

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06336

研究課題名（和文）ギャンブル障害の安静時脳機能活動について

研究課題名（英文）resting state brain functional connectivity in gambling disorder

研究代表者

鶴身 孝介（Tsurumi, Kosuke）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20760854

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、ギャンブル障害患者及び健常対照群を対象として、安静時脳機能画像などを撮像し、臨床指標や遺伝子多型との関連を調査し、ギャンブル障害の病態を明らかにすることを目的とした。一連の研究によりギャンブル障害の類型分類の必要性や脳ネットワークにおける障害の一端が明らかとなった。本研究の結果はギャンブル障害の病態解明に資するものであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we investigated the association between functional and structural brain alteration, especially resting state functional alteration, of gambling disorder (GD) patients and clinical characteristics or gene variant to elucidate pathophysiology of GD. We found a need to classify GD into two subtypes, and revealed a part of brain network dysfunction in GD. Our findings would contribute to elucidate pathophysiology of GD.

研究分野：脳画像研究、嗜癖

キーワード：神経科学 ギャンブル障害 依存症 MRI ゲノム

1. 研究開始当初の背景

島皮質の損傷がニコチン依存を消失させるといった報告がなされてから (Naqvi et al., 2007)、島皮質は嗜癮において重要な構造体であると考えられるようになった。同様に、島皮質の損傷がシミュレートした賭博での健常人で見られる認知の歪みを消失させたという報告もある (Clark et al., 2014)。逆に認知課題中の島皮質における活動低下が嗜癮患者における臨床症状と関連していたという報告もある (Paulus et al., 2005; Seo et al., 2013; Tsurumi et al., 2014)。

このような一見相反する知見からすると、島皮質における局所活動の増加/減少を検証するだけでは不十分であると思われる。このため、複数の脳部位の機能的結合、ひいては、安静時機能的結合 (resting state functional connectivity: rsFC) などの新たな視点からの検討が有用であると考えられる。

統合失調症、躁うつ病、アルツハイマー型認知症をはじめとする様々な神経・精神疾患において、rsFC の解析が行われている (Fox and Greicius 2010)。近年では嗜癮においても rsFC の研究が増えており、中脳-皮質-辺縁系の異常をはじめ (Sutherland et al., 2012; Lu and Stein., 2014) 島皮質の異常も報告されている (Cisler et al., 2013)。

rsFC の文脈において、島皮質は default mode network (DMN)・central executive network (CEN)といった大規模脳ネットワーク間の切り替えに関わると考えられており、嗜癮の rsFC 研究においても重要な構造体であると考えられている (Sridharan et al., 2008; Sutherland et al., 2012)。

嗜癮は物質を伴うものが多くを占めており、その患者で見られる安静時大規模脳ネットワークを含む様々な変化 (Potenza 2008; Sutherland et al., 2012) は物質による影響なのか、疾患そのものの特徴なのかは判然としない。

その点、嗜癮の中でも依存物質を介さないギャンブル障害 (Gambling disorder: GD) 患者を対象とすることは、嗜癮の安静時大規模脳ネットワークにおける島皮質の役割の検討を通して嗜癮のメカニズム解明に有用であると考えられる。しかし GD の rsFC 研究はまだ限られており、島皮質と大規模脳ネットワークとの関係に焦点を当てたものはまだない。

Sutherland らは様々な状態 (禁煙中、喫煙継続中) における喫煙者を対象とした研究から、中断中の喫煙者で insula と DMN との rsFC が上昇するのではないかと仮説を立てており (Sutherland et al., 2012)、コカイン依存患者でもそのような結果が示されている (Liang et al., 2015)。

また、物質依存において罹病期間が長くなるにしたがって、白質、灰白質ともに広範な構造異常を示すことが報告されており

(Bjork 2003、Ershe 2011、Yucel 2008、Lim 2008)、マリファナ依存症で前頭葉と内側小脳の機能低下 (Chang 2006)、喫煙者で線条体の機能低下 (Rose 2012)、コカイン依存症患者で前頭葉の代謝低下 (Volkov 1992) といった知見がある。さらに、インターネット依存症 (Zhang 2015) や物質依存症 (Ray 2015, Yuan 2010) の rsFC 研究で罹病期間が rsFC と関連することが知られている。しかし GD 患者に対して insula と DMN との rsFC について直接検討した研究はまだない。

2. 研究の目的

GD 患者は insula と DMN との rsFC が上昇し、その機能的結合の強さが罹病期間が長くなるにつれて上昇しているのではないかと仮説を立て、これを検証することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

23 人の賭博中断中の GD 群及び年齢・性別・高等教育歴を適合させた 27 人の健常対照 (Healthy control; HC) 群を対象とした。全ての被験者は撮像前の少なくとも 3 ヶ月間は内服しておらず、検査時に身体的に健康であった。また、頭部外傷や重度の身体疾患、脳機能に影響を与えうる違法薬物の使用歴があるものはなかった。

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行った。

全ての被験者に対して京都大学医学部附属病院に設置された 8 チャンネルの頭部コイルを備えた MRI 装置 (Siemens 社、trio) を用いて 6 分間安静開眼にて機能画像を撮像した。機能画像の撮像パラメーターは TR = 2000ms; TE = 30ms; FA = 90°; FOV = 256 x 192mm; matrix = 64x48; 30 interleaved axial slices with 4-mm thickness without gaps (4-mm cubic voxels) となっている。また位置合わせのための構造画像も併せて撮像しており、そのパラメーターは TE = 4.38 ms; TR = 2000 ms; inversion time = 990 ms; FOV = 225 x 240 mm; 240 x 256 matrix; resolution = 0.9375 x 0.9375 x 1.0 mm³; and 208 total axial sections without intersection gaps となっている。

得られた機能画像を我々の以前の研究に基づいて設定した島皮質を seed (Tsurumi et al., 2014) DMN 領域を関心領域 (Aso and Fukuyama 2014) として、SPM12・FSL ソフトウェアを用いて機能的結合の解析を行った。

4. 研究成果

GD 群は HC 群と比較して島皮質と DMN node との機能的結合が上昇しており、

一部クラスターにおいて、機能的結合の強さと罹病期間は正の相関を示した。全脳における機能的結合を視覚化したところ、HC 群で見られた島皮質と DMN 領域との負の相関が GD 群においては減弱していることが示唆された。

島皮質の DMN に及ぼす影響から考えると、HC 群で見られた島皮質による DMN の抑制が GD 群では減弱していると考えられる。このような変化が大規模ネットワーク間の切り替えを阻害し、ギャンブルへのとらわれや様々な認知機能の低下に繋がっている可能性がある。島皮質とマインドワンダリングに関連するネットワーク (DMN) との機能的結合の変化は嗜癖の病態生理において重要な役割を果たしていることが示唆され、臨床指標として役立つ可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Takeuchi, H., Kawada, R., Tsurumi, K., Yokoyama, N., Takemura, A., Murao, T., Murai, T. & Takahashi, H. Heterogeneity of Loss Aversion in Pathological Gambling. *J Gamb Stud.* (32) 2016 1143-1154

Takeuchi H, Tsurumi K, Murao T, Takemura A, Kawada R, Urayama S, Aso T, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H. Common and differential brain abnormalities in gambling disorder subtypes based on risk attitude. *Addictive Behaviors* (69) 2017 48-54

Fujimoto A, Tsurumi K, Kawada R, Murao T, Takeuchi H, Murai T, Takahashi H. Deficit of State-Dependent Risk-Attitude Modulation in Gambling Disorder. *Translational Psychiatry* (7) in press

[学会発表](計 15 件)

鶴身孝介, 川田良作, 狭間雅章, 村尾託朗, 竹内秀暁, 竹村有由, 杉原玄一, 宮田淳, 村井俊哉, 高橋英彦 ギャンブル障害患者の安静時脳機能結合について 第 37 回日本生物学的精神医学会 2015 年 9 月 24 日 (9 月 24 日 ~ 26 日) タワーホール船堀(東京都江戸川区)

鶴身孝介, 川田良作, 村尾託朗, 竹内秀暁, 竹村有由, 狭間雅章, 村井俊哉, 高橋英彦 ギャンブル障害患者の島皮質を seed とした安静時脳機能結合について 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会

合同学術総会 2015 年 10 月 12 日 (10 月 11 日 ~ 13 日) 神戸国際会議場(神戸市中央区)

村尾託朗 鶴身孝介 竹内秀暁 川田良作 竹村有由 村井俊哉 高橋英彦 病的賭博における強化学習の神経基盤 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学術総会 2015 年 10 月 12 日 (10 月 11 日 ~ 13 日) 神戸国際会議場(神戸市中央区)

Ariyoshi Takemura, Masanori Isobe, Jun Miyata, Kosuke Tsurumi, Ryosaku Kawada, Naoto Yokoyama, Masaaki Hazama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi The effect of Taq1A polymorphism on the white matter integrity in gambling disorder. *International Society of Addiction Medicine (ISAM) 2015, Oct 5-8th, Caird Hall, Dundee Scotland*

鶴身孝介 シンポジウム ギャンブル障害をどう捉えるか - 病態メカニズムについての考察 - ギャンブル障害の脳画像研究 第 112 回日本精神神経学会学術総会 2016 年 6 月 4 日 (6 月 2 日 ~ 4 日) 幕張メッセ(千葉市)

Kosuke Tsurumi, Toshihiko Aso, Ryosaku Kawada, Masaaki Hazama, Jun Miyata, Hidenao Fukuyama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi Resting state functional connectivity between insula and DMN region in gambling disorder patients 22th annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 2016 年 6 月 29 日 (6 月 26 日 ~ 30 日) Palexbo Exhibition and Congress Center Geneva, Switzerland

Kosuke Tsurumi, Toshihiko Aso, Ryosaku Kawada, Masaaki Hazama, Genichi Sugihara, Jun Miyata, Hidenao Fukuyama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi Resting state functional connectivity between insula and large-scale brain networks in gambling disorder patients. 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 20 日 (7 月 20 日 ~ 22 日) パシフィコ横浜(横浜市)

Fujimoto A, Tsurumi K, Kawada R, Murao T, Takeuchi H, Murai T, Takahashi H Flexible Modulation of Risk Attitude during Decision-Making under Quota and Its Impairments in Gambling Disorders. 6th Motivation and Cognitive Control (MCC) Symposium 2016 年 8 月 24 日 (8 月 24 日 ~ 26 日) St. Andrews University (Scotland)

Tsurumi K, Aso T, Kawada R, Hazama M, Miyata J, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H
Altered resting state functional connectivity between the insula and DMN region reflects duration of illness in gambling disorder patients. The International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) and the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA) Berlin 2016 World Congress on Alcohol and Alcoholism 2016 年9月2日(9月2日~5日) Technische Universität Berlin, Berlin, Germany

村尾託朗 鶴身孝介 竹内秀暁 川田良作 竹村有由 村井俊哉 高橋英彦
病的賭博における強化学習の神経基盤
平成 28 年度日本生物学的精神医学会 2016 年9月10日(9月8日~10日) 福岡国際会議場(福岡市博多区)

鶴身孝介 シンポジウム ハームリダクション - 正しい導入のために - 嗜癮物質への早期暴露や摂取量、嗜癮罹病期間による脳の影響 第 51 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会 2016 年10月8日(10月7日~8日) タワーホール船堀(東京都江戸川区)

鶴身孝介 第 3 回日本依存症医療研究会
ギャンブル障害の脳画像研究 2016 年10月30日 兵庫県立光風病院(神戸市北区)

村尾託朗 鶴身孝介 竹内秀暁 川田良作 水田弘人 佐々木仁 村井俊哉 高橋英彦
病的賭博における強化学習の神経基盤
平成 28 年度宮古島神経科学カンファレンス 2016 年11月11日(11月11日~12日) ホテルブリーズベイマリーナ(沖縄県宮古島市)

竹内秀暁、鶴身孝介、村尾託朗、竹村有由、川田良作、浦山慎一、麻生俊彦、杉原玄一、宮田淳、村井俊哉、高橋英彦
ギャンブル障害の損失回避性に基づいたサブタイプにおける脳構造の違いについて
平成 29 年度日本ヒト脳機能マッピング学会 2017 年3月9日(3月9日~10日) 京都大学 100 周年時計台記念館(京都市左京区)

鶴身孝介 第 18 回サイコセラピー学会
現在の不安の型 ~ 嗜癮の病理とサイコセラピー「ギャンブル障害の研究と臨床」 2017 年3月25日(3月25日~26日) 兵庫医科大学(兵庫県西宮市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鶴身孝介 (TSURUMI, Kosuke)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 20760854

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

川田良作 (KAWADA, Ryosaku)
竹内秀暁 (TAKEUCHI, Hideaki)
村尾託朗 (MURAO, Takuro)
竹村有由 (TAKEMURA, Ariyoshi)
藤本敦 (FUJIMOTO, Atsushi)