

## MRI と脳波による統合失調症の異常サリエンスと E/I バランスの病態関連の解明

宮田 淳

愛知医科大学医学部 精神科学講座

### 【研究の背景】

サリエンス (salience) とは、周囲の環境のなかの目立つ刺激に対して自動的に注意をひかれ、重要と感じることである。中脳－線条体のドーパミン神経はサリエンスをコードしていることが知られている [Matsumoto and Hikosaka, 2009]。一方、統合失調症では中脳－線条体のドーパミン過剰があり、刺激に過剰なサリエンスが帰属され、妄想や幻覚が形成されると考えられている (異常サリエンス仮説) [Kapur, 2003]。申請者は先行研究においてこれを支持する結果を得ている [Miyata et al., 2024]。

一方、脳波におけるガンマ振動は、グルタミン酸作動性の興奮性ニューロンと GABA 作動性の抑制性ニューロン間の興奮・抑制バランス (E/I バランス) により起こると考えられ、幅広い脳機能に関連する。統合失調症では一次聴覚野におけるガンマ振動の位相同期性の低下が幻聴と関連し [Hirano et al., 2015]、その神経基盤として興奮性ニューロンの樹状突起密度の減少により抑制性ニューロンからの抑制性入力が増加し、E/I バランスが興奮に傾くことが考えられている。

統合失調症の動物モデルでは、中脳－線条体のドーパミン過剰の上流に海馬のグルタミン酸ニューロンの過活動が示唆されている [Lodge and Grace, 2011]、異常サリエンスと E/I バランスの関連は不明である。

### 【目 的】

本研究では安静時の機能的 MRI (fMRI)、水分子の拡散からニューロンのマイクロな構造変化を推定できる拡散 MRI、および脳波を組み合わせ、マクロな異常サリエンスとマイクロな E/I バランスの病態間の関連を明らかにする事を目的とする。

### 【方 法】

統合失調症患者および健康対象者に対し、異常サリエンス評価票 (ASI) による主観的なサリエンス体験の強度の評価、ピーターズ妄想尺度 (PDI) による正常～病的までの妄想的信念の強度の評価、精神病体験質問紙 (QPE) による幻視、幻聴、幻触、幻臭の評価を行う。

MRI 撮像では、3T (テスラ) の MRI で国際脳 HARP プロトコールに基づく高解像度の T1 強調構造画像、安静時 fMRI、および高角解像度の拡散 MRI の撮像を行う。安静時 fMRI 解析では、海馬、中脳、線条体の領域内および領域間の脳活動の同期性 (結合性) を推定する。拡散 MRI 解析では、ボクセル (MRI における立方体のピクセル) 内の信号を 3 つのコンパートメントでモデル化する Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) により、海馬の神経突起 (樹状突起と軸索の総称) の密度と走向のばらつきを推定・定量する。

脳波解析では、安静時および 40Hz の音刺激時にガンマ帯域に誘発される聴性定常反応 (auditory steady-state response: ASSR) から電源推定および時間周波数解析を行い、一次聴覚野における自発・誘発活動のパワーと位相同期性 (phase-locking factor: PLF) を推定する。

## 【結 果】

愛知医科大学病院において初めて研究用の MRI 撮像および脳波の実施、加えて最先端の国際脳 HARP プロトコールを導入・開始するために検査室との打ち合わせや MRI・脳波機器の購入などの準備を続け、ようやく 2025 年 12 月 4 日に倫理委員会の承認が下りた(12 月 15 日現在、決裁待ち)。今後、MRI 撮像および脳波データの取得を進めてゆく。

一方、前所属の京都大学ですでに取得していたデータ(統合失調症 116 人、健康対照者 224 人の T1 強調画像および安静時 fMRI 画像)を用いて中脳－線条体間の機能的結合性と主観的な異常サリエンス体験との間の関係を検証し、異常サリエンスが中脳－線条体の中でも腹側中脳と背側線条体の間の結合性に限局的に関わることを明らかにした(論文準備中)。

## 【考 察】

本研究費により異常サリエンスと E/I バランスの関係を明らかにする準備が整った。また既存のデータを用いた解析により、異常サリエンスの神経相関をさらに精緻化することができた。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の成果、および今後得られる成果により、異常サリエンスのバイオマーカーシーズを、MRI よりも実施しやすい脳波のレベルに落とし込んで開発し、臨床応用可能性を広げることが期待できる。

## 【参考・引用文献】

1. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, Spencer KM (2015): Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72:813-821.
2. Kapur S (2003): Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:13-23.
3. Lodge DJ, Grace AA (2011): Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci* 32:507-513.
4. Matsumoto M, Hikosaka O (2009): Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459:837-841.
5. Miyata J, Sasamoto A, Ezaki T, Isobe M, Kochiyama T, Masuda N, Mori Y, Sakai Y, Sawamoto N, Tei S, Ubukata S, Aso T, Murai T, Takahashi H (2024): Associations of conservatism and jumping to conclusions biases with aberrant salience and default mode network. *Psychiatry Clin Neurosci* 78:322-331.