

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861011

研究課題名(和文)NIRSを用いたreal timeneurofeedbackによるうつ病治療の開発

研究課題名(英文)development of new treatment for depression using neurofeedback by NIRS

研究代表者

松原 敏郎 (MATSUBARA, Toshio)

山口大学・大学教育機構・准教授

研究者番号：60526896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ニューロフィードバック(Neurofeedback:NF)とは、被験者が脳機能測定中に自身の脳活動をモニターでリアルタイムに見ながら、脳活動コントロールを学ぶことである。うつ病患者で情動刺激に対する前頭葉の機能異常が報告されており、その機能異常をNFを用いて改善できれば、有用な治療法となる可能性がある。われわれは脳機能測定装置として、被験者に副作用のない光トポグラフィーを用いた。研究成果としては、1)うつ病患者に脳の情動調整障害があることを明らかにした、2)健常人を対象に前頭部NFを行い、NFは1)気分を改善する効果があり、2)陰性情動刺激に対して、前頭部血流を上昇させることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Neurofeedback is an approach that uses neuroimaging techniques to acquire real-time measures of brain activity and learn self-regulation of brain function. Patients with major depressive disorder show dysfunction of frontal lobe to emotional stimuli. Hence, it could be a new treatment technique to improve the dysfunction by NF in patients with depression. We used near-infrared spectroscopy to evaluate brain function and perform neurofeedback. First, we demonstrated brain dysfunction to emotional stimuli in the patients with depression. Second, we showed that healthy participants demonstrated elevated frontal brain activation by neurofeedback.

研究分野：神経画像

キーワード：ニューロフィードバック 前頭葉 血流変化 光トポグラフィー うつ病

1. 研究開始当初の背景

日本においてうつ病患者数は平成 20 年には 100 万人を突破するなど急増しており、年間約 3 万人と報告される自殺者がもっとも多く罹患している精神疾患がうつ病である。ゆえにうつ病は精神疾患の中でもとりわけ克服が急務とされる疾患である。抗うつ薬はうつ病治療の重要な選択肢であるが、最初の抗うつ薬による治療でうつ症状が改善する割合はわずか 40% であると報告されており、抗うつ薬治療の問題点としては効果の乏しさの他に、副作用の問題(消化器系症状、自殺と関連する賦活症候群など)や効果発現の遅さが挙げられる。

Neurofeedback(NF)とは、参加者が測定中の脳活動をコンピューター画面で real-time に見るという feedback を受けることで、脳活動を自らコントロールすることを学習することである。NF の手法は 1990 年代から開発が始められ、その後研究では脳活動の制御することで、対象脳領域の活動の変化に基づく行動指標や臨床症状の変化をもたらすことが報告されている。健常者を用いた fMRI による NF 研究において、写真や思い出などの emotion を刺激する課題を用いて、扁桃体という emotion regulation に関与する脳領域の活性を増加させることで、気分に影響を及ぼすことが報告された(Zotey,2011)。Emotion regulation の障害はうつ病の病態生理の 1 つであり、emotion はうつ症状に関与が深いことが示唆されている。さらにうつ病患者を対象とした fMRI を用い扁桃体を関心領域とした短期間の NF を行った 2 つの研究が報告された(Young,2014; Linden,2012)。NF はうつ病治療において、低侵襲な新たな治療法である可能性があるが、十分な抗うつ効果を発現できるのか、その効果は NF 開始後、いつ発現するのか、発現された抗うつ効果はどのくらいの期間持続するのかといった詳細は全く不明な状況である。

2. 研究の目的

本研究は、抗うつ薬のような副作用を認めない低侵襲で、抗うつ効果に優れた新たな生物学的なうつ病治療法を開発し、その抗うつ効果の発現時期や持続期間などの詳細を知ることが目的である。

3. 研究の方法

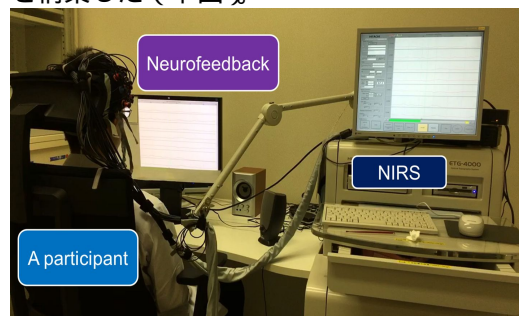
臨床現場での NF 装置として、装置がコンパクト、被験者に侵襲がなく繰り返しの測定が可能、外来でも簡便に施行可能、時間分解能が高い、という特徴がある光トポグラフィーを選定した。うつ病患者が前頭部領域において、情動刺激に対して調整障害を呈している、つまり前頭部領域の低活動をきたしているという病態仮説をたてた。まず情動刺激課題として、情動語および情動語を用いた情動文を作成した。そして前頭部領域において血流変化を促す課題として、実際のうつ病患者の治療に用いられているマインドフルネス認知療法の呼吸法を選んだ。

4. 研究成果

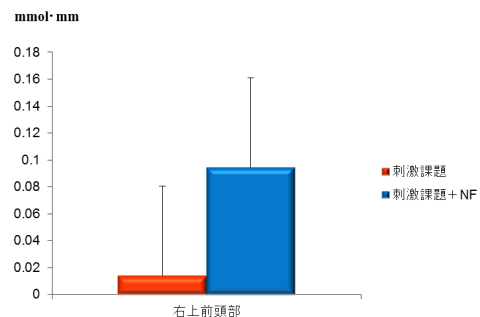
- (1) うつ病患者が情動調整障害を呈しているという病態仮説を証明するために、うつ状態および寛解状態のうつ病患者を対象に情動語課題を用いて、光トポグラフィーによる脳機能測定を行い、健常人との差を明らかにした(脅威刺激に対して、左側中前頭領域においてうつ病患者が健常人に比し有意に脳血流の上昇を認めた)(下図。青線：うつ病患者、赤線：健常人)。



- (2) 情動刺激に対する脳機能変化を調整するための手段として、認知療法の 1 つであるマインドフルネスから、呼吸法を用いることとした。作成した情動語課題から陰性の情動語を抽出したうえで、陰性の情動文課題を作り、それを情動刺激とした。それらと光トポグラフィー装置を用いて、光トポグラフィー-NF システムを構築した(下図)。



- (3) 健常人を対象とした前頭部 NF を行ったところ、検査前後で被験者の陽性情動が有意に低下しており、陰性情動文刺激は刺激課題として有効な可能性を認めた。また陰性情動文中に NF は、気分を改善する有意な効果があるとともに、陰性刺激に対して、前頭部機能を上昇させることを明らかにした(下図)。



今後はうつ病患者において、今回構築した光トポグラフィー-NF システムを用いて、NFを行い、実際のうつ症状に対する効果、効果および発現時期を実証していく予定である。日本において、NFを用いたうつ病治療は行われておらず、その先鞭となるよう研究を推進していく。

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7件)

- (1) Matsubara T, Matsuo K, Watanabe Y. et al.(10人1番目): Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders, PLoS One, 査読あり, 11, 2016, 1-16
doi: 10.1371/journal.pone.0168493.
- (2) Harada K, Matsuo K, Matsubara T et al. (15人11番目): Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression J Affect Disord, 査読あり, 204, 2016, 112-119
doi:10.1016/j.jad.2016.06.031.
- (3) Watanuki T, Matsuo K, Matsubara T et al. (9人7番目): Precentral and inferior prefrontal hypoactivation during facial emotion recognition in patients with schizophrenia: A functional near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res, 査読あり, 170, 2016, 109-114
doi:10.1016/j.schres.2015.11.012.
- (4) Egashira K, Matsuo K, Matsubara T. et al. (9人7番目): Blunted brain activation in patients with schizophrenia in response to emotional cognitive inhibition: a functional near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res, 査読あり, 162, 2015, 196-204

doi: 10.1016/j.schres.2014.12.038.

- (5) Matsubara T, Matsuo K, Watanabe Y. et al. (8人1番目): Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. Neuroimage, 査読あり, 15, 2014, 489-97
doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.098.
 - (6) Egashira K, Matsuo K, Matsubara T et al. (8人7番目): Different and shared brain volume abnormalities in late- and early-onset schizophrenia. Neuropsychobiology, 査読あり, 70, 2014, 142-151
doi:10.1159/000364827.
 - (7) Nakano M, Matsuo K, Matsubara T et al. (9人4番目): Gray matter volume and rapid decision-making in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 査読あり, 48, 2014, 51-56
doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.011.
- [学会発表](計7件)
- (1) 松原敏郎 他: 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ーを用いたニューロフィードバック第38回日本生物学的精神医学会, 2016年9月8-10日, 福岡国際会議場(福岡市).
 - (2) Matsubara T et al.: Different fronto-temporal activation during emotional and cognitive tasks in patients with unipolar and bipolar depression: A functional near-infrared spectroscopy study, 2016, July 13-16, ISBD and ISAD, Amsterdam(The Netherlands).

- (3) Matsubara T et al.: Different fronto-temporal activation during an emotional words task in patients with unipolar and bipolar depression : A functional near-infrared spectroscopy study , 2015 , May 14-16 , Society of Biological Psychiatry , Toronto(Canada).
- (4) 松原敏郎 他:寛解状態の気分障害患者における情動顔刺激に対する脳血流動態変化の検討 , 第 36 回日本生物学的精神神経医学会 ,平成 26 年 9 月 29 日 - 10 月 1 日 , 奈良県文化会館(奈良).
- (5) 松原敏郎 他: 近赤外線スペクトロスコピー検査(NIRS)を用いた高齢者うつ病における脳機能の検討 , 第 11 回日本うつ病学会 , 平成 26 年 , 7 月 18 日 - 19 日 , 広島国際会議場(広島).
- (6) Matsubara T et al.:Morphometric Abnormalities in Unaffected First-degree Relatives of Mood Disorders.2014 , May 8 - 12 , 69th Society of Biological Psychiatry , N.Y.(USA)
- (7) Matsubara T et al.:Differential patterns of abnormal brain activation to emotional words in individuals with bipolar disorder and major depressive disorder in remission.
11th World Congress of Biological Psychiatry , 2013 , June 23-27 , International Conference Center (Kyoto).

〔図書〕(計0件)
〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :

種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

松原 敏郎 (MATSUBARA, Toshio)
山口大学・大学教育機構・准教授
研究者番号 : 6 0 5 2 6 8 9 6

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

松尾 幸治 (MATSUO, Koji)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 0 0 2 9 2 9 1 2