

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25461763

研究課題名(和文)聴覚変化検出からみたうつ病の神経基盤

研究課題名(英文)The neural basis of depression based on the auditory change detection

研究代表者

元村 英史(MOTOMURA, Eishi)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10324534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：変化関連脳活動は脳波や脳磁図で明瞭に記録することができ、基本的かつ重要な脳内情報処理過程を反映するものである。本研究では変化関連脳活動を用いてうつ病の神経基盤の解明を目指し、以下のことを明らかにした。(1)変化関連脳活動は不安・抑うつ性格特性と関連がある。(2)BDNF遺伝子多型において、Metキャリア健常者ではVal/Val型健常者と比較してOFF反応の振幅が高かった。(3)うつ病患者では、健常者と比較して変化関連脳活動強度は強かった。これらの結果から過剰な変化検出がうつ病の素因のひとつに挙げられるのではないかと考える。

研究成果の概要(英文)：The change-related cerebral response, an auditory evoked potential measured by electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG), is speculated to reflect the neural processing of sensory changes, which is essential for survival. Here we investigated the neural basis of depression by using the change-related cerebral response. We obtained the following findings. (1) The change-related response might be affected by personality traits, particularly anxiety- or depression-related traits. (2) The healthy subjects with Met carrier showed significantly higher amplitudes of the off-response compared to subjects with Val/Val in the BDNF polymorphisms. (3) The amplitude of the change-related response was significantly higher in the depressive patients compared to the healthy controls. These results suggest that high sensitivity of the change detection system might be a feature of predisposition to depression.

研究分野：精神生理学

キーワード：うつ病 誘発電位 誘発磁場 変化関連脳活動

1. 研究開始当初の背景

認知は知覚探知から始まり、実行機能へと高次化する神経ネットワークで構成される。ヒトが生存するためには、感覚情報の変化を速やかに自動検出し、必要に応じて注意を向けて適応した行動をとる必要がある。この基本的情報処理戦略の最初期段階に位置するのが変化探知である。音の始まり(ON)、音の終わり(OFF)、そして音特性の突然の変化(Change)により誘発される変化関連脳活動は時間分解能の極めて高い脳波および脳磁図でのみ捉えることができる。我々は、この変化関連脳活動の機序についていくつか報告をしてきた。

日常臨床で、うつ病患者にみられる聴覚過敏に遭遇することがあるが、これは脳の聴覚情報に対する“過剰な変化検出”とみなすことができる。取り巻く環境変化の検出後には防衛システム(覚醒や注意シフトなど)が駆動される。我々は、過剰な変化検出とその後の防衛反応がうつ病の疲弊につながるのではないかという仮説を持っている。

2. 研究の目的

意識的に制御できない変化関連脳活動は極めて安定した神経生理学的指標である。本研究の目的は、誘発電位・誘発磁場により測定される変化関連脳活動を用いてうつ病の神経基盤に迫ることである。

3. 研究の方法

以下の研究を進めるにあたって、三重大学医学部倫理委員会の承認を受け、被験者には本研究の主旨を文書および口頭で十分に説明し、文書によって本研究への参加・協力の同意を得た。主に脳磁図研究において変化関連の活動をメカニズムの解明を進め、確立したパラダイムを用いて臨床応用に向けた誘発電位研究を行った。誘発磁場は全頭型 306ch 脳磁図計 (Vectroview, ELEKTA Neuromag, 生理学研究所) 誘発電位は誘発電位計および脳波計を用いた。標的とする誘発脳活動は音特性変化から約 50 ms 後にみられる P50 成分と約 100 ms 後の N1 成分である。誘発電位成分の計測は Fz-mastoids の波形を用いた。

(1) 取り巻く環境の感覚情報の多岐にわたる変化を効率よく捉えるためには、感覚情報のフィルタリングも不可欠である。我々は、変化関連脳活動の研究を進めるなかで、プレパルス刺激による変化関連脳活動の減弱を報告し (Inui et al., 2012) この挙動は感覚情報のフィルタリング機構の指標になるのではないかと考えている。今回、Off 反応とそのプレパルス抑制について検討した。

70 dB、持続時間 1000 ms のホワイトノイズを左右の片耳にランダム呈示し、音終了から約 100 ms 後にみられる比較的大きな誘発脳活動である Off-N1m の強度の左右差を検討した。一組のふたつのグラディオメーターで記

録された MEG シグナルの二乗和平方根 (RSS) を計算し、Offset-N1m に最も貢献する RSS 波形を選び、Off-N1m の左右差を検討した。80 dB、持続時間 1000 ms の 100Hz click 連発音をインサートイヤホンから呈示し、音刺激終了 50ms 前の単一 click 音の音圧をわずかに上げ (1.5, 3, 5 dB)、プレパルス刺激とした。音刺激呈示終了から約 50 ms 後にみられる Off-P50m (図 1) の活動強度のプレパルス抑制を検討した。single dipole analysis を用い、左右の聴覚野に推定された皮質活動強度の振幅を測定した。

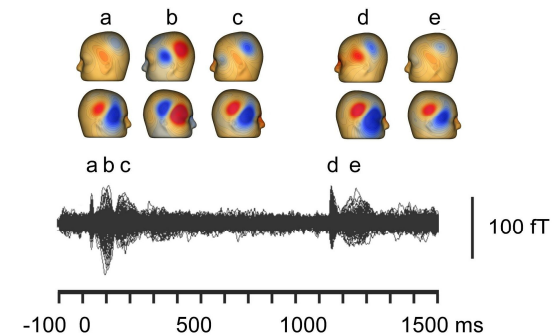


図 1. 聴覚 Off 反応 誘発磁場測定 の 1 例

(2) 健常者 103 名を対象とし、変化関連脳活動と遺伝子多型の関連を検討した。変化関連脳活動として、持続時間 3 s の純音を 3 s の刺激間隔にて呈示し、音の終わりから 100 ms 弱遅れてみられる Off-N1 の振幅を計測した。採血した末梢血を遠心分離にて DNA が集約されているパフィーコートを分離し、自動抽出機 BioRobot EZ1(Qiagen)を用いて、DNA 抽出を行った。Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met 多型 (rs6265)、Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met 多型 (rs4680) について TaqMan 法を用いた SNP タイピングを行い、Real-Time PCR 装置は StepOne Plus (Applied Biosystems) を用いた。

(3) 健常者 63 名を対象とし、変化関連脳活動と性格特性の関連を調べた。用いる音刺激は 60 dB、持続時間 500 ms の click 連発音を途中で 10 dB 下げる逸脱刺激と変化させない標準刺激である。この二つのタイプの音刺激をヘッドホンから等頻度ランダム呈示して、突然の音圧減少に誘発される Change-N1 を測定し、性格特性の評価は Temperament and Character Inventory (TCI) を用いて行った。

(4) うつ病患者 11 名と健常者 13 名を対象とし、変化関連脳活動とその抑制について検討した。用いる音刺激は 70 dB、持続時間 650 ms のクリック連発音で、刺激開始から 400 ms 以降を 10 dB 増加させる逸脱刺激と変化させない標準刺激である。更に 10 dB 増加の 30, 40, 50 ms 前の 3 連続 click 音の音圧を 10 dB 下

げ、プレパルス刺激とした。この4タイプの音刺激をヘッドホンから呈示し、突然の音圧増加に誘発される Change-N1 の振幅を測定し、Change-N1 振幅とプレパルス刺激による Change-N1 振幅の抑制率をうつ病患者群と健康者群で比較した。

4. 研究成果

(1) Off 反応の基礎的研究

音刺激の呈示側にかかわらず、右側の Off-N1m の活動強度は左側に比して優位に高かった。Off-P50m は明瞭に記録でき、プレパルス刺激によって抑制がみられた(図2)。更にプレパルス刺激の音圧が強いほど Off-P50m の強い抑制がみられた (Motomura et al., 2018)。我々は、これまでの ABR を用いた研究 (Nishihara et al., 2014) から変化関連脳活動は末梢由来ではなく、より高次の階層レベルでの情報処理活動であると考えている。今回の研究では、変化応答を誘発させる刺激とプレパルス刺激は音特性が異なるものであり、更に Off 反応には変化探知後に続く音特性に関する情報処理は存在しない。つまり、より高次の変化探知系の自己抑制とみなすことができる。Off 反応の左右差とそのプレパルス抑制は極めて意義深い神経生理学的指標であると考えられる。

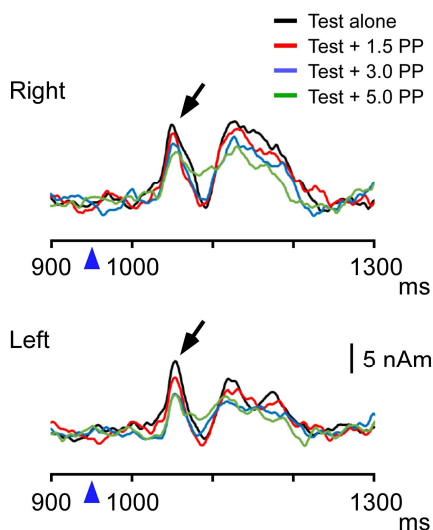


図 2. 推定された Off-P50m 聴覚野の皮質活動の総加算平均波形

(2) Off 反応とうつ病関連遺伝子多型

現時点までの解析では、BDNF Val66Met 多型 (Met/Met:24 例, Met/Val: 52 例, Val/Val: 27 例)において Met キャリアでは Val/Val 型に比べて Off-N1 の振幅は有意に高かった(図3)。一方、COMT Val158Met 多型 (Met/Met: 13 例, Met/Val: 36 例, Val/Val: 54 例)においては統計学的に有意な所見は得られなかった。BDNF 遺伝子多型の Met キャリアにおいては BDNF の放出低下や海馬の低活性の報告があり、変化関連脳活動のひとつである Off 反応とうつ病の関連を示唆する結果であっ

た。引き続きサンプル数を増やして検討を進める予定である。

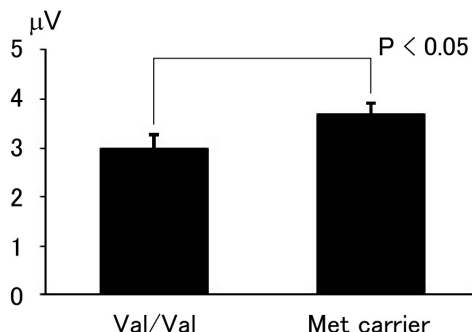


図 3. BDNF 遺伝子多型と Off-N1 振幅

(3) 変化関連脳活動と性格特性

Change-N1 振幅は TCI の HA(損害回避)と正の相関、SD(自己指向性)と負の相関がみられ、性格特性との関連が示唆された(図4)。High-HA, Low-SD は不安や抑うつとの関連性が報告されており、変化関連脳活動の不安や抑うつとの関連が考えられた(Tanahashi et al., 2016)。

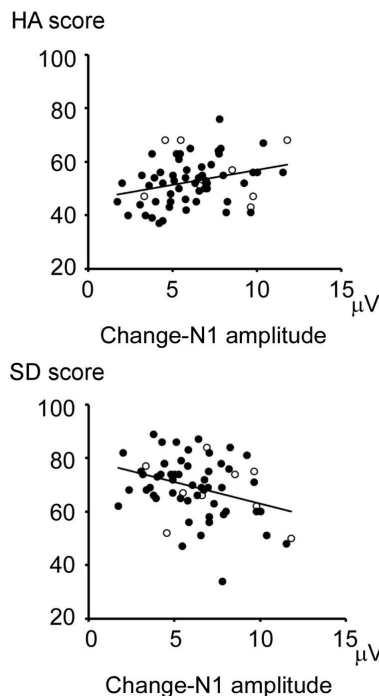


図 4. TCI の損害回避(HA)/自己指向性(SD)と Change-N1 振幅

(4) うつ病患者における変化関連脳活動

図5に Change-N1 振幅とプレパルス抑制率の散布図を示す。少数例での予備的検討となったが、うつ病患者群において Change-N1 振幅は有意に高かった(P<0.05)。プレパルス抑制については有意な差はみられなかった。今回対象となったうつ病患者は11例中10例が比較的軽症の外来患者であり、全例が薬物療法を受けており、向精神薬の影響は否定できな

い。しかしながら、薬物治療下の比較的軽症のうつ病患者でさえ、聴覚情報における過剰な変化検出がみられたことは興味深い。健常者を対象とした遺伝子多型、性格特性の研究結果と合わせると、過剰な変化検出はうつ病の素因のひとつではないかと考える。

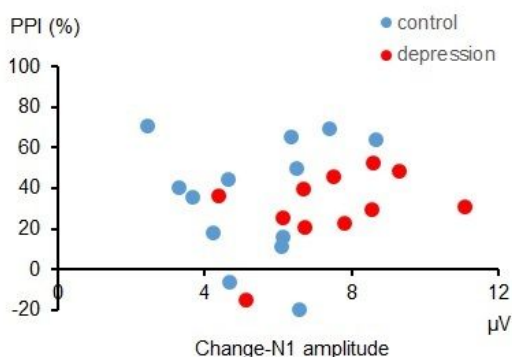


図 5. Change-N1 振幅とプレパルス刺激による抑制率

当初は Off 反応とそのプレパルス抑制を指標とした測定・解析を進めたが、明瞭な Off-N1 の検出には比較的長い時間の音呈示が必要となり、被験者への時間的な拘束による負担が大きい。よって、患者群を含めた臨床研究での測定・解析は上記のような刺激パラダイムに変更した。引き続き、患者群の症例を増やし、薬物の影響など詳細な検討を進め、聴覚変化検出機構からうつ病の病態解明を目指す予定である。尚、変化応答とその抑制の臨床研究を進めるにあたって、最適なプレパルス刺激条件（テスト-プレパルス刺激の刺激間隔・プレパルス刺激強度）の設定も残された課題である。

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 6 件)

Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M. Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. Clin. EEG Neurosci, 査読有, 49, 2018, 152-158
DOI: 10.1177/1550059417708914

Inui K, Nakagawa K, Nishihara M, Motomura E, Kakigi R. Inhibition in the Human Auditory Cortex. PLoS One, 査読有, 11, 2017, e0155972
DOI: 10.1371/journal.pone.0155972

Tanahashi M, Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Shiroyama T, Nishihara M, Kakigi R, Okada M. Auditory change-related

cerebral responses and personality traits. Neurosci Res, 査読有, 103, 2016, 34-39
DOI: 10.1016/j.neures.2015.08.005

Nishihara M, Inui K, Morita T, Kodaira M, Mochizuki H, Otsuru N, Motomura E, Ushida T, Kakigi R. Echoic memory: investigation of its temporal resolution by auditory offset cortical responses. PloS one, 査読有, 9, 2014, e106553
DOI: 10.1371/journal.pone.0106553

Inui K, Tsuruhara A, Nakagawa K, Nishihara M, Kodaira M, Motomura E, Kakigi R. Prepulse inhibition of change-related P50m no correlation with P50m gating. Springerplus, 査読有, 2, 2013, 588
DOI: 10.1186/2193-1801-2-588

Kodaira M, Tsuruhara A, Motomura E, Tanii H, Inui K, Kakigi R. Effects of acute nicotine on prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. Behav Brain Res, 査読有, 256, 2013, 27-35
DOI: 10.1186/2193-1801-2-588

〔学会発表〕(計 4 件)

元村英史. 変化関連脳活動を用いて抑制系に迫る-新たな精神生理学的指標を目指して-. 第14回三重神経生理フォーラム. 2016年

元村英史. 感情障害における事象関連電位. 第146回日本臨床神経生理学会. 2016年

棚橋めぐみ, 元村英史, 乾幸二. 変化関連脳活動と人格特性-誘発電位と Temperament and Character Inventory を用いて-. 第111回日本精神神経学会学術総会. 2015年

元村英史. 音圧変化と変化関連脳活動. 第12回三重神経生理フォーラム. 2013年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元村 英史 (MOTOMURA, Eishi)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 10324534

(2)研究分担者

前田 正幸 (MAEDA, Masayuki)
三重大学・医学系研究科・教授
研究者番号： 70219278

乾 幸二 (INUI, Koji)

愛知県心身障害者一口二一発達障害研究
所・部長
研究者番号： 70262996

(3)連携研究者

谷井 久志 (TANII, Hisashi)
三重大学・医学系研究科・准教授
研究者番号： 40346200

城山 隆 (SHIROYAMA, Takashi)

三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 00252354

(4)研究協力者

大山 慶子 (OHYAMA, Keiko)