

13. 統合失調症の電気生理学的異常に関連する神経ネットワークの解明

東京大学医学部附属病院 助教 越山 太輔

概要

ガンマ帯域聴性定常反応やミスマッチ陰性電位は、統合失調症の病態解明に役立つバイオマーカーとなる可能性がある脳波指標である。本研究では、統合失調症と健常者においてガンマ帯域聴性定常反応と右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を広く結ぶ大脳白質の微小構造変化との関連を調べ、ガンマ帯域聴性定常反応の基盤となる神経ネットワークを明らかにすることを目的とした。まず、統合失調症と健常者を対象に脳波および magnetic resonance imaging (MRI) を測定し、ガンマ帯域聴性定常反応と拡散テンソル画像データを取得した。データ解析では、ガンマ帯域聴性定常反応の指標として inter-trial phase coherence (ITC) を用い、大脳白質統合性の指標として fractional anisotropy (FA) を用いた。解析の結果、ガンマ帯域聴性定常反応は、右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を接続する右前頭後頭束の FA と健常者においてのみ有意な正の相関が見られたが、統合失調症では有意な相関は見られなかった。これらの結果から健常者で存在する大脳白質構造とガンマ帯域聴性定常反応の関連が、統合失調症においては病態的な機序により失われている可能性が示された。今後、本研究で見出された大脳白質の微小構造変化に注目した研究は、統合失調症の病態の解明に有用な情報をもたらす可能性がある。次の段階として、ミスマッチ陰性電位と大脳白質構造との関係を明らかにするために解析を進めており、研究の進展により統合失調症の病態の解明をさらに進めていきたいと考えている。

背景および目的

ガンマ帯域聴性定常反応やミスマッチ陰性電位は、統合失調症の病態解明に役立つバイオマーカーとなる可能性がある神経生理指標であり、いずれも脳波により測定される。これまでの研究では、統合失調症においてガンマ帯域聴性定常反応の低下およびミスマッチ陰性電位の振幅の低下が知られており、さらにそれらの低下が認知機能障害や全般的社会適応レベルの低下と関連することがわかっている。さらにガンマ帯域聴性定常反応は主に大脳の聴覚野に由来することがわかっている一方で、近年の統合失調症および健常群などを対象とした研究では、ガンマ帯域聴性定常反応は大脳右半球において聴覚野を含めたより広範な領域を神経基盤とする可能性が示されている。実際に統合失調症において、右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を接続する大脳白質の微小構造に変化があることが先行研究により報告されている。本研究では、統合失調症と健常者において右前頭葉、頭頂葉、後頭葉を広く結ぶ大脳白質の微小構造変化とガンマ帯域聴性定常反応の関連を調べ、ガンマ帯域聴性定常反応の基盤となる神経ネットワークを明らかにすることを目的とした。

方法

統合失調症 42 名と健常者 22 名を対象に脳波および magnetic resonance imaging (MRI) を測定し、ガンマ帯域聴性定常反応と拡散テンソル画像データを取得した。ガンマ帯域聴性定常反応の指標として inter-trial phase coherence (ITC) を用い、大脳白質統合性の指標として fractional anisotropy (FA) を用いた。ITC は 40Hz の聴覚刺激に対するガンマ帯域神経振動の位相同期の強さを示す値である。FA は大脳白質の微小構造変化の代表的な指

標であり、FA が低いほど神経線維が走る方向への情報伝達の効率が低下していると考えられている。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。すべての被験者に対して研究の内容について十分に説明し、口頭および文書により同意を得た。

結果および考察

先行研究で見られた統合失調症のガンマ帯域聴性定常反応の低下は本研究においても再現された。さらに統合失調症における右前頭葉、頭頂葉、後頭葉をつなぐ領域である右前頭後頭束において FA の低下についても再現された。そしてガンマ帯域聴性定常反応は、右前頭後頭束の FA と健常者においてのみ有意な正の相関が見られたが、統合失調症では有意な相関は見られなかった。これらの結果により、健常者で存在する大脳白質構造とガンマ帯域聴性定常反応の関連が、統合失調症においては病態的な機序により失われている可能性が示された。我々は先行の脳波研究で統合失調症においてガンマ帯域聴性定常反応を支えている右の前頭葉と後頭葉のコンネクティビティーが低下していることを示していた。さらに先行の皮質脳波の研究では、右の前頭葉および頭頂葉の広範な領域にガンマ帯域聴性定常反応の電位源が見られることが示されていた。本研究ではこれらの知見をさらに深め、統合失調症におけるガンマ帯域聴性定常反応の低下の神経基盤について、より詳細な微小白質構造変化の空間情報を提供することができた。ガンマ帯域聴性定常反応は統合失調症の臨床研究において、バイオマーカーとして強力なツールとなり得る。今後、本研究で見出された大脳白質の微小構造変化に注目した研究は、統合失調症の病態の解明に有用な情報をもたらす可能性がある。次の段階として、ミスマッチ陰性電位と大脳白質構造との関係を明らかにするという課題が残されており、現在解析を進めている。それらの研究の進展により統合失調症の病態の解明をさらに進めていきたいと考えている。

謝辞

三菱財団からの助成は本研究の遂行に必要不可欠であり、データの収集、解析、結果の解釈、学会での発表、論文の発表まであらゆる側面で研究の実施に対してご支援をいただきましたこと、心より御礼申し上げます。引き続き、さらなる成果を社会に還元できますよう努めてまいります。

(完)

発表論文

- 1) Koshiyama D, Nishimura R, Usui K, Fujioka M, Tada M, Kirihara K, Araki T, Kawakami S, Okada N, Koike S, Yamasue H, Abe O, Kasai K. Cortical white matter microstructural alterations underlying the impaired gamma-band auditory steady-state response in schizophrenia. *Schizophrenia* 10:32, 2024.
- 2) 越山太輔. 脳波および MRI を用いた精神疾患の病態研究. *日本生物学的精神医学会誌* 35 (1): 46-51, 2024.