

5. 国内多施設臨床脳波研究のデータベース構築とその意義

平野 羊嗣*, 田村 俊介*

抄録：脳波は精神疾患の刻々と変化する神経活動異常の検出や評価に最適で、臨床と基礎研究の知見の融合をめざすトランスレーショナルリサーチのツールとしても近年注目を集めている。最近のニューラルオシレーション研究を含め、精神疾患における脳波研究は歴史が古く、統合失調症を中心としたさまざまな精神疾患でそのバイオマーカーとなりうる神経生理学的知見が多く蓄積されてきた。しかしながら、統合失調症の異種性を考慮した研究が十分に行われていないため、その診断や治療を目的とした応用には至っていない。本稿では、現状の課題を踏まえながら、筆者らが2020年に立ち上げた国内の臨床脳波多施設共同研究の意義や実際の取り組みについて紹介する。近年では、各参画施設がその特色を活かした研究を行う体制を作ることで、疾患横断的な脳波データの収集が行われている。また、全施設共通の計測環境整備やデータベース管理を行うことで、均一で質の高いデータ収集が進んでおり、さらに、分野の垣根を超えた解析チームによってより高度な解析環境も整ってきた。今後、この共同研究体制を通して、臨床応用を見据えた精神疾患の神経生理学研究が推進されることが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 35 (2) : 82-89, 2024

Key words : electroencephalography, neural oscillation, multi-center collaborative study, disease heterogeneity, translational research

1. 精神疾患の脳波研究

a. はじめに

低次から高次の脳機能異常が複雑に絡む精神疾患の研究では、脳機能の客観的な評価や、脳機能異常を反映した再現性の高い機能的バイオマーカーの確立が欠かせない。その点、脳波は刻々と変化する脳機能の評価には最適で、デジタル化や時系列信号解析の技術発展により近年再び注目を集めている。脳波を用いた精神疾患の研究は歴史が古く、統合失調症をはじめとしたさまざまな精神疾患でその病態や治療効果を反映した脳波特徴に関する知見が蓄積されてきている。しかしながら、精神科の臨床現場における脳波は、主に器質因の除外のために用いられており、未だ精神疾患自体の診断や治療応用には至っていない。本稿では、統合失調症を中心に精神疾患のニューラルオシレーションに関する脳波研究

の知見を解説したうえで、その臨床応用に向けた現状の課題を概説する。さらに、現在わが国で進めている脳波コンソーシアム (Asian Consortium on EEG studies in Psychosis : ACEP) (<https://www.acepeeg.net>) の取り組みとその意義、今後の展望について紹介をする。

b. ニューラルオシレーション

近年の認知神経科学分野の研究では、周期的な律動をもつ神経活動であるニューラルオシレーションを周波数ごとに分けて継時的分析を行う時間周波数解析の手法が確立してきたこと²⁴⁾、さまざまな知覚・認知課題時のニューラルオシレーションの挙動が調べられている。なかでも、30 ~ 200 Hz の頻度の速い律動をもつ神経活動であるガンマオシレーションは、知覚や認知、意識などの幅広い機能に密接にかかわるとされ、統合失調症をはじめとしたさ

Construction of a database for nationwide multi-facility clinical EEG research and its significance

* 宮崎大学医学部 臨床神経科学講座精神医学分野 (〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200) Yoji Hirano, Shunsuke Tamura : Department of Psychiatry, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki. 5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan

【平野 羊嗣 E-mail : yoji_hirano@med.miyazaki-u.ac.jp】

さまざまな精神疾患を対象とした研究でその異常が数多く報告されている^{9, 25)}。ガンマオシレーションの発生については、GABA 伝達系が重要な働きを担っており、GABA 介在ニューロンのなかでも parvalbumin (PV) 発現ニューロンが、興奮性の錐体ニューロンの発火のタイミングを制御している²⁵⁾。これらの GABA 作動性の抑制性介在ニューロンは、神経細胞の大多数を占める (NMDA 受容体を有する) 興奮性の錐体ニューロンに対して、規則正しい抑制性シナプス後電位を発生させることで律動的なペースメーカーとして働く。この興奮性 (excitatory) と抑制性 (inhibitory) の相互バランス (E/I バランス) がガンマオシレーションの発生に重要であることが解明されてきている (図 1 左)。

一定頻度でクリック音を連続呈示した際に、その頻度に同調して出現する auditory steady state response (ASSR) は、ガンマオシレーションの評価において有用で、再現性も高く、主に統合失調症における報告が多い。なかでも、40 Hz の ASSR におけるパワー値や刺激同期性が統合失調症において低下しているとの報告が多く^{8, 12, 20)}、初発群でも 40Hz でのパワー値が低下することが知られている²³⁾。さらに Hirano ら⁸⁾ は、40 Hz ASSR におけるパワー値や刺激同期性の低下のみならず、音刺激中の背景活動としての自発ガンマオシレーションは、むしろ統合失調症では増加していることを見いだした (図 1 右下)。つまり、統合失調症では外からの音刺激により、刺激とは関係のない自発ガンマオシレーションが異常に上昇し、脳内が noisy な状態になることで、結果的に外部からの刺激の処理精度が低下していると考えられる。

40 Hz ASSR については、統合失調症以外の精神病症状を呈する精神疾患を対象とした研究も多数行われており、22q11.2 欠失症候群^{13, 15)} や双極性障害^{10, 11, 19)} では統合失調症と同様の異常がみられることが繰り返し報告されている。また、Martorell ら¹⁶⁾ は、アルツハイマー型認知症のモデルマウスを用いて、40 Hz 頻度の光刺激と音刺激によって、(脳内の修復系でもあるミクログリアが活性化することで) アミロイド β やタウタンパクのリン酸化が脳内で半減することを報告している。この研究を契機に認知症の分野でもガンマオシレーションの研究が注目を集めている。

c. 現状の課題

上記で取り上げたガンマオシレーションのみならず、脳機能異常のさまざまな側面を反映する脳波バ

イオマーカーの開発が次々と進められている¹⁾。しかしながら、こうした解析技術は臨床場面では活用されておらず、患者個人個人の脳波評価は定性的な判読に留まっている。その大きな原因として、疾患異種性の解明が十分に進んでいないという課題が存在する。多数 (194 個) の脳波特徴量を用いて統合失調症における安静時脳波の異常を調べた最新の研究では、個々の患者で健常者と比較して異常がみられる脳波特徴量がさまざまに異なることが報告されている⁷⁾。このことから、脳波という側面からみても、精神疾患は非常に異種性が高い集団であり、同様の症状を生み出す背景にも多岐にわたる神経生理メカニズムが潜んでいることが想像される。また、具体的な症状に目を向けると、抑うつや認知機能障害などは複数の精神疾患で共通してみられる症状であるため、それらの症状と関連する脳波特徴が存在するならば、複数の疾患の間で共通した脳波異常がみられることが予想される。上記を考慮すると、少数サンプルのデータを集め、限られた脳波特徴量にターゲットを絞って仮説検証型の研究を進めるというアプローチには限界があると考えられ、今後は多施設で収集した大規模サンプル脳波データに多角的な解析を適用し、疾患異種性や疾患特異性・共通性の検討を行うことが求められる。

2. 脳波の多施設共同研究

海外には脳波の大規模サンプルデータを扱うコンソーシアムがいくつか存在しており、米国を中心とした Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) において、精神疾患患者やその親族から計測した大規模サンプルの遺伝子と脳波の関連性を調べるプロジェクトが進められている^{21, 22)}。ENIGMA プロジェクトで扱われている脳波のサンプル数はすでに 4,000 を超えているが、計測施設によって脳波計のメーカーが異なり (脳波計の電極数や計測設定が異なる)、計測プロトコルも統一されていないため、それらが解析結果に悪影響を及ぼすことが大きな制約として挙げられている。また、民間企業でも、Cognition 社と大手製薬メーカーが共同で、精神疾患のバイオマーカーを確立するためのプロジェクトを立ち上げ³⁾、簡易脳波計を用いて、主に ASSR や mismatch negativity (MMN) といった事象関連脳波を解析対象として統合失調症にターゲットを絞った研究が行われている。

わが国では、筆者らが 2020 年に立ち上げた ACEP が中心となって多施設共同研究を実施している。

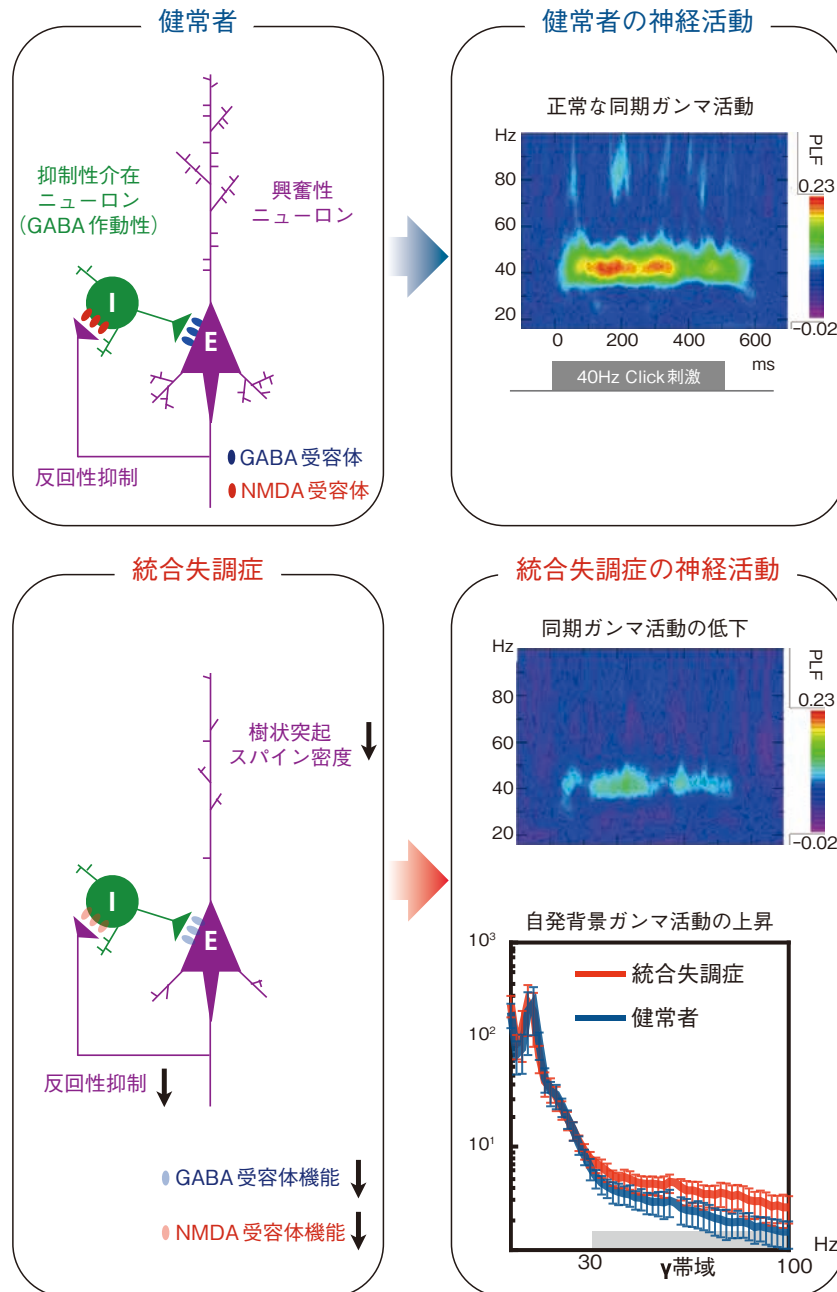


図1 統合失調症のガンマオシレーション異常とそのメカニズム

健常者では、律動的なペースメーカーである、GABA 作動性の抑制性介在ニューロン (inhibitory [I]: 緑色) は、グルタミン酸作動性の興奮性ニューロン (excitatory [E]: 紫色) に対して、規則正しい抑制性シナプス後電位を発生させ、E による反回性抑制との連動により、神経活動としてのガンマオシレーションが発生する。40 回/秒 (40 Hz 頻度) のクリック音刺激に誘発されて、健常者では 40 Hz の帯域で神経同期度が高い。一方、統合失調症患者においては、興奮性ニューロンの樹状突起スパイン密度低下に加え、抑制性介在ニューロン上の NMDA 受容体の機能低下による反回性抑制機能の低下などの E/I バランスの乱れによって、正常な同期活動が維持できず、外部刺激に対する同期ガンマ成分は低下し、自発背景ガンマ成分は上昇する。PLF (phase-locking factor): 神経活動の同期度の指標で、数値が高いほど神経細胞が揃って同期活動していることを示す。(Hirano Y and Uhlhaas PJ: *Psychiatry Clin Neurosci*, 75: 358-368. 2021⁹⁾ より引用)

ACEP では、わが国で臨床用脳波計として承認を受けているのが日本光電の脳波計のみであるという事

情を活かして、全参画施設で同じメーカーの脳波計やその周辺機器を用いて脳波の計測を行っている。

そのため、ACEP が実施している多施設共同研究は、ENIGMA に比べて環境面での優位性が高く、さらに、実際に臨床で用いられている脳波計を使っていることから、本研究で得られた知見をダイレクトに臨床応用につなげやすいという強みがある。以下、ACEP が現在行っている取り組みについて具体的に紹介をしていく。

3. ACEP

a. 参画施設とその特色

本稿執筆時点で、ACEP には 21 の大学・病院施設が参画しており (図 2A)、そのうち 16 施設で臨床脳波の計測が行われている。ACEP は統合失調症を対象とした脳波コンソーシアムとしてスタートしたプロジェクトであるが、現在は各施設の特色を生かす形でさまざまな疾患を対象に計測が行われている。具体的には、at-risk mental state (ARMS) の患者や、電気けいれん療法や経頭蓋磁気刺激の治療前後の気分障害患者、てんかん精神病患者などの脳波計測が進められており、認知症やせん妄を対象とした研究プロジェクトも開始予定である。臨床脳波計測を行っている施設以外の施設は、時系列解析やデータサイエンスを専門とする研究者が在籍する施設である。主管施設である宮崎大学は、ハブとして各施設のデータを整理して大規模サンプルのデータセットを作るだけでなく、各参画施設がモチベーションを保ちながら独自の研究を円滑に進められるためのサポートを行っている。データシェアやスキルシェアの理念のもと、中央集権的な体制ではなく、あくまで“分権・分散型”のコンソーシアム運営 (図 2B) を心がけている。

b. 計測のプロトコルとセッティング

現在実施している臨床脳波研究の計測プロトコルは、① 5 分間の安静時脳波計測と② 40 Hz, 80 Hz の刺激を用いた ASSR 計測である (図 2C)。ASSR の計測には、従来の研究で用いられている click train 刺激ではなく、より高い SN 比で頑健な ASSR が計測可能となる chirp train 刺激¹⁴⁾を用いている。未発表ではあるが、筆者らの先行研究において、chirp train 刺激は、click train 刺激に比べて統合失調症における 40 Hz ASSR の異常を検出しやすいことを確かめている。

c. データの管理および共有体制

各施設で計測された脳波データは、主管施設にて

前処理が行われた後にすべての参画施設間で共有がされている。研究参加者の背景情報や臨床情報については、年齢や性別、利き手、教育年数、言語性 IQ (JART) などの基本情報に加え、患者群では、診断名、疾患サブタイプ、罹病期間、処方情報、治療反応性、症状評価 (各疾患で 1 つ程度)、社会機能評価 (WHO-DAS) などの情報を収集している。これらの情報は、ACEP で独自に作成したデータベースを各施設に配布することで、どの施設でも同じ形式で管理がなされている。データベース上で、患者ごと、脳波検査ごとにそれぞれの ID が振られ、脳波データと背景・臨床情報の紐付けがなされているため、それらを整理する作業はすべてプログラムで自動化することができており、大規模なデータセットであっても迅速かつ正確に作業ができる状況にある。

d. データ解析

ACEP では、ニューラルオシレーションを中心としたさまざまな脳波特徴量や、脳波特徴量に基づく疾患サブタイプ分類の解析系を実装し、それを参画施設間で共有できる体制を整えている (図 2D)。

ASSR の解析については、40 Hz 頻度の聴覚刺激によって誘発されたパワー (evoked power) や、その刺激への同期度の指標 (phase locking factor) の解析に加え、刺激とは関係なく存在する背景活動としての自発のニューラルオシレーションのパワー (induced power) を解析することが可能である。

また、ニューラルオシレーションはさまざまな周波数帯域に分けてパワーの分析をすることが一般的であったが、近年では脳波波形を周期的な成分と非周期的な成分に分けて周波数解析を行う fitting oscillations and one-over-F (FOOOF)⁴⁾ が扱われることが多い。パワーのみならず、各周波数帯域におけるニューラルオシレーションがどの程度継時的に規則的なパターンを示すかどうかの解析を行う multiscale entropy²⁶⁾ も注目を集めている。また、異なる周波数帯域のニューラルオシレーションや、異なる脳領域から発生しているニューラルオシレーションは、機能的に相互作用し合って情報処理をしていると考えられている。そのため、周波数帯域間で信号間の相互作用を調べる cross-frequency coupling²⁾ や、複数の電極における信号間の相互作用を調べる functional connectivity⁵⁾ の計算手法が数多く提案されている。上記に列挙したニューラルオシレーションの解析手法は、ACEP の枠組みで計測している安静時脳波、ASSR 刺激中の脳波のどちら

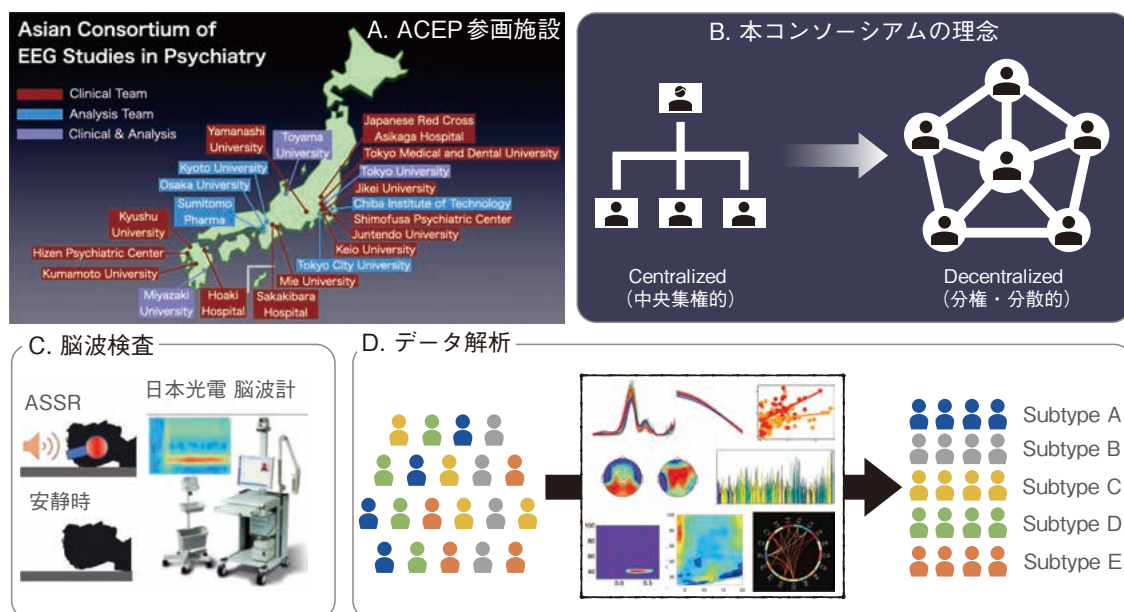


図2 ACEPプロジェクトの概要図

A) ACEPには21の大学施設、病院施設、民間企業が参画しており、精神神経疾患や健常者を対象として脳波のデータを集める臨床チームと、信号処理や機械学習の専門家である解析班で構成されている。B) ACEPは、データシェアやスキルシェアの理念のもと、中央集権的な体制ではなく、あくまで“分権・分散型”のコンソーシアム運営を心がけている。C) 脳波計測のプロトコルは全施設共通で、日本光電の脳波計を用いて、安静時脳波および聴性定常反応の計測が行われている。D) データ解析に関しては、多様な脳波特徴量の解析系を実装しており、その結果に基づいて、特定の疾患内あるいは疾患横断的な患者群から神経生理学的なサブタイプを新たに定義することをめざしている。

にも適用することが可能であるため、近年の研究で注目されている rest-task shift (特定の課題を行う際に安静時と比べてどの程度神経活動が変化したか)¹⁸⁾ を評価することも可能である。

上記のような脳波特徴量を用いて、各疾患で健常者との間に有意な差がみられるかどうかを検討する従来のアプローチだけでなく、疾患異種性を解明するためのサブタイプ解析を行うプロジェクトも進行している。さまざまな脳波特徴量に基づいて特定されたサブタイプの間で背景・臨床情報の比較を行い、各サブタイプがどのような臨床像を反映しているのかを明らかにしていくことで、異種性の大きな精神疾患の全体像がみえてくると考えられる (図2D)。

4. 今後の展望

前節で述べたように、2020年に立ち上げたACEPにおいて、わが国での臨床脳波多施設共同研究の基盤が整いつつある。現在は立ち上げたプロジェクトを着実に進めていく段階ではあるが、本研究を起点として、今後さまざまな発展が期待される。たとえば、脳波で精神疾患の神経生理機能を評価することに加え、MRIやPET、MRSで計測した脳構

造指標や神経伝達機能との関連性を調べるマルチモーダル脳計測研究を行うことで、脳波異常の背景にある詳細なメカニズムの特定や、精神疾患の病態解明につながる研究を行うことが可能となるだろう。また、ACEPでは多角的な脳波解析や機械学習技術を用いて統合失調症の層別化を図る研究を進めているが、この知見を基にして脳波異常の背景にある詳細な神経基盤をミクロな視点で探索する基礎研究への橋渡し、つまりトランスレーショナル研究につなげることも重要である。今後、さらなるブレークスルーのためには、臨床脳波研究と基礎研究の間をつなぐ重要なアプローチの一つでもある計算論的神経科学との連携も欠かせない (図3)^{6, 17)}。特定の精神疾患やそのサブタイプが示す脳波特徴の異常パターンを説明できる数理モデルを用いた分子レベルの仮説構築を、計算論的手法を用いて効率的に行うことで、臨床脳波研究の結果を反映する動物実験のデザイン考案に資することも可能となり、新規治療法の開発にもつながるだろう。

このように、本臨床脳波共同研究が萌芽となり、垣根を超えた他分野との連携を通じ、精神疾患の病態解明や新規治療法開発などさまざまな発展が期待される。

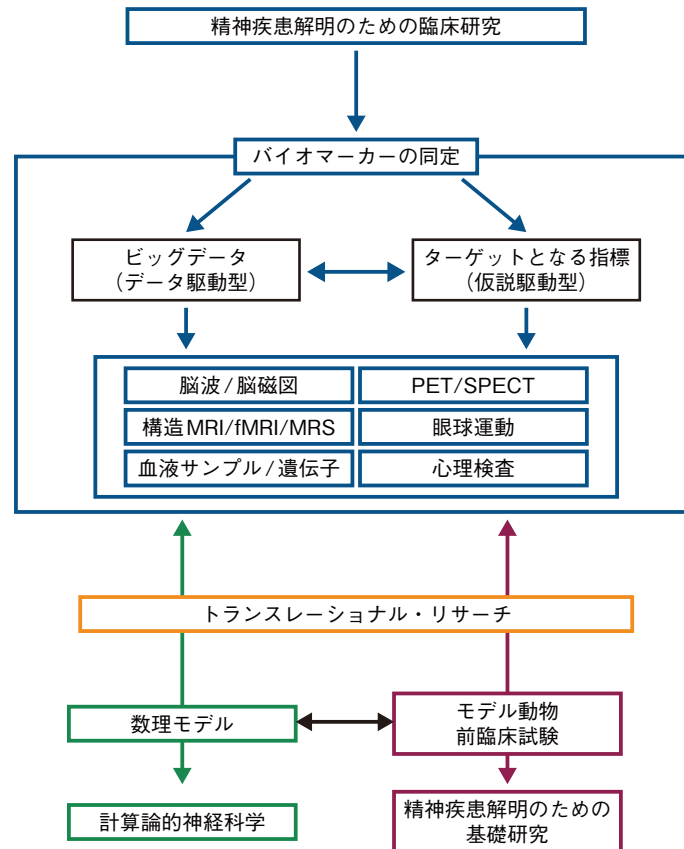


図3 臨床研究と基礎研究および計算論的神経科学による双方向性トランスレーショナルリサーチ

臨床研究では、特定のターゲットに着目し（仮説駆動型研究）、あるいはビッグデータを用いて（データ駆動型研究）、基礎研究につながる新規バイオマーカーを検出する必要がある。基礎研究では、前臨床試験に応用可能な新しい動物モデルを見出す必要がある。新規診断や新規治療法を確立するためには、臨床研究と基礎研究、さらには数理解析を得意とする計算論的神経科学の専門家が、双方向性に議論を深めることでお互いの長所と短所を補完しあいながら、研究開発を促進することが求められている。

利益相反

本論文に記載した筆者らの研究に関しては、すべて倫理的配慮を行っている。

開示すべき利益相反は存在しない。

文献

- Ahmad J, Ellis C, Leech R, et al (2022) From mechanisms to markers : novel noninvasive EEG proxy markers of the neural excitation and inhibition system in humans. *Transl Psychiatry*, 12 : 467.
- Aru J, Aru J, Priesemann V, et al (2015) Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Curr Opin Neurobiol*, 31 : 51-61.
- Cecchi M, Adachi M, Basile A, et al (2023) Validation of a suite of ERP and QEEG biomarkers in a pre-competitive, industry-led study in subjects with schizophrenia and healthy volunteers. *Schizophr Res*, 254 : 178-189.
- Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, et al (2020) Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci*, 23 : 1655-1665.
- Engel AK and Gerloff C (2022) Dynamic functional connectivity : causative or epiphenomenal? *Trends Cogn Sci*, 26 : 1020-1022.
- Friston K (2023) Computational psychiatry : from synapses to sentience. *Mol Psychiatry*, 28 : 256-268.
- Gordillo D, da Cruz JR, Chkonia E, et al (2023) The EEG multiverse of schizophrenia. *Cereb Cortex*, 33 : 3816-3826.
- Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 : 813-821.
- Hirano Y and Uhlhaas PJ (2021) Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 : 358-368.
- Isomura S, Onitsuka T, Tsuchimoto R, et al (2016)

- Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J Affect Disord*, 190 : 800-806.
- 11) Jepsen OH, Shtyrov Y, Larsen KM, et al (2022) The 40-Hz auditory steady-state response in bipolar disorder : a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 141 : 53-61.
 - 12) Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 : 1001-1005.
 - 13) Larsen KM, Pellegrino G, Birknow MR, et al (2018) 22q11.2 deletion syndrome is associated with impaired auditory steady-state gamma response. *Schizophr Bull*, 44 : 388-397.
 - 14) Liu X, Liu S, Guo D, et al (2019) Enhanced auditory steady-state response using an optimized chirp stimulus-evoked paradigm. *Sensors*, 19 : 748.
 - 15) Mancini V, Rochas V, Seeber M, et al (2022) Aberrant developmental patterns of gamma-band response and long-range communication disruption in youths with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*, 179 : 204-215.
 - 16) Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, et al (2019) Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 177 : 256-271. e. 22.
 - 17) Nobukawa S (2022) Long-tailed characteristics of neural activity induced by structural network properties. *Front Appl Math Stat*, 8 : 905807.
 - 18) Northoff G and Gomez-Pilar J (2021) Overcoming rest-task divide-abnormal temporospatial dynamics and its cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47 : 751-765.
 - 19) Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, et al (2012) Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PloS One*, 7 : e39955.
 - 20) Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, et al (2022) Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 : 1-14.
 - 21) Smit DJ, Andreassen OA, Boomsma DI, et al (2021) Large - scale collaboration in ENIGMA - EEG : a perspective on the meta - analytic approach to link neurological and psychiatric liability genes to electrophysiological brain activity. *Brain Behav*, 11 : e02188.
 - 22) Smit DJ, Wright MJ, Meyers JL, et al (2018) Genome - wide association analysis links multiple psychiatric liability genes to oscillatory brain activity. *Hum Brain Mapp*, 39 : 4183-4195.
 - 23) Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, et al (2008) γ -band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64 : 369-375.
 - 24) Tallon-Baudry C and Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3 : 151-162.
 - 25) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 : 100-113.
 - 26) Wu SD, Wu CW, Lee KY, et al (2013) Modified multiscale entropy for short-term time series analysis. *Phys A*, 392 : 5865-5873.

■ ABSTRACT**Construction of a database for nationwide multi-facility clinical EEG research and its significance**

Yoji Hirano, Shunsuke Tamura

Department of Psychiatry, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Electroencephalography (EEG) has garnered increasing attention as a tool for translational research aiming to integrate clinical and basic research insights, offering optimal detection and evaluation of dynamic neural activity deficits in mental disorders. With a rich history in psychiatric research, including recent studies on neural oscillations, EEG research in psychiatric disorders, particularly focused on schizophrenia, has accumulated substantial neurophysiological evidence that could serve as biomarkers. However, owing to the heterogeneity inherent in schizophrenia, applications for diagnosis and treatment remain limited. In this review, we present the significance, current challenges and practical initiatives of a nationwide collaborative multi-facility clinical EEG research project launched in 2020. Recently, each participating facility has established a framework for conducting research tailored to its characteristics, enabling the collection of transdiagnostic EEG data. Moreover, standardized measurement environments across all facilities and centralized database management have facilitated uniform and high-quality data collection, supported by interdisciplinary analysis teams for advanced data processing. This collaborative research framework is expected to propel the advancement of neurophysiological investigations in psychiatric disorders, with a particular emphasis on clinical applications.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (2) : 82-89, 2024)
