

---