

令和 5 年 4 月 3 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16624

研究課題名(和文) MEGを用いた統合失調症、自閉スペクトラム症の多感覚統合異常の検討

研究課題名(英文) Multisensory integration in schizophrenia and autism spectrum disorder using magnetoencephalography

研究代表者

杉山 俊介 (SUGIYAMA, Shunsuke)

岐阜大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60755776

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)：本研究が開始した時点で、新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、研究施設の利用が制限され、患者に対する実験を行うことが困難になった。そのため、研究内容を変更せざるを得なくなった。そこで研究代表者は、これまで研究を行っていた生理学研究所のMEGを利用して、健常者の神経生理学的研究を行った。特に、神経振動(オシレーション)に興味を持ち、40Hzのオシレーションが活性化しているときに、約20-30Hz(～低周波数帯)のオシレーションが抑制されることを明らかにした。同様の所見は、オシレーションの高調波の特性を利用した別の研究でも明らかにされた。研究期間中、筆頭著者として4本の国際誌に掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

帯域(20-80 Hz)の神経振動であるオシレーションは、様々な高次機能や精神疾患との関連があり注目されてきたが、固有の振動特性を持つ諸回路の個々の機能解明は十分ではなく、さらに、それぞれの回路間の相互作用についてはほとんど検討されていなかった。本研究は、ヒトにおいてオシレーション間の相互作用を示した初めての研究となった。この研究は将来、精神疾患におけるオシレーション異常の解明に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：When this project began, the COVID-19 pandemic had already started, resulting in restricted access to research facilities and making it difficult to conduct experiments on patients. Therefore, the research focus had to be changed. I conducted neurophysiological studies on healthy individuals using the MEG at the National Institute for Physiological Sciences, where I had conducted research previously. I was particularly interested in neural oscillations and found that oscillations at around 20-30 Hz (beta to low gamma frequency band) were suppressed when the 40-Hz oscillation was activated. Similar findings were also revealed in another study that utilized the harmonic properties of oscillations. During the study period, I was the first author in four international journals.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経振動 脳磁計 聴性定常反応

## 1. 研究開始当初の背景

本研究が開始されたほぼ同時に、新型コロナウイルス感染症のパンデミックが日本でも発生しました。当初、岐阜大学医学部附属病院に通院中の患者に対して、連携研究機関である中部療護センター(岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座脳病態解析学分野)内に設置してある脳磁計(MEG)を用いて実験を行う予定でしたが、施設の利用が制限され、患者のデータを集めることが困難となってしまいました。そのため、研究計画を変更せざるを得ない状況となりました。ただ、幸いなことに、研究代表者は2016年より自然科学研究機構生理学研究所で健常者を対象としたMEG研究を継続していたため、今後は生理学研究所で神経生理学研究に注力することとなりました。

研究代表者は、特に、神経振動に興味を持っていました。神経振動(neural oscillation)とは、中枢神経系の約0.05~500 Hzにわたる神経細胞の律動的な活動で、神経細胞群、脳領域内、脳領域間における情報の統合を支える基本的なメカニズムと考えられています。特に、帯域(30~80 Hz)の活動であるオシレーションは、知覚認知、注意、記憶などの様々な高次機能に関連しており、注目されています。オシレーションの変化は、EEGやMEGなどの非侵襲的な手法で調べることができます。ヒトにおいて広く用いられているのは、聴性定常反応(auditory steady-state response: ASSR)です。ASSRは、周期的な聴覚刺激によって駆動される脳の電気生理学的反応であり、帯域である40 Hz(1秒間に40回の頻度)の聴覚刺激で最大となります。精神医学の分野では、1999年に統合失調症患者で40 Hz ASSRの低下が報告されて以降、多数の研究で同様の結果が繰り返し報告され、メタ解析でも再現性や信頼性の高い指標であることが示されています。近年では、双極性障害や自閉スペクトラム障害でも40 Hz ASSRの低下が報告されています。しかし、固有の振動特性を持つ各回路の個々の機能解明は十分ではなく、さらに、それぞれの回路間の相互作用についてはほとんど検討されていないという課題が残っていました。

## 2. 研究の目的

本研究では、MEGを用いて、21名の健常者を対象に、20、30、40、50 Hzの聴覚刺激を与え、それぞれの周波数でオシレーションが出現した際の、他の周波数帯のオシレーションの変化を調査しました。興味深いことに、*in vitro*研究において、40 Hzオシレーションを生成する抑制性介在ニューロンは、30 Hzオシレーションを生成する別の種類の介在ニューロンを抑制することが示されていました(Middleton et al. 2008)。この研究に着想を得て、同様の抑制メカニズムがヒトにおいても存在するのではないかと、私たちは考えました。

## 3. 研究の方法

聴覚刺激は、70 dBの4種類の短い純音(50、33.3、25、20 ms)を使用し、それぞれ700 msごとに繰り返しました。両側のイヤホンを通じて提示し、それぞれ20 Hz、30 Hz、40 Hz、50 HzのASSRを誘発させました。4種類の聴覚刺激は、550 msの間隔を空けてランダムに提示されました。各条件は100回実施されました。実験中、被験者は椅子に座り、聴覚刺激に注意が向かないように、無音動画を視聴しました。脳活動は、生理学研究所のEEGを同時計測できるMEGを用いて測定されました。

解析では、ASSRのダイポール信号源推定を行い、得られたソース強度波形と、204箇所すべてのグラジオメーターで記録されたMEG信号に対して、時間周波数解析を実行し、1 Hz間隔で4~100 Hzの神経振動の振幅と位相コヒーレンス(位相の同期性)を計算しました。その後、4種類の刺激条件ごとに、刺激前後の神経振動の振幅と位相コヒーレンスの変化を調べました。

## 4. 研究成果

この実験の結果、40 Hzのオシレーションが活性化した際に、約20~30 Hz(低周波数帯)のオシレーションが抑制されることが分かりました。また、信号源推定によって、活性化した40 Hzオシレーションと抑制された低オシレーションの活動源が異なることが示されました。全センサー解析を行い、それぞれの活動の分布を詳細に把握したところ、抑制領域は40 Hzオシレーションの活動中心である一次聴覚野を取り囲んでおり、頭頂に向かって分布する傾向が示されました。このことから、これら2つのオシレーションを担う神経細胞群が異なること、40 Hzオシレーションの回路が低オシレーションの回路に対して特異的な抑制性神経支配を行っていることが示唆されました(図1)。この研究論文は、2022年にCerebral Cortex誌に掲載されました。

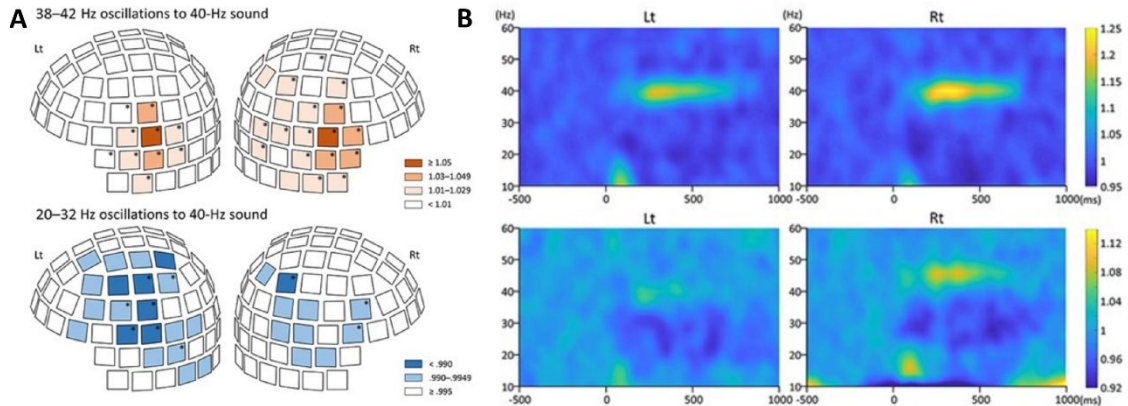
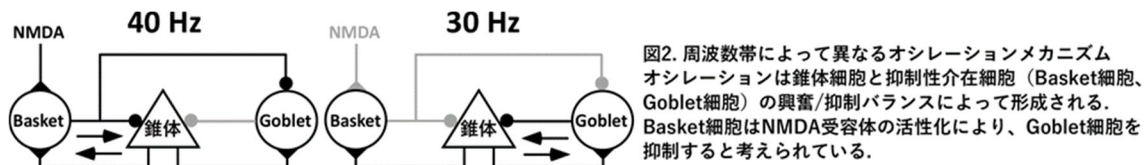


図1. 40-Hz ASSRによる低 $\gamma$ 帯域オシレーションの抑制. 3次元センサーマップ(A)と代表的なセンサーの時間周波数マップ(B). 40-Hzオシレーションの増加(A, B上段)により、低 $\gamma$ 帯域オシレーションが抑制されている(A, B下段).

さらに同様の所見は、オシレーションの高調波の特性を利用した別の研究でも明らかにされました。一般に、周期的な刺激が提示されると、その刺激周波数 ( $F$  Hz) だけではなく、高調波周波数 ( $2F$ ,  $3F$ ,  $4F$  Hz など) でもオシレーションが発生します。この研究では、23名の健常者を対象に、6.67 (40/6)、8 (40/5)、10 (40/4)、13.3 (40/3)、20 (40/2)、40 Hz の聴覚刺激を与え、それぞれの刺激による広範囲のオシレーション変化を MEG を用いて調べました。その結果、13.3、20 Hz の2つの聴覚刺激において、自らの刺激周波数のオシレーションはほとんど変化しないに関わらず、40 Hz ASSR が特異的に活性化されることが分かりました。この所見は、40-Hz オシレーション回路が活性化することによって、周波数帯 (13~30 Hz) のオシレーションが抑制されたことを示唆しました。この研究論文は、2023年2月に *Frontiers in Neuroscience* 誌に掲載されました。

興味深いことに、Middleton らの先行研究では、この抑制性調節には NMDA 受容体が関与していると考えられています (図2)。つまり、このオシレーションの相互作用を調べることで、NMDA 受容体機能低下仮説が提唱されている統合失調症などの精神疾患の病態生理の解明につながる可能性があります。一方、うつ病では 40 Hz ASSR の異常は見られませんが、30 Hz ASSR が低下するという報告があります。また、NMDA 受容体阻害薬であるケタミンは抗うつ作用を示すことが明らかになり、2019年に米国で難治性うつ病の治療薬として承認されました。これらの知見を踏まえると、うつ病患者では、40 Hz オシレーションの活性化による 30 Hz オシレーションの抑制は健常者よりも強いのではないかと予想されます。今後は、本研究で得られた発見を臨床研究につなげたいと考えています。



その他の研究成果として、2020年には MEG を用いて触覚記憶のメカニズムを調べた研究論文が *Human Brain Mapping* 誌に、2021年には精神疾患と ASSR の関係についてまとめた総説が *Frontiers in Psychiatry* 誌にそれぞれ掲載されました。本研究期間中に、筆頭著者として4本の論文を国際誌に掲載することができました。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K	4. 巻 32
2. 論文標題 Suppression of Low-Frequency Gamma Oscillations by Activation of 40-Hz Oscillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cereb Cortex	6. 最初と最後の頁 2785-2796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugiyama S, Ohi K, Kuramitsu A, Takai K, Muto Y, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Motomura E, Nishihara M, Shioiri T, Inui K	4. 巻 12
2. 論文標題 The Auditory Steady-State Response: Electrophysiological Index for Sensory Processing Dysfunction in Psychiatric Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Psychiatry	6. 最初と最後の頁 644541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.644541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K	4. 巻 41
2. 論文標題 Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Brain Mapp	6. 最初と最後の頁 4892-4900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.25165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K	4. 巻 17
2. 論文標題 The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 1127040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2023.1127040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山俊介
2. 発表標題 40-Hz 聴性定常反応の駆動中に抑制される 帯域オシレーション
3. 学会等名 第43回 日本生物学的精神医学会 第51回 日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2021年

〔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
研究協力者	乾 幸二  (INUI Koji)	生理学研究所・生体機能情報解析室・客員教授	

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
---------	---------