

オシレーション治療

竹内雄一

はじめに

システム神経科学の文脈において、オシレーションは主に脳波や脳磁図で測定される0.1~300 Hz程度の振動的な脳活動を意味する。加えて機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)で測定される、0.1 Hz以下の遅い振動もオシレーションに含まれるであろう。オシレーションのリズムは、複数の細胞種およびそれらの集団が織りなすネットワーク活動から生まれる。例えばメゾスコピックな回路レベルにおいては、抑制性バスケット細胞と興奮性錐体細胞間の相互シナプス伝達が γ 帯オシレーション(30~80 Hz)やリップル波(150~200 Hz)を生み出している。またマクロスコピックな回路レベルにおいては、例えば、前脳基底部の一部である内側中隔核は海馬体における θ 帯オシレーション(5~12 Hz)を司る。同期した神経活動およびシナプス伝達によって生じたオシレーションは、今度は周辺場に存在する神経細胞の興奮性や同期性に影響する(エファプス効果)¹⁾。すなわちオシレーションは、ネットワーク活動およびその素子である神経細胞の自己組織化の産物である。

オシレーションは感覚処理、運動制御、学習・記憶、不安・恐怖、意欲、意思決定など多くの脳機能を司ると考えられている。オシレーションは、主として生物学的階層におけるマクロスコピック回路層のネットワーク動態を反映し、行動層の直下に位置する(図1)。したがって、オシレーションと生理的脳機能、オシレーション障害と神経・精神疾患の行動表現型の相関関係が数多く報告されていることは驚くに値しない。このオシレーション障害と疾患表現型との相関関係は、オシレーションがしばしば行動表現型で定義・診断される神経・精神疾患症状のバイオマーカーとなる可能性を示唆しており、オシレーション障害の理解が神経・精神疾患の症状を理解するために本質的であ

る可能性を示唆する。そのため一部の研究者は、オシレーション障害が認められる神経・精神疾患を、オシレーション病(oscillopathies)と捉え始めている。

オシレーション障害と疾患症状との関係は、相関のみならず因果的であるかもしれない。もしそれが真ならば、臨床適応可能な脳刺激法を用いてオシレーション障害に時空間特異的に介入することで、神経・精神疾患の症状を修飾・改善できる可能性がある。筆者らはこの概念を、オシレーション治療(oscillotherapeutics)と呼んでいる²⁾。

本稿では、まず現象の観察記述が重要であると考え、主として神経・精神疾患にみられるオシレーション障害について概説する。

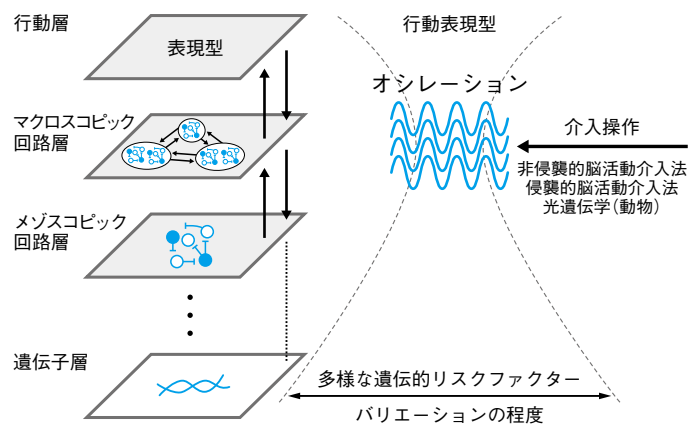


図1

行動表現型は生物学的階層間の相互作用によって生じる。行動表現型、脳領域間相互作用、神経細胞・回路ダイナミクスは、それぞれ生物学的階層の行動層、マクロスコピック回路層、メゾスコピック回路層に相当し、互いに影響を及ぼし合う。オシレーション(振動的脳活動)は主にマクロスコピック回路層のネットワーク動態を反映する。オシレーションに介入し操作することで、メゾスコピック回路層および行動表現型を修飾できる。(Takeuchiら²⁾より改変)

オシレーション病

オシレーション病は、オシレーション障害を認める神経・精神疾患と定義できる²⁾。具体的には、てんかん、パーキンソン病、アルツハイマー病、統合失調症、不安障害・心的外傷後ストレス障害、うつ病、薬物依存症などをオシレーション病と捉えている。以下、各疾患にみられるオシレーション障害を概説する。

1. てんかん

てんかん (epilepsy) は、大脳神経細胞の異常な興奮・同期活動に伴って、けいれんや意識消失を伴う発作を繰り返し生じる慢性神経疾患である。発作時には過剰に同期した脳活動が脳波記録上で明確に認められ、その脳波異常は例えば強直間代性けいれんのような行動表現型と同時に起こる。抗てんかん薬や外科手術による治療によって、脳波上で認められる電氣的発作とけいれんなどの頻度はともに減少する。さらに、発作様脳活動や発作前兆脳活動を標的とした時間特異的な介入により、けいれんなどの行動表現型は抑制される³⁾。そのため脳波上に認められるオシレーション障害（電氣的発作）と行動表現型としてのてんかん症状（運動発作）との因果関係が強くと示唆される。てんかんは典型的なオシレーション病である。

2. パーキンソン病

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、振戦、筋固縮、無動・寡動、姿勢反射障害を主な症状とする神経変性疾患である。病的には、黒質線条体のドパミン作動性神経細胞の脱落、およびリン酸化 α シヌクレイン蛋白が凝集したレビー小体を認める。PDの症状の原因は、大脳皮質-大脳基底核ループにおけるドパミンシグナルの減少と考えられている。

標準的なPD治療法はL-ドパによるドパミン補充療法であり、運動症状を緩解する目的で用いられている。PD患者およびPDモデル動物の大脳基底核においては、通常みられない振戦周波数(4~7 Hz)およびそのハーモニクス、加えて β 帯周波数(15~30 Hz)のオシレーションが認められる⁴⁾。ドパミン補充療法、視床下核の薬理的抑制または電気刺激により、そのオシレーション障害を解消すると運動症状が改善する⁴⁾。PD患者においては、デフォルトモードネットワーク(安静時に前頭前皮質を中心に緩徐に振動する内因性ネットワーク活動)にも特異的な変化が認められるが、その変化もドパミンの補充療法または脳深部刺激により改善する⁵⁾。

これらの結果は、PDにおけるオシレーション障害と運

動症状との因果性を示唆する。

3. アルツハイマー病

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、大脳皮質神経細胞の脱落、老人斑、神経原線維変化の三大病理を特徴とする神経変性疾患である。臨床では、健忘、妄想、うつ症状など、認知機能障害・精神障害が認められる。ADにおけるオシレーション病態をCassaniらの報告を元に、以下にまとめる⁶⁾。

- ① オシレーションの緩徐化。AD患者の安静時脳波の周波数パワースペクトルにおいて、高周波数帯成分(α , β , γ)が低周波数帯成分(δ , θ)にシフトしている。そのシフトの程度は症状進行の程度に比例する。
- ② シグナルの単純化。脳波記録で認められる脳活動の複雑性が減少している。
- ③ 脳領域間機能的結合度の低下。脳波記録で認められる脳領域間の相関、コヒーレンス、位相固定度、因果性、位相振幅結合など、機能的結合度が低下している。機能的結合度の低下は、特に前頭葉-頭頂葉間、前頭葉-側頭葉間など遠く離れた脳領域間で特に顕著である。
- ④ 徐波睡眠時における δ 帯成分の減少。

老人斑の構成分子であるアミロイドベータ (amyloid β : A β) は、少なくとも部分的には、ADのオシレーション病態に因果性を有する。例えば、A β は濃度依存的に興奮性および抑制性シナプス伝達を修飾し、興奮-抑制バランスを障害する。さらに、急性投与された可溶性A β は、麻酔下のマウス大脳皮質、視床および海馬において、可逆的に徐波睡眠時の δ 帯成分を障害する。

ヒト変異アミロイド前駆プロテイン (APP_{swe}) を過剰発現したADモデルマウスでは、 γ 帯オシレーションが減少している⁷⁾。逆に、ADモデルマウスにおいて、感覚刺激や光遺伝学的操作により脳内神経細胞を γ 帯周波数(40 Hz)で人為的に同期させると、A β の沈着および神経細胞の脱落が減少し、認知機能も改善する⁸⁾。さらに脳弓の高頻度刺激により、ADモデルラットではA β の沈着が減少し、AD患者では認知機能が改善する。

4. 統合失調症

統合失調症 (schizophrenia) は、陽性症状(妄想、幻覚、パラノイア)および陰性症状(意欲の欠如、思考の貧困、感情鈍麻)に特徴づけられる精神疾患である。統合失調症は、短期記憶の低下や解離性思考、実行機能の低下など認知機能障害も伴う。

前頭前皮質における γ 帯オシレーションは、作業記憶な

ど多くの認知機能を司ると考えられている。統合失調症患者において、 γ 帯オシレーションが障害されていると報告され、その γ 帯オシレーション障害が、前頭前皮質内および前頭前皮質-海馬間の情報伝達を阻害している可能性がある⁹⁾。統合失調症患者の前頭前皮質における γ 帯オシレーション障害は、当該脳部位における GABA 作動性神経ネットワークの機能低下によると考えられており、これは統合失調症患者の死後脳において、GABA 合成酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD67) が低下しているというエビデンスに基づく¹⁰⁾。統合失調症患者において前頭前皮質を経頭蓋磁気刺激によって繰り返し刺激すると、当該脳部位における γ 帯オシレーションが回復し、同時に認知機能も回復する。そのため前頭前皮質における γ 帯オシレーションと認知機能との関係は、因果的である可能性がある。

GABA 作動性ネットワークの機能低下に加え、統合失調症の症状には NMDA 型グルタミン酸受容体の機能低下が関係するという仮説がある(グルタミン酸仮説)。その根拠の一つは、健常者においても NMDA 型グルタミン酸受容体の阻害薬であるケタミンやフェンシクリジンの全身投与によって幻覚や妄想といった統合失調症様の精神症状が惹起されることである¹¹⁾。ケタミンは海馬 CA3 領域において、 θ 帯オシレーションを減少させる。さらにケタミンは背景および感覚刺激誘発両方の γ 帯オシレーションを増加させるが、相対的に背景の γ 帯オシレーションをより増加させる。ケタミンは γ 帯オシレーションのシグナル/ノイズ比を減少させ、海馬 CA3 領域の外来刺激への反応性を減少させることで、周囲の環境から解離した統合失調症様の感覚を惹起するのではと考えられている。

5. 全般性不安障害/心的外傷後ストレス障害

全般性不安障害 (generalized anxiety disorder: GAD) および心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) は、それぞれ慢性的に不安や心配をもち続けてしまう、および戦争など強い精神的衝撃を受けることが原因で著しい苦痛を感じて生活障害をきたしてしまう精神疾患である。

これらの疾患には

- ① 非侵襲感覚刺激に対する知覚、解釈、評価の過度の全般化
 - ② 不安・恐怖反応の過度の発現
- が関わる。

このうち前者は、前頭前皮質の機能低下、海馬におけるパターン分離障害、一次感覚野における内因性過活動が関わる可能性がある。例えば、PTSD 患者の安静時脳波記録

においては、視覚野の内因性過興奮 (α 帯オシレーションの減少)、視覚野から前頭前皮質への抑制低下、前頭前皮質の過興奮 (γ 帯オシレーションの増加) が認められる¹²⁾。後者は、負の感情を司る脳内ネットワーク過興奮が関わるかもしれない。例えば、Huang らは、PTSD 患者の安静時脳磁図記録において扁桃体、海馬、島皮質における過興奮を認め、その過興奮の程度が PTSD の症状と正に相関すると報告した¹³⁾。加えて、Qiao らは、GAD 患者の安静時 fMRI 記録において負の感情を司る脳部位である扁桃体、島皮質、被殻、視床、帯状回間の機能的結合が増強していることを報告した¹⁴⁾。興味深いことに、Qiao らは同時に前頭前皮質から扁桃体や大脳基底核など皮質下ネットワークへの因果性 (effective connectivity) が減少していることを発見した。これは GAD 患者において、前頭前皮質由来のトップダウン制御が减弱していることを意味する。Huang らによると、PTSD 患者においても前頭前野の α 帯オシレーション (8~12 Hz) の低下、および当該皮質から皮質下構造への α 帯オシレーションを介した因果性の減少が認められる¹³⁾。GAD 患者および PTSD 患者の安静時脳波記録も前頭葉皮質の機能低下を支持する。げっ歯類を用いた研究も、前頭前皮質から皮質下構造へのトップダウン経路における α または θ 帯を介した機能的結合が、恐怖すくみ反応や不安様行動の発現を制御すると報告している。したがって、その前頭前皮質を起点とするトップダウン制御を修飾することで、過剰な不安や恐怖反応を緩解することが可能かもしれない。

6. うつ病

うつ病/大うつ病性障害 (major depressive disorder) は、長期間持続する過剰な悲しみ、気分の落ち込み、意欲の低下を特徴とする精神疾患である。

最近、てんかん患者の頭蓋内電極記録から、ヒトの気分を多脳領域における脳活動パターンから解読できることが示された¹⁵⁾。またげっ歯類を用いた検討でも、慢性社会的敗北ストレスなどに対するストレス脆弱性および感受性が多脳領域のオシレーションパターンから読み出されている¹⁶⁾。

うつ病におけるオシレーション障害を以下にまとめる¹⁷⁾。

- ① 側頭頭頂葉における α 帯オシレーションの増加
- ② 前頭葉における θ 帯オシレーションの増加
- ③ 前頭葉における α 帯オシレーションの左右非対称性(左側が低く、右側が高い)
- ④ γ 帯オシレーションの減少

これらのオシレーション障害はうつ症状の程度と相関し、また薬物療法（三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬）や電気けいれん療法の有効性を予測するための指標になる。逆にげつ歯類を用いた検討では、ヒトでうつ症状を生じることが知られているインターフェロンの投与や生後発達期における母性剥奪によって、うつ病様行動に関わるオシレーション障害（パターン）が増加する¹⁶⁾。オシレーション障害はうつ病のバイオマーカーであると捉えられそうである。

さらに、うつ病症状とオシレーション障害との因果関係が示唆され始めている。例えば、うつ病患者の前頭葉における α 帯オシレーションの左右非対称性を背外側眼窩前頭皮質における電気刺激またはニューロフィードバック法で解消すると、うつ病症状が改善する。加えて、低用量のケタミン(0.5 mg/kg)はヒト大脳皮質において δ 帯オシレーションを減少、 γ 帯オシレーションを増加し、同時にうつ病症状を改善する。さらに、高頻度の反復経頭蓋磁気刺激を左側背外側眼窩前頭皮質に与えると、安静時 γ 帯オシレーションが前頭葉に増加し、うつ症状が改善する。このようにうつ病におけるオシレーション障害は、分子（薬剤）、ネットワーク（脳刺激）、行動（ニューロフィードバック・認知行動療法）レベルで介入可能で、うつ病症状を改善し得る。

7. 薬物依存症

薬物依存症は身体的、感情的、社会的な負の影響にもかかわらず、薬物を渴望的に求め摂取してしまう慢性精神疾患である。アメリカ精神医学会の診断基準では、物質関連障害および嗜好性障害群（substance-related and addictive disorders）に該当する。薬物への渴望は繰り返し再発する。

薬物への依存は、以下の三期からなるサイクルを繰り返すことで進行する²⁾。

- ① 占有・期待期 (preoccupation/anticipation)
- ② 摂取・中毒期 (binge/intoxication)
- ③ 離脱・不快感 (withdrawal/negative affect)

初めは摂取・中毒期の酩酊に伴う多幸感が摂取のモチベーションになる(正の強化子)。しかしながら次第に多幸感減少し、離脱・不快感の不安感・焦燥感など負の感情を和らげるために薬物を摂取するようになる(負の強化子)。

依存状態が成立した脳においては、遺伝子発現から神経回路レベルまで、様々な適応的变化が生じている。依存症におけるオシレーション障害は各種依存性薬物（オピオイ

ド、アルコール、タバコ、大麻など）について、それぞれ報告されている¹⁸⁾。どの脳部位のどのような変化が薬物依存症の病態を理解するために本質的であろうか？ 筆者は薬物依存症は意思決定の障害と捉えられると考えており、意思決定に関わる多くの機能を司る前頭前皮質に注目している。例えば、慢性的な喫煙によるニコチン依存症患者は前頭前皮質の活動が低下している¹⁹⁾。ニコチン依存症患者においては実行制御ネットワーク (executive control network, 前頭前皮質から皮質下構造への実行機能の抑制的制御回路) も減弱しており、その減弱と喫煙への渴望は相関関係がある²⁰⁾。コカイン依存症患者においても前頭前皮質の活動が低下し、 α 帯オシレーションの左右非対称が生じる(左半球の α 帯オシレーションが下がる)。これらの前頭前皮質のオシレーション障害を標的にした侵襲的・非侵襲的脳刺激法、または認知行動療法で薬物依存症を治療できる可能性がある。実際、慢性的な喫煙により減弱した実行制御ネットワークを左側背外側眼窩前頭皮質の反復経頭蓋磁気刺激により再賦活化すると、ニコチンへの渴望が緩解する²⁰⁾。

おわりに

神経・精神疾患をオシレーション病と捉え、オシレーション障害を概説した。筆者らは、そのオシレーション障害に時空間特異的かつ非侵襲的な脳刺激法で介入することで、神経・精神疾患症状を修飾する技術を研究開発している^{2,3)}。興味を持たれた方は筆者まで連絡されたい (<https://ytake.org>)。誌面の都合で十分な引用ができず、また新しいオンデマンド脳活動介入技術や経頭蓋脳刺激法には触れられなかった。それらについては別にまとめた総説に詳しいので参照してほしい²⁾。

謝辞

本研究は、科研費(18KK0236, 19H03550, 19H05224)、AMED (JP21zf0127004)、大阪市のふるさと寄付金を財源としたグローバル人材育成事業(OCU-SRG2021-YR04)、上原記念生命科学財団、かなえ医薬振興財団、ライフサイエンス振興財団、および日本神経回路学会の助成を受けた。

文献

1. Anastassiou CA, Koch C. Ephaptic coupling to endogenous electric field activity: Why bother? *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 31: 95-103.
2. Takeuchi Y, Berényi A. Oscillotherapeutics—Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neurosci Res.* 2020; 152: 87-107.
3. Takeuchi Y, Harangozó M, Pedraza L, et al. Closed-loop

- stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures. *Brain*. 2021 ; 144 : 885–908.
4. Heimer G, Rivlin-Etzion M, Bar-Gad I, et al. Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine primate model of Parkinsonism. *J Neurosci*. 2006 ; 26 : 8101–14.
 5. Delaveau P, Salgado-Pineda P, Fossati P, et al. Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 ; 20 : 784–92.
 6. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, et al. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Dis Markers*. 2018 ; 2018 : 5174815.
 7. Mably AJ, Colgin LL. Gamma oscillations in cognitive disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2018 ; 52 : 182–7.
 8. Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*. 2016 ; 540 : 230–5.
 9. Senkowski D, Gallinat J. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015 ; 77 : 1010–9.
 10. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2012 ; 35 : 57–67.
 11. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans : psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 ; 51 : 199–214.
 12. Clancy K, Ding M, Bernat E, et al. Restless 'rest' : intrinsic sensory hyperactivity and disinhibition in post-traumatic stress disorder. *Brain*. 2017 ; 140 : 2041–50.
 13. Huang M-X, Yurgil KA, Robb A, et al. Voxel-wise resting-state MEG source magnitude imaging study reveals neurocircuitry abnormality in active-duty service members and veterans with PTSD. *Neuroimage Clin*. 2014 ; 5 : 408–19.
 14. Qiao J, Li A, Cao C, et al. Aberrant functional network connectivity as a biomarker of generalized anxiety disorder. *Front Hum Neurosci*. 2017 ; 11 : 626.
 15. Sani OG, Yang Y, Lee MB, et al. Mood variations decoded from multi-site intracranial human brain activity. *Nat Biotechnol*. 2018 ; 36 : 954–61.
 16. Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, et al. Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell*. 2018 ; 173 : 166–80.e14.
 17. Baskaran A, Milev R, McIntyre RS. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*. 2012 ; 63 : 507–13.
 18. Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG frequency bands in psychiatric disorders : a review of resting state studies. *Front Hum Neurosci*. 2019 ; 12 : 521.
 19. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction : Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011 ; 12 : 652–69.
 20. Pripfl J, Tomova L, Rieckensky I, et al. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimul*. 2014 ; 7 : 226–33.