

統合失調症の発症に関わる神経同期活動異常の解明

平野羊嗣

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

【研究の背景】

統合失調症は、原因不明の進行性の機能低下を来す精神疾患で、社会的損失も大きく、その病態解明は喫緊の課題である。近年、膨大な臨床研究(脳機能測定、死後脳研究)と基礎研究(モデル動物)の知見を元に、統合失調症の新たな病態基盤として、興奮性ニューロンの障害(NMDA 受容体機能低下)と抑制性介在ニューロン異常(GABA 伝達異常)の双方の障害が注目されており、統合失調症の大脳皮質では、この興奮性と抑制性ニューロンのバランス異常が、脳内の皮質情報処理の異常や、ひいては種々の重篤な症状を引き起こしていることが示唆されてきた(*Neuron* 2012)。 γ 帯域の皮質活動は、その発生機序が比較的明確であるため、トランスレーションが可能な、新たな Biomarker として注目されている。

申請者らは、統合失調症で、種々の知覚や認知機能に関連した γ 帯域皮質活動と誘発磁場/脳波に、異常を認めることを報告し(*e.g.*, *J Neurosci* 2008, *Schizophr Res* 2010 & 2011)、特に γ 帯域皮質活動異常の発見における評価は高い。また申請者は最近、国際共同研究で、世界で初めて、統合失調症の γ 帯域皮質活動異常が、音刺激による誘発活動(同期 γ の低下)と自発活動(自発 γ の上昇)の双方で出現し、さらにそれらが相互に関連し、臨床症状とも関連することを発見した(*JAMA Psychiatry* 2015) (*ICOSR Young Investigator Award 2015*, *本財団の海外留学助成による業績)。統合失調症では、病態に関連して γ 帯域皮質活動異常が認められる為、 γ 帯域皮質活動の詳細な検索は、興奮性と抑制性ニューロンのバランス障害を背景とした、本質的な病態解明に繋がる可能性が高い。我々の報告も含め、慢性期統合失調症の γ 帯域皮質活動異常の知見は多いが、発症前後に関する知見はない。

【目 的】

本研究では、初発統合失調症の音刺激に対する脳波データを集積し、発症初期段階における γ 帯皮質活動異常を検索する。これにより、本疾患の発症に至る神経基盤を明らかにし、統合失調症の病態解明の新たなブレークスルーが期待できる。最終的には、早期診断や早期介入、新規治療法開発に応用可能な Biomarker の確立を目指す。

【方 法】

対象は、初発統合失調症約 23 名とその対象群約 39 名とし、再現性の高い、確立された聴覚刺激(20,30,40,80Hz の頻度の連続 Click 音刺激)を提示した際の、脳波の聴性定常反応と自発反応を記録し、解析プログラムの BESA を用いた電源推定を元にした聴覚野における evoked-gamma(誘発同期活動)と induced-gamma(自発活動)を解析(time-frequency analysis)し、詳細に比較検討(群間比較/相関解析)した。

【結 果】

健常者に比べ、初発統合失調症では 40-Hz 頻度の刺激に対する両側聴覚野の induced gamma power の有意な上昇($p = 0.022$)と、PLF の有意な低下($p = 0.029$)を認めた。一方、evoked power では有意な差はなかった($p = 0.176$)。また、初発統合失調症の左聴覚野において、30-Hz 頻度刺激に対する induced gamma power の有意な上昇と($p = 0.036$) PLF 有意な

低下 ($p = 0.038$) も認めた。20-Hz 頻度刺激ではいずれも有意差を認めなかった。

【考 察】

本研究において、統合失調症では、慢性期のみならず、既にその発症段階の初期において、30～40-Hz 頻度の音刺激による誘発活動(同期 γ の低下)と自発活動(自発 γ の上昇)の双方の異常が出現していることが示された。つまり、初発段階で既に、興奮性ニューロンの障害(NMDA 受容体機能低下)と、抑制性介在ニューロン異常(GABA 伝達異常)の双方の障害がその病態基盤の背景にある可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これらの結果から、統合失調症の発症とその病態進行に関わる神経基盤として、 γ 帯域皮質活動の異常、つまり誘発活動(同期 γ の低下)と自発活動(自発 γ の上昇)の双方の異常が関わっていることが示唆された。今後は本結果をもとに、多施設研究を行い、大きなデータサンプルを用いて検証を進め、最終的には早期診断や早期介入、新規治療法開発に応用可能な Biomarker への転用を目指す。

【参考・引用文献】

1. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*. 2012; 75: 963–980.
2. Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, et al. Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J Neurosci*. 2008;28: 4897–4903.
3. Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, et al. Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study. *Schizophr Res*. 2010; 117: 61–67.
4. Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, et al. Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011; 133: 99–105.
5. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, Spencer KM. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 813–821.