

(様式 甲5)

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 西澤由貴   |
| (ふりがな)  | (にしざわ よしたか)  |
| 学位の種類   | 博士(医学)   |
| 学位授与番号  | 甲第 号   |
| 学位審査年月日 | 平成31年1月16日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当   |
| 学位論文題名  | fNIRS assessment during an emotional Stroop task among patients with depression: Replication and extension<br>(うつ病患者における情動ストロープ課題を用いた近赤外線分光法の研究(先行研究の再現とさらなる応用)) |
| 論文審査委員  | (主) 教授 荒若 繁樹<br>教授 本庄 かおり<br>教授 近藤 洋一  |

## 学位論文内容の要旨

《目的》

機能的近赤外線分光法 (functional Near-Infrared Spectroscopy: fNIRS)は、多点におけるヘモグロビン濃度変化、ひいては脳機能を非侵襲的に計測することが可能な手法である。fNIRS の精神科領域での応用に関しては、すでにうつ状態の鑑別診断補助として、2014年より保険適応となっている。保健適応として認められている言語流暢性の他にも様々な課題を用いた研究が報告されている。松原ら (Matsubara T, et al. *Neuroimage* 2014. 85 Pt 1:489-497) は、寛解期の双極性感情障害 (Bipolar disorder: BD)、大うつ病性障害 (Major depressive disorder: MDD) と健常者を対象に、情動ストロープ課題に対する前頭葉の脳血流変化を fNIRS で解析した。情動ストロープ課題として、被検者に感情的な言葉 (例

えば「笑顔」、「愛情」、「平和」は幸福な感情を表し、「戦争」、「敵意」、「犯罪」は脅威の感情を表現する)を呈示し、MDD 群では情動ストループ課題の中の脅威課題によって恐怖と関連することが知られている背側前頭前野 (dlPFC) に位置する左中前頭領域で血流が有意に上昇することを明らかにした。

本研究では、松原らの研究結果を検証するために、DSM 用構造化臨床面接法 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR: SCID) を用いた厳密な評価に基づいて非寛解期のうつ病患者を対象として解析した。また、私たちは先行研究において、言語流暢性課題 (Verbal Fluency Test : VFT) に対する fNIRS で計測される血流変化とハミルトンうつ病評価尺度 21 (HAMD-21) によって評価されるうつ病の重症度が相関することを報告した。本研究では、さらに MDD 群における VFT に対する脳血流変化を解析した。

#### 《対象と方法》

DSM-IV-TR の診断基準に従い、SCID にて MDD の非寛解期群と診断された MDD 群 14 名と健常群 20 名を対象とした。2 群間に年齢や性別の有意差は認めなかった。これらの対象者に対して 22 チャンネルの fNIRS 装置 (ETG-4000; Hitachi Medical, Tokyo, Japan) を使用し、国際 10-20 法に基づき前頭部の頭皮上を中心にプローブを設置し脳表近傍の血流によってもたらされる酸素化ヘモグロビンの値を測定した。測定に用いる脳賦活課題には、前頭葉の行動抑制機能などを評価するタスクから派生した情動ストループ課題を用いた。また、MDD 群の被験者に対して言語流暢性課題での前頭前野における積分値と好ましくない刺激下における酸素化ヘモグロビンの相関について検討を行った。

統計学的には、好ましい刺激、好ましくない刺激での酸素化ヘモグロビン量の変化量をそれぞれ全てのチャンネルで MDD 群、健常群ごとに平均値を算出し、t 検定を行った後、多重比較検定 (FDR 補正) を行い解析した。

#### 《結果》

好ましい刺激に対する反応では、健常群と MDD 群で有意な変化のあるチャンネルは認

められなかった。好ましくない刺激では、健常群に比し MDD 群で上前頭回のチャンネル 17 において酸素化ヘモグロビン量の有意な上昇が認められた ( $p = 0.0016$ )。この結果は、松原らの研究結果と一致していた。しかし、健常群と比べると脅威課題に対する反応パターンの位置が、左前頭皮質で若干前方にずれていた。

情動ストループ課題に対する解析と同じ日に VFT に対する fNIRS 解析を行った。その結果、左上前頭皮質に位置するチャンネル 3 にて、健常群と比較して、MDD 群では好ましい刺激中に酸素化ヘモグロビンが減少した。この応答は、VFT 中の酸素化ヘモグロビンの積分値と相関していた。

#### 《考察》

本研究は、はじめに松原らの研究と同じ情動ストループ課題を用いて、fNIRS による脳血流の評価を行った。さらに、情動的な刺激に対する反応の障害に関連する脳領域について検討した。その結果、好ましくない刺激では、左前頭領域（背外側前頭前野：dlPFC）において酸素化ヘモグロビンの有意な上昇が観察された。好ましい刺激では有意な変化は認められなかった。松原らの研究はうつ病寛解期の患者を対象としたものであったが、本研究では非寛解期のうつ病患者でも同様の変化が観察されることを明らかにした。この所見は、うつ病の状態とは関係ないが、情動ストループ課題に対する脳血流変化をうつ病で観察する上で、fNIRS が有用であることを示していた。

また、本研究では左上前頭部（背内側前頭前野：dmPFC）において好ましい刺激で酸化ヘモグロビン量と VFT の積分値が相関するという見出しを見出した。これは、うつ病の重篤度が、dmPFC における得られた値と逆相関することを示唆している。より重篤なうつ病を有する患者は、好ましい刺激に暴露されたときに dmPFC において応答が低下する可能性が想定される。本研究は、情動刺激を対して dmPFC において応答の低下が fNIRS で観察されることを初めて示した。fMRI による研究では、うつ病患者で背側 PFC と腹側 mPFC で活性化パターンが異なることが示されている。mPFC の賦活化は、偏った注意、処理、記憶及び反応につながる。この負の認知バイアスはうつ病の中心的病因と考えられている

が、詳細な神経生物学的メカニズムは解明されていない。今後、より多数の臨床的に均質な MDD を対象とすることによって、今回の研究結果を検証する必要があると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

近赤外線分光法は、酸素化、脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化に起因する近赤外光の吸収変化により組織内の血液量や酸素代謝を測定する方法である。その近赤外光の特徴を利用した機能的近赤外線分光法 (functional Near-Infrared Spectroscopy: fNIRS) は、酸素化ヘモグロビン濃度の変化を計測することで脳表近傍の脳活動を捉え、精神疾患の診断や治療のための臨床補助検査としての可能性を有している。精神疾患におけるバイオマーカーのひとつとして期待されている。また、情動ストループ課題という前頭葉賦活課題は、前頭葉の機能を評価するストループ課題から派生した課題で、2つの漢字からなる感情的な意味 (happy, threat) を持つ語句で構成されている。この課題を用いた fNIRS の先行研究では寛解期のうつ病性障害 (MDD) 及び双極性感情障害 (BD) における感情処理において、異なる神経回路の関与が示唆されている。申請者は、非寛解期の MDD と健常群を対象として、情動ストループ課題に対する変化を fNIRS で解析した。その結果、好ましくない刺激に曝されたときに、MDD 群では左前頭皮質に有意な酸素化ヘモグロビンの上昇が観察された。好ましい刺激では有意な差は見られなかった。さらに、左上前頭部 (背内側前頭前野: dmPFC) において好ましい刺激で酸素化ヘモグロビン量と VFT の積分値が相関することを見出した。抑うつ症状の重症度は前頭部の血流と負の相関を示すことから、抑うつの重症度が高いほど、好ましい刺激時の酸素化ヘモグロビン量が低下することが示唆された。これらの知見は、情動ストループ課題を用いた fNIRS が、抑うつ状態を診断する上で病期に関わらず有用であること及び神経機能的な指標となる可能性を示し、MDD や BD の診療への応用につながるものと考えられる。

以上により本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)