

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07482

研究課題名（和文）統合失調症患者の脳波における周波数間カップリング（CFC）研究

研究課題名（英文）Cross frequency coupling on EEG in schizophrenia

研究代表者

平野 昭吾（Hirano, Shogo）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10568984

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者61名および健常対照者62名の安静時脳波および40Hz聴性定常反応（Auditory Steady State Response: ASSR）を測定した。40Hz ASSRにおいては刺激に対する位相同期度（Phase-locking factor: PLF）が統合失調症患者では減弱していた。また周波数間カップリングについては3-7Hz位相と57-100Hz振幅間のカップリングが統合失調症患者では減弱していた。また3-9Hz振幅と30-100Hz振幅間のカップリングが統合失調症患者では減弱していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに統合失調症患者を対象として周波数間カップリングを検討した研究そのものが少ないが、我々の知る限りでは統合失調症患者において位相振幅間カップリングの異常を指摘したものはない。本研究は世界で初めて、比較的多い被験者数にて統合失調症患者における位相振幅間カップリングおよび振幅振幅間カップリングの異常を見出した。

研究成果の概要（英文）：We evaluated resting state and 40Hz auditory steady state response (ASSR) with EEG in 61 patients with schizophrenia (SZ) and 62 healthy control subjects (HC). SZ showed decreased phase locking factor (PLF) on ASSR condition compared to HC. Regarding cross-frequency coupling, firstly, SZ showed decreased phase amplitude coupling (PAC) between 3-7Hz phase and 57-100Hz amplitude. Secondly, SZ showed decreased amplitude amplitude coupling (AAC) between 3-9Hz amplitude and 30-100Hz amplitude.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳波 周波数間カップリング 聴性定常反応

1. 研究開始当初の背景

脳波は脳波計等を用いて測定されうるヒトの脳活動由来の電気信号であるが、その周波数成分(ニューラルオシレーション)は様々な感覚情報処理過程において経時的かつ空間的に変化し、さらにその変化は意識や作業記憶等の高次の脳活動により修飾されることが知られている。特に γ (ガンマ)オシレーションと呼ばれる周波数が40Hz前後のニューラルオシレーションについては多くの研究がなされており、臨床場面において客観的な指標の乏しい精神疾患である統合失調症においても、 γ オシレーションの異常が繰り返し報告されている(e.g. Uhlhaas and Singer, 2010)。最近の研究により、 γ 帯域を始めとした様々な周波数帯域のニューラルオシレーションの振幅、位相および周波数がより低い周波数帯域のニューラルオシレーションの振幅や位相の変化と同期して変化する、周波数間カップリング(Cross-Frequency Coupling: CFC)と呼ばれる現象が観察されている。CFCはニューラルオシレーション同士が経時的かつ空間的に影響を与える現象であるが、海馬や、聴覚野、運動野など種々の脳部位にて、また認知機能、運動機能、離れた脳部位間での同期活動など多くの脳機能に関わって観察されており、脳内の情報伝達の有力な担い手であると考えられている(e.g. Canolty and Knight, 2010, Hyafil et al., 2015)。一方、統合失調症は幻覚や妄想といった認知機能に関わる広汎な症状を呈し、患者の社会機能を著しく低下させうる、重篤かつ有病率の高い疾患である。より合理的な治療を推進するためには客観的な病態指標の開発が患者個人的だけでなく社会的にも急務の課題である。ところで近年、大脳皮質での γ オシレーションは錐体細胞の活動をパルブアルブミン陽性(PV+)抑制性介在細胞が制御することにより生じるとされており、統合失調症患者ではこの抑制性介在細胞上のN-メチル-Dアスパラギン酸受容体(NMDAR)の異常等があり、結果として抑制性介在細胞の機能異常を来たして異常な γ オシレーションを生じていると考えられている(e.g. Lewis et al., 2012)。さらにCFCの一形態である位相振幅カップリング(Phase-Amplitude Coupling: PAC)については、海馬において θ (シータ)オシレーション(周波数:4~7Hz)位相と γ オシレーション振幅間カップリング(θ/γ PAC)の発生のために錐体細胞、PV+抑制性介在細胞に加え、oriens-lacunosum moleculare (O-LM)抑制性介在細胞が関わっていると考えられている(Tort et al., 2007)。統合失調症患者において γ 帯域の聴覚定常反応(Auditory steady state response: ASSR)の異常が繰り返し報告されているが、聴覚定常反応の発生源は一次聴覚野周囲(e.g. Picton et al., 2003)と考えられており、統合失調症患者においては聴覚野皮質に存在するPV+抑制性介在細胞の異常が推測される。Neymotinら(2011)はコンピュータシミュレーションを用いて、NMDARの阻害物質であるケタミン投与が θ/γ PACを減弱させることを報告しているが、これらの研究結果から統合失調症患者においては聴覚野皮質において θ/γ PACが減弱していることが予測された。しかし、我々の研究グループは統合失調症患者群のASSRにおける θ/γ PACを正常対照者群との比較検討を行ったが、患者群において異常を認めず(Hirano et al., 2018)、また同様の結果が他の研究によっても示されている(e.g. Kirihara et al., 2012, Murphy et al., 2020)。しかし、CFCはPACだけではなく、振幅振幅カップリング(Amplitude-Amplitude Coupling: AAC)、位相位相カップリング(Phase-Phase Coupling: PPC)、位相周波数カップリング(Phase-Frequency Coupling: PFC)等と種々の形態があり、それらは脳内で相補的に機能を有してことが想定されている(e.g. Hyafil et al., 2015)。広汎な脳機能異常を有する統合失調症患者ではPAC以外のCFCに異常を有していることが想定される。本研究における学術的「問い」は統合失調症患者においてCFCの種々の形態が実際に異常を示すのか、またその異常は病態や症状と関連しているかということにある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1)統合失調症患者の脳波においてCFC(PAC, AAC, PPC, PFC)の異常が観察されるかを検索すること、2)統合失調症患者におけるCFCと症状の有無・重症度など症状評価・診断に関わるデータとの関連を検討し、統合失調症の症状評価・診断へCFCの応用を試みることにあ。本研究では統合失調症患者および正常対照者の安静時脳波およびASSRにおいてCFCを評価する。我々の知る限りでは統合失調症患者の脳波においてCFCの種々の形態を同時に評価した研究はこれまで報告されておらず、本研究は世界で初めてこれに取り組むものである。また、ヒトだけではなく実験動物においても比較的簡単に測定できる脳波を研究の対象とすることにより、脳波におけるCFCは今後の薬物療法および新規治療薬及び治療法開発のための橋渡し研究において有用な指標となり得ることが期待される。

3. 研究の方法

統合失調症患者および正常対照者の脳波測定研究に関しては既に九州大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

[適格条件] 正常対照者群、患者群ともに20~60歳の右利きの者を対象者とする。患者は、九州大病院精神科神経科にて入院または外来治療中の統合失調症患者とする。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と診断の手引き(DSM-IV)に基づき診断をする。

[除外条件] 正常対照者のうち構造化面接(SCID non-patient edition)にて精神疾患があると判断された場合、または一親等家族に精神疾患が認められる場合には対象から除外する。また脳波異常を来すような頭部外傷や他の神経疾患を併発している者、電気痙攣療法を受けたことがある者、

アルコールまたは他の薬物依存の既往が過去5年以内にある者、言語性IQが75未満の者を除外する。上記条件を満たす者のうち、研究の目的および内容を説明した後に書面にて同意が得られた者を対象とする。

被験者の脳波測定はシールドルーム内にて行い、被験者には安静臥位を保持してもらう。ASSR測定においては被験者へ頻度が40Hzの断続クリック音をイヤホンを通じ両耳へ80dB SPLの大ききで提示する。またASSRとは別に安静時脳波を測定する。我々の研究チームは脳波計を用いてASSRが安定して測定できることを既に報告しており(Hirano et al., 2020)、同研究において記録された脳波データを解析対象としCFCを評価する。我々は脳波に対するPACの計算および統計解析についてのMATLABプログラムを既に開発しており(Hirano et al., 2018)、これをAAC, PPC, PFCの解析のために更に改良を行い発展させる。

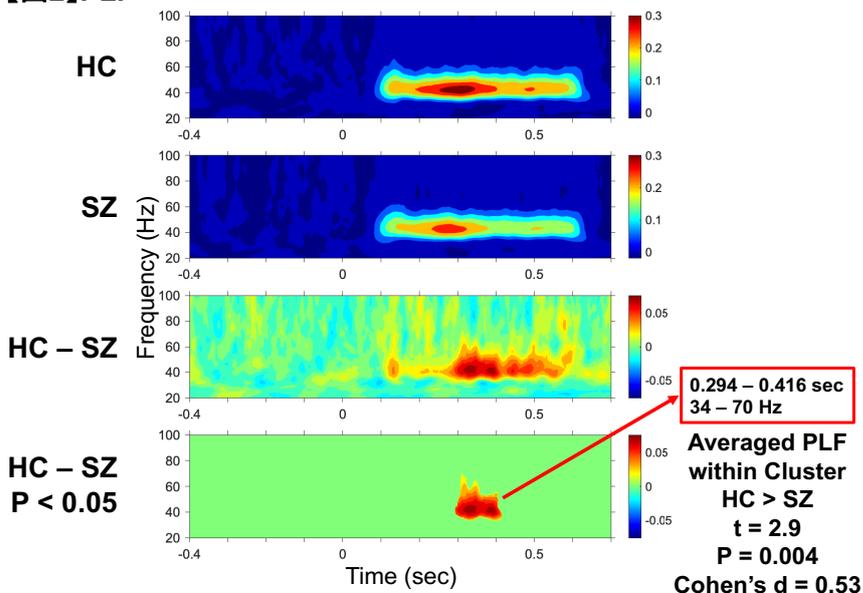
4. 研究成果

【図1】被験者背景

	SZ	HC	statistics	P
N(F/M)	61(30/31)	62(34/28)	$\chi^2 = 0.39$	0.59
Age	36.8 ± 12.1	37.5 ± 10.2	t = 0.31	0.76
Handedness(L/R)	2/60	1/60	$\chi^2 = 0.33$	1.00
Education years	13.8 ± 2.4	15.4 ± 2.7	t = 3.4	0.00096*
Duration of illness	8.3 ± 8.7			
PANSS: positive	19.1 ± 7.5			
negative	22.2 ± 9.6			
general	43.8 ± 16.8			

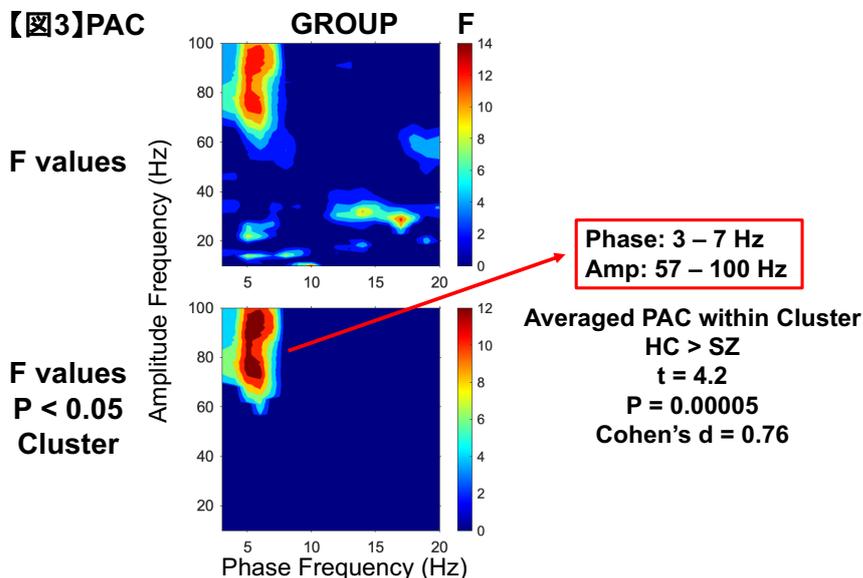
【被験者について】統合失調症患者61名(女性31名男性30名)および健常対照者(女性34名男性28名)の安静時脳波および40Hzの断続クリック音提示によって得られる40Hz ASSR波形を測定した。統合失調症患者群は以下SZ、健常対照者群は以下SZと表記する。SZにおいては陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS, Kay et al., 1987)を用いて症状評価を行った。被験者の背景情報を図1に示す。

【図2】PLF



【ASSR】40Hz ASSR波形においては刺激に対する位相同期度(Phase-locking factor: PLF)が統合失調症患者群(SZ)においては健常対照者群(NC)と比較すると、34-70Hz帯域および刺激開始時刻を基準とした時の0.294-0.416秒の区間において統計学的有意に減弱していることが示された(図2)。またEvoked powerおよびInduced powerについても算出したが、有意な群間差は見られなかった。

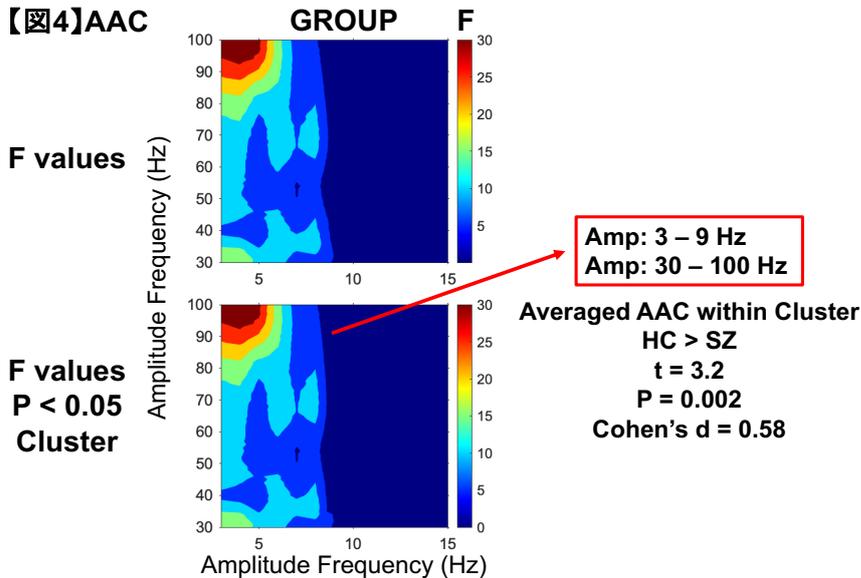
【図3】PAC



【CFCの計算プログラム開発】CFCについてはPAC, AACおよびPPCについて計算プログラムを作成し、実装することが可能となったが、PFCについては技術的な問題を克服することができず、今研究では計算プログラムを作成することができなかった。

【PAC】PACについ

【図4】AAC



ては、3-7Hz 帯域の位相と 57-100Hz 帯域の振幅間カップリング指標が SZ においては NC と比較すると統計学的有意に減弱していることが示された(図3)。

【AAC】AAC については 3-9Hz 帯域の振幅と 30-100Hz 帯域の振幅間カップリング指標が SZ においては NC と比較すると統計学的有意に減弱していることが示された(図4)。

【PPC】PPC について

は有意な群間差は見られなかった。

【群間差がみられた指標と症状重症度の相関】

【図5】有意差が得られた指標と症状重症度の相関

	PLF	PAC	AAC
PLF	-		
PAC	0.16 P = 0.21	-	
AAC	-0.12 P = 0.35	-0.18 P = 0.18	-
PANSS positive	-0.27 P = 0.036	-0.30 P = 0.020	-0.13 P = 0.32
PANSS negative	-0.15 P = 0.24	-0.32 P = 0.012	-0.05 P = 0.70
PANSS general	-0.22 P = 0.09	-0.28 P = 0.029	-0.08 P = 0.53

既述の指標の内、SZ と NC の間に統計学的に有意差を見出した PLF、PAC および AAC については、①それぞれの指標間での相関および②それぞれの指標と PANSS によって測定された症状重症度との相関を検討した。①それぞれの指標間においては統計学的に有意な相関を認めなかった。また、PLF と陽性尺度との間に有意な負の相関が示された。また PAC と陽性尺度、陰性尺度および総合精神病理尺度との間に有意な負の相関が示された(図5)。しかし、これらの相関は Bonferroni 補

正の下では有意とは言えないため、参考程度の所見と言わざるを得ない。

【結果のまとめ】これまでに SZ を対象として周波数カップリングを検討した研究そのものがないが、我々の知る限りでは統合失調症患者において位相振幅間カップリングの異常を指摘したものはない。本研究は世界で初めて、比較的多い被験者数にて統合失調症患者における位相振幅間カップリングおよび振幅振幅間カップリングの異常を見出した。

5. 引用文献

- Uhlhaas PJ et al. Neural synchrony and the development of cortical networks. Trends Cogn Sci. 2010;14(2):72-80.
- Canolty RT and Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. Trends Cogn Sci. 2010;14(11):506-515.
- Hyaflil A et al. Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms and functions. Trends Neurosci. 2015;38(11):725-740.
- Lewis DA et al. Cortical palvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. Trends Neurosci. 2012;35(1):57-67.
- Tort ABL et al. On the formation of gamma-coherent cell assemblies by oriens lacunosum-moleculare interneurons in the hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(33):13490-13495.
- Picton TW et al. Human auditory steady-state responses. Int J Audiol. 2003;42(4):177-219.
- Neymotin SA et al. Ketamin disrupts θ modulation of γ in a computer model of hippocampus. J Neurosci. 2011;31(32):11733-11743.
- Hirano S et al. Phase-amplitude coupling of the electroencephalogram in the auditory cortex in schizophrenia. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2018;3(1):69-76.
- Kirihara K et al. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2012;71(10):873-880.
- Murphy N et al. Intact auditory cortical cross-frequency coupling in early and chronic schizophrenia. Front Psychiatry. 2020;11:507.
- Hirano Y et al. Long-term test-retest reliability of auditory gamma oscillations between different clinical EEG systems. Front Psychiatry. 2020;11:876.
- Kay SR et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-276.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------