

特集 2 脳画像研究により精神疾患はどこまでわかったか、そして今何をやるべきなのか**4. 精神疾患の神経生理学的知見
—統合失調症の神経振動異常を中心に—**三笥 良¹⁾, 平野 羊嗣^{1,2)}

抄録: 統合失調症をはじめとした精神疾患では病態解明や介入手段の確立をめざして、各領域でさまざまなアプローチが試みられてきた。神経生理学研究においても数多くの指標に着目した報告があるが、なかでも神経振動は特に有望なバイオマーカーの候補と目されている。神経振動は脳内における興奮性と抑制性の伝達物質のバランスを基盤として、脳内情報伝達を担うリズムカルな皮質電気活動であり、統合失調症においても聴覚定常反応課題をはじめとして一貫性のある異常所見が得られている。また、ベースラインの自発振動と課題刺激で賦活された振動との間で十分な切り替えがなされないことも、計算論的神経科学の観点から説明が可能な統合失調症の特徴として指摘されている。神経振動は基礎と臨床を繋ぐトランスレーショナル・リサーチを可能にするだけでなく、今後は大規模データ解析によってもますます発展が見込まれている。

日本生物学的精神医学会誌 34 (1) : 30-37, 2023

Key words : schizophrenia, neural oscillation, spontaneous/task switching, ACEP**はじめに**

過去数十年に及ぶ基礎神経生物学や遺伝学、神経画像研究の目覚ましい発展にもかかわらず、精神疾患の病態は未だに十分に解明されていない。我々精神科医は、種々の断片的なエビデンスに基づいて、どうか目の前の患者の精神的な苦痛を和らげようと対峙しながら日々診療に臨んでいるのが現状である^{45, 64)}。一方で、個人的かつ社会的損失の大きい統合失調症をはじめとした多くの精神疾患では、長期予後に対する早期治療の有効性が実証されており³⁵⁾、的確な早期診断と治療を可能とするような妥当性の高いバイオマーカーの確立は喫緊の課題である。また、こうしたバイオマーカーは、基礎研究と実臨床を繋ぐトランスレーショナル・リサーチの観点からも重要である。

精神疾患の神経生理学研究では、直接的・侵襲的な脳活動の計測に代わる非侵襲的手法として、機能

的 MRI や光トポグラフィー、脳波、脳磁図などがバイオマーカーの探索に用いられてきた。なかでも優れた時間分解能をもつ脳波や脳磁図による定量的な脳内活動電位の計測は、刻々と変化する脳活動の評価には欠かせない重要な手法である。また、近年では脳波/脳磁図を脳画像研究と組み合わせた統合的イメージングによる病態へのアプローチも行われており、今後もますます発展が期待できる領域である³²⁾。これまでに統合失調症のバイオマーカーの候補として、聴覚ミスマッチ陰性電位や、聴覚 P300、視覚 N170 などのさまざまな神経指標が、脳波/脳磁図を用いて研究され、数多くの意義深い神経生理学的知見をもたらしてきた。それらのなかでも速い脳内情報伝達を担うリズムカルな皮質電気活動である神経振動に関する統合失調症の知見は、頑健で再現性の高い有力なバイオマーカーの候補と目されている⁴²⁾。

本稿では、統合失調症を中心とした精神疾患にお

Abnormal neural oscillations in schizophrenia

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

2) 宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野 (〒 889-1601 宮崎県宮崎市清武町木原 5200) Yoji Hirano : Department of Psychiatry, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki, Miyazaki 889-1601, Japan

【三笥 良 E-mail : 3719ryo@gmail.com】

	関連領域	関連機能
デルタ帯域 (1~3 Hz)	視床, 皮質	記憶, シナプス可塑性
シータ帯域 (4~7 Hz)	海馬, 感覚中枢	記憶, シナプス可塑性, トップダウン伝達, 長距離同期
アルファ帯域 (8~12 Hz)	視床, 海馬, 網様体, 感覚中枢, 運動中枢	興奮抑制, 注意, 意識, トップダウン伝達, 長距離同期
ベータ帯域 (13~30 Hz)	皮質, 視床下核, 基底核, 嗅球	感覚ゲーティング, 注意, 運動, 長距離同期
ガンマ帯域 (30~200 Hz)	皮質, 基底核, 網膜, 嗅球	知覚, 注意, 記憶, 意識, シナプス可塑性

図1 各周波数帯における神経振動の概要

脳波や脳磁図で記録される神経振動の周波数帯別の関連領域と関連機能 (文献 22 の図を改変し, 作成)

ける神経生理学的知見として, 神経振動の異常に関する報告を概説し, 今後の研究の展望について述べる。また, 近年の統合失調症研究において指摘されている自発活動-課題関連活動間における神経振動の切り替え (spontaneous/task shift) の変調が, その病態において果たす役割についても取り上げる。

1. 神経振動と統合失調症

ヒトの脳内では, 興奮と抑制のバランス (E/I バランス) が安静時や外部からの刺激を受けた際にそれぞれ適切に調整されることで, はじめて正確な神経振動が生じ, その働きで時間空間的に円滑な脳内神経ネットワークが維持されることが知られている^{54, 66)}。近年のゲノムワイド関連解析や死後脳研究, 神経画像研究によって, 従来の「ドパミン仮説」で想定されてきたドパミン系だけではなく, 興奮性のグルタミン酸や抑制性の GABA によって作動する E/I バランスで規定された神経振動も, 神経伝達において重要な役割を果たすことが示されてきた^{26, 48)}。実際に, リズミカルな神経振動は, パルブアルブミンやソマトスタチンを発現する GABA 作動性抑制性介在ニューロンが, NMDA 受容体や AMPA 受容体を介したグルタミン酸系の活性化を受けることで興奮性錐体細胞を適切に抑制することで生成されると理解されてきた^{8, 10, 17, 61)}。ヒト健常群や動物における NMDA 受容体機能不全モデルで, 認知機能障害や行動異常と神経振動異常の密接な関係が再現できることから, 従来は統合失調症をはじめとした精神疾患の神経振動異常には NMDA 受容体が主な役割

を果たすものと考えられていた。しかしながら, 最近の系統的レビューによると, E/I バランス異常が NMDA 受容体だけでは説明できず, より広範で複雑な分子のメカニズムに依拠していることがわかってきた⁶⁾。

正常な脳においては, 機能的に結合した神経細胞群間の情報処理とコミュニケーションと並行して, input された情報の優先づけと取捨選択, そして output に向けた事前経験に基づく予測との照合などが統合的に行われることで, 効率的に情報を伝達し, 処理している^{13, 51)}。この領域間の機能的結合に基づく情報伝達には, 神経振動による同期活動が必要不可欠であるとされている⁵²⁾。また興味深いことに, ヒト以外のネコやイヌ, サルなどの哺乳類でも, その脳容積の大きな違いにもかかわらず, パターンを変えながらもおおむね共通した規則に基づいた神経振動同期による脳内情報伝達を観察できることから, このメカニズムは進化の過程で獲得された脳神経ネットワークの普遍的な特性とも考えられている⁹⁾。

神経振動はその周波数によってデルタ帯域 (1~3 Hz), シータ帯域 (4~7 Hz), アルファ帯域 (8~12 Hz), ベータ帯域 (13~30 Hz), ガンマ帯域 (30~200 Hz) に分類されるが, 属する周波数帯域によって特性や, 関与する脳機能には違いがある (図 1)。各周波数帯の神経振動のなかでもガンマ帯域の神経振動は, 局所~遠隔を問わずに, 神経細胞間の精密な同期に基づく情報伝達において重要な役割を果たす^{2, 15)}。つまり, この特性を介して, 視覚や聴覚, 嗅覚, 体性感覚などの身体感覚, ならびに注意機能,

ワーキングメモリーなどの高次認知機能と関連している。また、感覚刺激に対するフィードバック伝達を低周波の神経振動が担当するのに対し、ガンマ帯域神経振動はフィードフォワードな情報伝達によって、予測や計画などの未来志向性の認知機能に寄与していると考えられている³⁸⁾。近年の研究ではガンマ帯域神経振動が単独で果たす機能に加えて、ガンマ帯域振動と低周波数帯振動の位相と振幅とが結合(位相振幅結合)して相互作用することで高次認知プロセスが補強されることも明らかにされており、ますますヒトの脳機能における重要性が認知されるようになってきている^{3, 21)}。

幻覚や妄想などの多彩な精神病症状と認知機能障害とを呈する統合失調症においては、その病態の中枢に神経振動異常と関連する機能的結合の障害があることを示す知見がこれまでに数多く報告されている³⁷⁾。統合失調症では視覚や聴覚などの身体感覚情報の処理に顕著な障害が認められることから^{7, 23, 50)}、神経振動異常の検討に際してガンマ帯域神経振動に注目する研究が多い²²⁾。

異常体験の中では聴覚モダリティに関連する幻聴が統合失調症において特徴的だが、高周波数帯域の聴覚刺激を用いた研究は、統合失調症におけるガンマ帯域神経振動異常についてさまざまな知見をもたらしてきた。連続したクリック音を提示した際の聴性定常反応(auditory steady-state response: ASSR)を用いた研究の嚆矢となったKwonらの報告³⁴⁾では、統合失調症では健常者と比較して40 Hz刺激時の刺激誘発パワーが低下していることが示された。その後も統合失調症における40 Hz ASSRの刺激誘発パワーの低下は、(時間周波数解析の進歩によって解析可能となった)試行間の位相同期性(phase locking factor: PLF)の低下とともに繰り返し報告され^{33, 36, 60)}、Thunéらのメタアナライシス⁵⁹⁾によっても両者の頑健性が確認されている。さらに、この誘発パワーや位相同期性の異常は慢性期患者だけでなく、初発患者^{56, 63)}や統合失調症ハイリスク群⁵⁷⁾でも認めることから、臨床症状や経過を問わないエンドフェノタイプの候補の一つと考えられている。初発患者で認められるガンマ帯域ASSRの経時的低下がハイリスク群では認められないというOribeらの報告⁴⁴⁾を踏まえると、神経振動研究は縦断的な視点から統合失調症概念を現在以上に洗練させる可能性すらあるのではないかと思われる。一方で、神経振動ではパワーやPLF以外にもさまざまな解析指標を算出可能だが、そのそれぞれの指標で統合失調症に対する感度は異なるという報告もあ

り、より神経振動解析の指標を比較検討していく必要がある^{18, 46)}。

聴覚課題以外の、視覚課題^{19, 55)}や体性感覚課題⁵⁸⁾を用いた研究でも統合失調症の神経振動異常は確認されている。統合失調症では、こうした複数のモダリティの感覚信号を統合する能力(multisensory integration: MSI)自体にも障害がある可能性も指摘されていることから²⁰⁾、E/Iバランス異常に根ざした神経振動の変調がその病態で果たす役割を明らかにするためには、複数の感覚を統合的に評価できるような実験体系も有効であると考えられる⁶⁷⁾。

2. 統合失調症の自発/課題関連活動切り替え異常(spontaneous/task shift)

これまで述べてきたようなASSR課題をはじめとした課題処理中に観察される神経振動の異常は、果たして“脳活動の異常を直接的に反映”したものなのか、それとも“ベースラインの自発的な脳活動の異常が課題処理に関連した活動(課題関連活動)の正常な働きを阻害”しているのかという疑問が生じる。例えば、Arieliら¹⁾やChurchlandら¹¹⁾の検証では、外部からの感覚情報処理のプロセスが自発活動と活発に相互作用していることを示しており、課題関連活動の変調は自発活動の強い影響を受けた結果としての二次的なものと考えられている。

特に統合失調症では、自発活動の時間空間的な変調に伴う信号/ノイズ比の低下が、ASSR研究において認めるような誘発パワー低下やPLF低下といった課題関連活動の異常に繋がる可能性が指摘されている⁶⁵⁾。筆者らも40 Hz ASSR課題提示中の自発ガンマパワーが統合失調症において著しく上昇し、かつ課題刺激に対する位相同期性の障害と相関することを報告している²⁵⁾。また、この自発活動と課題関連活動の関係の変化は機能的結合性や、ネットワークの複雑性といったさまざまな神経指標でも確認されている⁴⁰⁾。NMDA受容体機能不全モデルにおいて自発活動の亢進は比較的一貫して確認できることから^{6, 53)}、課題関連活動を妨げる原因と想定される自発活動異常は、脳内神経回路におけるE/Iバランス異常を強く反映していると考えられている(図2)。

この自発活動の変調と、その結果として二次的に課題刺激による賦活が不十分に終わるという現象は、自発活動から課題関連活動への切り替え(spontaneous/task shift)の障害として捉えることが可能である²⁵⁾。特に興味深いのは、幻覚などの陽

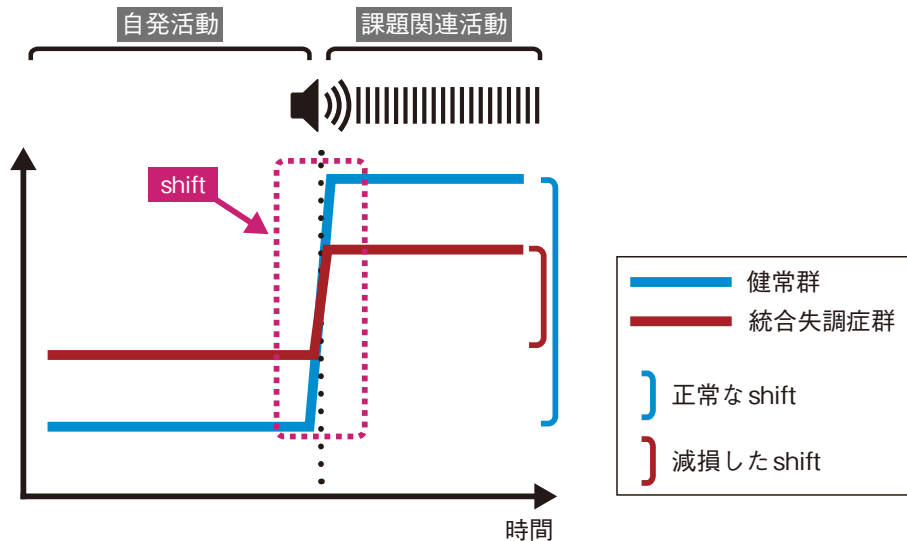


図2 統合失調症における自発活動から課題関連活動への切り替え (spontaneous/task shift) 課題を通じた健常群における神経活動の shift (青線) と統合失調症群における減損した shift (赤線) (文献 40 の図を改変し, 作成)

性症状の発生機序として提唱されている感覚処理のメカニズム異常と, この spontaneous/task shift が密接に関連している可能性がある点である。

我々の脳が感覚信号を処理し, 適切に認識する際の計算論モデルとして, 予測符号化理論 (predictive coding theory) がある^{12, 16)}。これは, 脳は外部からの bottom-up な感覚信号を予測して説明するために, 階層的な予測仮説を積極的に構築し, 推論するための top-down なメカニズムを生来的に有しており, その予測仮説と実際の感覚信号の誤差を最小化できるように外部環境を認識しているという仮説である。この“得られたデータをもとに絶えず主観的な予測仮説が更新され続けることで最適化された感覚認知が得られる”というベイズ統計学に基づく認知理論に則ると, 陽性症状の発生機序は, “外部刺激に応じた top-down な予測仮説の更新に支障をきたした結果, 感覚信号と感覚認知の誤差を最小化できなくなるために, 実際の感覚信号から乖離した感覚認知 (錯覚) や「対象なき知覚」⁵⁾ (幻覚) が生じる”と理解される。また, 一方で精神病理学から薬理学, そして神経生理学に至るまでの幅広い分野を射程に入れて陽性症状を説明しうる説として, 異常セリエンス仮説 (aberrant salience theory) も提唱されている³¹⁾。こちらは過去のエピソードや感覚にまつわる記憶に対する内部認知が, 異常な報酬学習を経ることで, 内界において強いセリエンス (際立ち) を獲得することが, 陽性症状の発生と持続に寄与しているという仮説である。報酬学習にはドパミン系伝達回路が密接に関係することから, 異

常セリエンス仮説は抗精神病薬によるドパミン遮断が陽性症状に対して効果を発揮する機序をも説明しうる臨床的にも説得力のある有力な理論と考えられている²⁷⁾。予測符号化理論と異常セリエンス仮説とは相補的な理論であり, 組み合わせることによって, “E/I バランス異常に由来するセリエンス亢進が bottom-up な予測符号を混乱させ, それが感覚信号との外的認知の間に生じる誤差の変調に繋がり, その結果陽性症状が出現する”という陽性症状の発生機序に関する体系的な仮説を構築しうる¹⁴⁾。この仮説ではセリエンス亢進は自発活動の変調を, 感覚信号と外的認知の齟齬が課題関連活動の変調をそれぞれ意味すると考えられ, spontaneous/task shift の障害は, この陽性症状に至る一連の神経振動変調を包括的に表出する現象として理解することができる。自発ガンマパワーの上昇と幻聴の症状スコアの相関を明らかにした筆者らの報告や⁴⁰⁾, 自発活動と課題関連活動のスペクトルパワーの確率分布 (スペクトルエントロピー) の差分と陽性症状の相関を示した報告⁴⁾などは, この仮説を実証したものであると考えられる。

以上, 統合失調症において確認される spontaneous/task shift 異常が, ベイズ統計学に基づく予測符号化理論と異常セリエンス仮説で説明可能な理論的に妥当な臨床症状と関連した現象である可能性を示した。しかし一方で, この神経生理学的所見をバイオマーカーや病態解明のツールとして導入するまでには解決すべき疑問もいくつかある。例えば, 自発活動異常は統合失調症に留まらずに陽

性症状を呈さない種々の精神疾患でも確認できるが、陽性症状の出現の有無を決定的に分ける他の要因とは何か？ または、Charles Bonnet 症候群をはじめとした感覚入力障害に由来する仮性幻覚でも spontaneous/task shift 異常との関連は想定されているが⁴⁹⁾、精神疾患における真性幻覚との精神病理学的な色彩の差はどこにあるのか？ など疑問は多岐にわたり、今後の研究の進展が待ち望まれる。

3. 神経振動研究の展望

ここまでは主に統合失調症における神経振動異常を概説してきたが、双極性感情障害^{29, 30, 41)}や自閉スペクトラム障害⁴⁷⁾といった統合失調症以外の精神疾患でも、神経振動の異常は認められることが知られている。そのため、神経振動異常の背景にある神経生理学的メカニズムは、従来の操作的診断基準に基づく疾患概念の枠組みを超えて通底しているものと考えられる。近年では research domain criteria (RDoC) プロジェクトをはじめとして、さまざまな生物学的知見に基づいて精神疾患を多角的に検討し直そうという動きもあり²⁸⁾、神経振動異常研究はカテゴリ診断が前提とする表現型分類から離れた観点から、E/I バランスの異常を呈する一群を新たに見いだす契機となる可能性もある。脳画像やゲノムワイド関連解析などの知見と組み合わせることで、包括的に把握されることで、究極的には個別化医療にも資することを期待して、今後の研究の発展を待ちたいところである。

また、機械学習などのデータ解析技術の著しい進歩に伴い、昨今では医学分野に限らず、あらゆる科学分野において大規模データの集積がもつ意義は高まり続けている⁴³⁾。神経振動研究も勿論例外ではなく、精神疾患におけるバイオマーカーや、各疾患の病態解明におけるツールとしての可能性を模索し、確立するためには大規模データを集積する体制が望まれる。筆者らはアジア精神病脳波研究コンソーシアム (Asian Consortium on EEG studies in Psychosis : ACEP, <https://acep.saturn.bindcloud.jp>) を立ち上げ、アジア圏での精神疾患の脳波データの集積をすでに開始している。日本国内では日本光電社製の 19 チャンネル脳波計がシェアの大部分を占めているという、多施設共同研究には格好の条件が用意されていたこともあり、データ集積と並行して当プロジェクトの枠組み内での論文報告もすでに複数なされている^{24, 39, 62)}。これまで述べてきたような統合失調症の病態における神経振動の重要性を

考慮すると、当プロジェクトによってもたらされる大規模脳波データは、さまざまな形で統合失調症の実臨床に還元しうる知見を提供してくれるものと確信できる。

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：本稿において COI が発生する記載内容はない。

文 献

- 1) Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, et al (1996) Dynamics of ongoing activity : explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 273 (5283) : 1868-1871.
- 2) Arnulfo G, Wang SH, Myrov V, et al (2020) Long-range phase synchronization of high-frequency oscillations in human cortex. *Nat Commun*, 11 (1) : 5363.
- 3) Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, et al (2010) Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (7) : 3228-3233.
- 4) Bachiller A, Díez A, Suazo V, et al (2014) Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 (6) : 533-543.
- 5) Ball B (1890) *Leçons sur les maladies mentale*. De-usième édition, Asselin et Houzeau, Paris
- 6) 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.
- 7) Butler PD, Silverstein SM and Dakin SC (2008) Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64 (1) : 40-47.
- 8) Buzsáki G and Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 35 : 203-225.
- 9) Buzsáki G, Logothetis N and Singer W (2013) Scaling brain size, keeping timing : evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron*, 80 (3) : 751-764.
- 10) 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.
- 11) Churchland MM, Yu BM, Cunningham JP, et al

- (2010) Stimulus onset quenches neural variability : a widespread cortical phenomenon. *Nat Neurosci*, 13 (3) : 369-378.
- 12) Clark A (2013) Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci*, 36 (3) : 181-204.
- 13) Engel AK, Fries P and Singer W (2001) Dynamic predictions : oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2 (10) : 704-716.
- 14) Fletcher PC and Frith CD (2009) Perceiving is believing : a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 10 (1) : 48-58.
- 15) Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9 (10) : 474-480.
- 16) Friston K (2010) The free-energy principle : a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci*, 11 (2) : 127-138.
- 17) Gonzalez-Burgos G, Cho RY and Lewis DA (2015) Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 77 (12) : 1031-1040.
- 18) Gordillo D, da Cruz JR, Chkonia E, et al (2022) The EEG multiverse of schizophrenia. *Cereb Cortex*, bhac309.
- 19) Grent-'t-Jong T, Rivolta D, Sauer A, et al (2016) MEG-measured visually induced gamma-band oscillations in chronic schizophrenia : Evidence for impaired generation of rhythmic activity in ventral stream regions. *Schizophr Res*, 176 (2-3) : 177-185.
- 20) Gröhn C, Norgren E and Eriksson L (2021) A systematic review of the neural correlates of multisensory integration in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 27 : 100219.
- 21) 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.
- 22) Hirano Y and Uhlhaas PJ (2021) Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (12) : 358-368.
- 23) Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, et al (2010) Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia : a MEG study. *Schizophr Res*, 117 (1) : 61-67.
- 24) 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.
- 25) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 (8) : 813-821.
- 26) Howes O, McCutcheon R and Stone J (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia : an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29 (2) : 97-115.
- 27) Howes OD and Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35 (3) : 549-562.
- 28) Insel TR and Cuthbert BN (2015) Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science*, 348 (6234) : 499-500.
- 29) Isomura S, Onitsuka T, Tsuchimoto R, et al (2016) Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J Affect Disord*, 190 : 800-806.
- 30) Jepsen OH, Shtyrov Y, Larsen KM, et al (2022) The 40-Hz auditory steady-state response in bipolar disorder : A meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 141 : 53-61.
- 31) Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (1) : 13-23.
- 32) Kirino E, Tanaka S, Fukuta M, et al (2017) Simultaneous resting-state functional MRI and electroencephalography recordings of functional connectivity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (4) : 262-270.
- 33) Krishnan GP, Hetrick WP, Brenner CA, et al (2009) Steady state and induced auditory gamma deficits in schizophrenia. *Neuroimage*, 47 (4) : 1711-1719.
- 34) 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.
- 35) Lieberman JA, Small SA and Girgis RR (2019) Early detection and preventive intervention in schizophrenia : from fantasy to reality. *Am J Psychiatry*, 176 (10) : 794-810.
- 36) 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.
- 37) Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, et al (2010) Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, 30 (28) : 9477-9487.
 - 38) Michalareas G, Vezoli J, van Pelt S, et al (2016) Alpha-Beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron*, 89 (2) : 384-397.
 - 39) Mitoma R, Tamura S, Tateishi H, et al (2022) Oscillatory brain network changes after transcranial magnetic stimulation treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord Rep*, 7 : 100277.
 - 40) Northoff G and Gomez-Pilar J (2021) Overcoming rest-task divide-abnormal temporospatial dynamics and its cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 (3) : 751-765.
 - 41) Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, et al (2012) Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PLoS One*, 7 (7) : e39955.
 - 42) Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, et al (2022) Toward recovery in schizophrenia : current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (7) : 282-291.
 - 43) 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) : 1-14.
 - 44) 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.
 - 45) Radonjić NV, Hess JL, Rovira P, et al (2021) Structural brain imaging studies offer clues about the effects of the shared genetic etiology among neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 26 (6) : 2101-2110.
 - 46) Roach BJ, Ford JM and Mathalon DH (2019) Gamma band phase delay in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 4 (2) : 131-139.
 - 47) Rojas DC and Wilson LB (2014) γ -band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomark Med*, 8 (3) : 353-368.
 - 48) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510) : 421-427.
 - 49) Series P, Reichert D and Storkey AJ (2010) Hallucinations in Charles Bonnet syndrome induced by homeostasis : a deep Boltzmann machine model. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 23.
 - 50) Silverstein SM and Keane BP (2011) Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms : review of research from 2005 to 2010. *Schizophr Bull*, 37 (4) : 690-699.
 - 51) Singer W (2009) Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. *Cogn Neurodyn*, 3 (3) : 189-196.
 - 52) Singer W (2018) Neuronal oscillations : unavoidable and useful? *Eur J Neurosci*, 48 (7) : 2389-2398.
 - 53) Sivarao DV, 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) Sohal VS and Rubenstein JLR (2019) Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 24 (9) : 1248-1257.
 - 55) Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, et al (2003) Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*, 23 (19) : 7407-7411.
 - 56) 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.
 - 57) Tada M, Nagai T, Kirihara K, et al (2016) Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex*, 26 (3) : 1027-1035.
 - 58) Teale P, Pasko B, Collins D, et al (2013) Somatosensory timing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 212 (1) : 73-78.
 - 59) 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 (11) : 1145-1153.
 - 60) 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.
 - 61) Veit J, Hakim R, Jadi MP, et al (2017) Cortical gamma band synchronization through somatostatin inter-

- neurons. *Nat Neurosci*, 20 (7) : 951-959.
- 62) Wada M, Noda Y, Iwata Y, et al (2022) Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. *Mol Psychiatry*, 27 (7) : 2950-2967.
- 63) Wang J, Tang Y, Curtin A, et al (2018) Abnormal auditory-evoked gamma band oscillations in first-episode schizophrenia during both eye open and eye close states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 86 : 279-286.
- 64) Wingo TS, Liu Y, Gerasimov ES, et al (2022) Shared mechanisms across the major psychiatric and neurodegenerative diseases. *Nat Commun*, 13 (1) : 4314.
- 65) Winterer G, Ziller M, Dorn H, et al (2000) Schizophrenia : reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol*, 111 (5) : 837-849.
- 66) Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, et al (2011) Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477 (7363) : 171-178.
- 67) Zhou L, Bi Y, Liang M, et al (2020) A modality-specific dysfunction of pain processing in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 41 (7) : 1738-1753.

■ ABSTRACT

Abnormal neural oscillations in schizophreniaRyo Mitoma¹⁾, Yoji Hirano^{1,2)}*1) Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University**2) Department of Psychiatry, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki*

In schizophrenia and other psychiatric disorders, the proximity of various neural indexes to the disease mechanisms has been investigated in order to elucidate the pathophysiology and to establish effective treatments. Neural oscillations, rhythmic cortical activity that is based on the balance in excitatory and inhibitory neurons, are considered to be particularly promising candidates for neurophysiological biomarkers among these indices. Abnormal findings of neural oscillations, including impaired smooth shift between spontaneous and task-related activity, are consistently observed in schizophrenia. In addition, the upcoming large-scale EEG data will reinforce these findings and may facilitate further translational research.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (1) : 30-37, 2023)
