

わたしの研究 リップル研究者の2つの羅針盤

大城 武史

株式会社 日本総合研究所 先端技術ラボ

To Tak

With best regards.

Wishing you a great career in neuroscience.

György Buzsáki

Kyoto, March 7, 2015

Rhythms of The Brain The Brain from Inside Out

私の小さな本棚の一番よい位置に鎮座する2冊の本は、「わたしの研究」の羅針盤であり続けています。私が神経科学を志した2014年以降、神経科学やそれを取り巻く環境は変化し続け、さまざまな知が古び、更新されていくのを目の当たりにしてきました。たゆまぬ知の営みの影響は、この本とて例外ではありません。たとえば、この本には現代必須の技術となったAIに関する記述はほとんどありません。それでも、この本で描かれた神経生理学的現象は、私にとって確かな信号を放ち続けています。現代の神経科学において、古い知にあたることは勇気がある行為です。最新の知こそが価値ある知、そんな風潮も感じます。しかし、研究を続けていくうえで、自身の現在地や進むべき方向性を確認させてくれる「確たる知」をもつことは、とても重要だと思います。このような意味において、この2冊の本は「わたしの研究」1つ目の羅針盤です。

この本のなかで出会った神経生理学的現象の1つがリップル (80 ~ 250 Hz) です。リップルは、脳が自発的に生成するスパイク列によって形成される脳波の一種であり、主に齧歯類を対象として、その発生機序 (海馬) や機能的性 (記憶) に関して広く研究が行われてきました。しかしながら、リップルの信号源が脳深部に位置していることもあり、長らくリップルへアクセスする方法は侵襲性を伴う手法に限られる、と暗黙的に認知されてきました。しかし、

この暗黙知に突破口を開いた論文が突如現れました。それが *Cell* 誌に掲載された Yunzhe Liu 博士による論文です³⁾。この論文に対する周りの研究者の評価は当初、どちらかといえば懐疑的であったと認識しています。そこで、私は独自に検証を行うことを決意しました。その際に重要な役割を果たしてくれたのが、「わたしの研究」2つ目の羅針盤である脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) です。

MEG は扱いが難しく、運用、計測、解析いずれも骨の折れる脳機能計測装置です。しかしながら、MEG は現状唯一無二の計測特性を有しています。それは高周波信号への高い感度です。これは磁場が頭蓋骨や頭皮をボリューム伝導するのではなく、「透過」できるためです¹⁾。MEG の優れた高周波感度は、ヒトを対象としたリップル研究には理想的な計測機会を提供してくれています。実際、侵襲計測と MEG による同時計測や多施設データにおける検証を経て、海馬由来のリップルが MEG によって非侵襲的に計測できているとの結果を得たときの驚きは今でも鮮明に覚えています。

MEG によるリップル計測法の確立後、真っ先に挑戦してみたかったことの1つが統合失調症 (schizophrenia : SZ) 研究でした。というのも、現代の SZ に相当する病態が明確に記述されたのは19世紀²⁾まで遡りますが、いまだ SZ に対する根本的解決策は確たるものがなく、現在も世界で約2,400万人が罹患する代表的な精神疾患です。また、SZ 発症に伴う生活の質 (quality of life : QOL) 低下を表す障害調整生存年 (disability-adjusted life year : DALY) は高く、個人の健康だけでなく社会全体への影響も大きいことが知られています。

SZ の病態特性は大きく2点挙げられます。第一に、陽性症状、陰性症状、認知機能障害など、広範な精神障害が生じること。2点目が病態進行プロセスの特異性です。SZ の病態進行プロセスの特異性として、一旦陽性症状を中心とした精神病症状が現れると、その後進行的に認知機能が低下していくこ



写真1 日本総合研究所先端技術ラボにおける研究会メンバーと

とが知られています。すなわち、SZの病態プロセスは、前駆期としての陽性症状から始まり、精神病発作を繰り返す進行期を経て、陰性症状として知られる残遺期へ移行する過程として捉えられます。私たちのSZ研究の出発点は、リップルこそが、SZ特異的な病態特性と病態プロセスを説明しうる神経活動である、との仮説に基づくものでした⁵⁾。

その結果、SZ患者のリップルは(1)発生頻度が高く、(2)位相振幅同期(phase-amplitude coupling)の位相遅延がみられ、(3)異なる脳領域で出現し、(4)時間的・空間的なパターンがより組織化されておらず、(5)脳状態遷移にあまり関与しないことが明らかになりました。さらに、(6)リップルに関連する一部の神経生理学的特徴が、SZの病理学的指標である陽性・陰性症状評価尺度(positive and negative syndrome scale: PANSS)の陽性尺度得点を有意に予測することが明らかになりました。これらの結果

は、脳の広範囲に出現し、組織化されていないリップルが精神病症状の基盤となっていることを示唆するものと考えております⁴⁾。

脳が絶え間なく生成するリップルという信号は、脳の深淵に迫りうる神経生理学的現象であるという私の作業仮説は、今後も「わたしの研究」における羅針盤であり続けると思います。そのような意味で、近年 *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 誌に上梓させていただいた論文は、「わたしの研究」にとって1つのマイルストーンとなりました。大変有難いことに、この論文は *Editorial* でも取り上げていただきましたが、その寄稿元は、奇しくも、本研究取り組みのきっかけを与えてくれた Yunzhe Liu 博士からでした⁶⁾。ここでは書き切れませんが、これ以外にもさまざまご縁があって成し遂げられた研究であると感じています。とりわけ、群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学教室の武井雄一先

生を始めとする本研究にかかわっていただいた皆さんに、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

**「あなたの研究で、
社会はどのように変わりますか？」**

今、社会が求める研究者の役割は大きく変貌しつつある、私はそう感じています。そして、時代の要請に合わせるように、私の研究活動も大きなターニングポイントを迎えています (2024 年 6 月より SMBC グループ株式会社日本総合研究所 先端技術ラボへ異動 [写真 1])。現所属での私の新しいミッションは、神経科学で培った知見や技術を「正しく」活用、または必要に応じて独自開発することによって、「社会に役立つ神経科学的価値を共創」することです。社会実装に向けた応用研究へのご批判をしばし耳にいたします。たとえば、社会実用に向けた応用研究と学問的深淵に迫りうる基礎研究は相容れないもの、というのが研究者の共通認識なのではないでしょうか。しかし、私は相容れないことの多いこの 2 つの研究方向性に対して、同時に対処することこそが、現代社会が求める研究者の役割であると考えております。また、基礎研究者と応用研究者にとって共有する究極的な目標の 1 つは、「社会における精神医学および神経科学の価値向上」なのではないでしょうか。私はこれからも、神経科学の基礎研究者であるという矜持を忘れることなく、自身の研究活動を邁進させていただく所存で

す。道に迷った際には、「羅針盤」に立ち返り、アカデミアで研究が続けられている読者の皆様と共に「社会に役立つ新しい神経科学的価値共創」の冒険を続けられることを楽しみにしております。

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る。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Cohen MX (2014) Analyzing neural time series data : theory and practice. The MIT Press, Cambridge.
- 2) Kraepelin E 著, 西丸四方, 遠藤みどり訳 (2023) 精神医学総論, みすず書房, 東京.
- 3) Liu Y, Dolan RJ, Kurth-Nelson Z, et al (2019) Human replay spontaneously reorganizes experience. *Cell*, 178 (3) : 640-652.
- 4) Ohki T, Chao ZC, Takei Y, et al (2024) Multivariate sharp-wave ripples in schizophrenia during awake state. *Psychiatry Clin Neurosci*, 78 (9) : 507-516.
- 5) Tagawa M, Takei Y, Kato Y, et al (2022) Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis : a magnetoencephalography study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (7) : 309-320.
- 6) Wang X, Liu Y (2024) Connecting mechanistic biomarkers to psychotic symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 78 (9) : 489.