

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19771

研究課題名(和文) 神経生理学的手法を用いた、内因性精神疾患の客観的診断方法の確立

研究課題名(英文) Objective methods of diagnosis for endogenous psychiatric diseases using neurophysiological study

研究代表者

土本 利架子 (Tsuchimoto, Rikako)

九州大学・キャンパスライフ・健康支援センター・准教授

研究者番号：70635474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患の病態解明を目標にこれまでに様々な研究が行われてきたが、解明には至っておらず、精神疾患の診断と治療反応性評価の指標となる客観的検査は未だに確立されていない。我々はその一助となるべく、生理学的指標の一つである auditory steady state response (ASSR) の測定をこれまでに精神疾患を対象に行ってきた。今回は、統合失調症、双極性障害、単極性うつ病を対象に、ASSR 刺激後の反応に加えてベースラインのパワーを測定し、健常対照者と比較検討した。その結果、ベースラインのパワーは、双極性障害と単極性うつ病では、健常対照者との相違を認めた。

研究成果の概要(英文)：Various studies have been conducted with the goal of clinical elucidation of psychiatric diseases so far, but they do not lead to elucidation. An objective test as to diagnosis of psychiatric diseases or an index of the evaluation of treatment responses is not yet established. We have measured auditory steady state response (ASSR) which was one of the physiologic indexes in psychiatric diseases so far in order to help. In addition to a response after the ASSR stimulation, we measured ASSR baseline power for schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder and weighted them against healthy controls. As a result, we recognized the difference with healthy controls about bipolar disorder and major depressive disorder concerning baseline power.

研究分野：精神科一般

キーワード：統合失調症 双極性障害 単極性うつ病 ニューラルオシレーション 脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

内因性精神疾患については昨今様々な観点から研究が進んでおりその病態が解明されつつあるが、診断と治療反応性の一助となるような生物学的指標はいまだに確立されていないのが現状である。精神疾患の診断に関しては、米国精神医学会による、精神疾患の分類と診断の手引き (DSM-5) などの診断分類はあるものの生物学的根拠に基づく客観的指標に乏しく、患者および周囲からの主観的情報を参考にすることが殆どであり、ケースによっては医師により診断が一致しないこともある。例えば、双極性障害に関しては躁状態が出現して初めて診断されることが一般的であるが、実際は躁状態出現より前にうつ状態が出現していることが多く、その時点で双極性障害と診断するのは困難であり、うつ病と診断される場合もある。うつ病と診断されると抗うつ薬を中心とした薬物療法が行われ、双極性障害と診断されると気分調整薬を中心とした薬物療法が行われる。双極性障害患者への抗うつ薬投与は躁転を誘発し患者の不利益を生じさせる恐れがある為、早期に的確な診断を行い適切な治療につなげる必要がある。このような観点から、精神疾患の診断と治療反応性の評価に有用な生物学的指標の確立が望まれる。

我々は、精神疾患の生物学的根拠に基づく客観的指標の確立を目指し、これまでに生理学的手法を用いて研究を進めてきた。その中でも、聴性定常反応 auditory steady state response (以下 ASSR と略) は比較的簡便で非侵襲的な検査であり、ヒトにおいて安定した反応が得られることが知られている (Picton et al., *Int Audiol* 2003)。これまでに様々な疾患を対象に ASSR 研究が行われているが、精神疾患については、統合失調症において ASSR が低下しているとの結果が繰り返し報告されている (Kwon et al., *Arch Gen Psychiatry* 1999, Light et al., *Biol*

*Psychiatry* 2006, Spencer et al., *Biol Psychiatry* 2008)。我々はこれまでに、統合失調症だけではなく双極性障害、単極性うつ病を対象に ASSR の測定を行い、健常対照者との比較検討を行ってきた (Tsuchimoto et al., *Schizophr Res* 2011, Oda et al., *Plos one* 2012, Isomura et al., *J Affective Disord* 2016)。その結果、統合失調症、双極性障害では ASSR の反応低下を認めたが、単極性うつ病ではそのような低下は認めず反応は保たれているとの所見を得ており、これらの結果は内因性精神疾患の病態と関連がある事が考えられた。

また、我々の研究室の平野らはハーバード大学留学中に ASSR 刺激中のベースラインの反応に着目し解析を行った。平野らによると、健常対照者に比して統合失調症ではベースラインの反応自体が増大しており、幻聴の程度と関連があることも報告された (Hitano Y et al., *JAMA Psychiatry* 2016)。統合失調症の動物モデルではすでに N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) の機能異常により、帯域のベースラインの反応が増大していることが報告されており (Pinault D, *Biol Psychiatry* 2008)、平野らの報告はこれを実際にヒトを対象とした研究で示したことになる。

## 2. 研究の目的

上述した通り、これまでに我々は統合失調症、双極性障害、単極性うつ病を対象に ASSR の測定を行ってきた。その結果、ASSR 反応ではいくつかの相違を認めたものの3群を判別できる程までの所見は得られず、さらなる検討が必要であると考えられた。特に単極性うつ病に関しては、先行研究では ASSR の反応が保たれているとの所見であり、病態解明に関してさらなる検討が必要と思われた。

そこで、ASSR 刺激中のベースラインの反応について検討することとした。ASSR 刺激中

のベースラインに関する先行研究は、統合失調症を対象としたもの以外には、我々の知限りこれまでに報告はない。今回の研究では、統合失調症、双極性障害、単極性うつ病について ASSR 刺激中のベースラインの反応を測定し、健常対照者と比較検討することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

これまでの我々の研究での被験者データに、新たにリクルートして得られた被験者のデータを加えて解析を行うこととした。今回の研究の対象者は、健常対照者 32 名（内男性 14 名）、統合失調症 41 名（内男性 18 名）、双極性障害 21 名（内男性 9 名）、単極性うつ病 22 名（内男性 11 名）である。

#### 適格条件

健常対照者、患者群共に 20～60 歳の右利きの者。患者は九州大学病院精神科に入院または通院している者。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と手引き (DSM-4) に基づき診断を行った。

#### 除外条件

健常対照者のうち、構造化面接 (SCID non-patient edition) で精神疾患があると判断された場合、または一親等家族に精神疾患が認められる場合には対象から除外した。体内に金属やペースメーカーがある者、閉所恐怖症を有する者、妊娠している可能性がある者は除外した。また、脳波異常をきたすような頭部外傷、他の神経疾患を併発している者、電気けいれん療法を受けたことがある者、アルコール・薬物依存の既往が過去 5 年以内にある者、言語性 IQ が 70 未満の者は除外した。以上の条件を満たす者の内、研究の目的と内容を説明した後に書面で同意が得られた者を対象とした。

#### (2) 計測・解析

脳磁図測定は、九州大学病院ブレインセンター内の脳磁図室にて行い、306 チャンネ

ル脳磁計 (エレクトラ社ニューロマグ) を用いた。記録はシールド内で行い、被験者には覚醒、安静開眼状態で座位を保持してもらった。

聴覚刺激とし 80 dB SPL、持続 1 ミリのクリック音を使用した。聴覚刺激はトリガー信号に同期して、シールドルーム内イヤホンを通じて両耳へ 500 ミリ秒間断続的に呈示した。クリック音断続呈示の頻度は 20 Hz、30 Hz、40 Hz、80 Hz とし、刺激感覚は 500 ミリ秒。誘発反応が脳磁計のワークステーション上のソフトにより 200 回加算されるまで断続呈示を行った。

③ 得られた脳磁図データは、ベースラインとして刺激前 200～100 ミリ秒のパワーを計算、ASSR 反応として刺激後 200～500 ミリ秒のパワーと phase locking factor (PLF) を計算し、それぞれについて群間での差異を検討した。

### 4. 研究成果

被験者を増やし ASSR 測定を行い、これまでのデータと合わせて改めて解析を行った。ASSR パワー及び PLF については、双極性障害、単極性うつ病についてはこれまでに我々が報告してきたものとはほぼ同様の結果が得られた (双極性障害では ASSR の反応低下を認めたと、単極性うつ病では反応は保たれていた)。一方、統合失調症に関しては ASSR パワー及び PLF いずれについても統計学的に有意な所見は今回得られなかった。

ASSR 測定中のベースラインについては、先行研究では健常対照者と比して統合失調症では反応が増大しているとの結果が報告されていたが、今回の研究では同様の所見は認めなかった。双極性障害では 20 Hz 刺激時において健常対照者に比べてベースラインの反応は増大していた。単極性うつ病に関しては、80 Hz 刺激時に健常対照者と比べてベースラインの反応は低下している傾向を認めた。

	HC	SZ	BD	MDD
20 Hz	381.6 ± 91.4	417.9 ± 97.1	470.1 ± 169.3	454.2 ± 121.5
30 Hz	337.7 ± 94.4	320.0 ± 80.5	378.6 ± 119.1	367.9 ± 96.5
40 Hz	310.1 ± 64.9	280.5 ± 68.3	330.3 ± 90.3	309.1 ± 59.2
80 Hz	565.1 ± 147.8	481.5 ± 158.1	543.9 ± 167.3	459.9 ± 117.0

表1 . ASSR 刺激中のベースラインのパワー値 (fT/cm)

HC : 健常対照者、SZ : 統合失調症、BD : 双極性障害、MDD : 単極性うつ病

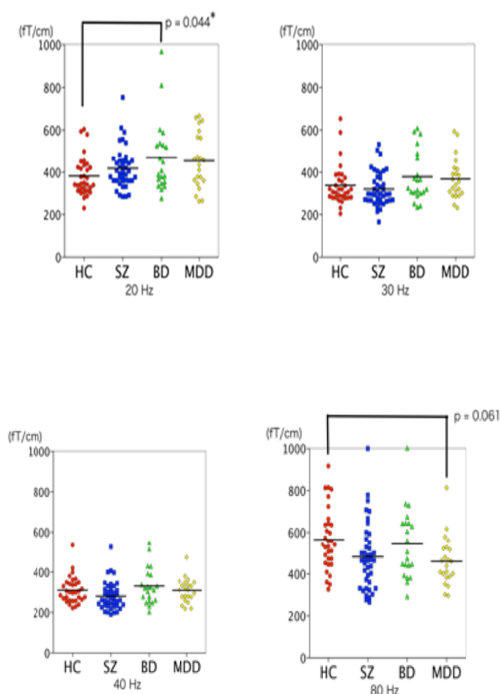


図1 . ASSR 刺激中のベースラインのパワー値の散布図

γ 帯域のニューラルオシレーション発生には、γ アミノ酪酸 (GABA) や N メチルアスパラギン酸 (NMDA) などの神経伝達物質の関与が考えられている。またこれら神経伝達物質については、統合失調症だけではなく双

極性障害や単極性うつ病などの気分障害でも機能異常が指摘されており (Ghasemi et al., *Neurosci Biobehav Rev.* 2014, Fatami et al., *Schizophr Res* 2015)、これらが ASSR 刺激中のベースラインの異常とも関連している可能性がある。しかし、今回得られた結果に関しては内服中の薬剤を含む被験者個々の状態の影響を十分考慮する必要があり、さらなる検討を要する。

今回は技術的問題等の為に実現できなかったが、ASSR と他の指標を組み合わせて精神疾患の診断や治療反応性の評価に利用する、などの工夫も有用ではないかと思われる。今後の課題として研究を進めていく予定である。

#### 【引用文献】

1. Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D (2003) Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 42: 177-219.
2. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, et al. (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1001-1005.
3. Light GA, Hsu JL, Hsieh MH, Meyer-Gomes K, Sprock J, et al. (2006) Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 60: 1231-1240.
4. Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (2008) Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry* 64: 369-375.
5. Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, et al. (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in

patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 133: 99-105.

6. Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, et al. (2012) Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *Plos One* 7: e39955.

7. Isomura S, Onitsuka O, Tsuchimoto R, Nakamura I, Hirano S, et al. (2016) Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J Affect Disord.* 190: 800-806.

8. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, et al. (2015) Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72: 813-821.

9. Pinault D. (2008) N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biol psychiatry* 63: 730-735.

10. Ghasemi M, Phillips C, Trillo L, De Miguel Z, Das D, et al. (2014) The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 47: 336-358.

11. Fatami SH and Folsom TD. (2015) GABA receptor subunit distribution and FMRP-mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism. *Schizophr Res* 167: 42-56.

## 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 0 件 )

[ 学会発表 ] ( 計 0 件 )

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

[ その他 ]

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

土本 利架子 ( Tsuchimoto Rikako )

九州大学・キャンパスライフ・健康支

援センター・准教授

研究者番号 : 70635474

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし