

■ 若手最優秀奨励賞

脳波および MRI を用いた精神疾患の病態研究

越山 太輔*

抄録：統合失調症の病態の解明に役立つことが期待される脳波指標に、ミスマッチ陰性電位やガンマ帯域の神経オシレーションが知られている。これらの脳波指標は統合失調症での障害が繰り返し報告され、臨床症状との関連が明らかにされている。またこれらの脳波指標は動物でも測定可能なことからモデル動物を用いた基礎研究での活用も進んでいる。さらに MRI による大規模研究において統合失調症でみられる大脳灰白質および白質の構造変化について近年報告が相次いでいる。次の段階に研究を進展させるためには、これらの大規模研究の成果をこれまでに得られている神経生理学的知見と融合させ統合的に理解し、大局的な神経ネットワークの障害として把握する必要がある。統合失調症における新たな神経ネットワーク障害が明らかになれば、ヒトでは難しい侵襲を伴う病態の研究が動物実験によって可能になり、新たな治療法の開発の礎になることが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 46-51, 2024

Key words : diffusion tensor imaging, gamma-band oscillations, mismatch negativity, psychiatric disorders, schizophrenia, white matter microstructural alterations

はじめに

統合失調症は幻覚妄想、意欲低下、認知機能障害を生じる精神疾患であり、その有病率は約 0.3 ~ 0.7% である²⁶⁾。多くは青年期に発症するため、その障害をもつ方の人生に対する影響は甚大である。しかしその病態については不明なことが多く、既存の薬物療法では十分な治療効果が得られていない。統合失調症の病態の解明に役立つことが期待される脳波指標に、ミスマッチ陰性電位やガンマ帯域の神経オシレーションが知られている。これらの脳波指標は統合失調症をはじめとする精神疾患での障害が繰り返し報告されている。またこれらの脳波指標は動物でも測定可能なことからモデル動物を用いた基礎研究での活用も進んでいる^{28, 30, 31)}。さらに磁気共鳴画像装置 (magnetic resonance imaging : MRI) による大脳灰白質および白質の構造についての研究も近年は大規模研究での成果が報告されており、これらの研究成果が統合失調症の病態の解明に貢献することが期待されている。本稿では、筆者らが行ってきた脳波および MRI を用いた統合失調症の病態

研究について紹介するとともに今後の展望について概説する。

1. ミスマッチ陰性電位

ミスマッチ陰性電位は事象関連電位のひとつであり、脳の聴覚系の情報処理で重要な役割を果たす。脳波および脳磁図を使った先行研究により、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の振幅低下が繰り返し報告されており、さらに認知機能障害・社会適応レベル低下との関連についても明らかにされている (図 1)⁸⁻¹⁰⁾。また脳波の電位源を推定する手法によりミスマッチ陰性電位の統合失調症における低下が、大脳灰白質の前頭葉や側頭葉などにみられる可能性が高いことも知られている^{15, 17)}。さらに、統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の低下が、脳予測性に関連する成分の障害に由来することが示されている¹³⁾。このようにミスマッチ陰性電位は、統合失調症において障害がみられることに加え、認知機能障害や社会適応レベルとの関連もあることがこれまでにわかっている。さらに近年はその背景とな

EEG and MRI studies in psychiatric disorders

* 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野 (〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1) Daisuke Koshiyama : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

【越山 太輔 E-mail : daisukekoshiyama@g.ecc.u-tokyo.ac.jp】

る神経ネットワークや障害のメカニズムに関する研究が進んでいる状況にある²⁾。

2. ガンマ帯域の神経オシレーション

神経オシレーションは一定のリズムの周期的な神経活動のことを指し、脳内の情報処理で重要な役割を果たしている。脳波および脳磁図を使った先行研究により、統合失調症での聴覚刺激に対するガンマ帯域の神経オシレーションの低下が報告されており^{9, 12)} (図2)、ガンマ帯域の神経オシレーションがミスマッチ陰性電位とともに認知機能・社会適応レベルと関連することも示されている^{11, 22, 23)} (図3)。また、脳波の電位源を推定する手法により、ガンマ帯域の神経オシレーションについても統合失調症における障害が、大脳灰白質の前頭葉や側頭葉などにみられる可能性が高いことも示されている^{16, 18, 19)}。そして聴覚認知機能トレーニング治療により、ガンマ帯域の神経オシレーションの障害が改善しようと

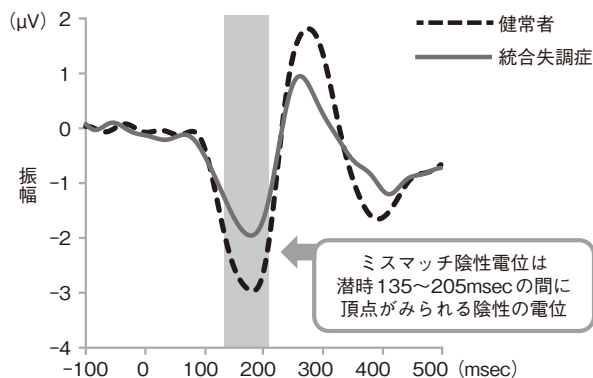


図1 統合失調症におけるミスマッチ陰性電位振幅の低下

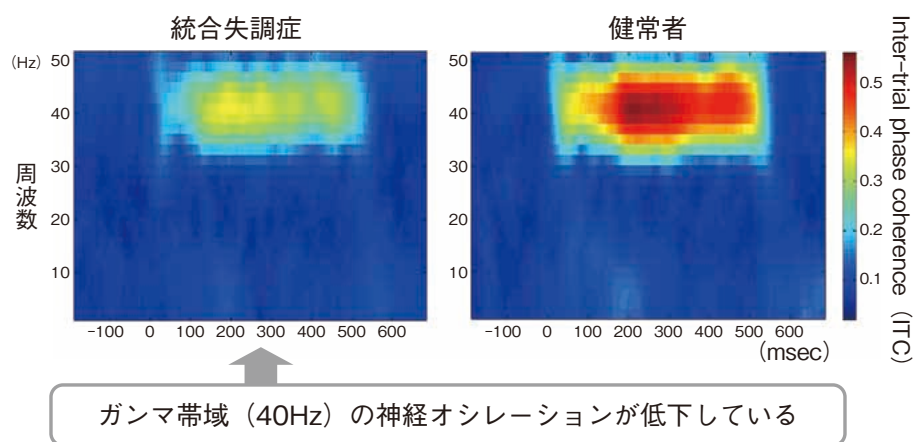


図2 統合失調症におけるガンマ帯域の神経オシレーションの低下

Inter-trial phase coherence (ITC) は神経オシレーションの代表的な指標。(CC BY ライセンス <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> に基づいて Koshiyama D, et al : Transl Psychiatry, 8 (1) : 211. 2018⁹⁾ の図を一部改変)。

いう報告もある²¹⁾。さらに統合失調症のガンマ帯域の神経オシレーションの活動にデルタ帯域の神経オシレーションが関連していることも示されている²⁰⁾。このようにガンマ帯域の神経オシレーションもまた統合失調症における障害に加え、新たに認知機能などの臨床症状との関連が明らかにされている段階にある。さらには背景となる神経ネットワークや障害のメカニズムに関する研究についても報告があり、治療介入によりガンマ帯域の神経オシレーションが変化することも明らかにされている。よって、ミスマッチ陰性電位およびガンマ帯域の神経オシレーションの基盤となる大脳の神経ネットワークをより詳しく調べることで、統合失調症の病態の解明と、それに基づく治療法の開発が可能になることが期待される。

3. 大脳灰白質および白質の構造変化

わが国発の精神疾患の多施設共同研究機構である Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO)^{14, 27)}において、拡散強調画像検査を用いて統合失調症で大脳白質全体に広範な障害がみられ、前頭葉や側頭葉などをつなぐ大脳白質に疾患特異的な構造変化がみられることが報告されている^{6, 7)} (図4)。さらに大脳白質の構造変化が認知機能低下に関連することも明らかにされている³⁾。また構造 MRI 研究により、統合失調症で皮質下灰白質体積に障害があり、視床体積低下が社会機能障害と関連することについても報告されている^{4, 5, 25)}。このように近年の米国を中心とした国際精神疾患共同研究機構である Enhancing Neuroimaging

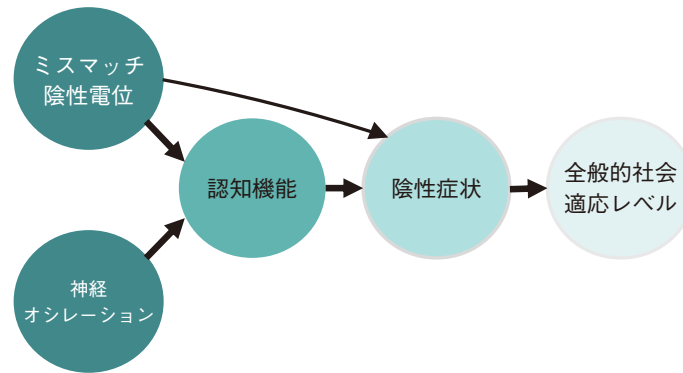


図3 統合失調症におけるミスマッチ陰性電位、
ガンマ帯域の神経オシレーションと臨床症状との関連

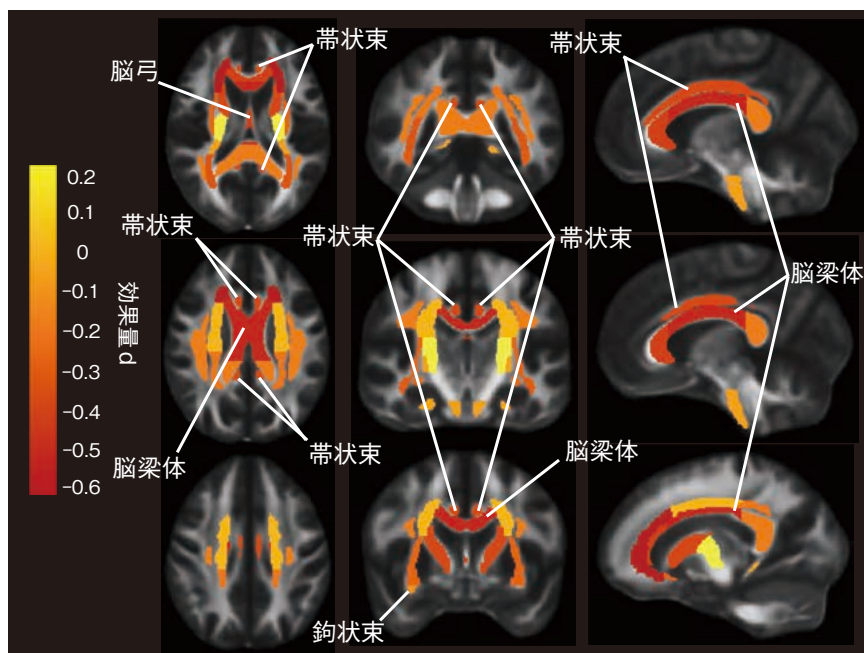


図4 統合失調症と健常者の大脳白質構造 (fractional anisotropy, FA) の差異領域
FAは大脳白質の構造変化の代表的な指標。効果量dの絶対値が大きいほど統合失調症における大きな変化を示し、負の方向がFAの低下を示す。鉤状束、脳梁体、帯状束、脳弓などに変化が認められる。(CC BY ライセンス <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> に基づいて Koshiyama D, et al : Mol Psychiatry, 25 (4) : 883-895. 2020⁷⁾ の図を一部改変)。

Genetics through Meta-Analysis consortium (ENIGMA) や COCORO などの大規模研究の成果により、統合失調症をはじめとする精神疾患の大脳灰白質および白質の所見が一通り明らかにされており、今後のさらなる研究に活かしていくことが望まれる段階に至っている^{1, 25)}。これらの所見をこれまでに得られた神経生理学的知見と融合させ統合的に理解し、大局的な神経ネットワークの障害として把握する必要がある。

4. 神経生理学的指標の基盤となる 神経ネットワークの研究への発展

これまで述べたように統合失調症において要素的に大脳灰白質の変化、大脳白質の変化、神経生理指標(ミスマッチ陰性電位・ガンマ帯域の神経オシレーション)の障害の報告はあるが、これを統合的に理解し、神経ネットワークとしての機能的な障害に注目した研究は乏しい。次の段階として、統合失調症における大脳白質の変化と神経生理指標の障害との関連について調べ、統合失調症の臨床症状と強く結

びついた神経生理指標であるミスマッチ陰性電位およびガンマ帯域の神経オシレーションの基盤となる神経ネットワークを解明することを目標としている。このような次の段階の研究は、これまでに蓄積された神経生理学的研究と近年大幅に進展した大脳白質研究の知見を融合させる試みである。これにより統合失調症における新たな神経ネットワーク障害が明らかになれば、ヒトでは難しい侵襲を伴う病態の研究と治療法の開発が動物実験によって可能になり、新たな学術領域の発展を促す礎となる知見が得られるかもしれない。

5. 神経ネットワーク障害のモデル動物研究における活用

サルでは、ミスマッチ陰性電位は前頭葉-視床間のコネクティビティと関連があると報告されているが、実際に統合失調症での関連は不明である²⁴⁾。ガンマ帯域の神経オシレーションのヒト皮質脳波(脳の表面に直接置いた電極で計測された脳波)研究では、電位源は前頭葉や側頭葉などを中心に比較的びまん性に広がっていたが、統合失調症で実際にどのようにこれらの部位のネットワークが障害されているかはわかっていない²⁹⁾。それらの部位が特定されることにより、その神経ネットワーク障害をサルなどのモデル動物研究に応用することで、統合失調症の病態解明につながることを期待される。具体的には、ミスマッチ陰性電位とガンマ帯域の神経オシレーションは動物でも測定可能な指標であり、その障害を反映する神経ネットワークが特定されれば、モデル動物においてその神経ネットワークを対象に侵襲的な介入をすることで病態をより詳しく調べ、治療効果の判定を行うことができるかもしれない³²⁾。例えば新規の薬物投与でミスマッチ陰性電位やガンマ帯域の神経オシレーション、もしくはそれらを発生させている神経ネットワークにどのような変化がみられるかを観察できる可能性がある。モデル動物では、認知機能・社会適応レベルが評価できない代わりに、ミスマッチ陰性電位とガンマ帯域の神経オシレーションの変化を測定することで、精神疾患との関係性を評価できるという利点がある。さらに将来的には治療によってその可塑性などを電気生理学的に定量することができるかもしれない。

おわりに

統合失調症における神経生理学的指標の障害の背

景にある具体的な神経ネットワーク障害の部位を明らかにすることで、病態を明らかにする研究を大きく前進させることができるかもしれない。その成果は、モデル動物を用いた統合失調症の病態研究の発展に貢献することで、統合失調症の新たな治療開発の礎になり、広く人類の福祉に貢献することが期待される。筆者はこのような研究の潮流のなかで、今後も統合失調症の病態研究をさらに進め、患者・家族にその成果を還元できるよう努めたいと考えている。

なお、本稿に記載した筆者らの研究に関してはすべて倫理的配慮を行っている。

利益相反

公益財団法人三菱財団自然科学研究助成より研究費を受けている。

謝辞

これらの研究はいずれも国立精神・神経医療研究センターの橋本亮太先生、東京大学精神神経科の笠井清登先生をはじめとする国内外の多くの先生方の多大なるご指導・ご協力のもとに進めることができました。また JSPS 科研費 JP22K15760、公益財団法人三菱財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人日立財団倉田奨励金、公益財団法人先進医薬研究振興財団、公益基金成茂神経科学研究助成基金、公益財団法人神経研究所、島根大学医学部萌雲会などの多くの研究助成団体にご支援いただきました。心より感謝し、御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, et al (2018) Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals : results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 23 (5) : 1261-1269.
- 2) Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, et al (2020) A predictive coding perspective on mismatch negativity impairment in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 11 : 660.
- 3) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2018) Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 202 : 180-187.
- 4) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2018)

- Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. *Sci Rep*, 8 (1) : 1183.
- 5) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2018) Subcortical association with memory performance in schizophrenia : a structural magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry*, 8 (1) : 20.
 - 6) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2020) Differences in fractional anisotropy between the patients with schizophrenia and healthy comparison subjects. *Mol Psychiatry*, 25 (4) : 697-698.
 - 7) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2020) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25 (4) : 883-895.
 - 8) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2017) Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 190 : 32-38.
 - 9) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2018) Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. *Transl Psychiatry*, 8 (1) : 211.
 - 10) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2018) Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 195 : 378-384.
 - 11) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2018) Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis : a longitudinal investigation. *Clin Neurophysiol*, 129 (11) : 2268-2275.
 - 12) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2019) Gamma-band auditory steady-state response is associated with plasma levels of d-serine in schizophrenia : an exploratory study. *Schizophr Res*, 208 : 467-469.
 - 13) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al (2020) Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 46 (4) : 937-946.
 - 14) Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, et al (2022) Neuroimaging studies within cognitive genetics collaborative research organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp*, 43 (1) : 182-193.
 - 15) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2020) Abnormal effective connectivity underlying auditory mismatch negativity impairments in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 (11) : 1028-1039.
 - 16) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2020) A distributed frontotemporal network underlies gamma-band synchronization impairments in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 45 (13) : 2198-2206.
 - 17) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Sources of the frontocentral mismatch negativity and P3a responses in schizophrenia patients and healthy comparison subjects. *Int J Psychophysiol*, 161 : 76-85.
 - 18) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Neural network dynamics underlying gamma synchronization deficits in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 107 : 110224.
 - 19) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Source decomposition of the frontocentral auditory steady-state gamma band response in schizophrenia patients and healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (5) : 172-179.
 - 20) Koshiyama D, Miyakoshi M, Tanaka-Koshiyama K, et al (2021) Abnormal phase discontinuity of alpha and theta-frequency oscillations in schizophrenia. *Schizophr Res*, 231 : 73-81.
 - 21) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, et al (2020) Auditory-based cognitive training drives short- and long-term plasticity in cortical networks in schizophrenia. *Schizophr Bull Open*, 1 (1) : sgaa065.
 - 22) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, et al (2021) Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*, 228 : 280-287.
 - 23) Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, et al (2021) Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 (2) : 373-385.
 - 24) Lakatos P, O'Connell MN, Barczak A, et al (2020) The thalamocortical circuit of auditory mismatch negativity. *Biol Psychiatry*, 87 (8) : 770-780.
 - 25) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 (10) : 1460-1466.
 - 26) Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, et al (2022) To

- ward recovery in schizophrenia : current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (7) : 282-291.
- 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) : 1-14.
- 28) Onitsuka T, Tsuchimoto R, Oribe N, et al (2022) Neuronal imbalance of excitation and inhibition in schizophrenia : a scoping review of gamma-band ASSR findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (12) : 610-619.
- 29) Tada M, Kirihara K, Ishishita Y, et al (2021) Global and parallel cortical processing based on auditory gamma oscillatory responses in humans. *Cereb Cortex*, 31 (10) : 4518-4532.
- 30) Tada M, Kirihara K, Koshiyama D, et al (2020) Gamma-band auditory steady-state response as a neurophysiological marker for excitation and inhibition balance : a review for understanding schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Clin EEG Neurosci*, 51 (4) : 234-243.
- 31) Tada M, Kirihara K, Mizutani S, et al (2019) Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis : a review. *Int J Psychophysiol*, 145 : 5-14.
- 32) Tada M, Suda Y, Kirihara K, et al (2020) Translatability of scalp EEG recordings of duration-deviant mismatch negativity between macaques and humans : a pilot study. *Front Psychiatry*, 11 : 874.

■ ABSTRACT**EEG and MRI studies in psychiatric disorders**

Daisuke Koshiyama

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Mismatch negativity and gamma-band oscillations are well known EEG indices that are expected to be useful in investigating the pathophysiology of schizophrenia. These EEG indices have been repeatedly reported to be impaired in patients with schizophrenia and have been shown to be associated with clinical symptoms. Since these EEG indices can also be measured in animals, they are being used in basic research using animal models. In addition, a series of large-scale MRI studies have recently reported structural changes in gray matter and white matter in the cerebrum in patients with schizophrenia. In order to advance research to the next level, it is necessary to integrate the results of these large-scale studies with the neurophysiological findings obtained to date to understand the pathophysiology of schizophrenia as a disorder of the global neural network. The clarification of dysfunction of the global neural network in patients with schizophrenia will make it possible to conduct animal experiments to study the pathophysiology for the disease, which is difficult to do in humans, and will serve as a basis for the development of new treatments.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 46-51, 2024)
