

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K03167

研究課題名（和文）抑うつに対する音の両側性刺激の効果の基礎的研究

研究課題名（英文）Fundamental research on the effect of auditory bilateral stimulation on depressive symptoms

研究代表者

山内 美穂（Yamauchi, Miho）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・非常勤研究員

研究者番号：10443491

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）：近年、脳内神経ネットワークの改善が抑うつ症状を改善する可能性が示唆されている。本研究は両側性交互刺激が脳内神経ネットワークに与える影響について、NIRSおよびfMRIを用いて脳機能画像の検討を行った。健常被験者を対象とした聴覚的両側性交互刺激の実験を行った結果、前頭前野への関与が示唆された。前頭前野は抑うつに関与しており、両側性交互刺激の脳内神経ネットワークへのポジティブな働きかけが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病では、心理療法と薬物療法が併用されると治療効果が高いとされる。うつ病にも効果がある心理療法のEMDRでは両側性交互刺激を用いるが、治療メカニズムはまだ明らかになっていない。本研究は両側性交互刺激の効果を実験的に検討し、抑うつと関連する前頭前野への両側性交互刺激の関与を示唆した。両側性交互刺激の効果が明らかになることは、抑うつ症状の改善を効果的に促す方法の一呈示として意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Improving the brain neural network may improve depressive symptoms. We investigated the effects of bilateral alternating stimulation on the neuronal network in the brain using NIRS and fMRI. Experiments of auditory bilateral alternating stimulation with healthy subjects suggested involvement of the prefrontal cortex. The prefrontal cortex is associated with depression, and bilateral alternating stimulation seems to have positive effects on the neural network in the brain.

研究分野：臨床心理学

キーワード：脳内神経ネットワーク 抑うつ 心理リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

うつ病の原因はさまざまであるが、脳卒中発症後には抑うつ状態が高頻度で起こることが知られ、脳卒中後うつ病は脳梗塞病巣との関連が指摘されている (Robinson ら 1982)。

近年、脳卒中後の脳内神経線維のダメージと抑うつ症状が相関しており、脳内神経ネットワークの改善が抑うつ症状を改善する可能性が示唆されている (Yasuno et al., 2014)。脳内神経ネットワークの脳機能画像による臨床症状の客観的評価は、心理療法による臨床症状改善の機序を検討する上でも重要であると考えられる。

心理療法の EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) では否定的記憶を想起しながら両側性刺激を加えることで脳を直接的に刺激し、脳が本来持っている情報処理プロセスを活性化して否定的記憶の神経ネットワークを適応的なネットワークに変化させることによって症状の緩和や消失をもたらすと考えられている (Shapiro, 1995)。EMDR は外傷体験後ストレス障害 (Post-Traumatic Stress Disorder: PTSD) をはじめとした過去の否定的な記憶経験が契機となる精神科疾患に効果があり、抑うつに対しても治療効果が示されている (Ahmadi et al., 2015)。この治療メカニズムには、ワーキングメモリモデルや大脳半球交互作用モデルなどが提案されているが、その機序はまだ明らかになっていない。

臨床設定による両側性刺激前後での脳機能画像評価では、大脳辺縁系領域の賦活減少と前頭前野領域の活性化が示され、臨床的な症状緩和が伴って報告されている (Lansing et al., 2005, Pagani et al., 2007)。この両側性刺激が脳にもたらす機序が明らかになると、より効果的な呈示方法が示され、治療や症状改善に役立つと考えられる。両側性刺激には眼球運動のほか、聴覚刺激や触覚刺激などが用いられる。両側性刺激の内容的違いの検討では、眼球運動が他の刺激より勝っていたとの報告があるが (van den Hout et al., 2012)、臨床場面では複数の両側性刺激を用いる場合もあり、一貫して眼球運動が有利であるとは言えない。加えて眼球運動は対象者自身の運動機能に依存するため、高齢者や年少者などには適さず、聴覚刺激は対象者が最も受動的に両側性刺激を受けることができるため、対象となる範囲は幅広く有益であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では脳を直接的に刺激する左右交互刺激の両側性刺激の脳内神経ネットワークへの作用と、その抑うつ状態改善への影響の確認を目的としている。両側性刺激には音を用いて、聴覚的両側性刺激による効果を脳機能画像により検討する。脳機能画像評価には非侵襲的な光トポグラフィ (near-infrared spectroscopy: NIRS) および機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた。

3. 研究の方法

(1) NIRS 実験

対象

被験者は、精神疾患の既往歴のない大学生および大学院生 12 名 (男性 3 名、女性 9 名、平均年齢 22.4 ± 2.7 歳、右利き) だった。被験者全員から書面によるインフォームド・コンセントを事前に得て、実験を実施した。

実験手続き

NIRS 実験前に、被験者の心理状態の評価を日本版 STAI (State-Trait Anxiety Inventory, Form X)・状態不安尺度を用いて行った。

NIRS 実験で被験者は、パソコン用モニター画面の正面に着席した。モニター画面には国際感情画像システム (International affective picture system: IAPS) から選択された画像刺激 (嫌悪画像・中立画像) が呈示された。実験中モニター画面への注視を維持するために、画像刺激間のレスト時は十字模様を呈示した。聴覚的両側性交差刺激は、Finale 2012J を用いて実験用に作成され、被験者にはイヤホンを介して 250 ミリ秒間の刺激音が 750 ミリ秒間隔で左右交互に呈示された。

実験はブロックデザインで、画像刺激のみが呈示される画像条件と、画像刺激と同時に聴覚刺激が呈示される聴覚付加条件だった。試行は画像を 18 秒間呈示後、20 秒間のレストがあり、1 試行中 8 回呈示された。実験条件の組み合わせ及び呈示順はランダム化された。

NIRS 実験終了後、被験者は呈示された画像刺激に対する印象 (画像のネガティブ度、被験者への影響度) をアナログスケールで評価した。

NIRS 装置

NIRS 計測には、ETG-7100 (日立メディコ社製) を用いた。測定波長は 695 nm と 830 nm の 2 波長を用い、時間分解能は 0.1 秒とした。国際 10-20 電極配置システムに準拠して、被験者頭部

へのプローブ設置を行い、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度変化を測定した。

解析

NIRS 計測データは、ETG-7100 内蔵のインテグラル・モードで線形回帰による補正及び移動平均処理による平滑化を行った。分析は、嫌悪画像試行と中立画像試行の oxy-Hb 濃度変化の差を指標とした。統計は R を用い、条件間の検討には対応のある t 検定、不安の影響の検討には 2 元配置分散分析を用いて、有意水準は $p < .05$ とした。

(2) fMRI 実験

対象

被験者は、精神疾患の既往歴のない成人 23 名 (男性 10 名, 女性 13 名, 平均年齢 26.0 ± 6.9 歳, 右利き) だった。被験者全員から書面によるインフォームド・コンセントを事前に得て、実験を実施した。

実験手続き

fMRI 実験前に、被験者の心理状態の評価を日本版 STAI・状態不安尺度を用いて行った。

fMRI 実験で被験者は、MRI 装置内で仰臥位になり、非磁性のゴーグルとヘッドフォンを装着した。ゴーグル内の画面には国際感情画像システムから選択された画像刺激 (嫌悪画像・中立画像) が呈示された。画像刺激への注意を目的として、画像刺激呈示前には十字模様が呈示された。

聴覚的両側性交互刺激は、Finale 2012J を用いて実験用に作成され、被験者にはヘッドフォンを介して 250 ミリ秒間の刺激音が 750 ミリ秒間隔で左右交互に呈示された。

実験はブロックデザインで、画像刺激のみが呈示される画像条件と、画像刺激と同時に聴覚刺激が呈示される聴覚付加条件だった。実験条件の組み合わせ及び呈示順はランダム化された。

fMRI 実験終了後、被験者は呈示された画像刺激に対する印象 (画像のネガティブ度、被験者への影響度) をアナログスケールで評価した。

fMRI 実験装置および解析

fMRI 実験には、3T MRI (GE Signa LX3T) を使用し、最初に全脳の T1 撮像を行った。fMRI 撮像は、EPI 法で実施した (TR=3sec, TE=35ms, FA=85, FOV=192mm, matrix size=64x64, slice thickness=4mm, 34slices, 94 volumes)。視覚刺激は MRI 用視覚呈示システム VisuaStim Digital (Resonance Technology 製)、聴覚刺激は MRI 用非磁性ヘッドフォン Acoustic stimulator: Headphone for MRI (Hitachi advanced systems 製) によって提供された。

fMRI 計測で得られた脳機能画像は、Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) を用いて解析された。前処理 (realignment, slice timing, coregistration, normalization, smoothing) 後、個人別および集団での統計解析を行った。

実験刺激画像に対する被験者の評価は、R を用いて処理を行った。

4. 研究成果

(1) NIRS 実験・結果

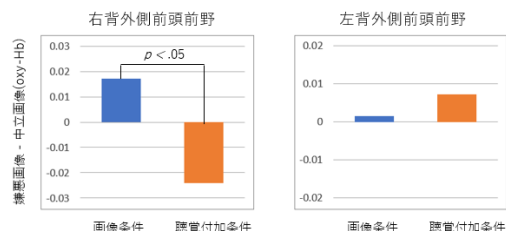
画像条件での嫌悪画像と中立画像の試行の差分では、右背外側前頭前野の活性が左背外側前頭前野より高く示された。聴覚付加条件での嫌悪画像と中立画像の差分では、右背外側前頭前野の活性は左背外側前頭前野よりも低くなっており、右背外側前頭前野の画像条件と聴覚付加条件間には有意差が示された ($t(11) = 2.75, p < .05$) (Figure 1)。

STAI・状態不安得点の被験者平均点は、 38.8 ± 6.3 だった。本実験での不安と脳の活性との関係を検討するために、被験者を平均点で 2 群 (高不安群 6 名, 低不安群 6 名) に分けた。

高不安群では右背外側前頭前野は画像条件に比べて聴覚付加条件で有意に低下していたが ($t(5) = 3.81, p < .05$)、不安と脳の活性の間に交互作用は示されなかった (右背外側前頭前野: $F(1, 20) = .20, p = .66$; 左背外側前頭前野: $F(1, 20) = .03, p = .86$)。個人の状態不安得点と脳の活性化との間に相関は見られなかった (右背外側前頭前野・画像条件: $r = .13$; 聴覚付加条件: $r = -.01$; 左背外側前頭前野・画像条件: $r = -.04$; 聴覚付加条件: $r = .24$)。

NIRS 実験終了後に実施された、呈示画像に対する印象評価で、画像のネガティブ度および被験者への影響度は、いずれも嫌悪画像と中立画像間に有意差があったが ($t(11) = 11.64, p < .001$; $t(11) = 14.73, p < .001$)、脳の活性化との関連は見られなかった。

Figure 1
実験条件による背外側前頭前野の oxy-Hb の変化



NIRS 実験・考察

NIRS 実験の結果、聴覚的両側性交互刺激によって前頭前野の活動に変化が示された。嫌悪画像の呈示下では中立画像の呈示下に比べて右背外側前頭前野の活性が示された。これは、不快予測に右前頭前野が関わるという知見を反映するものと考えられた。本実験の対象は健康な成人被験者で、STAI・状態不安得点平均は同世代よりも低かったが（遠山他，1980）、抑うつと関連する背外側前頭前野の変化が観察された。聴覚刺激の付加で不快な画像に対する右背外側前頭前野の活性が低く変化したことから、両側性交互刺激によるネガティブな情動への関与が推測された。

(2) fMRI 実験・結果

画像条件における嫌悪画像と中立画像の試行の比較では、嫌悪画像で後頭側頭回や下前頭回、上前頭回、眼窩回、島、視床、海馬、扁桃体での賦活が示され ($P = 0.05$ (FWE))、視覚関連領域と嫌悪や感情に関する領域での賦活が認められた (Figure 2)。

Figure 2
画像条件における嫌悪画像 > 中立画像での
賦活領域

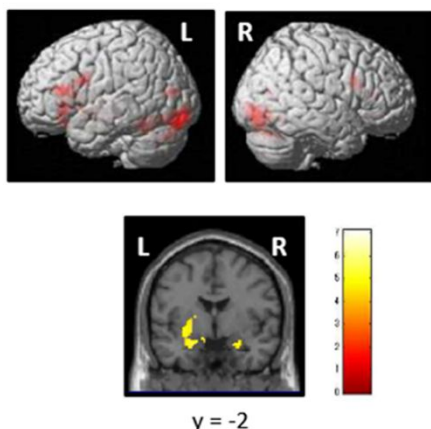
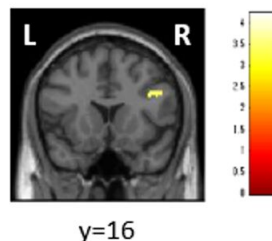


Figure 3
嫌悪画像 > 中立画像における画像条件から
聴覚付加条件を除いた賦活領域



嫌悪画像と中立画像の試行の差分において、画像条件の賦活領域から聴覚付加条件の賦活領域を除いた結果では、右下前頭回、右海馬、左右視床で賦活が認められ ($P < 0.001$ uncorrected)、賦活箇所のプロットにおいても画像条件の関与を確認した (Figure 3)。

聴覚付加条件の賦活領域から画像条件の賦活領域を除いた結果では、左右扁桃体で賦活が見られたが、有意ではなかった。

fMRI 実験終了後に実施された呈示画像に対する評価で、画像のネガティブ度および被験者への影響度は、いずれも嫌悪画像と中立画像間に有意差があった ($t(22) = 16.48, p < .001$; $t(22) = 12.56, p < .001$)。

fMRI 実験・考察

画像条件である嫌悪画像と中立画像は、被験者の印象評価および fMRI 実験結果ともに有意に異なっていた。画像条件から聴覚付加条件を除いた結果では、右下前頭回、右海馬、左右視床で賦活が示されており、聴覚付加条件によるこれらの領域への賦活の抑制の効果が考えられた。右下前頭回は不快感情に対する賦活が観察される領域であることから、聴覚的両側性刺激が不快感情の低減に関与している可能性が示唆される。また先行研究である Herkt ら (2014) は聴覚的両側性刺激による右扁桃体の賦活を報告している。本実験では聴覚付加条件と画像条件の差分で左右扁桃体での賦活が見られたものの有意ではなかったが、両側性刺激が扁桃体への働きかけを行っていることが推測された。扁桃体は情動と関連していることから、両側性交互刺激が扁桃体に影響を与えることで、EMDR 療法での情動の変化に関与していることが推測された。

総合考察

本研究において NIRS と fMRI の 2 種類の手法の脳機能画像評価による聴覚的両側性刺激を用いた実験を行った結果、聴覚的両側性刺激によって前頭前野の活動に変化が起ることが示された。嫌悪画像の呈示下では中立画像の呈示下に比べて、NIRS 実験では右背外側前頭前野、fMRI

実験では右下前頭回の活性が示された。右前頭前野は不快感情に関与することから、両側性交互刺激は前頭前野を刺激し、不快感情の低減に関与している可能性が推測される。

うつ病になると前頭前野の機能が低下し、扁桃体の活動が過剰になると言われている。うつ病の治療には心理療法と薬物療法が併用されることが効果的であるが、心理療法は前頭前野機能を高め、薬物療法は扁桃体の過活動を鎮める働きをすることで、抑うつ状態の改善を図っていると考えられている。さらに PTSD の場合は、扁桃体の過活動によって恐怖記憶のコントロールができない状態であると考えられている。EMDR 療法が PTSD やうつ病の治療に有効であるのは、治療プロセスに含まれる両側性交互刺激が脳内神経ネットワークである前頭前野と扁桃体に直接的に働きかけていることによる可能性があり、これは EMDR の両側性刺激による情報処理プロセス活性化の理論 (Shapiro, 1995) を支持すると考えられる。

本研究は健常成人を対象とした実験であり、さらに検証を行う必要はあるが、NIRS と fMRI の 2 種類の脳機能画像評価によって両側性交互刺激による前頭前野の変化が客観的に示されたことは、両側性交互刺激の脳内神経ネットワークへの関与を示すものであり、両側性交互刺激の機能を明らかにする一助を担うと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 山内美穂、岩切昌宏	4. 巻 1
2. 論文標題 EMDRの作用メカニズムとポリヴェーガル理論について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 学校安全推進センター紀要	6. 最初と最後の頁 55-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 山内美穂、岩切昌宏	4. 巻 11
2. 論文標題 両側性交互刺激の作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 学校危機とメンタルケア	6. 最初と最後の頁 52-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yamauchi M, Iida H, Nakagawara J, Ihara M.
2. 発表標題 Bilateral alternating stimulation of sound reduce recall contents
3. 学会等名 EMDR Europe Research & Practice Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内美穂・岩切昌宏・権藤恭之・猪原匡史
2. 発表標題 嫌悪画像に対する聴覚刺激の影響
3. 学会等名 第24回日本光脳機能イメージング学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内美穂・岩切昌宏・権藤恭之・猪原匡史
2. 発表標題 嫌悪画像に対する聴覚刺激の効果の検討
3. 学会等名 日本EMDR学会第17回学術大会
4. 発表年 2022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	猪原 匡史 (Ihara Masafumi) (00372590)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	福田 哲也 (Fukuda Tetsuya) (90443506)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	岩切 昌宏 (Iwakiri Masahiro) (50283841)	大阪教育大学・教育学部・准教授 (14403)	
研究分担者	飯田 秀博 (Iida Hidehiro) (30322720)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・客員教授 (14603)	
研究分担者	権藤 恭之 (Gondo Yasuyuki) (40250196)	大阪大学・人間科学研究科・教授 (14401)	平成31年度～令和4年度

6. 研究組織（つづき）

	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	中川原 譲二 (Nakagawara Joji) (20521107)	一般財団法人脳神経疾患研究所・RIセンター・センター長 (81603)	平成30年度～令和3年度
研究分担者	樋口 隆弘 (Higuchi Takahiro) (30739850)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	平成30年度

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