

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K10215

研究課題名(和文)再発予防を目的としたneurofeedbackと情動調整によるうつ病治療法の開発

研究課題名(英文) Development of treatment for depression by neurofeedback and emotional regulation for the purpose of preventing recurrence

研究代表者

松原 敏郎 (Matsubara, Toshio)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60526896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、情動調整障害の関与する反復性うつ病の再発の病態を明らかにし、情動調整障害を改善することで、再発予防ができることを検証することである。うつ状態のうつ病における情動調整障害を海外学会で報告した。健康人を対象として情動文を刺激課題とし脳機能の調整技法として呼吸法を用い、光トポグラフィーで脳機能を測定した。呼吸法とニューロフィードバックを行った場合は、呼吸法のみの方に比べ前頭部において脳機能の上昇を認め、海外学会で報告した。また、われわれのこれまでの研究を含め気分障害における光トポグラフィーについての臨床研究をまとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コロナ禍で日本では自殺者数が以前より増加傾向であり、自殺とうつ病は密接な関係がある。今後、うつ病における急性期治療および再発予防の必要性は高まる。本研究ではうつ病における前頭部の情動調整障害を明らかにし、そのうつ状態の鑑別に有用な可能性があること、またうつ病の前頭部の情動調整障害の治療にニューロフィードバックが有用な可能性を示唆できた可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Emotional dysregulation is the underlying brain of depression. We hypothesized that it might be one of the pathological conditions. The purpose of this study was to (1) clarify the pathophysiology of recurrence of recurrent depression associated with affective dysregulation, and (2) verify that recurrence can be prevented by improving emotional dysregulation. Regarding (1), brain function was measured by optical near-infrared spectroscopy (fNIRS) in a group of depressed patients (major depressive disorder, bipolar disorder and adjustment disorder) using emotional words task in the frontal region compared to healthy subjects. Only in the patients with major depressive disorder showed a significant increase. Regarding (2), we reported that brain activity of the subjects with breathing and neurofeedback significantly increased in the frontal region compared to the subjects with breathing alone. In addition, we summarized clinical studies on fNIRS including our previous studies.

研究分野：神経画像

キーワード：ニューロフィードバック うつ病 光トポグラフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

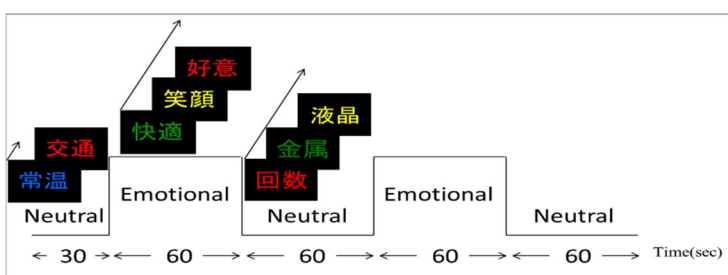
うつ病患者の60%が再発を経験し、再発を繰り返すごとに再発率がさらに高まることが報告されている。高い再発率は、休職を繰り返すなど患者の生活の質を著しく低下させるため、新たな再発予防治療の開発はうつ病治療の重要な課題である。うつ病の再発にはストレスが関与しており、ストレスとストレス反応を仲介する情動調整障害がうつ病の重要な病態の1つに考えられているが、再発と情動調整障害の関連は明らかにされていない。

2. 研究の目的

われわれは寛解状態のうつ病患者で情動語刺激に対する脳賦活が健常人とは異なることを明らかにしており<sup>1)</sup>、情動調整障害がうつ病の基盤の脳病態の1つではないかという仮説を立てた。本研究の目的は、(1)情動調整障害の関与する反復性うつ病の再発の病態を明らかにし、(2)情動調整障害を改善することで、再発予防ができることを検証することである。

3. 研究の方法

(1)については、われわれの既報で作成した情動語を課題として用い(図1)、うつ状態の患者群(うつ病、躁うつ病、適応障害)と健常群を対象に、光トポグラフィー装置で課題中の脳機能変化を測定し、各疾患と健常群の脳機能変化を比較した。



(図1) 情動語刺激課題を用いた光トポグラフィーのプロトコル。

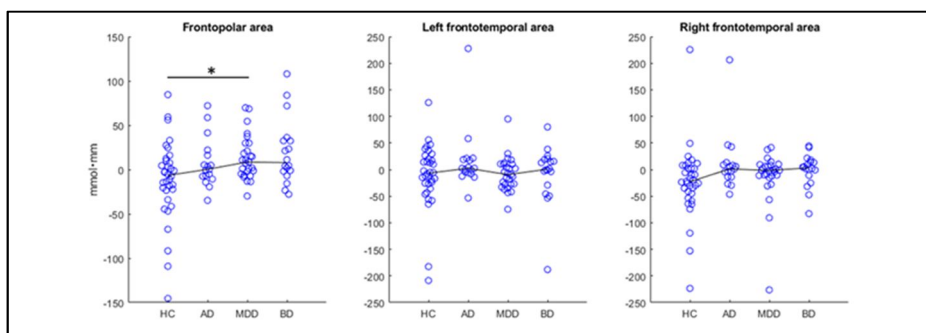
(2)については、ニューロフィードバック(参加者が測定中の脳活動をコンピューター画面でリアルタイムに見るというフィードバックを受けつつ、情動調整課題を用いて、脳活動を自らコントロールすることを学習すること)システムを作る必要があった。そのため、健常人を対象にし、上述の情動語を用いて作成した情動文を刺激課題とし(図2)、脳機能の調整技法としてマインドフルネスの手法を参考にした呼吸法を用い、光トポグラフィー装置で脳機能を測定し、情動文刺激中の脳機能を呼吸法で自己コントロールできるか検証した。

- あなたは、ケガを理由に部活を引退せざるをえなかった友人と話している。
- あなたは、親友と試験を受けたが、親友だけが、残念な結果であった。
- あなたは、失意のどん底にいる友人に何もしてあげられなかった。

(図2) 陰性情動語を用いた陰性情動文課題の内容。

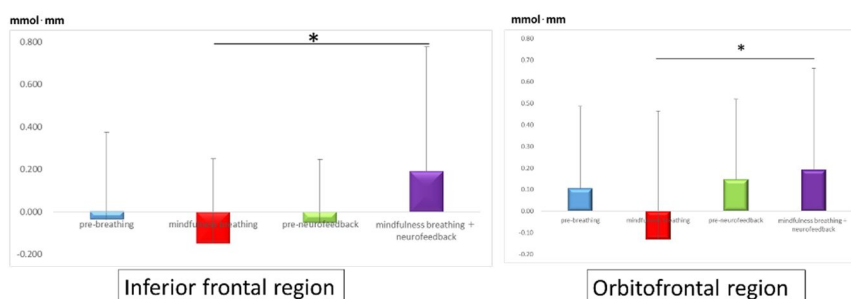
4. 研究成果

(1)については、幸せ情動語課題中に、健常人と比しうつ状態のうつ病患者群で前頭前部(frontopolar area)での血流増加を明らかにした<sup>2)</sup>(図3)。



(図3) 情動語課題中の前頭部脳血流変化。HC: 健常群 AD: 適応障害 MDD: うつ病 BD: 躁うつ病

(2)については、呼吸法とニューロフィードバックを行った場合（mindfulness breathing + neurofeedback）は、呼吸法のみの時（mindfulness breathing）に比べ前頭部において脳機能の上昇および気分の改善を認めため、そのことを報告した<sup>3,4)</sup>（図4）。



(図4)  
ニューロフィードバック中の前頭部の血流変化。  
Inferior frontal region :  
下前頭部  
Orbitofrontal region  
前頭眼窩部

これらから、本研究ではうつ病における前頭部の情動調整障害を明らかにし、そのうつ状態の鑑別に有用な可能性があること、またうつ病の前頭部の情動調整障害の治療に、情動語をもちいた前頭部ニューロフィードバックが有用な可能性が示唆された。

また、われわれは前頭葉機能を測定する機器として、患者に侵襲がなく測定が簡便な光トポグラフィ検査を選んでいるが、われわれのこれまでの研究を含め、国内外の気分障害（うつ病、躁うつ病）における光トポグラフィについての臨床研究をまとめた報告を行った<sup>5)</sup>。

#### (参考文献)

1. Matsubara T, Matsuo K, Nakashima M, Nakano M, Harada K, Watanuki T, Egashira K, Watanabe Y. Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Neuroimage*.1:489-97.2014.
2. T Matsubara, C Chen, M Hirotsu, T Watanuki, K Matsuo, Y Watanabe, S Nakagawa : Using brain activations during cognitive and emotional tasks for the differential diagnosis of depressive states: A functional near-infrared spectroscopy study. 75th Society of Biological Psychiatry in N.Y., USA 30 April -2 May 2020.
3. T Matsubara, K Matsuo, K Hirata, K Harada, M Hirotsu, T Watanuki, Y Watanabe : Neurofeedback of frontal response to emotional sentence in healthy subjects : A functional near-infrared spectroscopy study. 13th World Congress of Biological Psychiatry in Copenhagen, Denmark 18-22 June 2017.
4. T Matsubara, K Matsuo, K Hirata, K Harada, M Hirotsu, T Watanuki, S Nakagawa : Neurofeedback of frontal response to emotional sentence in healthy subjects : A functional near-infrared spectroscopy study. 73th Society of Biological Psychiatry in N.Y., USA 10-12 May 2018.
5. Koji Matsuo, Toshio Matsubara. Mood Disorders: Brain imaging and Therapeutic Implications chapter13. *Functional Near-Infrared Spectroscopy studies in Mood Disorders*.166-174 Cambridge University Press, 2021

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishizawa Y, Kanazawa T, Kawabata Y, Matsubara T, Maruyama S, Kawano M, Kinoshita S, Koh J, Matsuo K, Yoneda H.	4. 巻 16
2. 論文標題 fNIRS Assessment during an Emotion Stroop Task among Patients with Depression: Replication and Extension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Investig.	6. 最初と最後の頁 80-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.30773/pi.2018.11.12.2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Furukawa M, Matsunaga N, Watanabe Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0168493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Hobarata T, Higuchi N, Higuchi F, Nakano M, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Matsubara T, Fujita Y, Shimoji K, Yamagata H, Watanabe Y	4. 巻 204
2. 論文標題 Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Affect Disord.	6. 最初と最後の頁 112-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2016.06.031.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanuki T, Matsuo K, Egashira K, Nakashima M, Harada K, Nakano M, Matsubara T, Takahashi K, Watanabe Y.	4. 巻 170
2. 論文標題 Precentral and inferior prefrontal hypoactivation during facial emotion recognition in patients with schizophrenia: A functional near-infrared spectroscopy study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Schizophr Res	6. 最初と最後の頁 109-114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.schres.2015.11.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 T Matsubara, K Matsuo, K Hirata, K Harada, M Hirotsu, T Watanuki, S Nakagawa
2. 発表標題 Neurofeedback of frontal response to emotional sentence in healthy subjects : A functional near-infrared spectroscopy study.
3. 学会等名 73th Society of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T Matsubara, K Matsuo, K Hirata, K Harada, M Hirotsu, T Watanuki, Y Watanabe
2. 発表標題 Neurofeedback of frontal response to emotional sentence in healthy subjects : A functional near-infrared spectroscopy study.
3. 学会等名 13th world congress of biological psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松原敏郎, 松尾幸治, 平田圭子, 原田健一郎, 綿貫俊夫, 渡邊義文
2. 発表標題 健常人における情動文課題中の近赤外線スペクトロスコピィを用いたニューロフィードバック
3. 学会等名 第38回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原敏郎, 松尾幸治, 中川伸
2. 発表標題 光トポグラフィー検査の先進国として fNIRSを用いた精神疾患における臨床研究の展望について
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田 圭子, 松尾 幸治, 原田 健一郎, 綿貫 俊夫, 磯村 信治, 中島 麻美, 江頭 一輝, 松原 敏郎, 加来 洋一, 兼行 浩史, 渡邊 義文
2. 発表標題 Functional NIRSを用いた自閉スペクトラム症および統合失調症における脳機能の差異の研究
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017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
研究分担者	松尾 幸治  (Matsuo Koji)  (00292912)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授   (15501)	
研究分担者	藤田 悠介  (Fujita Yusuke)  (40509527)	山口大学・大学院創成科学研究科・准教授   (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------