

—— 研究助成報告 ——

聴覚定常状態反応によるてんかん原性の検索 －個別化医療へ向けて－

鬼塚 俊 明

要旨：40Hzの頻度のクリック音に対する聴性定常反応（ASSR）のevoked powerおよびphase locking factor（PLF）はGABA抑制介在ニューロンの機能を反映し、induced powerは興奮性グルタミン酸作動性機能を反映していると考えられている。今回、我々はてんかん患者のASSRを健常者と比較し、個別化医療につながる可能性を模索した。てんかん患者33名および健常者119名を対象としてevoked power、PLF、induced powerを算出し、更に、特徴のある症例に注目した。健常者とてんかん患者という2群で比較した場合、2群間で有意差を認めなかった。しかし、個別に見た場合、てんかん原性付近の電極におけるASSRパラメータは変化しているように見え、てんかん原性の神経基盤が推測された。このような所見がてんかんの個別化医療につながるかもしれない。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024；35：25-30

Key Words：auditory steady-state response, evoked power, phase locking factor, induced power, 個別化医療

序論

聴性定常反応（auditory steady-state response：ASSR）とは、聴覚クリック刺激によって誘発される脳からの周期的な電気的応答であり、クリック刺激の周波数と位相に同期し、14～30Hzの応答はベータ帯域活動、30Hz以上のリズムはガンマ帯域活動に分類され¹⁾、ガンマ帯域活動は低ガンマ帯域（30～70Hz）と高ガンマ帯域（70Hz以上）に分類される²⁾。脳磁図を用いた過去の研究では、ASSRの発生源は一次聴覚野に局在していることが示されている^{3, 4)}。ASSRの発生源が聴覚野にあるとするMEGを用いた研究結果について疑問を持つ一部の研究者もいるが、一般的にASSRは局所マイクロサーキットレベルで発生していると考えられており^{5, 6)}、聴覚野が独自のガンマリズムを発生させていても不思議ではない。ASSRの共振周波数は、健常者では約40Hzと80Hzであり、

40Hzでより大きなパワーが発生すると考えられている⁷⁾。これらの周波数ではASSRパワーが増強される。細胞レベルでのガンマ帯域神経振動の発生と維持のメカニズムは、パルプアルブミンを発現するγ-アミノ酪酸（gamma aminobutyric acid：GABA）作動性介在ニューロンのネットワークに依存している⁸⁾。ASSRは、皮質のII/III層の錐体細胞のタイミングを制御する効率的なGABA抑制介在ニューロンの活性を反映していることが示唆されている^{9, 10)}。また、錐体細胞と抑制ニューロンの相互作用により新たな振動が発生することが示されている¹¹⁾。さらに、ASSRの振幅と位相は、抑制性GABA作動性活性とN-メチル-D-アスパラギン酸（N-methyl-D-aspartate：NMDA）受容体を介した興奮性グルタミン酸作動性活性とのバランスを反映していると考えられている¹²⁻¹⁴⁾。特に、ASSRのevoked powerおよびphase locking factor（PLF）はGABA抑制介在ニューロンの機能を反

映し, induced powerは興奮性グルタミン酸作動性機能を反映していると考えられている¹⁵⁾。

このように, 聴覚野でASSRが記録されるが, ASSRの同期は聴覚野を含め, 広汎な脳部位で同期が高まることが報告されている。したがって, 部分てんかんのてんかん原性の付近の電極におけるASSRを記録し, その電極のASSRの振幅と位相を調べることで, てんかん原性の分子レベルでの神経基盤の手掛かりになると我々は考えた。今回の研究では, 全般てんかん, 部分てんかんの患者を対象として, 臨床脳波計でASSRを記録し, 健常者と比較し, ASSRがどのようなになっているかを調べた。

方法

1. 対象

九州大学精神科に入院または通院中のてんかん33名(部分てんかん30名, 全般てんかん3名)および健常者119名を対象とした。全ての被験者の聴力は正常で, 研究については全ての被験者に説明を行い, 文書により同意を得た。インフォームドコンセントに関しては, 九州大学臨床試験倫理審査委員会に承認を得ており, これに基づき施行した。健常対象者には, アメリカ精神医学会診断及び統計マニュアル第4版に基づいた正常者を対象とした構造化面接を用いてスクリーニングを行った。健常者及び健常者の第1親等内に第1軸の精神疾患を持つ者はいないことを確認した。

2. 刺激と手順

刺激として, 1ミリ秒の連続クリック音を両耳に呈示し, クリック音の頻度は40Hzで, 80dB SPLとした。連続クリック音, 音刺激なし, 連続クリック音と繰り返し呈示し, それぞれの断続クリック音は500ミリ秒間持続して提示され, 断続クリック音同士の間隔は600ミリ秒とした。合計で連続クリック音を150回呈示した。ASSRは九州大学病院内の脳波室にて記録を行った。日本光電(NeuroFax 1200)にて通常の19chから脳波を記録し, サンプリングレートは500Hz, バンドパスフィルターは1-200Hzとした。通常の脳波記録後, 3分間のASSR記録と4分間の

安静時記録を行った。

3. 解析

脳波の1試行は, 刺激呈示の400ミリ秒前から900ミリ秒後までとし, $\pm 200 \mu V$ 以上の信号を含む試行は除外して解析を行った。我々は得られた脳波波形にウェーブレット変換を適用し, 時間周波数解析を行った。ウェーブレット変換においては, 次式で表される複素Morletウェーブレットを母ウェーブレットとして用いた。

$$\omega(t, f_0) = A \cdot \exp(-t^2/2\sigma^2) \exp(2i\pi f_0 t)$$

上式において, f_0 は中心周波数, t は時間を示し, σ は $2\pi f_0 \sigma = 7$ を満たす定数とし, A は $(\sqrt{2\pi}\sigma)^{-1}$ である。

ASSRパワーは150回の試行を加算平均して得られる波形 $s(t)$ に対し, 次式を用いて算出した。 $(t, f_0) = |\omega(t, f_0) \otimes s(t)|^2$ $\otimes$ はたたみ込みを意味している。

標準化するため, ASSRパワーは平方根をとった。我々はASSR位相同期性PLFについて計算した。PLFは次式を用いて算出される。

$$PLF(t, f_0) = \frac{\sum_i |\omega(t, f) \otimes s(t)|}{N}$$

ここでの $s(t)$ は1試行の波形, N は試行数を示す。PLFは0(位相が全く同期していない活動)から1(位相が厳密に同期している活動)の値で表現される。パワーとPLFを計算するにあたり, 我々は刺激の200ミリ秒前から100ミリ秒前をベースラインとして補正を行った。35-45Hzの周波数帯域にわたって, 刺激開始より0-500ミリ秒におけるASSRパワー・PLFの平均値を計算し統計解析に用いた。

今回の解析では, 刺激後100ミリ秒から200ミリ秒の平均evoked power, PLF, induced powerについて, 2群(てんかん患者, 健常者)を比較するt検定を行った。更に, 特殊な症例において, 個人個人のてんかん原性付近の電極におけるASSRなどがどのようなになっているかを調べてみた。

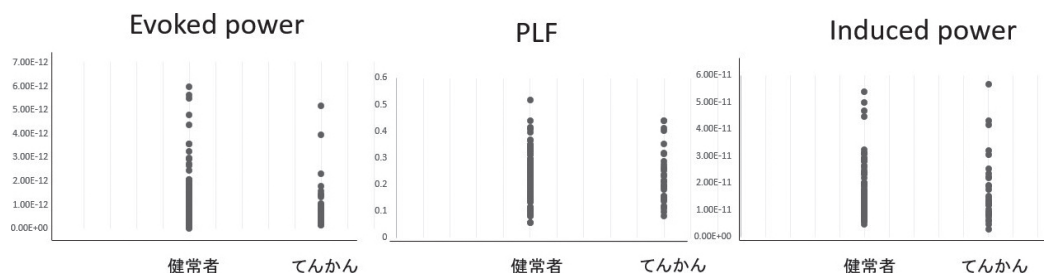


Fig. 1 Fzにおけるevoked power, PLF, induced powerの群ごとの散布図

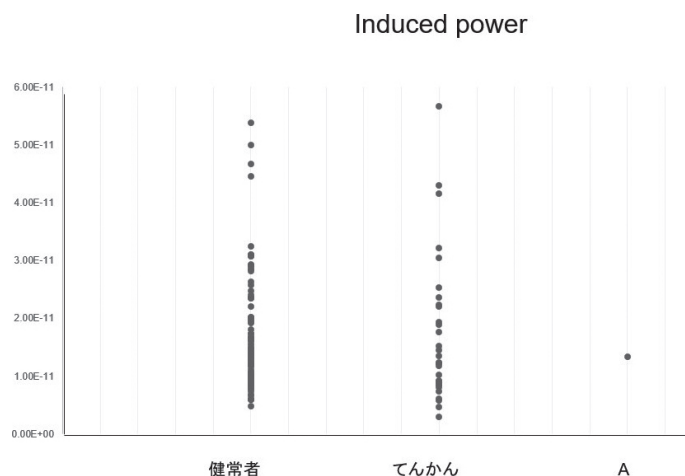


Fig. 2 Fzにおける健常者、てんかん患者、症例Aのinduced powerの散布図
症例Aのinduced powerは上昇していないように見える。縦軸の単位は μV 。

結果

Fig. 1にFzにおけるevoked power, PLF, induced powerの群ごとの散布図を示す。2群の比較では、evoked power ($p=0.941$), PLF ($p=0.606$), induced power ($p=0.751$)であり、有意差は認められなかった。

そこで、特徴のある症例の詳細を調べてみた。症例Aは右前頭～側頭、右頭頂の広範な皮質形成異常、異所性灰白質を認める症例であり、脳波ではF8、T4より突発波が頻発している。Fig. 2にFzにおけるinduced powerの散布図を示す。Aの値を見ると、健常者、他のてんかん患者とあまり変わらないように見える。症例Aにおいて突発波の出現しているF8のASSRのevoked power (Fig. 3), PLF (Fig. 4),

induced power (Fig. 5)の散布図を示す。evoked power, PLFは健常者、他のてんかん患者に比べ低い可能性があり、これは同部位のGABA作動性の抑制性介在ニューロンの機能不全を示している可能性がある。またinduced powerは高い可能性があり、これは同部位の興奮性ニューロンの障害(NMDA受容体の機能低下)を示している可能性がある。

考察

本研究では、てんかん患者のASSRを臨床脳波計で記録し、evoked power, PLF, induced powerを調べた。健常者とてんかん患者という2群で比較した場合、2群間で有意差を認めなかった。しかし、症例Aを見た場合、てんかん原性付近の電極におけるASSRパラメータは変

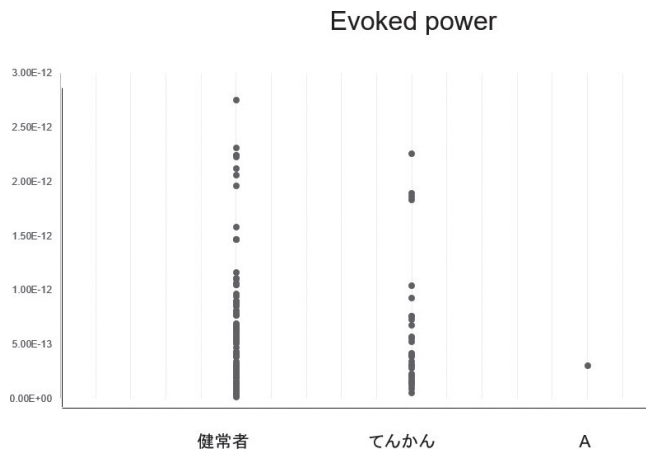


Fig. 3 F8における健常者，てんかん患者，症例Aのevoked powerの散布図
症例Aのevoked powerは低下しているように見える。縦軸の単位は μV 。

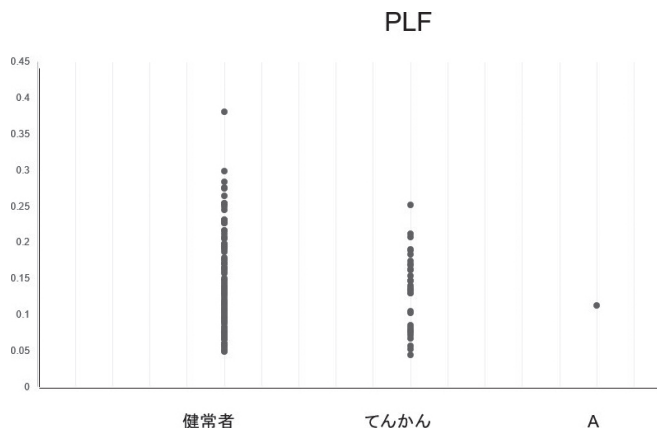


Fig. 4 F8における健常者，てんかん患者，症例AのPLFの散布図
症例AのPLFは低下しているように見える。

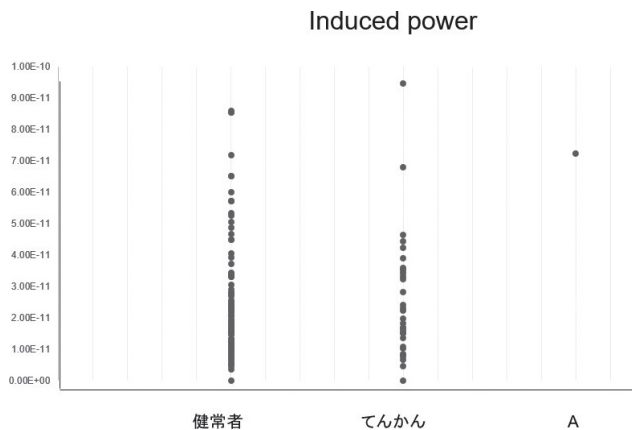


Fig. 5 F8における健常者，てんかん患者，症例Aのinduced powerの散布図
症例Aのinduced powerは上昇しているように見える。縦軸の単位は μV 。

化しているように見え、GABA作動性の抑制性介在ニューロンの機能不全および興奮性ニューロンの障害の両方を認める可能性があると考えた。

てんかんを群として、統計解析した場合、有意差を認めなかったのは当然の結果と考える。てんかんは多様性のある症候群であり、群として比べる場合は、例えば右の内側側頭葉てんかん、右の外側側頭葉てんかんなど、比較的共通性のある群ごとに比較する必要がある。今後更にサンプル数を増やして、てんかんの国際分類ごとに群として比較することが望ましい。

一方、個別の症例を見ていくことが有用である可能性が本研究で示唆された。今後は、健常者のデータの散布図から、健常者のevoked power, PLF, induced powerの正常範囲を設定していく試みを行う必要がある。その後、個々の症例を調べて、正常範囲より低下している場合や上昇している場合、それぞれのてんかん原性の神経基盤が推測できるかもしれない。神経基盤が推測できると、脳波検査からどのような抗てんかん薬が効果的であるかの手掛かりになる可能性がある。

文献

- 1) Uhlhaas PJ, Haeschel C, Nikolic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2008) **34** : 927-943.
- 2) Oke OO, Magony A, Anver H, Ward PD, Jiruska P, Jefferys JGR, *et al.* High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillations in the rat visual cortex. *Eur J Neurosci.* (2010) **31** : 1435-1445.
- 3) Reite M, Teale P, Rojas DC, Reite E, Asherin R, Hernandez O. MEG auditory evoked fields suggest altered structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* (2009) **11** : 371-381.
- 4) Gutschalk A, Mase R, Roth R, Rupp A, Hähnel S, Picton TW, *et al.* Deconvolution of 40 Hz steady-state fields reveals two overlapping source activities of the human auditory cortex. *Clin Neurophysiol.* (1999) **110** : 856-868.
- 5) Kopell NJ, Gritton HJ, Whittington MA, Kramer MA. Beyond the Connectome : The Dynome. *Neuron.* (2014) **83** : 1319-1328.
- 6) Wang XJ. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiol Rev.* (2010) **90** : 1195-1268.
- 7) Sivarao DV. The 40-Hz auditory steady-state response : a selective biomarker for cortical NMDA function. *Ann N Y Acad Sci.* (2015) **1344** : 27-36.
- 8) Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* (2016) **388** : 86-97.
- 9) Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations : implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2008) **34** : 944-961.
- 10) Brenner CA, Krishnan GP, Vohs JL, Ahn WY, Hetrick WP, Morzorati SL, *et al.* Steady state responses : electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2009) **35** : 1065-1077.
- 11) Sohal VS. Insights into cortical oscillations arising from optogenetic studies. *Biol Psychiatry.* (2012) **71** : 1039-1045.
- 12) Sivarao DV, Chen P, Senapati A, Yang Y, Fernandes A, Benitez Y, *et al.* 40Hz Auditory steady-state response is a pharmacodynamic biomarker for cortical NMDA receptors. *Neuropsychopharmacology.* (2016) **41** : 2232-2240.
- 13) Light GA, Zhang W, Joshi YB, Bhakta S, Talledo JA, Swerdlow NR. Single-dose memantine improves cortical oscillatory response dynamics in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* (2017) **42** : 2633-2639.
- 14) Tada M, Kirihaara K, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Uka T, *et al.* Gamma-band auditory steady-state response as a neurophysiological

marker for excitation and inhibition balance : a review for understanding schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Clin EEG Neurosci.* (2020) **51** : 234-243.

- 15) Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Nestor, P. G., Spencer, K. M. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* (2015) **72**, 813-821.