

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860988

研究課題名(和文) 感覚ゲート機構不全に基づいた精神疾患の新規病態解析研究

研究課題名(英文) Research association between dysfunction of sensory gating and pathophysiology of psychiatric disorders

研究代表者

橋本 佐 (Hashimoto, Tasuku)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：60396679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内・外から脳に入力される膨大な感覚情報を統制する脳内情報処理機能は、感覚ゲート機構(Sensory gating)と呼ばれている。Sensory gatingを反映・定量化する手段に聴覚誘発電位P50抑制現象(P50抑制)がある。

本研究はSensory gating機能不全をP50抑制により評価することで、精神疾患の特に不安病態とSensory gatingとの関連について検討した。不安病態を呈する代表的疾患であるパニック症について、不安症状の重症度とP50抑制障害が相関傾向にあることを見出した。本研究結果は、Sensory gating機能不全が不安病態形成に関連する可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Sensory gating is one of the brain information processing systems and regulates enormous sensory input to the brain. P50 inhibition is assessed by recording P50, which is a positive wave peaking between 40 and 75 ms following auditory stimulus presentation, in response to two paired auditory stimuli, and is assumed to reflect sensory gating.

The aim of the present study was to examine the association between dysfunction of sensory gating and the pathophysiology of psychiatric disorders such as panic disorder. The main result was that anxiety-related core symptoms, anxiety, fear and tension of the subcategories of the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) were not significant but showed a trend of positive correlation with P50 test/condition ratio in patients with panic disorder (Pearson's  $r = 0.340$ ,  $p = 0.083$ ). This finding implicated that dysfunction of sensory gating might contribute to the pathophysiology of anxiety.

研究分野：精神神経科学

キーワード：感覚ゲート機構 聴覚誘発電位P50抑制 不安障害 パニック障害 うつ病 双極性障害

### 1. 研究開始当初の背景

内外界から入ってくる膨大な感覚情報を、制御あるいはフィルターする能力がヒトを含めた動物には存在する。この感覚情報を制御する機能は感覚ゲート機構 (Sensory Gating) と呼ばれ、特に脳においては、視覚・聴覚など感覚器から感覚神経・視床を通して流入するあらゆる膨大な情報が脳の処理能力を超えて過剰にならないよう統制されている。Sensory Gating の機能を評価する方法として、特に聴覚刺激を利用した聴覚誘発電位 P50 のペア刺激パラダイムによる定量化 (以下 P50 抑制) はその代表的手法である。P50 抑制とは、500ms 間隔のペア音刺激 (第 1 音刺激を Conditon、第 2 音刺激を Test) による誘発電位 P50 の振幅が、Conditon P50 に比べて TestP50 が抑制される現象であり P50 T/C ratio として定量化される。P50 T/C ratio の数値が低いほど P50 抑制は機能しており、脳の感覚ゲート機構を反映すると考えられている。

1982 年に Freedman らが、健常者で見られる P50 抑制が、統合失調症患者では P50 抑制が機能しない (P50 抑制障害) と報告したが、研究代表者は、強迫性障害でも P50 抑制障害があることを報告し (Hashimoto et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008)、更に強迫性障害と健常者における恐怖条件付けとその消去を行い、健常者でも恐怖条件付けにより P50 抑制障害を来たすこと、消去により健常者は P50 抑制機能が回復するが強迫性障害では回復しない知見を得た (Nanbu, Hashimoto et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010)。

以上から不安・恐怖を呈する精神疾患では、脳の感覚ゲート機構が機能不全を来たすことで脳内への情報流入が膨大となり処理不能となることで、特に不安・恐怖、感覚過敏が形成される感覚ゲート機構不全仮説を

立てた。本研究では、P50 抑制を通して、不安や恐怖、感覚過敏の精神病態における感覚ゲート機構の役割を明らかにすることである。

### 2. 研究の目的

これまでの研究成果による新たな感覚ゲート機構の仮説に基づいて、P50 抑制による精神疾患における不安に関する病態生理の解明、さらには精神疾患バイオマーカーとしての有用性の検証を行う。

#### (1) 不安病態と感覚ゲート機構不全の研究

不安障害の中でも特にパニック障害に焦点を当て、P50 抑制 (P50 T/C 比) と不安・恐怖を定量化したハミルトン不安尺度 (HAM-A) の相関解析を行い、不安や恐怖、緊張などの精神病態と、感覚ゲート機構による機能不全と関連を明らかにする。

#### (2) P50 抑制の診断バイオマーカー検証のための前向きコホート研究

双極性障害と大うつ病の診断バイオマーカーとして P50 抑制の可能性を明らかにする。

#### (3) 遺伝子多型解析研究

不安障害における P50 抑制関連遺伝多型解析を通して、脳の感覚ゲート機構をとの関連を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 不安病態と感覚ゲート機構不全の研究

実施場所：

千葉大学医学部附属病院精神神経科外来で行い、脳波測定室は電磁波シールドルームの環境で、清潔に整備され、被験者に不快感を抱かせないように配慮する。

対象者：

DSM-TR でパニック障害と診断された、20 ~ 70 歳の男女。また、再現性の確認のため健

常者についても P50 抑制検査を実施した。

手順：

被験者は、精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.) による構造化面接を行い、その後、P50 抑制検査と、以下に示す臨床評価を同日に実施し、服薬状況、精神科負因など臨床データを収集した。

P50 抑制検査には、脳波計 (日本光電、MEB2208) を用いた。被験者は安静座位、閉眼覚醒した状態で測定。ヘッドホンから 500msec 間隔のペアクリック音 (70dB) を 10 秒毎 120 回測定し加算平均法で波形を抽出する。臨床検査技師が実施する。各被験者の P50 抑制の評価である P50 の振幅・潜時測定や T/C ratio の算出は、研究者が盲検化して被験者が特定できないよう工夫して行う。

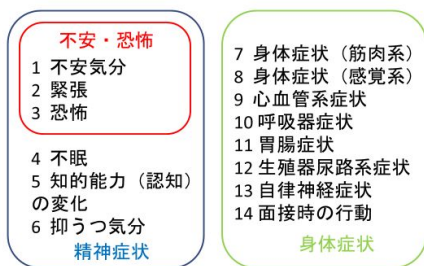
評価尺度：

- ・ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A)
- ・ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)
- ・パニック障害重症度評価尺度 (PDSS)

主要評価項目：

事象関連電位 P50 抑制 (P50 T/C 比) と HAM-A との相関の有無。特に HAM-A については、下記に示す各評価項目のうち、「不安・恐怖」「精神症状」「身体症状」のサブカテゴリーについても相関解析した。

#### ハミルトン不安尺度 (HAM-A)



#### (2) P50 抑制の診断バイオマーカー検証のための前向きコホート研究

対象患者

調査時点で DSM-5-TR で大うつ病性障害と診断された、千葉大学医学部附属病院精神神

経科、協力医療機関 (千葉市立青葉病院精神科、医療法人学術会 木村病院、心の風クリニック千葉、社会医療法人社団同仁会 そが西口クリニック、国立病院機構 千葉医療センター 精神・神経科) における外来・入院患者。20~65 歳までの男女。主な除外基準は、(i) 双極性障害の診断がついているもの、(ii) 調査時において急性躁病及び躁病予防効果のある気分安定薬か抗精神病薬を服用しているもの。

実施場所は千葉大学医学部附属病院および千葉大学大学院医学研究院で行い、環境は清潔に整備され、被験者に不快感を抱かせないように配慮する。事象関連電位：P50 抑制検査を測定し臨床症状評価を行う。

精神疾患簡易構造化面接法 (MINI)、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、ヤング躁病評価尺度 (YMRS)、精神科負因など臨床データ、Bipolarity の評価には、Angst が定義した Bipolarity Specifier Criteria<sup>1)</sup> 及び Ghaemi らの提唱する、Bipolar Spectrum Disorder の定義を採用した。評価尺度による評価は、P50 検査時と、2 年後の追跡調査終了時の 2 回実施するが、P50 抑制検査は、診断バイオマーカーの検証のため調査開始日の 1 回のみとした。

研究デザイン：2 年間の前向き追跡調査。

#### (3) 遺伝子多型解析研究

パニック障害患者 100 名と健常者 150 名において、P50 抑制に影響のある下記 4 つの一塩基多型 (SNP) を解析する。rs28531779, rs9960767, rs10401120, rs17597926

#### 4. 研究成果

##### (1) 不安病態と感覚ゲート機構不全の研究

患者背景

結果 に示すように、パニック障害 29 名、健常群 34 名であった。

パニック障害群のうち 2 名で、ノイズ混入が多く測定・波形解析が困難であったため、最終的に 27 名について解析した。

## 結果 患者背景

	Panic disorder (N=27)			Control (N=34)	*P<0.01
	All (N=27)	Smoking (-) (N=19)	Smoking (+) (N=6)		
年齢、歳 (SD)	45.3(11.9)*	47.3 (12.4)	42.1 (11.5)	32.7(10.6)*	
[範囲]	[22-68]	[22-68]	[27-45]	[16 - 55]	1
性別 (男性/女性)	10/17	6/13	3/3	14/20	
罹病期間 (SD)	6.80(4.09)	6.68 (4.40)	6.67 (3.45)	-	
HAM-A 合計 (SD)	11.22 (6.59)	10.05 (6.15)	15.00 (8.00)	-	
[範囲]	[3-26]	[3-24]	[5-26]		
HAM-A 1-6 (SD)	5.67 (3.10)	5.11 (3.02)	7.17 (3.60)	-	
[範囲]	[1-12]	[1-12]	[4-12]		
HAM-A 7-14 (SD)	5.56 (4.01)	4.95 (3.67)	7.83 (4.95)	-	
[範囲]	[1-15]	[1-15]	[1-14]		
HAM-A 1-3 (SD)	3.22 (1.85)	3.05 (1.90)	3.17 (1.72)	-	
[範囲]	[0-6]	[0-6]	[1-6]		
P50 T/C比 (SD)	91.44 (69.87)	102.36 (75.30)	62.68 (42.08)	60.61(49.58)	

パニック障害患者の P50 T/C ratio と HAM-A の相関解析結果を、結果 に示す。

### 結果② 相関解析

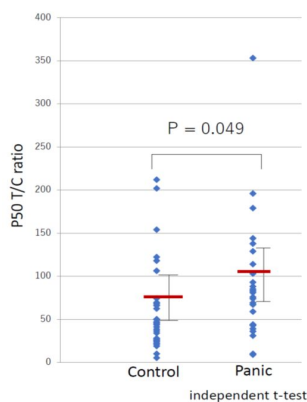
	HAM-A	N	相関係数	有意確率
パニック障害患者全体	合計	27	0.083	0.682
	1-6	27	0.106	0.599
	7-14	27	0.054	0.789
	1-3	27	0.340	0.083
喫煙(-)	合計	19	0.193	0.429
	1-6	19	0.206	0.397
	7-14	19	0.153	0.531
	1-3	19	0.443	0.058
喫煙(+)	合計	6	-0.068	0.898
	1-6	6	0.123	0.816
	7-14	6	-0.199	0.705
	1-3	6	-0.112	0.833

Pearson's correlation coefficient

パニック障害患者群全体で、HAM-A 合計点、精神症状 (1-6)、身体症状 (7-14)、不安・恐怖 (1-3) に関して P50 T/C ratio との相関解析を行った。優位な相関は認めなかったが、不安・恐怖 (1-3) に関して、相関の傾向を認めた (相関係数 0.340、 $p = 0.083$ )。

また、P50 抑制に喫煙が影響するため、パニック障害患者のうち、非喫煙者のみで解析したが、同様に不安・恐怖に関して相関の傾向を認めた (相関係数 0.443、 $p = 0.058$ )。

### 結果 健常者とパニック障害の P50 抑制



図に示すとおり、パニック障害患者群の P50

T/C ratio = 91.4 (SD 69.6)は 健常群 の P50 T/C ratio = 60.6(49.9)と比較して、有意に高かった (unpaired t-test,  $p = 0.049$ )

非喫煙者のみに限っても、パニック障害患者群の P50 T/C ratio = 102.4 (75.3)は、健常者群 P50 T/C ratio = 60.6(51.9) ) と比べて、有意に高かった (unpaired t-test,  $p = 0.027$ )。

### (2) P50 抑制の診断バイオマーカー検証のための前向きコホート研究

現在、40 名の登録患者を追跡調査中であり、2017 年 8 月までに 2 度目の調査を完了・データ解析する見込みである。

### (3) 遺伝子多型解析研究

投稿準備中である。

### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 佐藤愛子 橋本佐 新津富央 伊豫雅臣. 不安障害における事象関連電位 P50 抑制と不安症状の相関解析研究. 第 127 回 日本心身医学会関東地方会. 平成 28 年 2 月 13-14 日. 東邦大学医療センター大森病院 5 号館地下 1 階 臨床講堂 (東京都・大田区)

2. 佐藤愛子 橋本佐 新津富央 伊豫雅臣. 不安障害における事象関連電位 P50 抑制と不安症状の相関解析研究. 千葉医学会例会. 平成 27 年 1 月 30 日. 京成ホテルミラマール (千葉県・千葉市中央区)

3. 橋本佐 佐藤愛子 伊豫雅臣. パニック障害における事象関連電位 P50 抑制と不安症状の相関解析研究. 第 109 回 東京精神医学会学術集会. ステーションコンファレンス東京 402 (東京都・千代田区)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

橋本 佐 (HASHIMOTO, Tasuku)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号: 60396679

(4)研究協力者

佐藤 愛子 (SATO, Aiko)

千葉大学・大学院医学研究院・大学院生