

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第541号	氏名	牧野麻友
審査委員会委員	主査氏名	久保田 敏昭	
	副査氏名	河野 憲司	
	副査氏名	渡邊 哲生	
<p>論文題目 Hyperthymic temperament and brightness preference in healthy subjects : Further evidence for involvement of left inferior orbitofrontal cortex in hyperthymic temperament (健常者における発揚気質と明暗嗜好：発揚気質と左下部眼窩前頭皮質の関連についてのさらなる証拠)</p> <p>論文掲載雑誌名 Journal of Affective Disorders</p> <p>論文要旨 双極性障害の病前気質として、Kraepelin の時代からいわゆる基底状態として発揚気質や循環気質が注目されている。我々はこれまでの研究で、発揚気質の傾向が強いほど光曝露量が多いこと (Hoaki et al, Psychopharmacology, 2012)、循環気質の傾向が強いほど光曝露量が少ないこと (Araki et al, J Affect Disord, 2012)、日照量と発揚気質の程度が有意な正の相関を示すこと (Kohno et al, J Affect Disord, 2012, 2014)などを示しており、光と気質の関係に関する研究を蓄積している。さらに、発揚者の光曝露量が多い理由は、同じ明るさを見ても発揚者は非発揚者よりも暗く知覚する (ので、光曝露が多い) という仮説のもとに、発揚者と非発揚者の明暗弁別の閾値を調べたが有意差はなかった (Harada et al, J Affect Disord, 2013)。この時 fMRI の結果から、発揚気質と左下部眼窩前頭皮質の関連が示唆された。今回は、明暗弁別閾から嗜好性の問題へ発展させ、発揚者は非発揚者よりも明るさを好むという仮説について fMRI を用いて検討を行った。</p> <p>研究対象及び方法：対象は右利きの健常者 34 名(男性 18 名、女性 16 名)で、Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Auto-questionnaire (TEMPS-A) を用いて発揚気質得点を調べ、発揚群と非発揚群に分けた。fMRI 撮像中に 11 段階の明るさをランダムに見せ、提示された明るさが好きかどうかを判断する課題、嫌いかどうかを判断する課題、好き嫌いの判断をせずにボタン押しのみ行うコントロール課題を設定した。課題中 fMRI にてブロックデザインで BOLD signal 効果を測定した。さらに、下部眼窩前頭皮質の%シグナルチェンジの結果とスピアマンの相関係数を用いて検討した。</p> <p>結果と考察：発揚群は非発揚群と比較して有意に暗さを嫌い、明るさを好んだ。コントロール課題中の左下部眼窩前頭皮質の%シグナルチェンジと発揚気質得点は、有意な負の相関を示した。発揚者は非発揚者よりも明るさを好むという仮説は支持され、双極性障害と関連があるとされている部位の一つである下部眼窩前頭皮質は発揚気質の神経基盤である可能性が示唆された。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第541号	氏名	牧野麻友
審査委員会委員	主査氏名	久保田 敏昭	
	副査氏名	河野 憲司	
	副査氏名	渡邊 哲生	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 5 temperamentsについて説明して下さい。気質を分類するテストは対象者をそれぞれの気質に分類できるものなのか、それともそれぞれの気質の程度が表記されるものなのか。 うつ状態に有効な高照度光療法とはどのような治療か説明して下さい。 fMRIで観察された左下部眼窩前頭皮質の反応は、課題を行っている時間だけにみられた反応なのか、実験中にわたって見られた反応なのか？fMRIの結果はあくまで血流の変化をとらえているものであり、本当に機能的に変化があるとまでいえるのか。 それぞれの被検者に好い課題、嫌い課題を3回ずつ行っているが、実験結果の一致率はどのくらいか？対象者の選別過程で、「結果の一致率が著しく不良」の場合は除外していたが、除外根拠が客観的でないと思われるがいかがか？ 発揚気質者と非発揚気質者で他の気質の傾向に差がなかったのか。 明暗スクリーンの並べ方は結果を左右するように思われるが、3回の実験で並べ方を変えたか？ 眼窩前頭野は解剖学的に副鼻腔に近く、呼吸に伴う空気の動きの雑音の影響を受けやすいことから、この部位のデータの信頼性は他の部位のものより劣るという意見もあるが、この点に関して問題はないのか。 刺激は3回ずつ加えているが、合計で評価しているのか。 発揚気質者と非発揚気質者の間で、コントロール課題のみで脳活動性に差がみられ、好い課題と嫌い課題では差がなかったとのことであるが、この結果をどのよう解釈するか？またコントロール課題での発揚気質のスコアと血流変化の相関は有意ではあるが、相関係数が-0.347と低いので相関ありとってよいか。 fMRIの"%signal change"と"cluster"は具体的に何を示しているのか？主論文と副論文のデータから、"%signal change"と気質はnegativeな関連、"cluster"と気質はpositiveな関連となっているが、どういうことを意味しているのか？ Fig 3において発揚気質者と非発揚気質者で好刺激と嫌刺激の評価を各照度ごとにFisher's exact probability testを行なっているようであるが、全体でFisher's exact probability testを行なって多重比較を行なわなくてもよいのか。 Discussionでの文章でas a biologically prodromal trait of bipolar disorderの意味は？ これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。 			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 牧野 麻友

論 文 題 目

Hyperthymic temperament and brightness preference in healthy subjects : Further evidence for involvement of left inferior orbitofrontal cortex in hyperthymic temperament

(健常者における発揚気質と明暗嗜好 : 発揚気質と左下部眼窩前頭皮質の関連についてのさらなる証拠)

要 旨

緒言 : 双極性障害の病前気質として、Kraepelin の時代から所謂基底状態として発揚気質や循環気質が注目されている。我々はこれまでの研究で、発揚気質の傾向が強いほど光曝露量が多いこと (Hoaki et al, *Psychopharmacology*, 2012)、循環気質の傾向が強いほど光曝露量が少ないこと (Araki et al, *J Affect Disord*, 2012)、日照量と発揚気質の程度が有意な正の相関を示すこと (Kohno et al, *J Affect Disord*, 2012, 2014)などを示しており、光と気質の関係に関する研究を蓄積している。さらに、発揚者の光曝露量が多い理由は、同じ明るさを見ても発揚者は非発揚者よりも暗く知覚する (ので、光曝露が多い) という仮説のもとに、発揚者と非発揚者の明暗弁別の閾値を調べたが有意差はなかった (Harada et al, *J Affect Disord*, 2013)。この時 fMRI の結果から、発揚気質と左下部眼窩前頭皮質の関連が示唆された。今回は、明暗弁別閾から嗜好性の問題へ発展させ、発揚者は非発揚者よりも明るさを好むという仮説について fMRI を用いて検討を行った。

研究対象及び方法 : 対象は右利きの健常者 34 名 (男性 18 名、女性 16 名) で、*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)* を用いて発揚気質得点を調べ、発揚群と非発揚群に分けた。fMRI 撮像中に 11 段階の明るさをランダムに見せ、提示された明るさが好きかどうかを判断する課題、嫌いかどうかを判断する課題、好き嫌いの判断をせずにボタン押しのみ行

うコントロール課題を設定した。課題中 fMRI にてブロックデザインで BOLD signal 効果を測定した。

さらに、下部眼窩前頭皮質の%シグナルチェンジの結果とスピアマンの相関係数を用いて検討した。

結果と考察発揚：群は非発揚群と比較して有意に暗さを嫌い、明るさを好んだ。コントロール課題中の左下部眼窩前頭皮質の%シグナルチェンジと発揚気質得点は、有意な負の相関を示した。発揚者は非発揚者よりも明るさを好むという仮説は支持され、双極性障害と関連があるとされている部位の一つである下部眼窩前頭皮質は発揚気質の神経基盤である可能性が示唆された。