

## 統合失調症早期の脳波指標開発：トランスレータブル神経生理指標の開発に向けて

多田真理子<sup>1)</sup>, 切原賢治<sup>1)</sup>, 越山太輔<sup>1)</sup>, 永井達哉<sup>1)</sup>,  
荒木 剛<sup>1)</sup>, 國井尚人<sup>2)</sup>, 宇賀貴紀<sup>3,4)</sup>, 笠井清登<sup>1)</sup>

- 1) 東京大学医学部附属病院 精神神経科
- 2) 東京大学医学部附属病院 脳神経外科
- 3) 山梨大学大学院総合研究部医学域 生理学講座 統合生理学
- 4) 玉川大学 脳科学研究所

### 【研究の背景】

統合失調症は、病態進行に伴い社会機能や認知機能の低下を来すが、これらは現状の薬物療法では難治である。このため、早期病態の解明による根本的な治療法開発が待たれており、近年、精神病ハイリスクや初発統合失調症の病態を反映するバイオマーカーが探索されている。

ミスマッチ陰性電位(MMN)と $\gamma$  (ガンマ)オシレーションは、統合失調症早期での変化が明らかな脳波指標であり、MMNは NMDA 受容体機能、 $\gamma$ オシレーションは GABA 神経伝達との関連が考えられている。NMDA 受容体機能および GABA 神経伝達の異常は、統合失調症の分子病態仮説として知られている。従って MMN/ $\gamma$ オシレーションは、分子病態を反映するバイオマーカーとして有用であり、神経生理学的意義を明らかにすることにより統合失調症早期の病態解明に繋がることが期待できる。さらに、MMN/ $\gamma$ オシレーションは、実験動物でも測定可能なトランスレータブル神経生理指標である。ヒトの解剖学的相関性が高いマカクザルで MMN/ $\gamma$ オシレーションを測定する方法を開発することで、MMN/ $\gamma$ オシレーションの基盤研究が進展することが期待できる。

### 【目 的】

統合失調症早期段階の病態を解明するために、精神病ハイリスクおよび初発統合失調症における MMN/ $\gamma$ オシレーションの臨床特徴を調べる。また MMN/ $\gamma$ オシレーションの発生源を明らかにするために、ヒト皮質脳波 (ECoG) とマカクザル ECoG を用いて解剖学的位置などについて詳細に解析する。

### 【方 法】

患者研究では、精神病ハイリスク者(N=27)、統合失調症早期患者(N=21)、健常者(N=24)を対象とした。患者は東京大学医学部附属病院精神神経科の外来もしくは入院治療を受けた者である。本研究は、東京大学医学部倫理委員会に承認され、参加者には研究について説明をし同意を得た。MMNは標準刺激(1000Hz, 50ms)90%と音の持続時間を標準刺激より長くした逸脱刺激(1000Hz, 100ms)10%からなる聴覚オッドボール課題、 $\gamma$ オシレーションは1msのクリック音を500msに20回(40Hz 頻度)繰り返す音刺激を呈示する聴性定常反応課題(40HzASSR)を用いた。脳波にはEEGLABを用いて加算平均波形算出および時間周波数解析を行った。

ヒト ECoG 研究では、東京大学医学部附属病院脳神経外科と共同し、難治性てんかんの治療目的で頭蓋内電極留置を受けた患者を対象とし、MMNとASSRの計測を同様にを行い、発生源を調べた。本計測は、東京大学医学部倫理委員会に承認され、参加者には研究について説明し同意を得た。マカクザル研究では、山梨大学医学部統合生理学教室、玉川大学脳科学研究所と共同し、マカクザルの聴覚野に ECoG 電極を留置し、ヒトと相同な課題で覚醒下の MMN と ASSR の計測を行った。本計測は、玉川大学学長の承認を得て玉川大学動物実験に関する規定に従って行った。

## 【結 果】

MMN 振幅は群間で有意差を認め ( $F_{2, 69} = 9.589, p < 0.001$ )、精神病ハイリスク者と統合失調症早期患者でともに健常者と比較して低下しており(精神病ハイリスク: $p = 0.002$ 、統合失調症早期患者  $p < 0.001$ )我々の先行研究(Nagai et al., 2013)と同様であった。ASSR も群間で有意差を認め ( $F_{2, 69} = 9.29, p < 0.001$ )、100ms ごとの潜時の主効果 ( $F_{2, 161} = 68.8, p < 0.001$ )と群との交互作用 ( $F_{5, 161} = 5.41, p < 0.001$ )を認めた。100ms ごとの ASSR は群間で有意差を認め ( $p \leq 0.004$ )、先行研究(Tada et al., 2016)同様、後半の潜時(300-400ms)では精神病ハイリスク者と統合失調症早期患者でともに健常者と比較して低下していた(精神病ハイリスク: $p = 0.018$ 、統合失調症早期患者  $p < 0.001$ )。さらに、統合失調症早期患者では、MMN と ASSR の値に相関がみられた ( $r = -0.69, p < 0.001$ )。

ヒト ECoG では、側頭葉広域を覆う電極から計測を行ったが、MMN は上側頭回に局在しており、ASSR は MMN よりは比較的広範囲で観察されたが、40HzASSR は特に聴覚野周囲で増強がみられた。また両側半球に電極を留置した例からは、ASSR が右半球優位であることが確認された。マカクザルにおいても、ヒトと相同な MMN および ASSR が得られ、高密度 ECoG 電極記録からは、聴覚野内でも特に一次聴覚野で増強することが確認された。

## 【考 察】

患者研究から、統合失調症早期での MMN および ASSR 変化は、互いに関連することが明らかとなった。これらは、NMDA 受容体機能や GABA 神経伝達の早期の異常を反映しているのかもしれない。ヒト ECoG およびマカクザル ECoG から、MMN と ASSR がヒトとサルで相同な特徴を持つことが明らかとなった。それぞれの結果から、MMN の発生源は聴覚野周囲、40HzASSR は聴覚野内でも、特に一次聴覚野周囲に集積する特徴がみられ、いずれも統合失調症における聴覚野の病態を反映するバイオマーカーであると考えられた。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、脳波で計測される MMN/ $\gamma$  オシレーションが、早期段階の病態を反映するバイオマーカーであることが確認され、互いに関連することが明らかとなった。MMN/ $\gamma$  オシレーションは記録中の課題遂行を要さず、実験動物でも測定可能であり、その特徴もヒトと相同であったため、治療法開発にも貢献しうるトランスレータブル神経生理指標となる。

## 【参考・引用文献】

Nagai T, Tada M, Kirihara K, et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2013; 150(2-3):547-554.

Tada M, Nagai T, Kirihara K, et al. Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2016; 26(3):1027-1035.