

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08049

研究課題名(和文) 双極性障害における気分変動の神経基盤についての多角的・縦断的研究

研究課題名(英文) A Multidimensional, Longitudinal Study of the Neural Basis of Mood Swings in Bipolar Disorder

研究代表者

織部 直弥 (Oribe, Naoya)

九州大学・医学研究院・特別教員

研究者番号：70730498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害患者33名、健常者45名から20Hz、30Hz、40Hz、80Hzクリック音刺激を呈示した際の脳波を取得した。そのうち、複数回の検査を施行出来た患者は4名であった(3回検査出来た症例が2名、2回検査出来た症例が2名)。
横断的には、双極性障害患者では80Hz刺激に対するパワー($t=0.25$, $p=0.03$)と80Hz及び40Hz刺激に対する位相同期性($t=2.0$, $p=0.05$; $t=2.9$, $p=0.006$)が健常者に比べて有意差に減少していた。また、縦断的なデータがとれた患者において、40Hz刺激に対する位相同期性と躁症状評価尺度の間に正の相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果は40Hz及び80Hz刺激に対する位相同期性の障害が認められており、これは先行研究と合致した知見であった。双極性障害は、極端な気分症状を繰り返す病態であり、その経過の中で聴性定常反応がどのように変化がみられるか、そしてそれが症状とどのような関連があるかについては知られていなかった。今回の研究では同一の患者で複数回の計測を行い、その結果、躁症状と40Hz刺激に対する位相同期性が正の相関を持っていることが示唆された。このことは今後の双極性障害の研究を進めていく中で、病態解明に向けた大きな意義をもつと考えられる。

研究成果の概要(英文)：EEGs were obtained from 33 bipolar patients and 45 normal subjects when presented with 20 Hz, 30 Hz, 40 Hz, and 80 Hz click stimuli. Of these, 4 patients were able to perform multiple tests (2 patients were able to perform 3 tests and 2 patients were able to perform 2 tests).

Cross-sectionally, evoked power ($t=0.25$, $p=0.03$) and phase synchrony ($t=2.0$, $p=0.05$; $t=2.9$, $p=0.006$) to 80-Hz and 40-Hz stimuli were significantly reduced in bipolar patients compared to normal subjects. In patients for whom longitudinal data were available, a positive correlation was found between phase synchrony to 40 Hz stimulation and a manic symptom rating scale ($n=10$, $\rho=0.83$, $p=0.03$).

研究分野：神経生理学

キーワード：双極性障害 脳波 聴性定常反応 縦断研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

双極性障害患者の生活は、抑うつ気分、意欲の低下、希死念慮などを伴ううつ病相と、万能感、観念奔逸、多弁といった症状に彩られる躁病相との間で振り回されている。特にうつ病相における自殺率の高さや、躁病相での無分別な行動(社会的逸脱行為、易怒性の亢進等)での社会的損失は非常に大きい。双極性障害患者では躁病相及びうつ病相で特に悪化する認知機能障害があり、社会機能及び職業上の機能に大きな障害をもたらしている(Green et al., 2006)。

ある一定の頻度で律動的な感覚刺激を与えると、対応する感覚野の神経細胞はそれに同調して同じ頻度で反応する。聴覚でのこの反応は一般に**聴性定常反応 (Auditory Steady State Response; ASSR)**と言われ、脳波を用いて測定することができる。この反応は特に、一秒間に40回の頻度、つまり40Hzの刺激に対して最も顕著にみられることがわかっており、20-80Hz程度の刺激を用いて測定されることが多い。ここで、高ベータ帯域(20-30Hz程度)の神経同期活動は知覚制御や注意機能に関与しており、ガンマ帯域(40-100Hz程度)の神経同期活動は、より高次の認知機能を維持するために重要な役割を果たしていることが分かっており(Uhlhaas et al., 2008, Bosman et al., 2014)。ASSRは高ベータ～ガンマ帯域の神経活動を反映する重要な指標であると考えられる。双極性障害と並ぶ代表的な精神疾患である統合失調症では40Hz刺激に対するASSRの異常所見は、信頼性の高い強固な所見であることが確認されている(Thune et al., 2016)が、双極性障害では40Hz以外の周波数帯域に対するASSRにも異常が見られることが指摘されている(O'Donnell et al., 2004, Zhou et al., 2018)。ここで、Zhouらは、躁病症状が悪いほど20Hzに対するASSRが低下し、うつ病症状が悪いほど40Hzに対するASSRが障害されることも報告している。我々が脳磁図を用いて行った研究でも双極性障害患者では30Hz、40Hz及び80Hzといった複数の周波数帯域の刺激に対するASSRに異常が見いだされた(Oda et al., 2012)。しかし、我々の知る限り双極性障害患者でのASSRを、縦断的に調べた研究はなく、上記のASSRの異常が、躁状態、うつ状態、寛解状態といった病相の変化を通じて同様の周波数帯域に対して見られるものなのか、疾患の各病相において異なった様相を示すものなのかは分かっていない。また、我々の研究室では、安静時機能MRIを用いて双極性障害患者の機能的結合性の評価を行っている。予備的研究では、躁状態および鬱状態のいずれにおいても、健常者と比べて機能的結合性が変化している部位があり、これは病相に関係なくみられるtrait marker的な変化と考えられた(図2左)。一方で、躁病相の患者とうつ病相の患者で差の見られる部位があり、これらの機能的結合は病相の変化に応じて変わる、state marker的な指標となりうることが示唆された(図2右)。しかしこれを確かめるためには同一患者での複数の病相を縦断的に評価する必要がある。以上をまとめると、双極性障害患者でのASSRは、20~80Hzにかけての広い周波数帯域で障害されていると考えられるが、躁病相やうつ病相、寛解期といった各病相で、それぞれどういった帯域の異常が特に顕著になるのかは分かっていない。安静時機能MRIを用いて評価する機能的結合性も、病相の変化を通じて異なった異常を示す可能性がある。しかし、これらの指標を網羅的かつ経時的に追いかけた研究はない。

2. 研究の目的

上記の背景から、本研究の目的は、1)双極性障害群において、多チャンネル脳波計を用いて測定する20-80Hz帯域刺激に対するASSRと、MRIを用いて測定する安静時機能MRIを、躁病相、うつ病相、寛解期の各病相において評価し、双極性障害患者におけるASSRによって表される神経回路異常及び機能的結合性の経時的変化について検討を行う(対照となる健常者群について

は、同様の検査を約1年の間隔で縦断的に行うものとする) **2) 脳波で測定された ASSR と機能的 MRI において測定された機能的結合性が、病相変化に応じてどのように変わるかということ**を、**症状評価尺度などの変化と合わせて検討することで、双極性障害の病相の変化の背後にある神経基盤の異常を明らかにすること**である。このように、多チャンネル脳波計と機能的 MRI データを組み合わせることで、高い信頼性をもって双極性障害における神経回路異常を多角的に解析することができる。また、測定間隔を機械的に設定した研究では個々人の患者の病相の変化に応じたタイミングで測定をすることはできないが、今回の研究では臨床的に病相の変化が起こる度に測定を行うため、双極性障害患者の病相の変化の背後にある神経基盤に、より迫ることが出来ると考えられる。申請者が勤務をしている肥前精神医療センターは、西日本で最大規模の精神科単科病院であり、多くの双極性障害患者を多職種の間わりでフォローをしているため、このような密な臨床症状の観察に基づいた研究を行うことが可能である。各指標を縦断的に解析することで治療反応性を客観的に評価または予測する因子を見いだすことが出来るため、長期的には双極性障害患者の治療反応性や個別の薬剤への反応を予測するバイオマーカーの確立につながる可能性がある。

3. 研究の方法

健常者群、疾患群とも 20-60 歳の者を対象者とする。患者は、肥前精神医療センターに入院中、もしくは外来通院中の双極性障害患者とする。診断は構造化面接を行い、DSM-V に基づき診断をする。うつ病相、躁病相といった病相の診断も DSM-V に基づいて行う。本人の同意が得られた者を対象者とする。脳波計測には、九州大学内及び肥前精神医療センターに設置されている 64 チャンネルの脳波計 (Biosemi 社, 現有) を使用し、MRI 計測は肥前精神医療センター内の 1.5T 超電導 MRI 装置 (Achieva Philips 社製, 現有) を用いる。施設間の移送を要する場合は、精神保健福祉法を遵守し、十分な経験をもった精神科医師が行うものとする。ヤング躁病評価尺度 (YMRS)、ハミルトンうつ病評価尺度 (SIGH-D) 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) を用いて、気分症状、精神病症状の評価を行う。ある病相から、寛解や逆の病相にいつ変化するかは、患者個人によって異なり予想がつかないが、今回の研究は病相の変化を追うことが目的であるため、検査間隔は固定せず、臨床的に変化が見られた際に、測定を行うこととする。

脳波及び機能的 MRI を用いた ASSR の計測

脳波記録は脳波記録用にセッティングされた検査室にて行い、被験者には覚醒、安静開眼の状態です座位を保持してもらい、音刺激として、20Hz、30Hz、40Hz 及び 80Hz の頻度で提示されるクリック音 (80dB SPL、持続 1 ミリ秒) を用いる。クリック音連続再生の持続時間は 500 ミリ秒、刺激間隔は 500 ミリ秒とし (この組み合わせを 1 トライアルと呼ぶ。計 1 秒。)、各周波数とも全部で 150 トライアルが呈示される。これらの音刺激は検査室内のコンピュータにインストールされた刺激呈示ソフト (Superlab, Cedrus Corporation 社, 現有) で制御し、ヘッドフォンを通じて被験者に呈示される。MRI の記録時は、被験者には覚醒、安静開眼の状態です仰臥位を保持してもらい、15 秒の刺激なしブロックを 8 回、15 秒のクリック音刺激ブロック 8 回を組み合

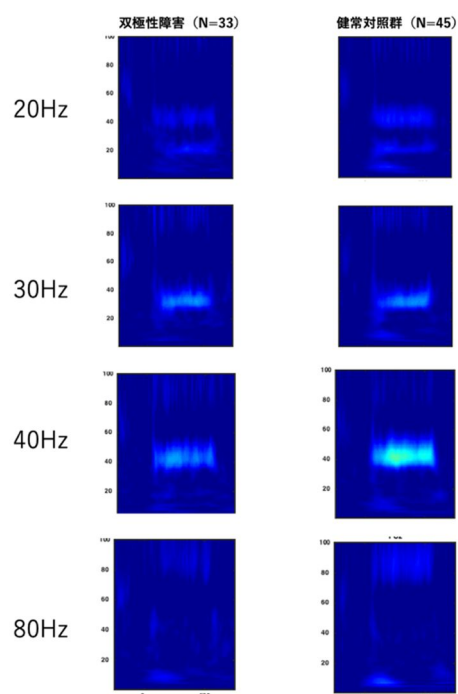


図 1

わせたブロックデザインとする。一つのクリック音刺激ブロックには、クリック音刺激が 15 トライアル含まれることになり、各周波数ごとに計 120 トライアルが呈示されることになる。刺激呈示は機能的 MRI 測定専用設計されたヘッドフォンを通じて呈示される。

）脳波及び機能的 MRI で得られた ASSR の解析

得られた脳波波形から、各トライアルごとに時間周波数解析

(ウェーブレット変換)を行い、呈示クリック音の周波数に対応した ASSR のパワー値、位相同期性を計算する。また、各トライアルごとにフーリエ変換を行い、刺激中の自発ガンマも計算する。機能的 MRI により聴覚野における ASSR-BOLD の変動を描出する。

4 . 研究成果

4.1.脳波

双極性障害患者 33 名、健常者 45 名から 20Hz、30Hz、40Hz、80Hz クリック音刺激を呈示した際の脳波を取得した。そのうち、複数回の検査を施行出来た患者は 4 名であった(3 回検査出来た症例が 2 名、2 回検査出来た症例が 2 名)。

横断的には、双極性障害患者では 80Hz 刺激に対するパワー($t=0.25$, $p=0.03$)と 80Hz 及び 40Hz 刺激に対する位相同期性($t=2.0$, $p=0.05$; $t=2.9$, $p=0.006$)が健常者 に比べて有意差に減少していた(図 1)。また、縦断的なデータがとれた患者において、40Hz 刺激に対する位相同期性と躁症状評価尺度の間に正の相関がみられた($n=10$, $\rho=0.83$, $p=0.03$)(図 2)。

4.2.機能的 MRI

双極性障害患者 25 名と健常対照者 27 名から、20、30、40、80Hz のクリック音によって誘発される BOLD 反応を取得した。双極性障害群では、右 Brodmann 領域 41 と 42 において、40Hz の刺激に対する ASSR-BOLD 信号が健常者群と比較して有意に減少していた(図 3)。また、右 Brodmann 領域 41、42 の BOLD 変化と SIGH-D スコア、右 Brodmann 領域 41、42 の BOLD 変化と PANSS-Negative スコアの間に有意な負の相関が認められた。40Hz ASSR 時に観察された右一次聴覚野の BOLD 信号パターンの減少は、双極性障害のバイオマーカーの選択肢となる可能性がある。MRI に関しては縦断的なデータの取得は出来なかった。

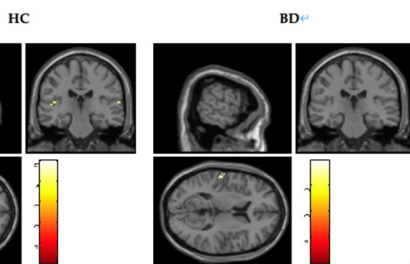
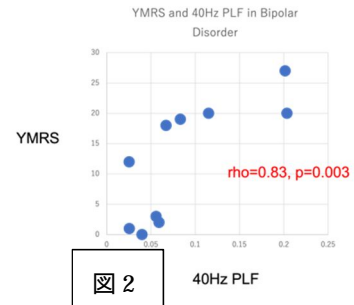


図 3

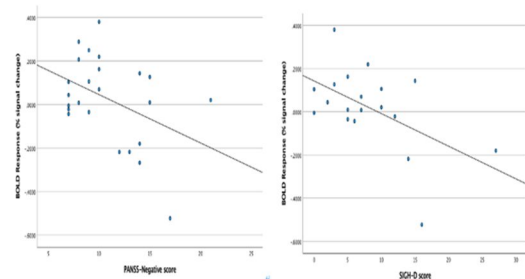


図 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukushima Shou, Kuga Hironori, Oribe Naoya, Mutou Takeo, Yuzuriha Takefumi, Ozawa Hiroki, Ueno Takefumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Behavioural cue reactivity to alcohol-related and non-alcohol-related stimuli among individuals with alcohol use disorder: An fMRI study with a visual task	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229187	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 Ishikawa Ryotaro, Ishigaki Takuma, Shimada Takeshi, Tanoue Hiroki, Yoshinaga Naoki, Oribe Naoya, Morimoto Takafumi, Matsumoto Takeshi, Hosono Masahito	4. 巻 215
2. 論文標題 The efficacy of extended metacognitive training for psychosis: A randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 399 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2019.08.006	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 Hirano Yoji, Oribe Naoya, Onitsuka Toshiaki, Kanba Shigenobu, Nestor Paul G., Hosokawa Taiga, Levin Margaret, Shenton Martha E., McCarley Robert W., Spencer Kevin M	4. 巻 51
2. 論文標題 Auditory Cortex Volume and Gamma Oscillation Abnormalities in Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical EEG and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 244 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1550059420914201	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 該当する
1. 著者名 Oribe Naoya, Hirano Yoji, Re Elisabetta, Meshulam Gately Raquelle I., Woodberry Kristen A., Ueno Takefumi, Kanba Shigenobu, Onitsuka Toshiaki, Shenton Martha E., Spencer Kevin M., Niznikiewicz Margaret A.	4. 巻 74
2. 論文標題 Longitudinal evaluation of visual P300 amplitude in clinical high risk subjects: An event related potential study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 527 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13083	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 該当する

1. 著者名 Ohara Naotoshi, Hirano Yoji, Oribe Naoya, Tamura Shunsuke, Nakamura Itta, Hirano Shogo, Tsuchimoto Rikako, Ueno Takefumi, Togao Osamu, Hiwatashi Akio, Nakao Tomohiro, Onitsuka Toshiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Neurophysiological Face Processing Deficits in Patients With Chronic Schizophrenia: An MEG Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2020.554844	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 Nakashima Misuzu, Inada Naoko, Tanigawa Yoshie, Yamashita Masako, Maeda Emi, Kouguchi Megumi, Sarad Yoko, Yano Hiroyuki, Ikari Keisuke, Kuga Hironori, Oribe Naoya, Kaname Hitoshi, Harada Tsuyoshi, Ueno Takefumi, Kuroki Toshihide	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy of Group Cognitive Behavior Therapy Targeting Time Management for Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Japan: A Randomized Control Pilot Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Attention Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1087054720986939	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 Sato Jinya, Hirano Yoji, Hirakawa Noriaki, Takahashi Junichi, Oribe Naoya, Kuga Hironori, Nakamura Itta, Hirano Shogo, Ueno Takefumi, Togao Osamu, Hiwatashi Akio, Nakao Tomohiro, Onitsuka Toshiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Lower Hippocampal Volume in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Quantitative MRI Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 121 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11020121	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 Oribe Naoya, Hirano Yoji, del Re Elisabetta, Seidman Larry J., Meshulam-Gately Raquelle I., Woodberry Kristen A., Wojcik Joanne D., Ueno Takefumi, Kanba Shigenobu, Onitsuka Toshiaki, Shenton Martha E., Goldstein Jill M., Niznikiewicz Margaret A., McCarley Robert W., Spencer Kevin M.	4. 巻 208
2. 論文標題 Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 145 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2019.03.025	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 該当する

1. 著者名 Hirakawa Noriaki, Kuga Hironori, Hirano Yoji, Sato Jinya, Oribe Naoya, Nakamura Itta, Hirano Shogo, Ueno Takefumi, Oda Yuko, Togao Osamu, Hiwatahi Akio, Honda Hiroshi, Kanba Shigenobu, Onitsuka Toshiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Neuroanatomical substrate of chronic psychosis in epilepsy: an MRI study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Imaging and Behavior	6. 最初と最後の頁 1382 ~ 1387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11682-019-00044-4	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 Iwanaga Hideyuki, Ueno Takefumi, Oribe Naoya, Hashimoto Manabu, Nishimura Jun, Nakayama Naho, Haraguchi Nami, Tateishi Hiroshi, Kunitake Yutaka, Mizoguchi Yoshito, Monji Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Correlation between Post-Acute Electroconvulsive Therapy Alpha-Band Spectrum Power Increase and Improvement of Psychiatric Symptoms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1315 ~ 1315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11121315	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 織部 直弥	4. 巻 4
2. 論文標題 精神病ハイリスク群における神経生理学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 予防精神医学	6. 最初と最後の頁 67 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24591/jseip.4.1_67	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 該当する

1. 著者名 織部 直弥, 平野 羊嗣, 上野 雄文, 鬼塚 俊明	4. 巻 123
2. 論文標題 精神病ハイリスク群における視覚P300の縦断的評価: 事象関連電位研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 629 ~ 639
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 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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 N. ORIBE, Y. HIRANO, S. HIRANO, T. ONITSUKA, T. UENO
2. 発表標題 Gamma band auditory steady-state responses in bipolar disorder patients
3. 学会等名 neuroscience meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1.Naoya Oribe, Itta Nakamura, Yoji Hirano, Toshiaki Onitsuka, Takefumi Ueno, Shigenobu Kanba
2. 発表標題 Gamma band auditory steady-state responses in bipolar disorder patients.
3. 学会等名 Annual Conference of International Society for Bipolar Disorder (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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