

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860934

研究課題名(和文) 双極性障害と神経オシレーション：聴覚定常脳磁場反応を用いた右半球特異的異常の解明

研究課題名(英文) Neural oscillations in bipolar disorder: Exploring right hemispheric abnormality using auditory steady-state magnetic fields.

研究代表者

小田 祐子(Oda, Yuko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・特別教員

研究者番号：70721265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：現在の精神医療において、双極性障害(BD)の診断が遅れ、適切な治療が受けられない理由としてBDの生物学的基盤解明による診断方法や治療マーカーの開発の遅れが挙げられる。今回聴覚神経回路機能の指標の一つである聴覚定常反応(ASSR)の脳磁図研究を行った。両耳刺激のASSRで上側頭回領域における時間周波数解析で、健常者ではパワー値と位相同期度の増強が一貫して見られたが、BDではそれらが認められなかった。また片耳刺激による左右差の検討では、BDにおいてで右半球の安定性の持続が見られた。脳磁図は非侵襲で被験者の負担が少ない利点があり、ASSRのBDバイオマーカーとしての有用性を今後も検討する。

研究成果の概要(英文)：In a current status of clinical psychiatry, Therefore, the patients with bipolar disorder (BD) are often misdiagnosed and cannot receive the adequate treatment. This is probably due to the facts that the biological pathology of BD is unrevealed and the diagnostic method and treatment marker are not well developed. Neural circuitry restricted to the primary auditory cortex can be assessed using magnetoencephalography (MEG) - auditory steady-state response (ASSR). In binaural ASSR, a region of interest was marked in supratemporal gyrus. The strong power and increased phase-locking factors (PLFs) in time-frequency domain were robustly observed in normal controls while those of BDs were unremarkable. In monaural ASSR, the results of the PLFs in BDs were considered to be stable with continuation in the right hemisphere. MEG is an equipment that is non-invasive for patients. We will continue to apply ASSR to BD for determining the objective biomarker of BD.

研究分野：精神神経科学

キーワード：bipolar disorder ASSR MEG MRI binaural monaural

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経オシレーションと聴覚定常反応

視覚、聴覚の刺激をヒトや動物へ与えた際に誘発される脳波及び脳磁図波形が、刺激の周波数に関連した変化を示す現象を神経オシレーションという。近年、認知脳科学研究における生理学的指標として注目されている (Buzsaki and Draguhn, 2004)。神経オシレーションの一つと考えられている聴覚定常反応 (auditory steady-state response, ASSR) は、聴覚神経回路機能の指標の一つであり、クリック音などの単純な聴覚刺激により得られる安定した反応である (図 1. a, b)。ASSR は、正常者では刺激を 40 Hz, 80 Hz で呈示した際に反応のピークが認められる (Picton et al., 2003)。14~30 Hz の反応は  $\beta$  帯域の活動に分類され、30 Hz 以上の周期的律動は  $\gamma$  帯域の活動に分類される (Uhlhaas et al., 2008)。さらに、 $\gamma$  帯域の活動で、低周波数 ASSR は、皮質 2~3 層において錐体ニューロンの発火のタイミングを制御していることが示唆されている (Gonzalez-Burgos et al., 2008, Brenner et al., 2009)。また、錐体ニューロンと抑制性ニューロンが相互に作用することで神経オシレーションが生じると考えられている (Sohal et al., 2012)。Emrich ら(1980)は双極性障害 (BD) の治療としてバルプロ酸が有効であることがから、BD に GABA 系の機能障害があると提唱している。また BD において 40 Hz 付近の ASSR の反応低下がいくつかの先行研究で報告されている (O' Donnell et al., 2004)。申請者は、BD における高周波数  $\gamma$  帯域 ASSR の反応低下を初めて報告した (Oda et al., Plos One 2012)。さらに、BD の死後脳研究では GABA 系をコードする遺伝子 (例えばグルタミン脱炭酸水素酵素) の発現低下が報告されている (Konradi et al., 2011)。神経伝達物質が ASSR 発生に関与している事を考えると治療により ASSR が改善する可能性は十分考えられる。以上より ASSR は BD の科学的診断及び客観的治療反応性評価の候補として有望であると考えられる。

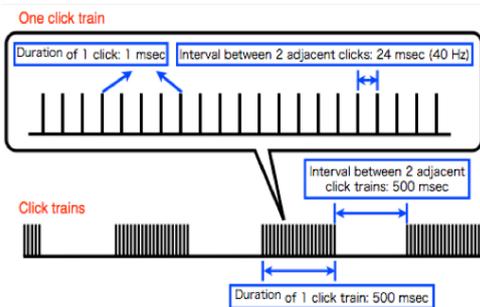


図 1. a 断続クリック音 0.5 秒持続 刺激間隔 0.5 秒

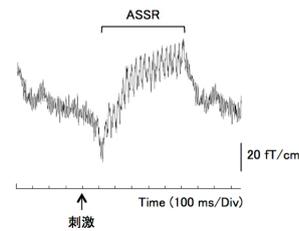


図 1. b ASSR 波形

(2) ASSR の半球優位性

脳波を用いた ASSR 研究では、片耳刺激の場合、刺激対側半球の活動が大きく同側は小さい。一方、両耳刺激の場合は半球間の相互作用が生じ右半球の反応が大きい (Ross et al., 2005)。同様に申請者は、全頭型脳磁図 (306 ch-MEG) を用いて BD 群とその健常対照者 (NC) 群を対象に 20, 30, 40, 80 Hz クリック音を両耳に呈示して、両群とも左半球と比較して右半球の ASSR が増強しており、右半球の ASSR は BD 群の方が、振幅・位相同期が NC 群より優位に低下していることを報告 (Oda et al: Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state response in bipolar disorder patients. PLoS ONE 7:e39955, 2012. 第 109 回日本精神神経学会 精神医学奨励賞受賞) した。そこで今回は右半球異常性に着目し、BD における病態解明をさらに発展させる形で研究を行うこととした。

2. 研究の目的

聴覚皮質における会話音処理には 2~50 Hz の複数振幅変調が複合した時間エンベロープの統合が重要であることが知られており、ASSR によって被験者のピッチ情報処理能力を計測できる。申請者は連続クリック音両耳刺激による ASSR を BD に応用し、右半球の ASSR パワーと位相同期度がともに低下していることを報告した (Plos One, 2012)。しかし両耳刺激では両側聴覚野で同時に情報処理が行われたため、半球異常性の有無は示せなかった。本研究では両耳、片耳刺激呈示により双極性障害の右半球機能異常を証明する。将来的には症状診断に頼る現在の臨床現場において BD の客観的なバイオマーカーとして ASSR が応用できることを目指す。

3. 研究の方法

(1) 被験者の登録

対象は精神・神経疾患の既往のない NC と BD。NC は、精神障害の診断と統計の手引き (DSM-IV) とウェクスラー知能テスト (WAIS-III) を用いて面接し、精神疾患があると判断された場合、言語性 IQ が 70 未満、または第一親等家族に精神疾患が認められる場合には対象から除外する。BD は除外基準として脳波異常をきたすような頭部外傷・他の神経疾患、アルコール・薬物依存の既往が過去 5 年以内にある者、電気けいれん療法を受けたことがある者を除外した。

## (2) ASSR 実験

脳神経活動で生じる磁場は  $10^{-23}$  テスラという非常に微弱な信号であるため、環境磁場から隔離された磁気シールドルーム内で実験を行った。被験者には安楽椅子に座り、前方の液晶モニタに呈示される固視点を固視してイヤホンからの音に注意を向けるように指示した。0.5秒間のクリック音 (20 Hz/30 Hz/40 Hz/80 Hz) を 0.5 秒おきに両側あるいは片耳 (右/左) に呈示し 306 ch-MEG を用いて脳磁場反応を記録した。

## (3) データ解析

得られた MEG データは最小ノルム法 (MNE) によって最大活性化領域を 3T-MRI 画像上に重ねて、全被験者が活性化した領域を関心領域 (ROI) として設定する (代表例、図 2)。その後、ROI の MEG 反応に対して時間周波数解析を行い、ASSR パワー値と位相同期度を定量化する。統計は各周波数刺激の MEG データについて、繰り返しのある反復測定 (ANOVA) を行った。要因は被験者群 (双極性障害群, 健常対照者群), 刺激側 (右, 左, 両側), 半球 (右, 左) の 3 要因である。

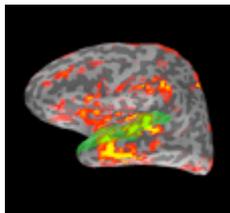


図 2 ASSR の MNE 解析  
上側頭回 (STG) の活性化を認めたのでその部位を ROI に設定した。

## 4. 研究成果

MEG の時空間分解能の優位性を考慮し、本研究では機能局在に基づいた、信号源領域のオシレーション活動に着目して解析を進めた。まず両耳刺激の ASSR で STG 領域を ROI として活動源の変化を解析し位相同期度の減弱を認めた。特に 40 Hz で BD と NC では明らかな違いを認めた (図 3)。

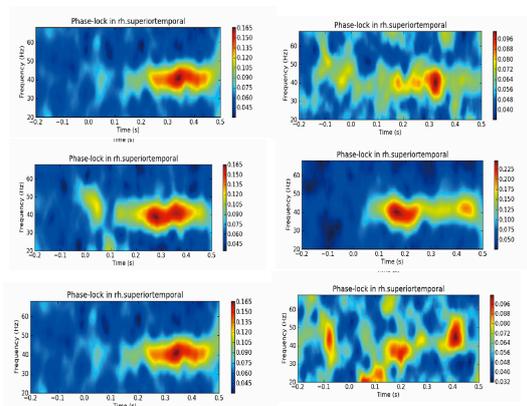


図 3. ASSR 両耳刺激  
NC では時間周波数領域で一貫した強いパワー値の増強を認めた。一方、BD においては安定したパワー値の増強は認めなかった。(学

会発表、9, 12)

次に左右差の影響を調べるために、片耳刺激にて左右個別に反対側の反応を比較した。図 4a. は BP における 30 Hz 片耳刺激の例では左半球が不安定な傾向にあるが、右半球が安定している傾向がうかがえた。図 4b. では BP における 40 Hz での左右差である。この場合反応は安定しているが、右半球の方が安定性が長く持続していることが推察された。

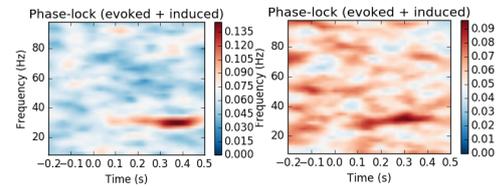


図 4 a. 30L rh 30R lh

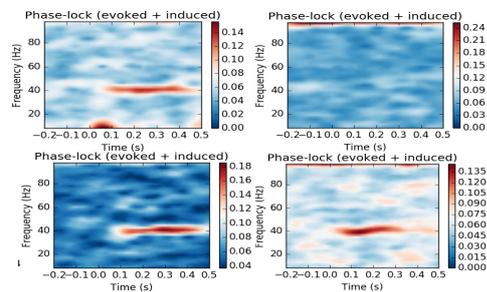


図 4 b. 40L rh 40R lh

## 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 1 件)

Isomura S, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Nakamura I, Hirano S, Oda Y, Oribe N, Hirano Y, Ueno T, Kanba S: Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. J Affect Disord, 190, 2015. 800-806 査読有

DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.034. Epub 2015 Nov 26.

[学会発表] (計 12 件)

- ① 鬼塚俊明、平野羊嗣、土本利架子、小田祐子、磯村周一、神庭重信：神経生理学的研究からみる統合失調症のエンドフェノタイプ。第 10 回日本統合失調症学会 (シンポジウム)。2015. 3. 28, 東京都
- ② 土本利架子、磯村周一、小田祐子、鬼塚俊明: 内因性精神疾患における、Auditory steady state response の相違について。第 37 回日本生物学的精神医学会。2015. 9.

25. 東京都
- ③ Maekawa T, Nakamura I, Ohara N, Oda Y, Onitsuka T, Urakawa T, Tobimatsu S, Kanba S: Visual mismatch magnetic responses to a windmill pattern in first episode and chronic schizophrenia: an MEG study. 7th the World Congress of Psychophysiology, International Organization of Psychophysiology, 2014. 9. 25, Hiroshima, Japan.
- ④ 磯村周一, 小田祐子, 土本利架子, 鬼塚俊明, 神庭重信: 単極性うつ病、双極性障害における Auditory steady state response (ASSR) の予備的脳磁図研究. 第 67 回九州精神神経学会, 2014. 12. 5, 福岡県
- ⑤ 磯村周一, 小田祐子, 土本利架子, 鬼塚俊明, 神庭重信: 単極性うつ病、双極性障害における Auditory steady state response. 第 44 回日本臨床神経生理学会, 2014. 11. 20, 福岡県
- ⑥ 鬼塚俊明、土本利架子、小田祐子、磯村周一、神庭重信: 神経生理学的研究からみる統合失調症の GABA 機能障害. 第 36 回日本生物学的精神医学会 (シンポジウム). 2014. 9. 29-10. 1, 奈良県
- ⑦ 磯村周一, 小田祐子, 土本利架子, 鬼塚俊明, 神庭重信: A preliminary MEG study of auditory steady state response in patients with monopolar depression and bipolar depression. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 2014. 9. 29, 奈良県
- ⑧ Maekawa T, Nakamura I, Ohara N, Oda Y, Onitsuka T, Urakawa T, Tobimatsu S, Kanba S: Visual mismatch Magnetic responses to a windmill pattern in first episode and chronic schizophrenia: an MEG study. 7th the World Congress of Psychophysiology, International Organization of Psychophysiology, 2014. 9. 25, Hiroshima, Japan.
- ⑨ Oda Y, Hironaga N, Hirano S, Tsuchimoto R, Maekawa T, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S: Altered auditory steady-state magnetic fields in bipolar disorders: A source localization study. 16th World Congress of Psychiatry, 2014. 9. 16, Madrid, Spain.
- ⑩ Okamoto H, Kuga H, Nakamura I, Oribe N, Fukushima S, Sejima K, Hirano Y, Hirano S, Oda Y, Tsuchimoto R, Onitsuka T, Kanba S, Ueno T: BOLD fMRI activation of 30-Hz auditory steady-state responses. Organization for Human Brain Mapping's 2014 Annual Meeting, 2014. 6. 11, Hamburg, Germany
- ⑪ Maekawa T, Nakamura I, Ohara N, Oda Y, Onitsuka T, Urakawa T, Tobimatsu S, Kanba S: Visual mismatch magnetic responses to a windmill pattern in schizophrenia: an MEG study. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, 2014. 3. 21, Berlin, Germany.
- ⑫ Onitsuka T, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S: Auditory steady state response and gamma oscillation measured by MEG in bipolar disorders. The 16th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders (Symposium), 2014. 3. 18-21, Seoul, South Korea.
- [図書] (計 1 件)
- ① Toshihiko Maekawa, Yuko Oda, and Shozo Tobimatsu: Bipolar Disorder, S. Tobimatsu, R. Kakigi (eds.) Clinical Applications of Magnetoencephalography, pp. 289-302, Springer Tokyo, 2016.  
DOI : 10.1007/978-4-431-55792-6\_15
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
小田 祐子 (ODA, Yuko)  
九州大学・医学研究院・特別教員  
研究者番号 : 70721265

(2) 研究分担者

前川 敏彦 (MAEKAWA, Toshihiko)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号： 40448436

(3) 連携研究者

飛松省三 (TOBIMATSU, Shozo)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号： 40164008

(4) 研究協力者

廣永 正人 (HIRONAGA, Masato)