

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10932

研究課題名(和文) 視覚入力運動出力に与える影響検討 - 健常者抑鬱状態による検討一

研究課題名(英文) The effects of depressed mood status on visual sensory input and motor control

研究代表者

竹内 成生 (Takeuchi, Shigeki)

上武大学・ビジネス情報学部・教授

研究者番号：10329162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、健常者を対象に網膜(末梢)での応答とその後処理(中枢)に関する検討をおこなった。研究1の結果、抑うつ状態ではコントラスト刺激に対する網膜の応答性は非優位眼で低下することが示唆された。この結果をうけ、研究2-4では優位眼/非優位眼ごとにコントラスト判断時の事象関連電位、TMSによる検討を行った。その結果、抑うつが高い参加者ほど、非優位眼でエラー関連陰性電位の潜時は短かくなった。一方、行動指標、事象関連電位に優位眼と非優位眼に差は無かった。一次視覚野へのTMSによって、抑うつ状態との関係は消失した。非優位眼は抑うつ状態下での判断行動の維持/調整に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、抑うつ状態の高い者ほど非優位眼の網膜の応答性が低いことが示唆された。また、非優位眼は抑うつ状態下での判断行動の維持/調整に関与している可能性が示唆された。これまで大うつ病をはじめとした抑うつ状態をともなう精神疾患患者でのエラー関連陰性電位の検討では、結果の一貫性に乏しいことが指摘されている。本研究の学術的意義としては、上記の問題について、優位眼と非優位眼ごとに事象関連電位を評価する必要性が示唆される。また片眼ごとの特徴と機能差の解明が期待される。社会的意義としては、非優位眼の網膜の応答性を抑うつ状態の指標とすることで、大うつ病の早期発見や寛解の目安としての利用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We examined retinal responses and subsequent processing in healthy subjects. The results of the Study 1 suggested that retinal responses to contrast stimuli are reduced in the nondominant eye in depressed participants. Based on these results, Studies 2-4 examined event-related potentials and TMS during contrast judgments in the dominant/nondominant eyes, respectively. The results showed that the latency of error-related negativity in the nondominant eye was shorter in participants with higher depression. On the other hand, there were no differences in behavioral indices or event-related potentials between the dominant and nondominant eyes. TMS to the primary visual cortex abolished the relationship with depression. It was suggested that the nondominant eye may be involved in the regulation/adjustment of judgmental behavior under depressive states.

研究分野：精神生理学

キーワード：網膜電図 経頭蓋磁気刺激 うつ 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

我々は日常生活の多くの場面で『予測 - 遂行 - 評価』という行動様式を採っている。したがって、この処理過程の一部にでも問題が生じた場合、忽ち日常生活は困難となる。例えば、予測過程の破綻では無計画な行動や意欲低下、遂行過程では行動選択の誤り、評価過程では行動修正が出来ずに失敗を繰り返すなどの問題が生じる。

これまでの電気生理学的検討によって、予測 - 遂行 - 評価の過程に対応して出現する事象関連電位 (event related potential: ERP) が同定 (e.g., 予測過程: 刺激前陰性電位, Brunia, 1988; 遂行過程: エラー関連陰性電位, Gehring et al., 1990; 評価過程: フィードバックエラー関連陰性電位, Miltner et al., 1997) され、その機能的意義が示されてきた。これらはいずれも情動 - 動機学的予測、遂行行動の評価といった機能を反映すると考えられている。

上記の機能的意義について、うつ病患者を対象とした研究では、遂行-評価過程に対応する事象関連電位の振幅や潜時の変化が報告されている (e.g., Weinberg et al., 2012; Santesso et al., 2008)。一方で、予測過程での抑うつに関する報告では、否定的な見解がみられるのみである (e.g., Banerjee et al., 2013)。しかし、遂行結果を参照して新たな行動計画を立案する予測過程は、抑うつ状態の悪化や改善の契機となる変化が生じる過程であり、予測に関与する生理的/機能的変化も生じていると推測される。これを支持するように各処理の前段階である知覚入力段階において、大うつ病患者で網膜電図 (electroretinogram; ERG) による視覚コントラストや光刺激への反応性低下が報告されている (Bubl et al., 2010; Fam et al., 2013; Hébert et al., 2017)。したがって、これまでの大うつ病患者を対象とした予測過程に対応する事象関連電位結果と病態との不整合については、知覚入力段階の影響を考慮する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

これまでの神経生理学的研究の成果によって、予測 - 遂行 - 評価の各処理過程の知見が深まったものの、処理間の機能連携に検討の余地が残されている。特に先述したとおり、抑うつ状態での予測過程に対応した事象関連電位の結果は、機能的意義と病態での不整合が生じている。したがって、本研究では、この機能連携において特徴的な心理状態・行動反応を呈する抑うつ状態に着目し、刺激入力 - 知覚過程とその結果の因果性を検討した。

本研究の予測 - 遂行 - 評価の機能連携に知覚 - 入力段階の影響を変数として組み入れ、結果を検討する試みは、人間行動の理解の進展につながるものと考えられる。本研究によって、抑うつ状態を測定する客観的な指標のひとつとして利用可能となり、抑うつ状態を伴う疾患の早期発見、リハビリ・治療評価、社会復帰の指標となることが期待できる。

3. 研究の方法

(1) 研究1 (客観的コントラスト課題): 男子大学生 27 名が実験に参加した。参加者は ERG 測定直前に視力検査、優位眼の検査、色覚検査を受け、抑うつ状態の質問紙に回答した (Beck depression inventory: BDI)。ERG 測定は片眼ずつとした。ERG 測定中、参加者の眼前 57 cm に設置されたディスプレイ上にチェッカーフラッグが毎秒 11.5 回の反転速度で呈示された。チェッカーフラッグはコントラスト比の異なる 5 種類 (8.6% ~ 83.6%) を設けた。各ブロックは低コントラスト刺激から高コントラスト刺激に徐々に遷移した後、最初に呈示したコントラスト刺激が呈示され、次のブロックでは 2 番にコントラスト比の低い刺激から開始した。これを片眼 6 ブロック、両眼で 12 ブロック実施した。なお、測定中に覚醒度の著しい低下がみられた 3 名を解析から除外した。

得られた ERG は先行研究 (Bubl et al., 2010) に従い、FFT 処理した。チェッカー刺激の反転速度に同期した 11.5 Hz とその高調波成分である 23 Hz の応答振幅値について、コントラストごとに二乗平均平方根値を求めた。各コントラスト比で得られた値をもとに両眼平均、優位眼、非優位眼ごとに線形回帰した傾きを求め (以下、PERG コントラスト感度と略す)、抑うつ指標とのあいだで相関検討をおこなった。

(2) 研究2 (客観的コントラスト TMS 課題): 大学生 28 名が実験に参加した。刺激、および測定指標は上記の研究1と同様とし、TMS の有無による検討を行った。TMS 部位は一次視覚野とし、刺激強度は参加者が TMS によって、眼内閃光を 50% の確率で報告した値の 80% とした。なお、研究2以降は研究1で抑うつ状態との関係性が認められた非優位眼に着目し、優位眼との比較検討を進めることとした。

(3) 研究3 (主観的コントラスト課題): 男子大学生 27 名が実験に参加した。参加者は研究1に引き続いて、同日に研究3に参加した。ERP 測定は研究1と同様に片眼ずつとした。課題はコントラストフランカー課題とし、ディスプレイ中央に表示された標的刺激がその左右に表示さ

れた刺激と同じ/異なるかについてボタン押しで回答した。行動指標には誤回答時の平均コントラスト値, 反応時間, 誤回答率とした。生理指標は誤回答 - 正解回答の加算平均波形を引算して得られた エラー関連陰性電位の頂点潜時, および頂点振幅とした。

(4) 研究4 (主観的コントラスト TMS 課題): 大学生 28 名が実験に参加した。実験は研究2に引き続いて実施された。課題は研究3と同一とした。TMS は各試行の 50%の確率で参加者に与えられた。

4. 研究成果

(1) 研究1: 抑うつ指標と PERG コントラスト感度とのあいだで相関検討を実施した。その結果, 両眼 PERG コントラスト感度では, 相関の傾向を示したものの, 抑うつ指標とのあいだに有意には至らなかった ($\rho = -0.385, p = 0.063$)。つぎに, 抑うつ指標と優位眼/非優位眼との相関検討については, 優位眼では相関は認められなかった (図 1A: $\rho = -0.219, p = 0.304, p > 0.05/2$)。その一方で, 非優位眼では有意な負の相関が認められた (図 1B: $\rho = -0.464, p = 0.022, p < 0.05/2$)。その関係は, 抑うつ状態の高い参加者ほど, 網膜の応答性を示すコントラスト感度が低下する関係であった。

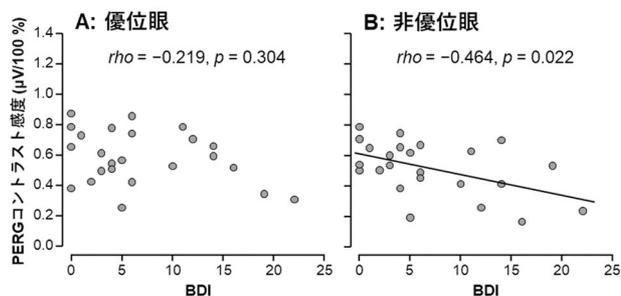


図 1. 優位眼と非優位眼ごとの抑うつ指標と PERG コントラスト感度の散布図

(2) 研究2: 抑うつ指標と PERG コントラスト感度, TMS の有無とのあいだで相関検討を実施した。その結果, TMS なしの結果は, 研究1と同様の関係性を示した。その一方で, TMS ありでは, 非優位眼でのみ有意な負の相関が認められた (図 2D: $\rho = -0.591, p_{holm} = 0.004$)。その関係は, TMS によって, 抑うつ状態の高い参加者ほど, 網膜の応答性を示すコントラスト感度が低下する関係であった。

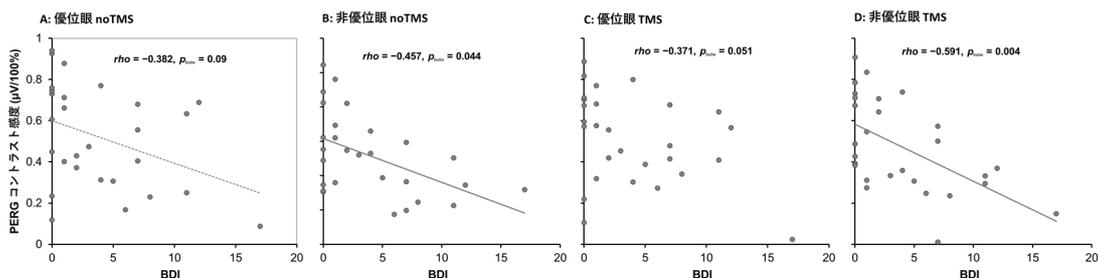


図 2. TMS 有/無と優位眼/非優位眼での抑うつ指標と PERG コントラスト感度の散布図

(3) 研究3: 誤回答時の行動指標 (平均コントラスト値, 反応時間, 誤回答率) については, いずれも優位眼と非優位眼とのあいだに差は認められなかった。また, エラー関連陰性電位の頂点振幅値と頂点潜時も同様に, 優位眼と非優位眼のあいだに差は認められなかった。各指標間の相関検討では, 非優位眼でのみ有意な相関がエラー関連電位の頂点潜時と抑うつ指標 (図 3A: $\rho = -0.57, p_{bonf} = 0.020$), PERG コントラスト感度 (図 3B: $\rho = 0.58, p_{bonf} = 0.012$)とのあいだで認められた。これらの関係は抑うつ状態得点が高い参加者ほど, 潜時が短いという関係であった。

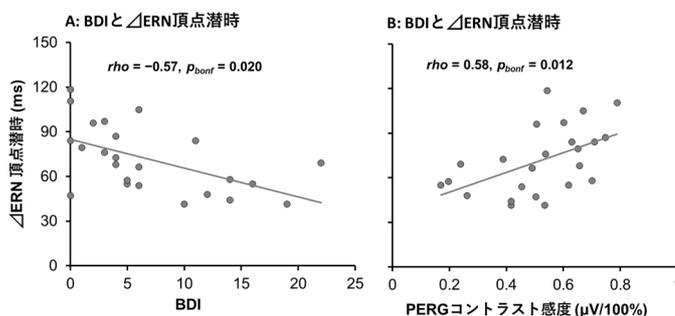


図 3. 優位眼/非優位眼での抑うつ指標/PERG コントラスト感度と ERN 頂点潜時との散布図

(4) 研究4: 現在, 最終的な解析作業中であるため, 詳細な結果は伏して, 概略を報告する。優位眼と非優位眼ともに TMS によって誤回答時の反応時間は TMS なしにくらべて短かった。また, 行動指標, およびエラー関連陰性電位と抑うつ指標とのあいだの関係性は認められなかった。

(5) まとめ

以上の4つの研究結果から, 抑うつ状態において, 網膜の応答性を反映する PERG コントラスト感度は非優位眼で低下していることが示された。コントラスト判断をともなう状況下においては優位眼/非優位眼ともに行動指標, エラー関連電位に差はなかった。しかし, 非優位眼では抑うつ状態/PERG コントラスト感度とエラー関連陰性電位の頂点潜時は, 抑うつ状態が高い参加者ほど短かった。さらに TMS によって, 誤回答時の反応時間は短くなり, 研究3で認められた抑うつ状態との関係は生じなかった。これらの結果から, 抑うつ状態にともなう非優位眼での網膜レベルの応答の低下は判断をともなう行動を維持/調整するために生じている可能性を示唆していると考えられる。本研究では, 末梢から中枢への入力である一次視覚野へ TMS を行った。非優位眼での調整/変調機構と中枢との詳細な関わりについては, より高次な視覚野からの影響を踏まえた更なる検討が必要と考えられる。

引用文献

- Banerjee, N., Sinha, V. K., Jayaswal, M., & Desarkar, P. (2013). The Contingent Negative Variation in Remitted Paediatric Bipolar Patients: No Evidence of Abnormality. *Psychiatry Investigation*, 10(2), 196–199. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.2.196>
- Brunia, C. H. M. (1988). Movement and stimulus preceding negativity. *Biological Psychology*, 26(1–3), 165–178. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(88\)90018-X](https://doi.org/10.1016/0301-0511(88)90018-X)
- Bubl, E., Kern, E., Bach, M., & Tebartz van Elst, L. (2010). Seeing Gray When Feeling Blue? Depression Can Be Measured in the Eye of the Diseased. *Biological Psychiatry*, 68(2), 205–208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.009>
- Fam, J., Rush, A. J., Haaland, B., Barbier, S., & Luu, C. (2013). Visual contrast sensitivity in major depressive disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(1), 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.03.008>
- Gehring, W. J., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1990). The error-related negativity: An event-related brain potential accompanying errors. *Psychophysiology*, 27, S34 (Abstract).
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., & Maziade, M. (2017). Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.002>
- Miltner, W. H. R., Braun, C. H., & Coles, M. G. H. (1997). Event-Related Brain Potentials Following Incorrect Feedback in a Time-Estimation Task: Evidence for a “Generic” Neural System for Error Detection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 788–798. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.6.788>
- Santesso, D. L., Steele, K. T., Bogdan, R., Holmes, A. J., Deveney, C. M., Meites, T. M., & Pizzagalli, D. A. (2008). Enhanced negative feedback responses in remitted depression. *NeuroReport*, 19(10), 1045–1048. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283036e73>
- Weinberg, A., Riesel, A., & Hajcak, G. (2012). Integrating multiple perspectives on error-related brain activity: The ERN as a neural indicator of trait defensive reactivity. *Motivation and Emotion*, 36(1), 84–100. <https://doi.org/10.1007/s11031-011-9269-y>

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 竹内成生, 関口浩文, 宮崎真	4. 巻 38
2. 論文標題 抑うつ程度とコントラスト判断の事象関連電位検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生理心理学と精神生理学	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5674/jjppp.2007ci	査読の有無 無
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 竹内成生, 関口浩文, 宮崎真	4. 巻 39
2. 論文標題 抑うつ状態の網膜応答と主観的コントラスト判断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生理心理学と精神生理学	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5674/jjppp.2118ci	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹内成生, 関口浩文, 宮崎真
2. 発表標題 抑うつ程度とコントラスト判断の事象関連電位検討
3. 学会等名 日本生理心理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内成生, 関口浩文, 宮崎真
2. 発表標題 抑うつ状態の網膜応答と主観的コントラスト判断
3. 学会等名 日本生理心理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内成生, 関口浩文, 宮崎真
2. 発表標題 コントラスト刺激に対する非優位眼の応答はうつ状態と関係する
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
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	井田 博史 (Ida Hirofumi) (20392194)	茨城県立医療大学・人間科学センター・教授 (22101)	
研究 分担者	関口 浩文 (Sekiguchi Hirofumi) (20392201)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	

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
---------	---------