

学 位 論 文 要 旨

氏名 児玉 健介

論 文 題 目

Identification of the neural correlates of cyclothymic temperament using a working memory task in fMRI

(作業記憶課題を用いた機能的MRIによる、循環気質の神経基盤の同定)

要 旨

【目的】循環気質は双極性障害の前駆状態と考えられているが、その神経基盤は明らかにされていない。また、双極性障害の患者は認知症に移行しやすいという報告もある。さらに、双極性障害の患者は気分症状が寛解していても、記憶障害を呈するという報告がある。これらの知見から、我々は循環気質から双極性障害を経て認知症に至る流れがあると想定した。そして循環気質の傾向が強い者と傾向が弱い者を比較すると、記憶に関連する脳機能に相違が存在するという仮説を立てた。そこで本研究では、健常者を対象に作業記憶課題を利用して循環気質の神経基盤を探索した。

【方法】健常成人34名を対象とした。男性26名、女性8名、年齢は 26.9 ± 6.15 歳であったが、欠損値により男性1名を除外した。被験者は全員右利きで、裸眼もしくは矯正視力は正常であった。精神疾患に罹患していないこと、精神疾患の既往がないことを、The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)を用いた面接により確認した。循環気質の評価には Temperament Scale of

Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A)を用いた。これは110項目の質問で構成され、各設問に「はい」「いいえ」の2択で回答する。循環気質の設問に「はい」と答えた数が多いほど、循環気質傾向が高いと評価した。fMRIの作業記憶課題として、英文字を用いたN-back課題を行った。連続して文字を提示し、表示された文字がその前に提示された文字と一致しているか否かを、被験者に尋ねた。難易度の異なる1-back、2-back、3-back課題と、対照条件である0-back課題を、fMRIの撮影中に順不同で施行した。fMRI撮像中に、課題の正解率及び反応時間を測定した。

【統計解析】<Performance data>1-、2-、3-、0-back各条件下での平均正解率及び平均反応時間を算出し、分散分析を行った。Post hoc解析はTurkey-Kramer法を用いた。また、循環気質得点と平均正解率及び平均反応時間との相関を、Pearsonの相関係数を用いて分析した。

<画像解析>SPM8を用いてfMRIデータの解析を行った。各被験者のデータを1-、2-、3-、0-backの4条件に分けて、whole brainについて個人解析を行った。引き続きそのデータを用いて集団解析を行った。循環気質得点を独立変数とし、whole brainのfMRIデータを従属変数として、重回帰分析を施行した。被験者の年齢と性別を独立変数に加え、補正を行った。

【結果】<Performance data>平均正解率は1-back、2-back、3-backの順に、有意に低下した。0-backと1-backには有意な差はなかった。平均反応時間は0-back、1-back、2-backの順に、有意に延長した。3-backは0-back、1-backよりも有意に延長したが、2-backとは有意な差を認めなかった。

<画像解析>2-back、3-back課題条件で、左の舌状回に循環気質得点と有意な相関を有する部位を認めた。3-back課題でのクラスターサイズは2-back課題でのそれより大きかった。

【考察】循環気質の神経基盤として、左舌状回がその一端を担う可能性が示唆された。3-back課題でのクラスターサイズが2-back課題でのそれより大きかった理由としては、課題の難易度が上がるにつれて、より広い領域が賦活されたためと考えられる。問題点としては、被験者数が比較的小さいことや、被験者が本学学生及び職員に偏っているため一般化しにくいことが挙げられる。また、双極性障害患者でも同様の変化が生じているかは未検討である。

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 554 号	氏名	児玉健介
審査委員会委員		主査氏名	森 宣 (印)
		副査氏名	花田 礼子 (印)
		副査氏名	吉岡 秀克 (印)
<p>論文題目 Identification of the neural correlates of cyclothymic temperament using a working memory task in fMRI (作業記憶課題を用いた機能的 MRI による、循環気質の神経基盤の同定)</p> <p>論文掲載雑誌名 Journal of Affective Disorders</p> <p>循環気質は双極性障害の前駆状態と考えられているが、その神経基盤は明らかにされていない。双極性障害の患者は認知症に移行しやすく、気分症状が寛解していても記憶障害を呈するという報告があることから、循環気質から双極性障害を経て認知症に至る可能性が想定される。本研究では、循環気質の傾向が強い者と傾向が弱い者では記憶に関連する脳機能に相違が存在するという仮説を立て、健常者を対象に作業記憶課題を利用して functional MRI (fMRI) を撮像し、循環気質の記憶に関連する脳機能を検討した。対象は健常成人 33 名で (男性 25 名、女性 8 名)、年齢は 26.9±6.15 歳で、精神疾患に罹患していないこと、精神疾患の既往がないことを、The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) を用いた面接により確認した。循環気質の評価には Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) を用いた。fMRI の作業記憶課題として、英文字を用いた N-back 課題を行った。連続して文字を提示し、表示された文字がその前に提示された文字と一致しているか否かを被験者に尋ねた。難易度の異なる 1-back、2-back、3-back 課題と、対照条件である 0-back 課題を、fMRI の撮影中に順不同で施行し、課題の正解率及び反応時間を測定した。Performance data 解析としては、1-、2-、3-、0-back 各条件下での平均正解率及び平均反応時間を算出し、分散分析を行った。Post hoc 解析は Turkey-Kramer 法を用いた。また、循環気質得点と平均正解率及び平均反応時間との相関を、Pearson の相関係数を用いて分析した。fMRI 画像解析としては、SPM8 を用いて 1-、2-、3-、0-back の 4 条件に分けて、whole brain について個人解析および集団解析を行った。循環気質得点を独立変数とし、whole brain の fMRI データを従属変数として、重回帰分析を施行した。被験者の年齢と性別を独立変数に加え、補正を行った。結果は、平均正解率は 1-back、2-back、3-back の順に、有意に低下した。0-back と 1-back には有意な差はなかった。平均反応時間は 0-back、1-back、2-back の順に、有意に延長した。3-back は 0-back、1-back よりも有意に延長したが、2-back とは有意な差を認めなかった。fMRI では、2-back、3-back 課題条件で、左の舌状回に循環気質得点と有意な相関を有する部位を認めた。3-back 課題でのクラスターサイズは 2-back 課題でのそれより大きかった。以上より、循環気質の神経基盤として、左舌状回がその一端を担う可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、循環気質から双極性障害を経て認知症に至る経路の可能性を想定し functional MRI (fMRI) を用いて、循環気質の記憶に関連する脳機能を担う部として左舌状回を同定した点に新規性があり、学術的、社会的意義も高いと考えられ、以上の発表内容を審査委員で合議し、本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第554号	氏名	児玉健介
審査委員会委員	主査氏名	森 登 園	
	副査氏名	花田 礼子	
	副査氏名	吉岡 秀克	

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、考察等について以下の質疑を受けた。

- ① 日本人或いは今回の被検者において、各気質の割合はどのようになっているか。
- ② 双極性障害の何%くらいが痴呆症に罹患するのか？
- ③ 双極性障害の患者はほとんどが記憶障害をみとめるのか？
- ④ 対象者の右利きなどにこだわる理由はなにか？
- ⑤ 被験者には睡眠障害の有無はあるか？
- ⑥ なぜ、working task としたのか？ Esthetic judgment of painting と working task では、機能する脳内回路に違いがあるのか？また、これら2つの task での舌状回での fMRI のデータの違いの原因はなにか？
- ⑦ MRI での脳の器質的な変化はみとめるか？例えば海馬の萎縮など。
- ⑧ 対象が20歳台中心の33例健常者という比較的均一な集団で循環気質得点が $4.0 \pm 3.5(0-15)$ とのことであるが、全体的には循環気質が少ない傾向と解してよいか？
- ⑨ 作業記憶課題について、同じ時間帯に検査がなされているのか？日内変動が予想される疾患の場合ほどの時間帯が適切と思われるか？日中の時間帯によって結果が違う可能性があるか？
- ⑩ N-back課題のletterはどのように選定したか。
- ⑪ 作業記憶課題の設問の妥当性について；fMRIのデータ収集に8'48"を要しているが、その時間内に、平均してどの程度の1-back、2-back、3-back課題数が問われたのか、被験者によって偏りはなかったのか？課題に反応できない場合のスコアはどうするのか？
- ⑫ 作業記憶課題は短期記憶を試す課題と考えてよいか？短期記憶であれば海馬hippocampus、また情報・集中であればprecuneus部などの活動性が関係していると思われるが、これらの部位の活動は循環気質得点と相関はなかったのか？
- ⑬ 舌状回にはどのような分子が発現しているか。
- ⑭ 循環気質では、fMRIにて舌状回の活動量が増加するという結果であるが、その際の記憶低下の機序についてはどう考えるか？
- ⑮ 双極性障害者のfMRIとしてleft amygdala扁桃体、prefrontal cortex、海馬hippocampusなどの高信号が報告されているが、本研究ではこれらの部位の活動は循環気質得点と相関はなかったのか？
- ⑯ Fig.3、Fig.4で見られる左舌状回以外のシグナルはどのように考えるか。
- ⑰ Figure 3にては左舌状回と右precuneus、Figure 4にては左舌状回と左右のprecuneusの活動性が高いように見えるが、どのように解釈されるか？

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。