

わたしの研究 米国留学で学んだこと

越山 太輔

東京大学大学院医学系研究科精神医学分野

「留学すると人生観が変わる」とよく聞きますが、本当にそのとおりだと思います。それは単に研究者としてどうということではなく、それまでに築いてきた生活を一度根こそぎ捨てて、まったくの異世界でもう一度ゼロから生活を築くというところに根本があると思います。「日本でそれまでに築いてきた生活」を捨ててはじめて、それがどのようなものであったのかに気づきましたし、米国での生活のセットアップの過程で、マイノリティーとして生活していくことの大変さを学びました。つまりそれまで自分がいわゆる「マジョリティー」に属していたことに気づいていませんでした。そして、言語が通じにくい、文化の異なる場所での生活を通じて、患者さんたちの「生きにくさ」を少し理解できたように思います。もちろん、わたしが体験した以上の想像を絶するような困難を日々感じていらっしゃるに違いなく、その片鱗を感じ取ったに過ぎないことは間違いありません。しかしそのことで、そのような困難を抱えつつなんとか日々生活している患者さんに心から敬意をもつようになりました。留学で得た一番大きなものはそれだったように思います。

わたしは2019年4月から2021年3月まで米国のカリフォルニア大学サンディエゴ校精神科に留学させていただきました。サンディエゴはカリフォルニア州の南端でメキシコのティファナという街と接しています。サンディエゴの人口構成はラテン系が40%、コーカソイド30%、アジア系20%、アフリカ系5%、その他5%となっています。ですので、日本人だからといってそこまで疎外感を感じませんし、英語が話せないこともそんなに珍しいことではなく、通じなくてこちらが諦めそうになっても、むしろとても熱心に励まし、辛抱強く聞いてくれます。このような多様性を受け入れ、それを力の源とするところに、シリコンバレーを抱え世界を牽引するカリフォルニアの強さを感じました。

わたしが留学した研究室は、グレゴリー・ライト先生のラボでした。小さいラボで、わたし以外にポ

スドクが4人、技術スタッフが2人、名誉教授のデイビッド・ブラフ先生がたまにいらっしゃる、という所帯です。ライト先生はいつもグレッグとよばせていただいておりますので、以下はグレッグとします。グレッグの部屋はいつもドアが開いており、「用があったらいつでも入っていいよ」という雰囲気でした。決まったミーティングなどもなく、たまに研究に進捗があってデータを持っていくと、「ダイスケがなんだか面白い結果を出したぞ、みんなで聞こう」という具合に自然にラボミーティングになるという、なんともどこかで温かな雰囲気でした。

グレッグのラボには、わたしの前に同じ医局の切原賢治先生が留学されており、8年ほどを経て、わたしがお伺いすることになりました。グレッグはわたしの東京大学での指導教官である笠井清登先生と研究分野が同じで、シンポジウムでお会いしてからご縁が始まったそうです。グレッグも笠井先生も統合失調症のミスマッチ陰性電位研究を長年進めて来られました。ミスマッチ陰性電位とは、1970年代にフィンランドのリスト・ナタネン先生が発見された事象関連電位で、脳波計で測定されます¹⁶⁾。繰り返される同じ音を聴いているときに、ランダムに混入された長さや高さが違う音を聞くと、音のおよそ100ミリ秒から200ミリ秒後に、陰性の脳波が観察されます。その繰り返しの同じ音で生じた脳波と、違う音で生じた脳波との差分の波形がミスマッチ陰性電位です。1991年にオーストラリアのパトリシア・ミッチー先生らが統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の振幅低下を発見されました¹⁷⁾。そして2005年にはじめて統合失調症でのミスマッチ陰性電位の振幅低下のメタアナリシスが発表されます¹⁸⁾。そして同じ年に、グレッグがそのミスマッチ陰性電位の振幅と global assessment of functioning (GAF) が統合失調症で相関するという報告をします¹⁵⁾。当初学界ではその報告に批判が相次ぎ、グレッグはとても気落ちしたそうです。しかし2007年に笠井先生が統合失調症でのミスマッチ陰性電位と社会機能

との関連を短報として報告されました¹⁾。それによりグレッグの報告が再現され、「とてもうれしかった」と聞いたことがあります。その後 2016 年にグレッグのラボから、ミスマッチ陰性電位が認知機能、陰性症状、社会機能と階層的な関係をもつことを大規模多施設共同研究のデータで示した論文が発表されました¹⁸⁾。わたしはその流れを受け、ミスマッチ陰性電位だけでなく、ガンマオシレーションもまたミスマッチ陰性電位と独立に認知機能、陰性症状、社会機能と階層的な関係をもつことをグレッグのラボから報告しました^{13, 14)}。ガンマオシレーションもまた、統合失調症で低下している脳波指標で、ミスマッチ陰性電位に少し遅れて注目を浴びるようになってきた有力な生物学的指標です。

そしてまた、留学中にグレッグから紹介を受けた、カリフォルニア大学サンディエゴ校スウォーツセンターの宮腰誠先生に多大なご協力をいただき、電位源推定の手法を使った研究を進めました。統合失調症でのミスマッチ陰性電位の異常の電位源は前頭と側頭にあり、そのコネクティビティーに異常があること^{5, 8)}、神経オシレーションの異常もやはり前頭と側頭にあり^{6, 7)}、そのコネクティビティーに異常があり⁹⁾、そしてその神経オシレーションの異常は聴覚認知機能トレーニングで改善される可能性があること¹²⁾、統合失調症では安静時脳波にも振幅の異常があり¹⁰⁾、それらが脳波の不連続性・断絶によって生じている可能性があることを報告しました¹¹⁾。

このように、先輩諸氏が進めて来られた研究の流れのなかで、自分が一つの役割を担い、知の地平を拓くことに携わった経験はわたしの精神科医としての人生を豊かにしてくれました。わたしの携わった研究一つひとつが、すぐに患者さんの生活に役に立つことはないかもしれませんが、しかし、いつか訪れるであろう精神疾患の解明と、新たな治療法の開発に結びつくことを期待して、臨床医として地道に研究に携わっていきたいと思っています。大学院時代には、脳波研究に加えて、Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO) という日本発の大規模多施設共同研究に携わらせていただきました⁴⁾。そこで橋本亮太先生をはじめ多くの先生方のご指導・ご協力をいただき、拡散強調画像を使った統合失調症の大脳白質微小構造異常を報告させていただきました^{2, 3)}。その経験と知見を生かし、統合失調症での大脳白質構造の異常と、ミスマッチ陰性電位および神経オシレーションの異常の関連について今後研究を進めたいと考えています。

この度の大変貴重な経験は、グレッグ、宮腰誠先生、サンディエゴの多くの方々、そして笠井清登先生をはじめ東京大学精神神経科の皆様、これまでに多くの機会を通じてご指導くださいました国内外の先生方の支えがあって得ることができたものです。また日本学術振興会海外特別研究員としてご支援をいただき、大変充実した研究生活を送らせていただきました。皆様のご厚情に心より御礼を申し上げます。ありがとうございました。

開示すべき利益相反はありません。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っています。

文 献

- 1) Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, et al (2007) Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 152 (2-3) : 261-265.
- 2) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2020) Differences in fractional anisotropy between the patients with schizophrenia and healthy comparison subjects. *Mol Psychiatry*, 25 (4) : 697-698.
- 3) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2020) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25 (4) : 883-895.
- 4) Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, et al (in press) Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp*.
- 5) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2020) Abnormal effective connectivity underlying auditory mismatch negativity impairments in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 (11) : 1028-1039.
- 6) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2020) A distributed frontotemporal network underlies gamma-band synchronization impairments in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 45 (13) : 2198-2206.
- 7) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Source decomposition of the frontocentral auditory steady-state gamma band response in schizophrenia patients and healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (5) : 172-179.
- 8) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Sources of the frontocentral mismatch negativity and

- P3a responses in schizophrenia patients and healthy comparison subjects. *Int J Psychophysiol*, 161 : 76–85.
- 9) Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, et al (2021) Neural network dynamics underlying gamma synchronization deficits in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 107 : 110224.
- 10) Koshiyama D, Miyakoshi M, Tanaka-Koshiyama K, et al (2020) Neurophysiologic characterization of resting state connectivity abnormalities in schizophrenia Patients. *Front Psychiatry*, 11 : 608154.
- 11) Koshiyama D, Miyakoshi M, Tanaka-Koshiyama K, et al (2021) Abnormal phase discontinuity of alpha- and theta-frequency oscillations in schizophrenia. *Schizophr Res*, 231 : 73–81.
- 12) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, et al (2020) Auditory-based cognitive training drives short- and long-term plasticity in cortical networks in schizophrenia. *Schizophr Bull Open*, 1 (1) : sgaa065.
- 13) Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, et al (2021) Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*, 228 : 280–287.
- 14) Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, et al (2021) Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 (2) : 373–385.
- 15) Light GA and Braff DL (2005) Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (2) : 127–136.
- 16) Näätänen R, Gaillard AW and Mäntylä S (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*, 42 (4) : 313–329.
- 17) Shelley AM, Ward PB, Catts SV, et al (1991) Mismatch negativity : an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30 (10) : 1059–1062.
- 18) Thomas ML, Green MF, Helleman G, et al (2017) Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74 (1) : 37–46.
- 19) Umbricht D and Krjles S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 (1) : 1–23.