

奨励金No.1547

脳波と拡散テンソル画像検査を用いた統合失調症の病態解明研究

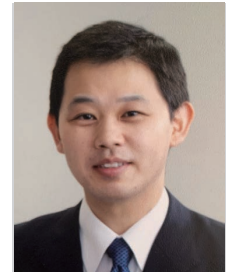
越山 太輔

東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教

Research on the pathophysiology of schizophrenia using electroencephalography and diffusion tensor imaging

Daisuke Koshiyama,

Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital, Research Associate



ガンマ帯域聴性定常反応は、統合失調症の病態解明に役立つ可能性がある脳波指標であり、統合失調症で低下している。本研究では、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、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病態的な機序により失われていることがわかった。この結果は、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。

The gamma-band auditory steady-state response (ASSR) has received substantial attention as a potential electroencephalography marker indicating the pathophysiology of schizophrenia. Previous studies have shown reduced gamma-band ASSR in patients with schizophrenia. This study showed that the gamma-band ASSR was positively correlated with an index of white matter integrity in the regions connecting the right frontal, parietal and occipital cortices in healthy subjects but not in patients with schizophrenia. These findings support our hypothesis that the generation of gamma-band ASSR is supported by white matter bundles that broadly connect the cortices and that these relationships may be disrupted in schizophrenia. Our study may help characterize and interpret reduced gamma-band ASSR as a useful brain marker of schizophrenia.

1. 研究内容

1.1 目的

ガンマ帯域聴性定常反応は、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。ガンマ帯域聴性定常反応は、被験者に40 Hzの聴覚刺激を与えた際に見られる神経生理指標であり、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が低下していることが知られており、さらにその反応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。本報告

書の研究内容は英文論文として既に発表されており、CC BY ライセンス <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> に基づいて一部を改変して記載した (1)。

1.2 方法

本研究では、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 40 Hz 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。

1.3 結果

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。

1.4 考察

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。

2. 発表（研究成果の発表）

- (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.
- (3) 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 impaired gamma-band auditory steady-state response in schizophrenia. The 62nd annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, Tampa, United States of America (December 5, 2023; Poster)
- (4) 越山太輔：脳機能検査を用いた精神疾患の病態研究。第 31 回日本医学会総会、東京、2023 年 4 月 23 日。（第 31 回日本医学会総会 奨励賞受賞講演）

- (5) 越山太輔：計算論的神経科学を応用した精神疾患の脳波研究—計算論的神経科学者と精神科医の共同研究—。第 45 回日本生物学的精神医学会、名護、2023 年 11 月 6 日。（若手研究者育成プログラム第 9 回最優秀奨励賞受賞講演）
- (6) 越山太輔：脳波を用いた統合失調症の病態研究。第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、2023 年 11 月 30 日。（日本臨床神経生理学会第 13 回奨励賞受賞記念講演）