

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：87204

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861044

研究課題名(和文) 気分障害における聴性定常反応(ASSR)の 帯域同期性機能活動に関する脳画像研究

研究課題名(英文) Gamma band auditory response with neuroimaging in mood disorder

研究代表者

久我 弘典(Hironori, Kuga)

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター(臨床研究部)・その他部局等・研究員

研究者番号：50639903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 双極性感情障害とうつ病性障害の違いを明らかにするために、低周波数、高周波数 帯域刺激に対する聴性定常反応(ASSR : Auditory Steady State Response)を用いて、脳機能を検討した。

双極性感情障害患者では、正常対照者・うつ病性障害患者に比べ、特異的に40Hzの神経活動同期に障害を認められた。また、帯状回におけるBOLD反応の異常が関与していることも示唆された。精神疾患の科学的鑑別診断に、このような客観的指標が有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)： The aim of this study was to investigate the difference between bipolar disorder and major depressive disorder. The functioning of the neural circuitry was assessed using the auditory steady state response (ASSR). Left hemispheric neuronal deficits in response to speech sounds in patients with schizophrenia compared to healthy subjects and bipolar disorder.

Reduced 40 Hz auditory steady-state responses in patients with bipolar disorder compared to healthy subjects and major depressive disorder. We also found that cingulate gyrus might be involved in the abnormality of BOLD response to ASSR. It may be useful for discrimination of psychiatric diseases to use these auditory responses.

研究分野：精神医学

キーワード：気分障害 双極性感情障害 うつ病性障害 聴性定常反応 機能的MRI 脳波

1. 研究開始当初の背景

双極性障害の大多数の最初のエピソードでもあるうつ状態に対する不適切な介入は、患者の正常な社会認知を妨げ、社会生活を脅かす。その客観的評価は困難であることが多く、早期の治療介入や予後にすら多大な影響を及ぼす。しかし、近年、機能的脳画像の発展により気分障害における γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid : GABA) が世界的に注目されるようになり、GABA 神経機能マーカーにおける変化が、双極性障害とうつ病性障害の鑑別を示唆する可能性を報告している。また、GABA 作動性抑制性介在ニューロンの機能障害と聴性定常反応 (ASSR) のパワーの減少との関連性も指摘されている。本研究では、マルチモダリティ脳機能イメージング方法を用いることで、ASSR における帯域同期活動をより多角的に明らかにする。最終的には病状の客観的評価、診断、早期介入、治療や治療評価への応用を目標とした。

2. 研究の目的

これまでのヒトや動物の研究から、頭皮・脳表面から記録される帯域 (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、帯域同期活動は GABA ニューロンを含む抑制系神経回路の関与が示唆されている。脳波を用いた先行研究では、0-100 Hz の頻度でクリック音刺激を呈示すると正常者では 40 Hz と 80 Hz の頻度付近で帯域同期活動のパワーピークが認められる。統合失調症ではこのパワー上昇が 40 Hz で認められないことが報告されており、近年の帯域活動の研究は、統合失調症患者に神経活動同期性の異常があることを示している。ASSR 研究では、気分障害は統合失調症ほど着目されておらず、双極性障害とうつ病性障害とを比較した研究はない。今回の研究では、機能的 MRI および脳波を用いて、双極性障害およびうつ病性障害を対象に帯域 ASSR (20Hz のクリック音に対する ASSR)、低周波数 (30Hz、40Hz のクリック音に対する ASSR) 及び高周波数帯域 ASSR を検討した。

3. 研究の方法

1) 聴覚誘発反応の記録

聴覚刺激による誘発反応記録には、1.5T 超電導 MRI 装置および 64 チャンネル脳波計を用いた。聴覚刺激として 80dB SPL、持続 1 ミリ秒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、シールドルーム内へイヤホンを通じて、両耳へ 500 ミリ秒間断的に呈示される。クリック音断続呈示の頻度は 20 Hz、30 Hz、40 Hz、80 Hz とし、刺激間隔は 500 ミリ秒とした。

2) 帯域同期活動の解析

得られた聴覚誘発反応に対し、健常者 35 名、双極性感情障害患者 9 名、うつ病性障害患者 7 名の脳波より周波数帯域パワーおよび試行間同期性 (PLF) を計算した。さらに、脳波を計測した被験者の中で、すでに機能的 MRI を施行した、健常者 25 名、双極性感情障害患者 7 名、うつ病性障害患者 7 名の脳部位における BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号より変動を描出した。

4. 研究成果

1) 脳波の解析

図に、各条件における ASSR パワー (図 1) および PLF (図 2) の周波数および時間における推移をカラーマップに示した。

図 1. ASSR パワー

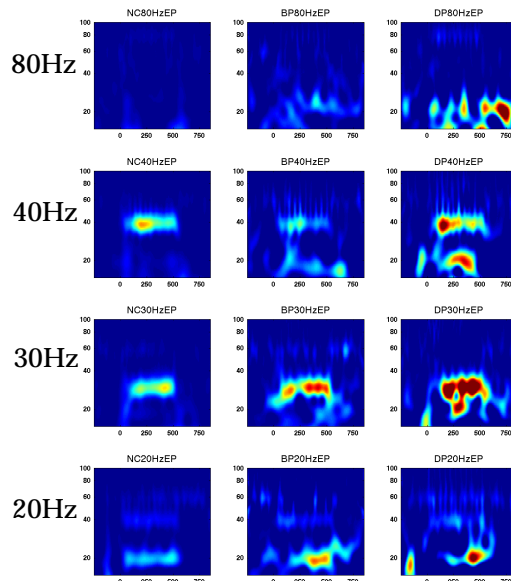
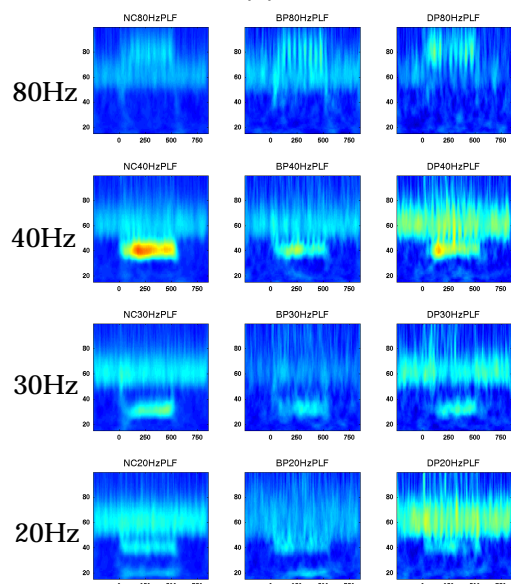


図 2. PLF



左列：正常者、中列：双極性感情障害患者、
右列：うつ病性障害患者

赤はパワーおよび PLF が大きく、青は小さいことを示している。図 1: うつ病性患者と比較して、双極性感情障害患者では ASSR に対する反応が異なることが明らかである。図 2: 双極性感情障害患者では、40Hz ASSR の PLF が特異的に低下していることがわかる

) 機能的 MRI の解析

図 3 に、各周波数における BOLD 反応の交互作用を示した。

図 3. BOLD 反応の交互作用

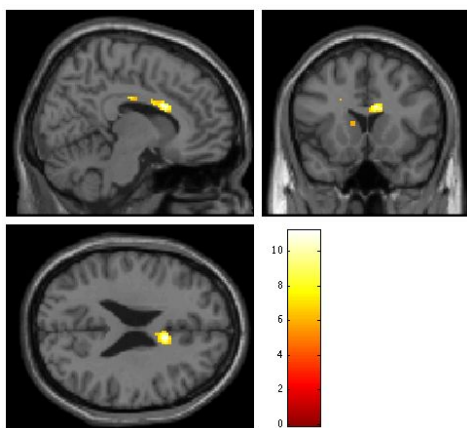


図 3: ASSR に対する BOLD 反応として、右前帯状回および中帯状回にて交互作用 ($F=11.19$, $p < 0.05$ (FWE correction)) を認めた。

) 考察

これまで、双極性感情障害の帯域活動を調べた研究は少なく、結果も一致していない。O' Donnell らは、双極性感情障害では、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz のいずれにおいても ASSR が減少することを報告している。Spencer らは、初発エピソードの精神病症状を伴う双極性感情障害では 40Hz の ASSR が減少していることを報告した。今回の研究で示された、両疾患における ASSR 反応パターンの相違は、双極性障害とうつ病性障害の生物学的差異を反映している可能性を示唆している。また、これらの反応において、帯状回における BOLD 反応の差異が示唆された。今回の結果からは、そのメカニズムにおいては不明であるものの、双極性感情障害において ASSR のパワー値および PLF が健常者およびうつ病性障害患者より小さいこと、ASSR BOLD の差異によって特徴付けられる可能性が示唆された。

両疾患の科学的鑑別診断に、このような生物学的指標が有用である可能性がある。

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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

1. Okamoto H, Kuga H, Nakamura I, Oribe N, Fukushima S, Sejima K, Hirano Y, Hirano S, Oda Y, Tsuchimoto R, Onitsuka T, Kanba S, Ueno T: BOLD fMRI activation of 30-Hz auditory steady-state responses. Organization for Human Brain Mapping 's 2014 Annual Meeting, 2014.6.11, Hamburg, Deuch
2. Kuga H, Ueno T, Okamoto H, Nakamura I, Oribe N, Hirano Y, Kanba S, Onitsuka T: Gamma band auditory response with EEG and fMRI BOLD in first episode of schizophrenia. International Early Psychosis Association 2014 Conference, 2014.11.17, Tokyo, Japan
3. 久我弘典、上野雄文、中村一太、織部直弥、岡本宙、平野羊嗣、神庭重信、鬼塚俊明: 統合失調症における ASSR (聴性定常反応) の脳画像研究. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会、2014.11.19、福岡県
4. 久我弘典、上野雄文、岡本宙、水原啓暁、中村一太、平野羊嗣、織部直弥、土本利架子、神庭重信、鬼塚俊明: 統合失調症における聴性定常反応 (ASSR) の帯域同期性機能活動に関する fMRI 研究. 第 11 回統合失調症研究会、2015.2.14、東京

[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

久我弘典 (KUGA HIRONORI)

肥前精神医療センター、脳生理・神経画像研究室員

研究者番号: 50639903

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

上野雄文 (UENO TAKEFUMI)

肥前精神医療センター、臨床研究部長

研究者番号: 00441668

織部直弥 (ORIBE NAOYA)
肥前精神医療センター、脳生理・神経画像
研究室員
研究者番号：70730498

神庭重信 (KANBA SHIGENOBU)
九州大学、医学研究院、教授
研究者番号：50195187

鬼塚俊明 (ONITSUKA TOSHIAKI)
九州大学、医学研究院、准教授
研究者番号：00398059

平野羊嗣 (HIRANO YOJI)
九州大学、医学研究院、助教
研究者番号：90567497

中村一太 (NAKAMURA ITTA)
九州大学、医学研究院、大学院生

岡本宙 (OKAMOTO HIROSHI)
九州大学、医学研究院、大学院生
研究者番号：80724690