

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659369

研究課題名(和文) 血中エタノール低濃度域における中枢神経系機能障害のfMRIと脳磁図による解析

研究課題名(英文) Effects of low alcohol concentration in central nerve system by fMRI and EEG analysis

研究代表者

松本 博志 (MATSUMOTO, HIROSHI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60263092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：低濃度のアルコールが中枢神経系にどのような影響を及ぼすかわかっていなかった。本研究では、低濃度のアルコールが中枢神経系に及ぼす影響をfMRIと脳磁図を使って明らかにした。アルコール摂取後、低濃度になった段階でのテストにより前頭様の内包系の血流の上昇が認められた。内包とは皮質からの多くの神経線維が通過する箇所であり、脳出血の好発部位としても知られている。したがって、運動系等に影響が出る可能性が示唆されるとともに高齢者の飲酒の際は飲み終わってからしばらく時間が経過しての出血を起こす可能性も考えられた。

研究成果の概要(英文)：The object of this study was to clarify effects of low alcohol on CNS function. fMRI and EEG studies indicated that low alcohol might affect the function in the bilateral inferior frontal cortex. It carries information past the basal ganglia, separating the caudate nucleus and the thalamus from the putamen and the globus pallidus, and contains both ascending and descending axons and fibres going to and coming from the cerebral cortex. It has been very known that it predilection sites of brain hemorrhage. Therefore, some hours after drinking, brain hemorrhage may occurs and causes motor dysfunction.

研究分野：アルコール医学

キーワード：飲酒 中枢神経系 fMRI 脳磁図 アルコール

1. 研究開始当初の背景

飲酒は交通事故等の不慮の事故や自他殺に関連することはよく知られている。血中エタノール濃度と行動等の関係については教科書(松本ら、2008)に記載されているが、低濃度域における中枢神経系に及ぼす影響については今だ明らかにされていない。外傷と飲酒の関係では、Yoonheeらが血中濃度との関連を解析しており、Injury Severity Score が血中濃度に依存して高くなることを報告している(Am J Emerg Med, 2009)が、その一方で、低濃度域では Injury Severity Score が低いことも見出している。この事は、あたかも低濃度域であれば外傷の程度が軽くなるという間違った解釈を生じさせている。最近、Medaらが、アルコールの中枢神経系に及ぼす影響を fMRI で解析をしているが、血中濃度が 0.05%、0.10% の際のもので低濃度域での解析は行われていない(Human Brain Map, 2009)。共同研究者の長峯は、長年、随意運動の非侵襲的機能解明に従事しており、すでに上肢運動の自発ペースにおける脳電位、脳磁場活動の解析を行っており、様々な運動に関連する脳部位の時間的空間的機能連関を明らかにしてきており、最近、下肢運動についても検討している。

したがって、血中アルコール濃度が低濃度域におけるヒトの行動能力については議論の分かれるところである。法的にも道路交通法において「酒気帯び」運転か「酒酔い」運転かによって人身事故を起こした際に適用される刑法上の罪名が「自動車運転致死傷罪」か「危険運転致死傷罪」と異なっており、その判断は警察官等の主観によるとされていることから、裁判上で混乱が生じている。したがって、低濃度域におけるヒトの脳活動において変化が生じていることを科学的に証明しておくことが必須となっている。

近年、正常ヒト感覚・運動および認知機能の脳局在と結合の解明や、手術後の機能温存を目的とした脳神経外科手術前の脳機能マッピング・各種神経疾患の病態生理解明において、磁気共鳴画像法(MRI)が使用されるようになってきた。特に高磁場(3テスラ)のMRIはその高い空間解像度により、個々人における脳機能局在と機能的・解剖学的結合の研究が可能であり、さらに放射線被曝がないことから中枢神経科学研究を行う上で非常に有利な方法である。しかしながら、時間分解能が乏しい。一方、時間分解能を保ったまま、空間分解能を向上させた検査法として、脳磁場計測(Magnetoencephalography: MEG)が近年注目されてきている。脳磁図計測は、医学研究及び臨床上の有用性が確認され、薬事法で医療器具として承認を受け、てんかん診断や脳外科手術前機能評価では診療報酬

請求が可能な通常臨床検査の一部となっている。

そこで本研究では、飲酒前後の被験者において、脳磁場を記録することで、飲酒時の高次脳機能を明らかにする。臨床機として利用されている装置を用い、健常者が種々の課題を行う際の脳磁場を計測することで、頭蓋外より非侵襲的に、脳機能推定を行なうことができる。この研究によって、神経科学領域において脳をより良く知り、さらに得られた技術や知見をアルコール医学領域において応用することで、法律の適正な執行に役立つエビデンスの確立に繋がる。

2. 研究の目的

この研究では、血中アルコール濃度が低濃度域、つまり、0.05 mg/mL~0.3 mg/mLにある際に、非侵襲的脳機能検査法である fMRI と脳磁図解析を用いて、単なる知覚、認知、運動遂行など、複数脳領域の活動を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1) 被験者の選定、同意の確認

説明のもと研究に参加する同意の得られた20歳~40歳の男女。中枢神経に異常を認めないボランティアで、下記の除外診断対象者を除いた。

1. 義歯などの磁性体の金属物を体内に有する為に目的とする磁場計測に支障を来す者
2. 30分程度の安静(坐位もしくは臥位)を保てない者
3. 頭部形状が計測用デューワーに適合しない者
4. 全身状態が極めて不良(バイタルサインの異常など)の者
5. アルコール症スクリーニングテストでアルコール依存と判定された者

上記の検討で承認を得られたそれぞれの研究計画に定められた被験者の条件に該当する可能性のある被験者に対して、研究の趣旨を説明し、同意を得られた場合に、記録計画日を予定し、記録遂行に関する説明を行った。また、代謝酵素マッピングについては同意を得られた場合のみ施行した。

2) 機能的MRI (fMRI) を用いた研究
低濃度アルコール摂取の影響が運動抑制機能に与える影響を調べるために、17人の健常成人を対象に fMRI 研究を行った。被験者は、中7日以上あけた計2回実験に参加した。そのうち1回はアルコール条件、もう一方は対照のプラセボ条件であった。アルコール

条件の日には、体重あたり 0.3g のエタノールを摂取した後、呼気濃度が 0.20 mg/L を下回ったことを確認後、MRI スキャナの中で Stop Signal 課題を実施した。プラセボ条件の日には飲料以外についてアルコール条件と同じとした。

3) 脳磁図 (MEG) を用いた研究

15 人の健常成人を対象に全頭型脳磁計(北海道大学病院)を用いて運動抑制課題を行った。被験者は、中 7 日以上あげたアルコール条件と対照のプラセボ条件の計 2 回実験に参加した。飲料の摂取前後に 2 試行ずつの運動抑制課題遂行中の脳活動を計測した。アルコール飲用条件ならびに計測開始基準は fMRI 実験と同じ基準とした。

課題：20%の音欠落を含む 1kHz の聴覚刺激 (SOA: 0.7 秒) を提示し、音に対する右手の反応運動を反復させ、音欠落の際には反応を適切に抑制させた。

4) アルコール摂取と濃度測定

アルコール摂取については、純エタノールをオレンジジュースで体重あたり 0.3 g/kg になる様に調整して 30 分かけて飲んだ後、呼気アルコール濃度を 5 分間隔で経時的に測定する。呼気で 0.15 mg/L (道路交通法行政処分の下限値) になった際に MRI 等の検査を行う。検査後、呼気アルコール濃度を再びモニターする。

5) アルコール代謝酵素のタイピング

アルコール代謝酵素については多型が知られている。本研究においてはこのタイピングにも同意を得た場合に、口腔内粘膜を綿棒でこすり取って、DNA を抽出し、リアルタイム PCR 装置にてタイピングを行う。対象となるアルコール代謝酵素は、ADH 1B, ADH 1C, ALDH 2, CYP 2E 1 である。

4. 研究成果

1) 機能的 MRI (fMRI) を用いた研究
Go シグナルの際の反応時間は、低濃度アルコール条件がプラセボに比べて遅い傾向にあった ($p = 0.063$)。一方、反応抑制の指標である Stop Signal 反応時間には有意差がなかった。脳機能においては、Stop 失敗時に、両側の下前頭皮質の活動が低濃度アルコールによって有意に増大した。Go および Stop 成功時には同部位の活動に有意な変化はなかった。

2) 脳磁図 (MEG) を用いた研究

2 条件 (アルコール/プラセボ) におけるアルコール摂取前後の脳磁場データならびに反応応答を記録した。誤反応率の飲酒による変化ならびに、誤反応試行を除外した誘

発脳磁場反応波形を作成し、2 条件間と摂取前後の比較検討した。

これらのことから、低濃度アルコールによって課題そのものに対する準備過程が変化するが、反応抑制結果には影響を与えないこと、および、低濃度アルコールによる下前頭皮質の活動増大が運動抑制の失敗に関連することが示唆された。

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 7 件)

1: Okazaki S, Nagoya S, Tateda K, Katada R, Mizuo K, Watanabe S, Yamashita T, Matsumoto H. Experimental rat model for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int J Exp Pathol*. 2013 Oct;94(5):312-9. doi: 10.1111/iep.12035. PubMed PMID: 24020403; PubMed Central PMCID: PMC3781777.

2: Hyodoh H, Watanabe S, Katada R, Hyodoh K, Matsumoto H. Postmortem computed tomography lung findings in fatal of hypothermia. *Forensic Sci Int*. 2013 Sep 10;231(1-3):190-4. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.05.011. Epub 2013 Jun 8. PubMed PMID: 23890635.

3: Mizuo K, Katada R, Okazaki S, Tateda K, Watanabe S, Matsumoto H. Epigenetic regulation of MIR-124 under ethanol dependence and withdrawal. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2012 Jun;47(3):155-63. PubMed PMID: 22894056.

4: Tateda K, Okazaki S, Nagoya S, Katada R, Mizuo K, Watanabe S, Yamashita T, Matsumoto H. The suppression of TRIM21 and the accumulation of IFN- play crucial roles in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. *Lab Invest*. 2012 Sep;92(9):1318-29. doi: 10.1038/labinvest.2012.89. Epub 2012 Jul 23. PubMed PMID: 22825687.

5: Katada R, Watanabe S, Ishizaka A, Mizuo K, Okazaki S, Matsumoto H. Ethanol-induced hyponatremia augments brain edema after traumatic brain injury. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2012 Apr;47(2):68-74. PubMed PMID: 22746038.

6: Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, Takahashi H, Yamashita T, Matsumoto H. High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy. Rheumatol Int. 2013 Jan;33(1):51-5. doi: 10.1007/s00296-011-2295-y. Epub 2012 Jan 4. PubMed PMID: 22215042.

7: Katada R, Nishitani Y, Honmou O, Mizuo K, Okazaki S, Tateda K, Watanabe S, Matsumoto H. Expression of aquaporin-4 augments cytotoxic brain edema after traumatic brain injury during acute ethanol exposure. Am J Pathol. 2012 Jan;180(1):17-23. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.011. Epub 2011 Nov 1. PubMed PMID: 22051773.

〔学会発表〕(計1件)

[第37回日本神経科学大会](#)

Shinozaki J, Saito H, Murahara T, Nagahama H, Sakurai Y, Nagamine T, Matsumoto H. Low blood concentration of alcohol enhances stop failure response in the inferior frontal cortex in healthy social drinkers.

〔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

松本博志 (MATSUMOTO, Hiroshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60263092

(平成25年度に札幌医科大学から大阪大学へ異動)

(2) 研究分担者

長峯 隆 (NAGAMINE, Takashi)

札幌医科大学医学部神経科学講座・教授

研究者番号：10231490

原田邦明 (HARADA, Kuniaki)

札幌医科大学医学部研究員

研究者番号：50423760

(3) 連携研究者

矢澤 省吾 (YAZAWA, Shogo)

札幌医科大学医学部神経科学講座・講師

研究者番号：20556485

篠崎 淳 (SHINOZAKI, Jun)

札幌医科大学医学部神経科学講座・助教

研究者番号：30510953