

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15519

研究課題名(和文) 双極性障害に対する 帯域同期性の包括的脳波研究

研究課題名(英文) A comprehensive EEG study of gamma-band synchrony for bipolar disorder

研究代表者

中村 一太(Nakamura, Itta)

九州大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：90771460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の主な成果は次の2点である。

1) 帯域ASSRの健常者での再現性、信頼性について異なる脳波計間でも十分な再現性が得られる事を明らかにした。この結果は今後の異なる脳波計を用いた多施設共同研究においても、ASSRは有効な指標となり得る事を示している。

2) 健常者、疾患群(統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害)の4群比較において、Fzチャンネルでの位相一致度(Phase locking factor)において、健常者に比べて、統合失調症および双極性障害では位相一致度の低下が見られる一方、大うつ病性障害と健常者とは差がない事を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の認知過程における情報統合について重要な役割を果たしていると考えられる 帯域(20-100 Hz)の指標となる聴性定常反応(ASSR)について、広く全国で用いられている臨床脳波計を用いて、健常者でASSRに十分な再現性が得られる事を示した。また、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害において、疾患によって健常者との差に違いがあることを示した。これらの知見は将来的な多施設共同研究実施と 帯域活動の臨床応用に向けての大きな一歩になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The main results of this research are the following two points.

1) Regarding the reproducibility and reliability of γ -band ASSR in healthy subjects, it was clarified that sufficient reproducibility was obtained even among different electroencephalographs. This result shows that ASSR can be an effective index in future multi-institutional joint research using different electroencephalographs.

2) Compared to normal subjects in the phase locking factor in the Fz channel in a 4-group comparison of healthy subjects and disease groups (schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder). It was shown that the phase locking factor (PLF) was decreased in schizophrenia and bipolar disorder, while there was no difference between major depressive disorder and healthy subjects.

研究分野：神経生理学

キーワード：聴性定常反応 ASSR 帯域活動 双極性障害 統合失調症 臨床脳波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

双極性障害は高い自殺率や併存疾患の発症などが問題となる主要な精神疾患の一つであり、自殺予防や予後改善には早期での適切な治療介入が重要とされる。一方で、統合失調症との症状のオーバーラップや初回エピソードの大多数がうつ状態から発症することなどから、適切な介入が困難なケースが多い。我々の研究室では脳磁図を利用した帯域の聴性定常反応(以下、ASSR)について探索的研究において双極性障害と大うつ病性障害者、健常者の間での変化を報告し、ASSRの同期性の γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid: GABA)作動性ニューロンの機能障害との関連性の可能性を指摘した。本研究の目的は、患者への時間的負担が少なく、臨床応用し易い脳波計を用い、大きなサンプルサイズでの統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、及び健常者の帯域ASSRの包括的評価を行い、双極性障害の診断及び症状マーカーとなる指標を開発する事にある。

研究の学術的背景：双極性障害と帯域活動について

双極性障害において、適切な治療導入の遅れは社会適応不良や入院回数などに影響を与え、自殺や併存疾患の発症とも関係している事が知られている。一方で、大うつ病性障害と診断されている患者の22~37%は、双極性障害だと報告されており(Menzin et al., J Clin Psychiatry. 2009)、双極性障害の初回エピソードの多くが抑うつ状態での発症である事と合わせて、早期診断と適切な治療介入への大きな障害となっている。この事から、両疾患の診断のマーカーの発見は双極性障害の治療の上で重要である。また、双極性障害群は統合失調症との間に多くの共通の候補遺伝子が報告されており、臨床上でも症状に異なる部分がある一方で、単一精神病論に代表される様に、オーバーラップしている症状も多く、治療経過の中で統合失調症様の症状が明らかになるなど、最終的な予後や治療反応を予測する上でも両者の鑑別が困難となる事が多い。しかしながら、現時点で統合失調症と双極性障害とを区別する有用なマーカーは存在せず、両疾患の間の神経基盤の違いを検討する事は、双極性障害の経過の予測の上でも重要である。

近年、神経生理学的研究において周波数解析方法の発展により、帯域(20-100 Hz)の同期活動が、脳の認知過程における情報統合において重要な役割を果たしていると考えられており(Singer et al., Neuron. 1999)、その指標として聴性定常反応(ASSR)が着目されている。ASSRはクリック音を一定の刺激で提示した際に、その刺激頻度に同期した神経活動を示すもので、40Hz前後で最大のパワーピークを形成する事が知られている。帯域活動は律動的なペースメーカーの役割を γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid: GABA)介在ニューロンが担っている事が、マウスモデルや統合失調症の死後脳研究から示唆されており、気分障害においては、GABA神経機能マーカーにおける変化が、双極性障害と単極うつ病の鑑別を示唆する報告がある(Sibille et al., Int J Neuropsychopharmacol. 2011)。ASSRについて両症例を比較する事で、気分障害におけるGABA関連分子の障害の特異性を解明することが期待出来る。

臨床では、統合失調症者でのASSR異常を示唆する報告が多数なされている(総説: Thune et al., JAMA psychiatry 2016)。一方で、気分障害に対するASSRの報告は数が少なく、十分に評価されていない。我々の研究室では、双極性障害群の帯域ASSRのパワーの減少、およびパワー減少とハミルトンうつ病評価尺度との相関を報告し(Oda et al., PLOS one. 2012)、さらにはASSRの位相同期性において、双極性障害群と大うつ病性障

害群を直接比較し、ASSR が双極性障害の診断補助マーカーとなる可能性を報告した (Isomura et al., J Affect Disord. 2016)。

また、近年、クリック音刺激中の 帯域反応のみならず、クリック音の刺激と刺激の間のベースライン が着目されている。統合失調症においてはベースライン 活動の上昇が報告されており、NMDA レセプターの調節障害を反映したものと考えられ、前述の GABA 系と合わせて、興奮系/抑制系ニューロンバランスの異常が 帯域活動に関わっている可能性が示されている(Hirano Y et al., JAMA psychiatry 2015)。今まで、双極性障害について ASSR のベースライン について検討した報告は存在せず、双極性障害の ASSR および刺激中と安静時のベースライン を調べる事は、双極性障害の興奮系/抑制系ニューロンバランス機能を評価し、統合失調症との差異などの病態解明につながると考えられる。

2、本研究の目的

本研究では、臨床脳波計を用いて、双極性障害の 帯域活動について包括的に評価を行う。()十分なサンプル数で双極性障害の 帯域活動について、他の2疾患及び健常者との比較と合わせて包括的に比較を行い、症状相関についても検討する、()今まで双極性障害では報告の無いベースライン 活動について検討し、興奮系/抑制系ニューロンバランスの面からの、統合失調症との差異についての病態解明を図る、の2点から本研究は先進的である。更には、臨床脳波計を用いており、今後の診断や症状マーカーとしての応用が容易である点も創造的で精神医療の大きな貢献が期待出来る研究であると考えられる。

3 . 研究の方法

対象者の募集

統合失調症者、双極性障害者、大うつ病性障害者、健常者のリクルートを九州大学病院精神科および至誠会・帆秋病院にて行った。多施設共同研究での聴性定常反応(ASSR)の再現性・信頼性の評価を行うために、当初の予定の患者群記録開始の前に、健常被験者14名に対して、1名につき2種類の脳波計を用いて、計4回(各脳波計で2回)の計測を行い、ASSRの再現性について検討を行った。その後、患者群のリクルートを開始した。脳波測定には九州大学病院及び連携医療機関内のデジタル脳波計(日本光電社製、NeuroFax1000 および NeuroFax1200)を用いた。疾患群の記録は、健常対象者での再現性検討実験に期間を要したため、当初の予定よりリクルート数は少なくなり、最終的には健常対象者：32名、統合失調症者：62名、双極性障害者：20名、大うつ病性障害者：22名の記録を行った。

自発活動および 帯域聴性定常反応(ASSR)の記録

記録は各施設の臨床脳波室内で行い、被験者には通常の脳波記録の途中で、覚醒、安静閉眼の状態を保持してもらう。3分間の自発脳活動の記録を行い、その後、ASSRの記録を行う。ASSRの記録は80dB SPL、40Hzの刺激頻度でのクリック音を500ミリ秒間呈示し、刺激感覚は800ミリ秒とする。刺激呈示は150回行う。

周波数成分の解析

安静時自発活動についてはウェーブレット解析を行い、周波数毎の成分に分解し、周波数毎のパワー値を求める。周波数のクリック刺激については得られた聴覚誘発反応に対して、ウェーブレット解析を行い、ASSRの帯域パワー値および試行間同期性(PLF)を求め、刺激間のベースラインパワーについても計算する。得られた値について、)双極性障害者群、統合失調症者群、大うつ病性障害者群、健常者群の4群での比較を行う、)双極性障害者群について各症状評価尺度(BPRS, YMRS, HAM-D)のスコアとASSRの試行間同期性(PLF)との間の相関について検討を行う。

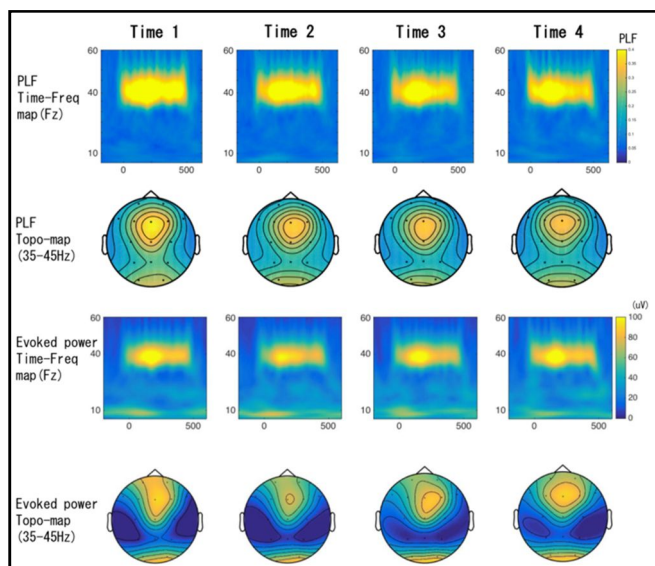
4. 研究成果

ASSRの再現性については健常者14名の4回記録分のデータを用いて解析を行った。疾患群については健常者32名、慢性統合失調症群44名、双極性障害者群22名、大うつ病性障害者群20名での4群比較での解析を行った。

1) 健常被験者でのASSRの再現性について

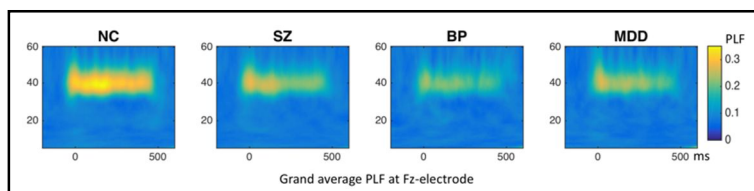
ASSRの再現性については、2箇所のTimepointで再現性について示した論文は存在するものの、異なる脳波計を用いて、その再現性について検討した報告は存在しない(McFadden et al., 2014 PLoSOne)。その一方で、今後、ASSRを臨床脳波を用いたバイオマーカーとして検討する上で、脳波計間での再現性を検討する事は必要不可欠である。このため、14名の健常被験者を対象に4回(脳波計2種類×2回記録)を行いASSRの帯域活動の指標としてよく用いられる evoked power および位相一致度(PLF: phase locking factor)の2つについて再現性の検討を行った。

その結果、右の図の通りに、PLF, evoked power 共にFzチャンネルが最大反応となるトポグラフィーが得られた。その再現性について脳波計内および脳波計間についてSpearmanの相関係数を、4回の記録を通して、Cronbachの用いて求めたところ、下記のTableの通りに、Fzチャンネルにおいて、位相一致度(PLF)、evoked powerのそれぞれで十分な再現性を認めた。通常、脳波でのASSRの研究ではFCzのチャンネルが用いた報告が多いが、通常10-20法で記録を行う臨床脳波計ではFzチャンネルがCzチャンネルよりもASSRの評価に適している可能性がこの結果から示唆された。



2) 疾患群でのASSR同期性の差異についてのパイロット解析

本研究機関終了までに記録を行なった、健常者(NC)32名、慢性統合失調症群(SZ)44名、双極性障害者群22名(BP)、大うつ病性障害者群20名(MDD)について、)で得られた知見



を元にFzチャンネルのPLFについて、one way ANOVAを用いた4群比較を行なった。

その結果、ANOVAでは(p=0.05, F=5.72)と有意差を認め、その後のpost hoc検定では、

Bonferoni correctionを用いて、NC>SZ(p=0.01), NC>BP(p=0.003)であったが、NCとMDDの間では有意差を認めなかった(p=0.22)。一方で、疾患群(SZ, BP, MDD)の間では有意差は認めなかった。上の図に各疾患群の時間周波数マップを示している。この結果につ

いて、NC と SZ, BP 群とでは有意差を認め、NC, MDD 群間では差を認めないという結果は先行研究(Isomura et al., J Affect Disord. 2016)と一致しているが、本研究では BP と MDD の間では有意差は認められなかった。この結果については、BP と MDD はサンプル数が 20 程度と臨床脳波を用いた今回のデザインでは十分でなかった事が一因として考えられる。今後は更にサンプル数を増やしての検討が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村一太 |
| 2. 発表標題 臨床脳波を用いたASSRの信頼性の検討 |
| 3. 学会等名 5th Psychiatry Neuroscience Seminar 2018 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村一太 |
| 2. 発表標題 統合失調症者における顔-声情報統合機能異常についての脳磁図研究 |
| 3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |