

ている。さらに刺激輝度をあげると、b波に重畳する律動様小波 (oscillatory potentials) を認める (図2B)。この律動波はミュラー細胞や水平細胞由来とされている¹⁵⁾。

錐体細胞は、ヒトの網膜に3種類存在し、明所視下でそれぞれ青色、緑色、赤色に反応する。また、高頻度反復刺激 (刺激頻度 30 Hz 程度のフリッカー刺激) に反応する特性をもつ。したがって、錐体細胞系の機能を評価するには、被検眼を 20~30 分程度明順応した後、刺激頻度 2 Hz で中波長光もしくは長波長光のフラッシュ刺激を行うか、30 Hz のフリッカー刺激を行う。刺激頻度 2 Hz で得られる F-ERG は、潜時約 20 msec で振幅約 50 μ V の a 波と約 40 msec で振幅 100 μ V 程度の b 波を有する (図 2C)。a 波は錐体細胞の反応で、b 波は錐体細胞系の ON 型および OFF 型双極細胞の反応とされている。また、フリッカー刺激では、振幅約 70~100 μ V の刺激に一致したピークが認められる (図 2D)。この反応は、錐体細胞系の ON 型双極細胞の反応とされている¹⁵⁾。

2. パターン ERG

1) 刺激の種類と記録方法

刺激は、白黒格子縞などのパターンを一定頻度で反転させる。場合によっては、一定範囲の網膜を一定光量で刺激する uniform-field 刺激を用いることもある²⁾。P-ERG は、F-ERG とは異なり、被検眼を散瞳させずに自然瞳孔の状態にて記録する。F-ERG に比べ、振幅が数 μ V 程度の微小な電位である^{2,5)}。また、屈折力に左右されるため、眼科用矯正レンズで屈折力を矯正する必要がある。記録電極として、コンタクト型電極と gold foil 電極がある。コンタクト型電極を使用する場合は、角膜を局所麻酔する必要がある。一方、gold foil 電極は、下眼瞼に装着すればよいので簡便であるが、ノイズが記録されやすいため、コンタクト型に比べて S/N 比が劣る。

2) 刺激条件と正常波形

白黒格子縞反転刺激を用いて、刺激頻度 1 Hz 前後で全視野刺激すると、潜時約 25 msec に小さな陰性波 [a_(p) 波] と潜時 45 msec に陽性波 [b_(p) 波] が記録される^{2,5)}。P-ERG は視神経の軸索変性の程度を反映する^{5,6)} ので、P-ERG によって視力の予後を評価できる。また、P-VEP と同時記録することで、網膜皮質伝導時間

(retinocortical time : RCT) を算出できる^{2,5)}。

3. フラッシュ VEP

1) 刺激の特徴

刺激は、F-ERG と同様のキセノン放電管型ストロボコープを内蔵した半球型 Ganzfeld 型刺激装置やゴーグル型 LED、場合によっては脳波計に付属するフラッシュ刺激装置を使用する。刺激光は、持続時間が短い (10~40 μ 秒) 白色に近い波長スペクトルのパルス光やスポット光で、片眼ずつ、開眼もしくは閉眼状態で行う。したがって、フラッシュ VEP (F-VEP) は、刺激頻度を連続的かつ広範囲に変化させて記録することは可能だが、網膜内で光が散乱するため半側視野刺激などの局所視機能を検討することはできない。また、F-VEP は、個人差が大きく再現性が乏しい欠点もある。よって、協力が得られにくい患者 (意識障害、認知障害、麻酔下) や視力障害が強くパターンを認識できない患者 (高度の白内障など) の視機能検査、もしくは光に対して過敏性を示す皮質性ミオクローヌス症例の検査に用いられることが多い。

2) 刺激条件と正常波形

1 Hz 以下の刺激頻度のとき、F-VEP は刺激後 250 msec の間に 5~10 個のピークを含む (図 3a)。F-VEP は波形、潜時、振幅に個人差が大きく、再現性も乏しいことが多いため、異常と判定する場合は、反応の欠如、著しい左右差、著明な高振幅が認められることが条件となる。一方、4 Hz 以上の高頻度でフラッシュ刺激を行うと、一次視覚野が刺激に同期して興奮状態となるため、刺激に一致したピークを有する flicker 型 F-VEP [より高頻度刺激の際には波形が正弦波に近くなるため steady-state (SS) 型 F-VEP と表記されることもある] が記録できる (図 3b)。この flicker 型 F-VEP の解析は、ピーク間の振幅を計測する場合と、高速フーリエ変換 (FFT) を用いて、刺激周波数と同じ周波数成分 (1F) の振幅と位相を求める場合がある。Flicker 型 F-VEP では、ある刺激周波数以上になると皮質の神経細胞が同期できなくなり加算しても正弦波様反応が得られなくなる限界周波数 (critical frequency of photic driving) が認められる^{16,17)}。

4. パターン VEP

1) 刺激の特徴

フラッシュ刺激に比べてパターン反転刺激は、①網

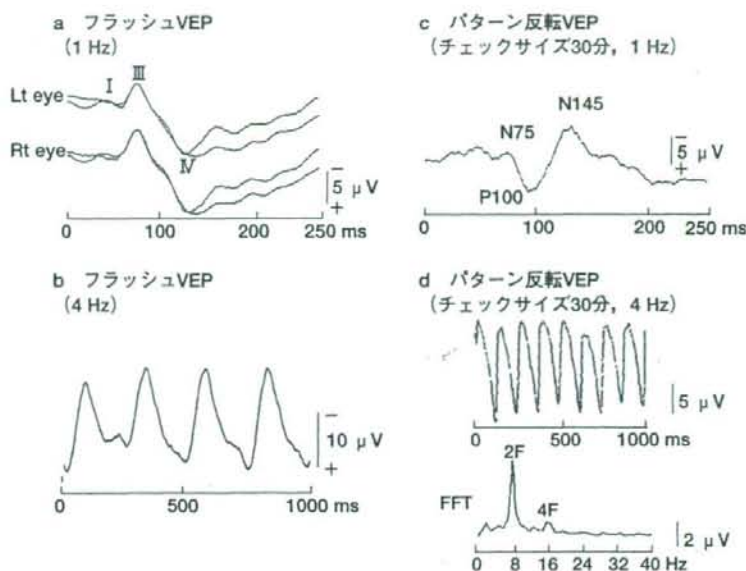


図3 VEPの正常波形

フラッシュ刺激とパターン反転（白黒格子縞）刺激でのTR型とSS型の典型的な波形を示す。TR型F-VEPでは、刺激から250msの間に7~10個のピークが出現し、潜時や波形に個人差が大きい。しかし、健常者では、左右眼での差を認めない(a)。Flicker型F-VEPは、刺激周波数に一致したピークを認める(b)。眼科領域では、それぞれのピーク間の振幅を計測して異常判別を行っている施設もある。一方、格子縞刺激を用いたTR型P-VEPでは、通常N75、P100、N145の三峰性となり、特に主成分であるP100成分の潜時は、正常・異常の判定に用いられている(c)。SS型P-VEPは、刺激頻度の2倍の周波数をもつ正弦波形を呈する。フーリエ解析(FFT)を行うと、第2調和成分(2F)が主成分で、それに第4調和成分などが混じっていることがわかる(d)。

膜細胞や大脳皮質視覚野神経細胞の受容野を至適に興奮させられる、②一定範囲の視野を選択的に刺激できる、③空間的に左右対称であるため瞬時の反転で網膜照度を変えずに刺激できる（輝度刺激でなくコントラスト刺激となる）、④多くの刺激パラメータ（輝度、コントラスト、チェックサイズ、刺激頻度）を変化させて検査できる、などの利点がある。一般にパターン反転刺激として使用される刺激は、白黒格子縞パターン（black-white checkerboard pattern）が多い。

2) 刺激条件と正常波形

P-VEPも、F-VEPと同様に時間周波数（単位時間当たりの刺激頻度）の違いによりtransient (TR)型VEP (図3c)とSS型VEP (図3d)の2つに大別される^{3,18)}。

TR型P-VEPは、視覚系が次の刺激に対して反応で

きる状態に回復するまでの十分な時間間隔において刺激された場合に誘発されるVEPで、通常刺激頻度1Hz以下のときに記録できる(図3c)。白黒格子縞パターン刺激を用いたTR型P-VEPでは、後頭部に陰性成分(N75)-陽性成分(P100)-陰性成分(N145)からなる波形が記録でき、ときにN75の前に小さな陽性成分(P60)を認めることもある。サルの研究から、N75はLGNから入力を受けるV1の4C層に関連する反応、P100はV1の2,3層に関連する反応、N145はV1~V3にかけての視覚野の広い領域に関与する反応とされ¹⁹⁾、発生源や生理学的特性が異なるとされている。3つの成分のうちP100成分が最も安定し振幅も大きいので、臨床ではP100の潜時や振幅を指標として、異常を判断している。

一方、一定の刺激頻度(3.5Hz, 7回反転/秒)以上

表2 P100に対する視覚刺激パラメータの影響

	潜時	振幅
<刺激条件>		
輝度 (11~180 cd/m ²)	低下すると延長	影響なし
コントラスト (10~85%)	低下すると延長	低下すると減少
格子縞の太きさ (10~90分)	20~40%以上で飽和 U型 (30分で最も短い)	影響なし
<被検者条件>		
年齢 (20~80歳)	二次関数的に変化 (30~40歳が最も短い)	影響なし
性	男>女	男<女
瞳孔の大きさ	径が大きいほど短縮	影響なし

(文献23)より引用)

の反復刺激を行うと、脳の反応が定常状態に達し、flicker型F-VEPと同様に各刺激に対する反応が重畳し一定の振幅と周波数をもつ正弦波様波形を呈するSS型P-VEPを記録できる(図3d)。SS型P-VEPの解析は、原波形をFFTして主成分の振幅と位相を測定する。SS型P-VEPでは、パターン反転数が刺激頻度の2倍であるため、flicker型F-VEPと異なり、刺激頻度の2倍の周波数成分(第2調和成分:2F)が主成分となる。SS型P-VEPの解析は、2F振幅と位相が対象となる。SS型P-VEPは、位相がTR型P-VEPの潜時に相当し、波形の個人差や試行ごとの変動がTR型P-VEPに比べて少ない利点があるが、解析が複雑なため臨床応用は少ない。しかし、筆者らはSS型P-VEPを用いて、左右V1の機能連関や、年齢によって色や周波数に対するV1神経細胞の興奮性が異なることを検討している^{20,21)}。

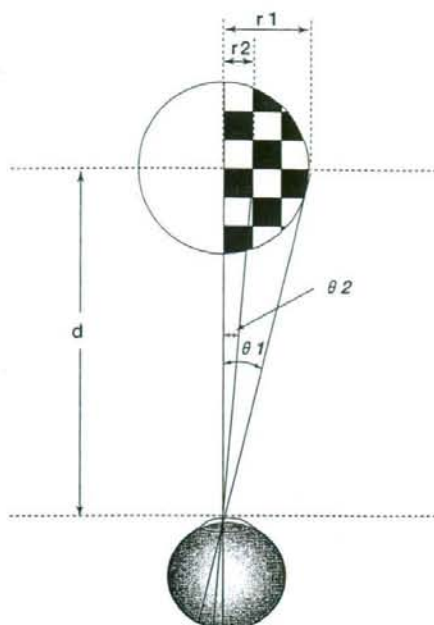
Transient型パターンVEP記録の実際

1. 刺激パラメータ

TR型P-VEPでは、潜時や振幅が刺激パラメータに影響を受けるため^{22,23)}、各施設で常に一定の刺激条件で記録することを心がけねばならない(表2)。

1) 刺激視野

刺激視野は、刺激の縦幅と横幅(円形の場合は直径もしくは半径)を、ある距離から見たときの視角(visual angle)で表す。単位は度(deg)で、 $\theta_1(\text{deg})=57.3 \times (r1/d)$ で求められる。このときr1は刺激視野の大き



視角(visual angle)

・刺激視野の大きさ

$$\theta_1(\text{deg}) = \frac{57.3 \times r1}{d}$$

・格子の大きさ

$$\theta_2(\text{min}) = \frac{3,450 \times r2}{d}$$

図4 刺激視野と格子縞刺激の大きさ(視角)の算出法

刺激の半径をr1(mm)、格子の一辺の長さをr2(mm)、被検者から刺激までの距離をd(mm)とすると、刺激視野の大きさ(視角)は $\theta_1(^{\circ})=57.3 \times (r1/d)$ 、格子の大きさは $\theta_2(\text{分})=3,450 \times (r2/d)$ で算出できる。

さ、dは被検者から刺激までの距離である(図4)。例えば114cmの距離で刺激全体の大きさが10cmなら、刺激視野は約5°となる。ルーチン検査では、黄斑部を十分に刺激できる直径8~10°が望ましい。

2) チェックサイズ

格子の大きさは、格子の一辺の幅(r2)を被検者から見たときの角度で表す。単位は分(min)で、1°が60分であるから、 $\theta_2(\text{min})=3,450 \times (r2/d)$ で算出する(図4)。例えば一辺10mmの格子は、114cmの距離からみるとチェックサイズ30分、57cmの距離ではチェックサイズ60分となる。ルーチン検査では、大きさの違う2種類程度の格子縞を用いて記録するのが

よく、筆者らは全視野刺激のときチェックサイズ 15 分と 30 分、半側視野刺激のときチェックサイズ 50 分を用いて記録している。臨床のルーチン検査では、刺激や格子の大きさ、被検者と刺激の距離をできるだけ一定にして記録するとよい。輝度とコントラストを一定にしてチェックサイズを変化させると、P-VEP の主成分である P100 の潜時がチェックサイズ 30 分のときに最も短縮する U 字型の特性を示すとの報告^{22,23)}があるように、P-VEP の主成分の潜時がチェックサイズに影響されるため、チェックサイズの設定は慎重を期するべきである (表 2)。

3) 輝度 (luminance : L)

最大輝度 (Lmax, 白黒刺激の場合は白色の輝度) と最小輝度 (Lmin, 白黒刺激の場合は黒色の輝度) の平均を、単位距離当たりの燭光 (cd/m²) で表す。例えば Lmax が 85 cd/m² で Lmin が 5 cd/m² のときの刺激の平均輝度は 45 cd/m² となる。プロジェクターを用いてスクリーンに投射した場合のほうがテレビ画面を使うより輝度は高くなることが多い。コントラストを一定にして刺激輝度を変化させると、輝度が増すと P100 潜時が短縮することが報告されている²³⁾。

4) コントラスト (contrast : C)

コントラストは、隣接する格子縞の輝度差のことで、パーセント (%) で表す。計算式は、

$$C = ((L_{\max} - L_{\min}) \times 100) / (L_{\max} + L_{\min})$$

となり、Lmax が 90 cd/m²、Lmin が 10 cd/m² のとき、コントラストは 80% となる。刺激輝度を一定にしてコントラストを変化させると、コントラストが高くなると P100 振幅が大きくなるが、潜時は 20~40% までは短縮するものの 40% 以降ほとんど変化しない²²⁾。ルーチン検査では、コントラスト 80% 以上を使用することが多い。

5) 刺激頻度 (temporal frequency)

パターンが 1 往復する時間で、反転頻度の半分となる。パターンを 1 秒間に 2 回反転させると、刺激頻度は 1 Hz となる。P-VEP の場合、前述のように刺激頻度が 3.5 Hz を超えると、SS 型 VEP が記録される。

2. 記録方法

1) 刺激装置

以前は、スライドの映像を電動式に動く反射鏡で反射・反転させて刺激を呈示させる方法も用いられてい

たが²⁴⁾、最近では刺激パターンをテレビ画面上に呈示して、内蔵ソフトで反転させて呈示する方法が一般的となっている。

2) 視野 (visual field)

VEP を記録する際には、室内をうす暗くして、刺激パターンを固視しやすくすることが大切である。刺激視野全体の形としては、ヒトの視野に合わせて円形が望ましいが、四角形でもよい。

①全視野刺激 (full-field stimulation)

通常は非検査眼を眼帯などで遮蔽し、単眼を刺激する。P-VEP は、被検者の注意度や覚醒度が高くなければ記録できないため、刺激視野中央に固視点を置き、被検者には記録中その固視点を固視させる。臨床的には、ヒステリーなどの鑑別に有用である。

②半側視野刺激 (hemi-field stimulation)

全視野刺激と同様に、非検査眼を遮蔽して単眼を刺激する。半視野刺激時の固視点は、非刺激側に 1° ずらして置く。臨床的には、視野の半分程度が障害されるような視交叉部病変 (両耳側半盲例)、一側視覚野の局所病変 (同名半盲例)、視神経病変と視交叉後病変との鑑別などに有用である。また、視放線の障害で部分的な視野欠損が疑われる症例については、1/4 視野刺激などを用いる場合もある。

3) 記録電極と電極モニター

記録電極は、脳波用銀/塩化銀皿電極を用い、コロジオンや電極用ペーストで頭皮上に設置し、電極間抵抗が 5 kΩ 以下になるようにする。電極間抵抗が高い場合には、交流やテレビ画面からの電磁波によるスパイク状のアーチファクトが混入しやすくなるので、注意を要する。また、発汗による電極の不良設置もアーチファクト混入の原因となるので、記録時の室温にも注意すべきである。記録電極は、外後頭隆起 (inion) から 5 cm 上方の部位 (MO) と、その左右それぞれ 5 cm 外側の点 (LO, RO) および 10 cm 外側の点 (LT, RT) の 5 か所に置く。全視野刺激の場合や記録用増幅器 (アンプ) の数が 5 個より少ないときは、より外側の電極から省いて記録してもよい。基準電極は、前頭部正中線上で鼻根部 (nasion) から上方 12 cm の部位 (MF) に置き、接地電極は Cz とするのが一般的である。導出モニターは、LT-MF, LO-MF, MO-MF, RO-MF, RT-MF の順に設定するとわかりやすい²⁴⁾。

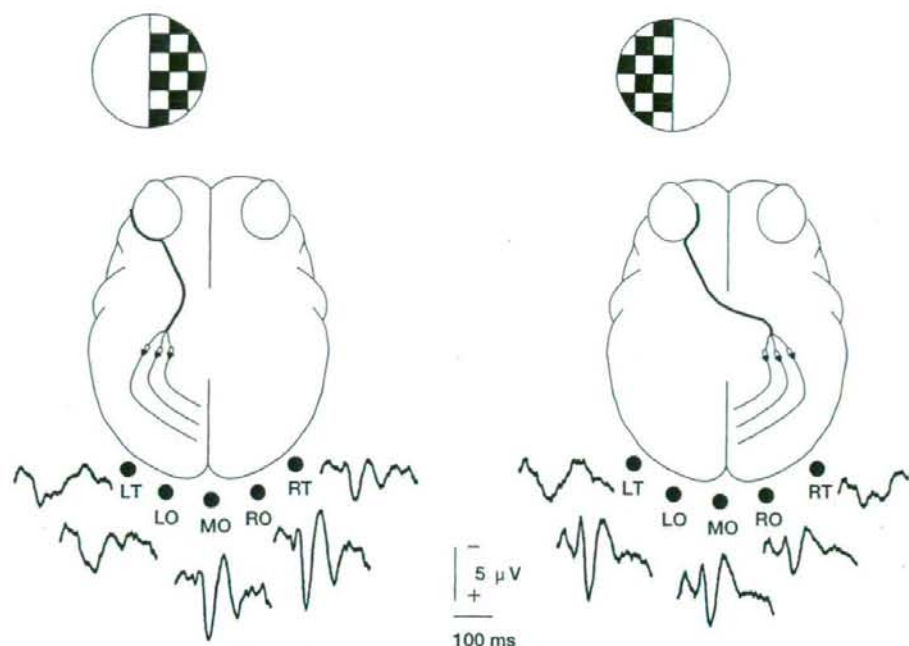


図5 半側視野パターン反転 VEP の頭皮上分布

半側視野刺激では、図のごとく刺激視野と同側後頭部優位に P100 成分が出現する。この現象は奇異性頭皮上分布 (paradoxical lateralization) といわれ、刺激により対側後頭葉内側面に生じた双極子が刺激視野同側後頭部に向くために起こる現象である。

4) 記録条件

アンプの周波数帯域は、低域遮断フィルターが 0.2~1.0 Hz, 高域遮断フィルターが 200~300 Hz くらいに設定する。分析時間は 250~300 msec とし、100 回前後の反応を加算平均する。被検者は、安楽椅子に着座させ、リラックスさせて全身の緊張 (特に後頭や頸部の筋群) を取り去るように努力する。被検者の疲労や覚醒度低下により反応が記録できなくなるため、絶えず被検者の状況に注意をかけ、必要であれば休憩をいれ、反応の再現性を確認するために左眼と右眼を交互に最低 2 回以上検査する²⁴⁾。

5) 刺激視野と TR 型 P-VEP の波形

全視野刺激を行うと MO を中心として、前述の陰性 (N75)-陽性 (P100)-陰性 (N145) の三相性波形が現れ、分布は左右対称となる。一方、半側視野刺激では、MO から刺激と同側後頭側頭部にかけて N75, P100, N145 が出現し、刺激視野と反対側の後頭側頭部にかけては極性が逆転した振幅の低い三相波を認めることが多い。この現象は、奇異性頭皮上分布 (paradoxical

lateralization) といわれている (図 5)。つまり、ヒトの視覚野の黄斑部に対応する部位が解剖学的に後頭葉内側面にあり、そこで生じた電流双極子の方向が刺激と同側後頭部に向くことが原因でこのような反応が得られる。また、ときに認められる刺激と反対側の反応は、黄斑周辺部に対応する皮質で生じた反応と考えられている²⁴⁾。

6) 異常判定の指標

異常の判定は各施設で異なるが、全視野刺激では、主成分である P100 の潜時を指標にする場合が多い²⁴⁾。P100 は女性のほうが男性に比べて振幅が大きく潜時が短いとされ、加齢で延長すると報告されている (表 2)²²⁾。また、振幅は、個人差が大きく正規分布しないため異常判定の指標とするのに注意を要する。したがって、異常判定の指標は、P100 潜時が正常平均値の 2.5~3.0 SD (標準偏差) を外れるか否かを目安とする。さらに、同一個人において左右眼の P100 潜時差 (interocular latency difference) が 10 msec 以上あれば異常と判定できる。また、左右眼における振幅の差が小さいので、

左右の振幅比が50%を超える場合も異常の可能性を考えなければならない²⁴⁾。一方、半側視野刺激では、P100の頭皮上分布に左右差が認められると異常と判断できる。特に、一側後頭部にP100が出現しない場合は、同側に半盲があることが多い²⁴⁾。

3. P-VEPに影響する要因

1) 被検者側の要因

① 瞳孔径

瞳孔径が大きくなるにつれてP100潜時が短縮する傾向にある(表2)²³⁾。瞳孔の大きさによって、網膜での照度が増えるためと考えられている。瞳孔径が1mm縮小すると潜時が約2~3 msec 延長するとの報告もあり、ホルネル症候群や動眼神経麻痺など瞳孔不同がある場合には注意を要する。

② 性差

女性のほうが男性よりもP100振幅が大きく、潜時が短縮する傾向がある(表2)²³⁾。原因としては、性ホルモンやカテコールアミンのレベルの違い、女性のほうが体温が高い、女性のほうが頭囲が小さい、などの要因が考えられている²³⁾が、定説はない。

③ 年齢

年齢に対して潜時は、二次回帰の相関関係をとるとされている(表2)。一般的にP100潜時は、加齢とともに延長し、その傾向が60歳以降顕著になる。

2) トラブルの原因と対処法

P-VEPをうまく記録できない場合には、疾患による後頭部α波の抑制不良のような場合もあるが、多くは①被検者の注意度や覚醒度の低下、②誘発電位計の接地電極の不良、③被検者への接地電極のつけ忘れ、④記録電極の装着不良、⑤電極間抵抗の上昇、⑥記録電極の電極ボックスへの入れ間違い、⑦刺激画面からのノイズの混入、⑧被検者の視力矯正のし忘れ、などのような人為的要因を常に頭に入れて対処しなければならない。特に視力矯正は、刺激画面と被検者の間に距離があるため、その距離での最良視力を求めて、自鏡や眼科用レンズを用いて視力矯正を心がける²⁴⁾。

視機能の電気生理学的診断アルゴリズム

種々の刺激を用いてERGやVEPを記録することで、網膜からV1に至る視覚伝導路の障害を検討することができる。網膜外層の障害である網膜色素変性症

では、病初期に主に杆体細胞系の機能が低下するため、暗順応下での低輝度短波長刺激を用いたF-ERGが異常となる。また、錐体ジストロフィー症では、明順応下でのF-ERGが異常となる。

一方、網膜神経節細胞が変性したり視神経に障害が起こると、P-ERG、F-VEP、P-VEPに異常を認めるようになる^{5,6)}。Celesiaら⁵⁾は、多発性硬化症の患者でP-ERGとP-VEPを同時記録し、視覚路の機能異常を4型に分類した。I型は軸索変性を伴わない視神経脱髄型でP-VEPとRCTが延長(P-ERGは正常)、II型は視神経軸索変性型でP-ERGとP-VEPがともに消失、III型は視神経伝導ブロック型でP-VEPが消失(P-ERGは正常)、IV型は軸索変性を伴う視神経脱髄型でP-ERGが低振幅でP-VEPとRCTが延長する、とした。このようにP-ERGとP-VEPの異常所見を組み合わせることで、視神経の機能異常を鑑別できる。一方、F-VEPも視神経障害で異常を認めることが多いが、部位や疾患特異性に乏しい。

P-VEPでは、さらに全視野刺激と半側視野刺激で、視交叉よりも末梢側の視神経の障害、視交叉部の障害と視交叉より中枢側V1までの障害を鑑別できる。視交叉よりも末梢側の視神経の障害の場合、障害側の全視野P-VEPの潜時の延長や波形の消失が認められる。視交叉病変では、左右眼の鼻側半側視野刺激に比べ、耳側半側視野刺激でP-VEPの潜時の延長や振幅の著しい低下を認める。視交叉より中枢側V1までの障害では、病変と逆側の半側視野刺激によるP-VEPの潜時の延長や振幅の著しい低下を認める。

このように、刺激を調整してF-ERG、P-ERG、P-VEPを記録することで、網膜からV1までの機能異常を鑑別することができる。

おわりに

ヒトの視覚情報処理の生理学的特性、ERGやVEPの基本的な刺激方法や記録方法、ERGやVEPを用いた視覚伝導路の電気生理学的診断アルゴリズムについて概説した。特に、臨床的に一般化した検査として普及している白黒格子縞刺激を用いたTR型P-VEPは、その記録法、正常波形や異常判定の意義について、十分に理解しておくことが必要である。また、視覚刺激のパラメータでVEP波形が影響を受けることも頭に入

れておく必要がある。本稿では触れなかったが、VEPの最近の進歩は目覚ましいものがあり、視覚刺激を工夫することでM系とP系の機能を詳細に検討できるようになってきた³⁾。このような多種視覚刺激法が一般化すると、VEPが現在以上に臨床に密着した検査として定着すると考える。

文献

- 1) 高橋剛夫, 黒岩義之編: 視覚と脳波の臨床. 新興医学出版社, 東京, 1995.
- 2) 飛松省三: 視覚誘発電位の最近の進歩. 1. 網膜電図と短潜時 VEP. 臨床脳波 38: 715-721, 1996.
- 3) Tobimatsu S, Celesia GG: Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 117: 1414-1433, 2006.
- 4) Maffei L, Fiorentini A: Electrorretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 211: 953-955, 1981.
- 5) Celesia GG, Kaufman D, Cone S: Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol* 43: 1247-1252, 1986.
- 6) Tobimatsu S, Celesia GG, Cone S, et al: Electrorretinograms to checkerboard pattern reversal in cats: Physiological characteristics and effect of retrograde degeneration of ganglion cells. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 73: 341-352, 1989.
- 7) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J: Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1: 982-985, 1972.
- 8) Kuroiwa Y, Celesia GG: Visual evoked potentials with hemifield pattern stimulation: Their use in the diagnosis of retrochiasmatic lesions. *Arch Neurol* 38: 86-90, 1981.
- 9) 金子章道: 視細胞から神経節細胞へ. 若倉雅登編: 視覚情報処理. メジカルビュー社, 東京, 1994.
- 10) 飛松省三: 視覚受容・認知機構の非侵襲的解析. 臨床脳波 41: 273-278, 1999.
- 11) Livingstone M, Hubel D: Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240: 740-749, 1988.
- 12) Tobimatsu S, Tomoda H, Kato M: Parvocellular and magnocellular contributions to visual evoked potentials in humans: Stimulation with chromatic and achromatic gratings and apparent motion. *J Neurol Sci* 134: 73-82, 1995.
- 13) 飛松省三: 視覚生理と視覚誘発反応. 臨床脳波 44: 207-212, 2002.
- 14) Goto Y, Kinoo H, Nakashima T, et al: Familiarity facilitates the cortico-cortical processing of face perception. *NeuroReport* 16: 1329-1334, 2005.
- 15) Marmor MF, Holder GE, Seeliger NW, et al: Standard for clinical electroretinography (2003 update). *Doc Ophthalmol* 108: 107-114, 2004.
- 16) Turner P: Critical flicker fusion frequency and its modification by a conditioning stimulus of flickering light. *J Physiol* 171: 6-8, 1964.
- 17) 黒岩義之: 視覚誘発電位 (VEP) の基礎と臨床. 医学検査 55: 891-900, 2006.
- 18) Regan D: *Human brain electrophysiology*. Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. Elsevier, New York, 1989.
- 19) Schroeder CE, Tenke CE, Givre SJ, et al: Striate cortical contribution to the surface-recorded pattern-reversal VEP in the alert monkey. *Vision Res* 31: 1143-1157, 1991.
- 20) Goto Y, Taniwaki T, Kinukawa N, et al: Interhemispheric functional synchronization at the first step of visual information processing in humans. *Clin Neurophysiol* 115: 1409-1416, 2004.
- 21) Yamasaki T, Goto Y, Kinukawa N, et al: Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence. *Epilepsia* (in press).
- 22) Tobimatsu S, Kurita-Tashima S, Nakayama-Hiromatsu M, et al: Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *J Neurol Sci* 118: 17-24, 1993.
- 23) 飛松省三: 図形反転視覚誘発電位の正常波形. 臨床脳波 36: 93-97, 1994.
- 24) 飛松省三: 早わかり誘発電位 (2) - 視覚誘発電位と聴覚脳幹誘発電位一. 臨床脳波 47: 638-648, 2005.

双極性障害の臨床神経生理学的研究

前川 敏彦 鬼塚 俊明 神庭 重信

臨床精神医学 第37巻 第10号 別刷

アークメディア

特集 

精神疾患の臨床神経生理学的研究の最新知見

双極性障害の臨床神経生理学的研究

前川 敏彦 鬼塚 俊明 神庭 重信

Key Words

双極性障害, 円滑追跡眼球運動, P50, ERP, wavelet, NIRS

1 はじめに

双極性障害は生涯有病率が1~2%,あるいは3.7%とも報告されており²⁾,決して稀な疾患ではない。1899年にクレペリンによって,躁とうつの気分周期変動をきたし,人格の変化をきたさない精神疾患として躁うつ病と名付けられた。ICD, DSMなどの従来のカテゴリカルな分類では,統合失調症とともに病態が十分には解明されていない内因性精神疾患として,精神医学の主要な疾患単位として位置づけられていた。さらに,1977年にはAkiskalらが発表した論文によって疾患概念にスペクトラム概念が導入されて以来²⁾,近年では躁病エピソードとうつ病エピソードの両方を持つI型と軽躁病エピソードを伴ううつ病エピソードを持つII型に分類されている。しかし,その診断に際しては,大うつ病性障害や,統合失調症,統合失調感情障害などとの鑑別は容易ではない。正しい診断に至るまでに10年近く要することも稀ではなく,3分の2以上は他の精神疾患と誤診されているともいわれており,中でも大うつ病性障害

と診断されているケースが最も多く,双極性障害の3分の1にのぼると報告されている³⁾。また,双極性障害II型の辺縁では,その臨床症状からは気分障害のみならず人格障害や発達障害との鑑別でさえも容易でなくなっている⁵⁾。このように,双極性障害を正確に診断・治療するためには,卓越した精神科臨床能力が求められるが,そのような「臨床能力」は臨床家個人の素質・経験に負うところが大きく,普遍化・継承化されにくい。この問題の大きな要因のひとつは,双極性障害の生物学的基盤が十分に解明されていないため,診断・治療マーカーの開発が遅れていることによる。同様の状況にある統合失調症研究と比較しても双極性障害の神経生理学的研究の知見は著しく少ない。その理由は,従来はI型のみを対象としていたため患者を十分に集めることができなかつたからかもしれないし,統合失調症の病態解明の方が歴史的に医学的・社会的な要請が強かつた結果かもしれない。症候学的に診断されている内因性精神疾患は,生物学的には多様な症候群を形成しており,その中から遺伝子レベルで共通点を持つ一群(エンドフェノタイプ)を抽出しようと

Clinical Neurophysiological Research on Bipolar disorder

MAEKAWA Toshihiko, ONITSUKA Toshiaki and KANBA Shigenobu 九州大学大学院医学研究院精神神経学 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]

する試みとその生物学的研究の歴史ともいえる。症候学的に診断された集団が生物学的に一樣ではないことや、おそらく一つ一つの遺伝子の関与は小さい多遺伝子疾患である可能性が高いために、近年の遺伝子研究では、統合失調症と双極性障害に関連する候補遺伝子をいくつか同定できたものの、直接的な発病遺伝子は同定されてはいない。神経生理学的手法の利点は、非侵襲的かつ客観的に患者の微細な認知機能を測定できることであり、臨床検査応用に適している。特に、本論文では双極性障害の神経生理学的研究の現在までの知見を紹介して、今後期待される研究の方向性について述べる。

2 円滑追跡眼球運動(smooth pursuit eye movement)

サッケード眼球運動(saccadic eye movement)により、網膜の最も感度の良い中心窩に対象の像を常に据えておくという機能は生存に有利である。しかし、この機構は対象物が動いている時にはうまく機能せず、中心窩にイメージを保持することが困難となることがある。進化の過程でヒトとサルでは、いったん眼球が動いている標的を捉えるとそのスピードを合わせて網膜での相対速度をゼロにすることで、円滑に対象を追跡できるようになった。正確な追跡を維持するためには、標的スピードの脳内表象を用いて予測した速度で眼球を動かすシステムが必要であり、それは内側上側頭皮質(medial superior temporal cortex)を含む5次視覚野で処理された情報あるいは、後頭頭頂皮質(postero-parietal cortex)で処理される運動の記憶痕跡(memory trace)によって作動する。つまり、円滑追跡眼球運動は2つの成分に分けられる。第1成分は網膜の動きに基づいた補正運動であり、第2成分は記憶痕跡による遠心性コピー(efference copy)の運動指令に基づく予測運動である。他にも円滑追跡眼球運動にはエラー監視や学習効果、予期反応の成分も含まれていると考えられている。

統合失調症の円滑追跡眼球運動の異常は多数報告されている²³⁾。統合失調症患者群とその血縁者群では円滑追跡眼球運動の最初の加速が悪く、これは陰性症状のマーカーとなっている。統合失調症スペクトラムでは遠心性コピーの処理障害のために予測的な追跡がうまくできないのかもしれない。しかし、その後は代償性に網膜情報を利用することで追跡機能は維持されていると考えられている。

双極性障害患者とその血縁者については報告数が少なく、結果も一致していない^{14,30,50)}。

3 Sensory gating (P50)

ヒトの感覚情報処理システムは環境から常に膨大な情報にさらされており、重要な情報を優先的に処理することで処理効率を上げていると考えられている。情報処理過程には、前注意過程(pre-attentive processing)と注意過程(attentive processing)の2つのステージに分けられ、いくつかのメカニズムが関与している。特に、前注意過程の最初のスクリーニングは不必要な情報の除去(gating)から始まる。この過程は、誘発電位成分のうち刺激呈示後50msに出現する小さい陽性電位(P50)の抑制によって評価されている。2つの音を連続で呈示すると、健常者では2番目の音に対してP50が抑制される。これは、1回目ですでに情報処理がなされているため、2回目の処理では簡略化されているためと考えられている。統合失調症患者とその血縁者ではP50の抑制が弱く sensory gating システム異常が示唆されており、この異常は、投薬内容や臨床状態に影響されない^{1,3,13)}。いまだ議論はあるが、sensory gating 異常は恐らく情報入力への過剰を生む結果、陽性症状に関連するのかもしれない²¹⁾。精神病状態の既往のない双極性障害ではP50抑制異常を認めないが、精神病状態を呈した双極性障害患者とその血縁者においてもP50異常が認められている^{12,18,43,46)}。

4 Sensory-motor gating: Prepulse inhibition (PPI)

概念的には、PPIはsensory gatingと似ている。Sensory gatingは、過剰な刺激を除去して環境のなかで新奇な特徴に焦点を当てる機能を反映する。一方、sensory-motor gatingは突然の大きな音刺激(触覚や視覚でも同様)に対する驚愕反応であり、骨格筋や顔面筋の収縮の局所的な防御反応である。小さい刺激(prepulse)を先行させておくと、この反応が抑制される。驚愕反応は必ず全員にみられるわけではないので、PPIを評価するのは難しいが、驚愕反応が必ず起きる患者であればPPIは状態評価マーカーとして高い再現性を示す。統合失調症患者ではPPI異常の再現性が高く、診断マーカーとしての期待も高い⁷⁾。双極性障害患者についても同様にPPI異常が報告されている^{11,33,41)}。しかし、PPI異常のなかった双極性患者群の報告もあり^{4,40)}、双極性障害のPPI異常にはいまだ議論がある。

5 事象関連電位(Event-related Potential; ERP)

1. P300

自発脳波検査は刺激を与えず安静閉眼の状態の自発脳波を計測するのに対して、ERPでは刺激呈示に同期させて脳波を加算平均することで刺激(事象)に関連した脳電位を誘発する。ERPの1成分であるP300は繰り返し音列の中に稀に異なる音を呈示した(オッドボール課題)際に約300ms後に生じる陽性電位のことである。ワーキングメモリの更新あるいは注意などの認知処理の指標と考えられている。最近では、P300からさらにP3aとP3bという2つの成分が抽出され、P3aは前頭部の注意機能の指標、P3bはワーキングメモリの更新と解釈されている。

一般的に、統合失調症は新奇刺激や予期しない刺激に対する行動指標は健常者と同様のパフォーマンスを示すにも関わらず、P300反応は減弱する。程度の違いはあるが、同様の結果が統合失調症の血縁者にもみられ、このことは

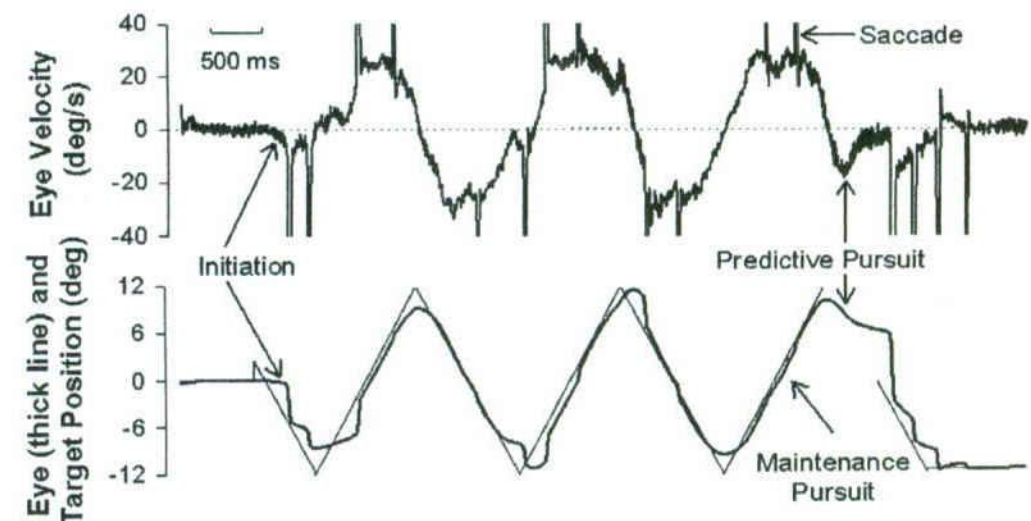


図1 健常者の円滑追跡眼球運動。この運動は大きく2つの成分からなる。(1)初期運動(initiation movement): 網膜での標的の動きに対する反応、(2)標的運動の内的表象に基づく予測反応(predictive pursuit): 網膜で捉えた対象の運動の記憶痕跡と遠心性コピー(efference copy)と呼ばれる眼球運動指令のコピー。第一成分は、追跡の初期成分で、標的のイメージが中心窩から動き出そうとする時に生じる。標的をモニター画面上で水平方向に往復させて、被験者に持続して追跡させた(下のグラフは視角-12度~12度の範囲で眼球が移動したことを示している)。健常者では250ms以上標的から離れることはない。サッケード眼球運動(saccadic eye movement)は中心窩から標的がはずれた時に生じた。(文献24より引用)

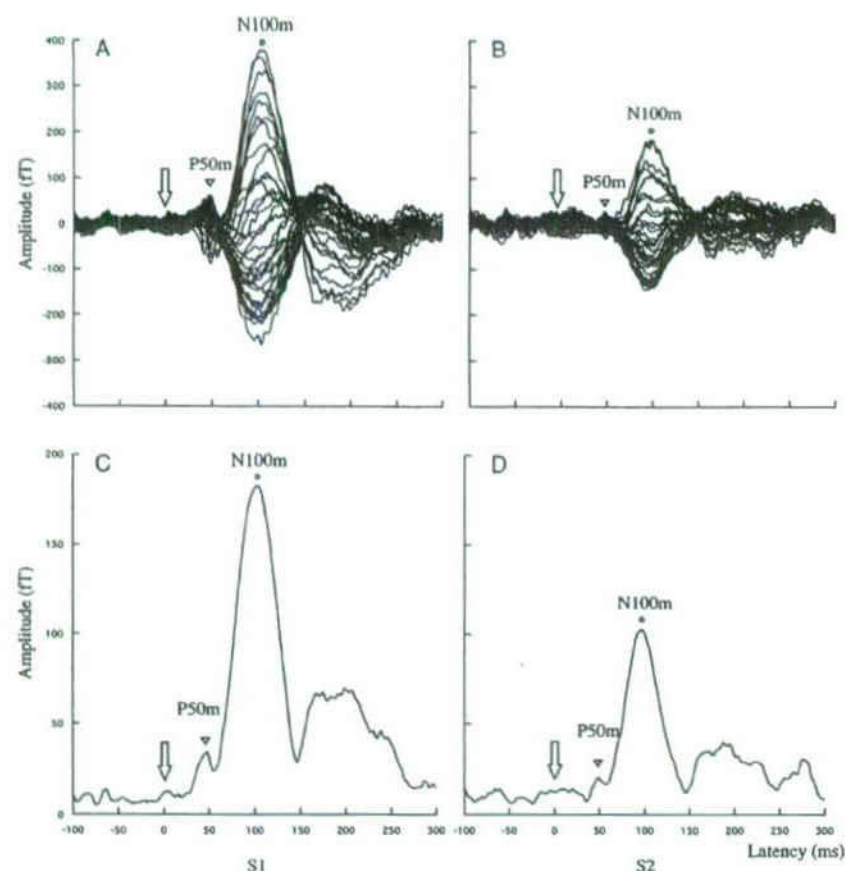


図2 健常者のP50波形。一次聴覚野を中心に側頭部に37チャンネルの脳磁界センサーを設置し、2連発音(S1-S2)刺激を呈示して(図の矢印部)刺激に同期した加算平均を行うと、50msと100ms後にそれぞれ誘発脳波のP50とN100に相当する、P50mとN100mが誘発された(図の▽印部と○印部)。上図は全チャンネルの反応を重ね書きしたもの、左がS1、右がS2に対する反応。下図は最大チャンネルのみを表示した。健常者ではS1に対するP50mと比較して、S2に対するP50mは有意に低下した。(文献21より引用)

P300が遺伝的あるいは先天的な欠陥の指標となる可能性を示唆している^{5,10,42,44}。双極性障害でもP300は減弱しているが^{17,37,45,47}、Salisburyらは統合失調症と双極性障害のP300は頭皮上分布が異なっていることを示した⁴⁵。P300はいくつかのドーパミン関連遺伝子(DRD2, DRD3, COMT)に影響される^{16,19,35}。Blackwoodらはクロモゾーム1q42上のDISC1とDISC2遺伝子の変異が統合失調症と感情障害(双極性障害を含む)の両方の臨床症状と有意に相関していると報告している⁶。

2. ミスマッチ陰性電位(Mismatch Negativity; MMN)

MMNはP300と同様にオッドボール課題で稀な音(deviant stimulus)の出現後約100~200ms後に出現する陰性電位であるが、繰り返し頻回に呈示される標準刺激(standard stimulus)の反応との差をとることで抽出される。注意の影響をほとんど受けないことから前注意(自動)的な情報処理過程を反映していると考えられている。

MMNも統合失調症では減衰しているが^{8,31,34,52}、双極性障害の知見は少なく結果も一致していない^{51,52}。統合失調症でのMMN異常

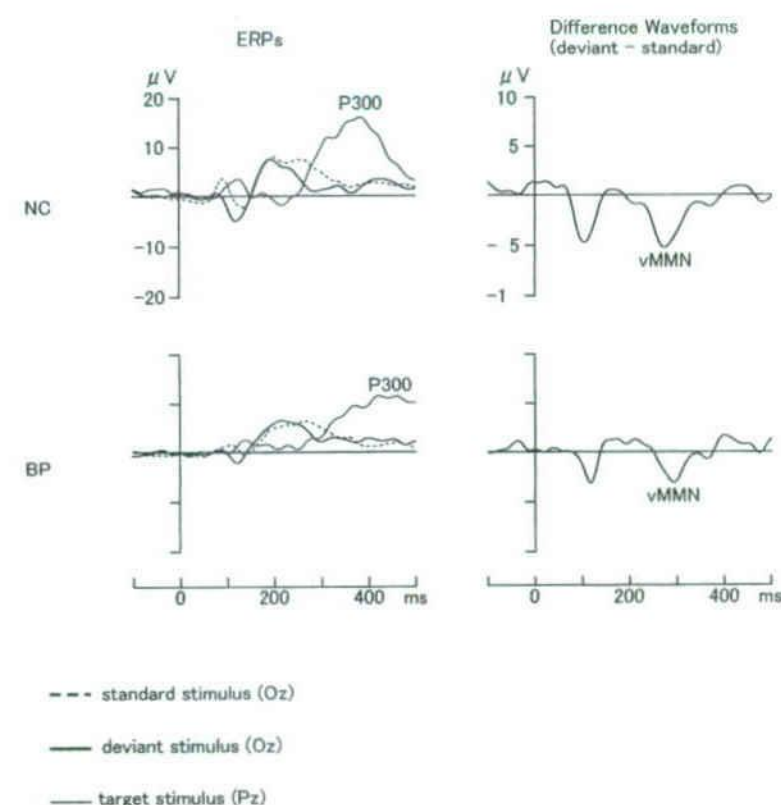


図3 事象関連電位(event-related potential)波形。モニター画面に1秒おきに3種類の風車模様(標準刺激(standard stimulus)、逸脱刺激(deviant stimulus)、標的刺激(target stimulus))を8:1:1の割合でランダムに呈示して、被験者には標的刺激が呈示された際にすぐにボタンを押すようにしてほかの刺激は無視するように指示した。標的刺激呈示に時間同期させて脳波を加算平均すると頭頂部(Pz)最大のP300が誘発された(健常者(NC):図左上、双極性障害(BP):図左下)。BPのP300は、ピークはNCと比較して、振幅の有意差はなかったが、潜時が遅れていた。視覚刺激に対するMMN (visual MMN, vMMN)は逸脱刺激(deviant stimulus)の反応から標準刺激(standard stimulus)の反応を引算することでOz最大として得られた(NC:図右上、BP:図右下)。BPのvMMNはNCと比較して、潜時が遅れ、平均電位も有意に低下していた。(文献51より引用)

は陰性症状と関連していた^{8,32}。また、MMNはグルタミン酸レセプターとの関連が報告されている²⁶。

6 時間周波数解析

符号化(encoding)、統合(integration)、表象化(representation)といったボトムアップ的な感覚情報処理過程は、特定の神経回路内の神経群が律動的に発火することで進行する。この律動は刺激に同期して誘発されることもある

が(evoked gamma oscillation)、刺激に同期せず自発的なリズムで起こることもあり(induced gamma oscillation)、加算平均法ではinduced gamma oscillationは抽出できない。したがって、最近ではwavelet変換などを用いた脳波の時間周波数解析が行われている。この指標は、試行を平均化するP50やERPよりも詳しく神経活動を検出できる可能性がある。

統合失調症では40Hz帯域のガンマバンドパワーが低下している^{9,20,28,29,53}。Spencerらは陽性症状とガンマ律動に正の相関があることを示

した⁴⁸⁾。双極性障害でも40Hz帯域のガンマパワーが減少しており³⁶⁾、ガンマ律動は思考障害や注意障害の指標となるかもしれない。グルタミン酸、アセチルコリン、GABAなどいくつかの神経伝達物質がガンマ帯域の同期性を調節していると考えられている^{15,39,49)}。

7 近赤外線分光法(Near Infrared Spectroscopy; NIRS)

NIRSの利点は、1. 非侵襲的で繰り返し計測が可能。2. 局所血流(regional cerebral blood volume; rCBV)変化を0.1秒単位という高い時間分解能で計測する。3. 計測装置がコンパクトなので自然な環境で計測できる。欠点は、1. 相対値であって絶対値ではない。2. 皮質表面構造内の変化であって、深部変化ではない。3. 空間分解能は高くない。4. 脳だけでなく皮膚や頭蓋骨内の変化も含まれる。特に、NIRSは認知タスクを行っている間の前頭葉の活動を調べるのに適している。

NIRSを用いて双極性障害のrCBVを計測した研究は極めて少ないが、Kameyamaらの報告では健常者と比較して双極性障害の患者は前頭葉のrCBVが遅れて活性化した²⁷⁾。双極性障害患者は行動指標のパフォーマンスに異常は表れないが、前頭葉機能が活性化しにくのかもしれない。

8 おわりに

神経生理学分野において現在までの双極性障害研究の結果を概観した。双極性障害の認知機能異常の程度は比較的軽く行動指標には表れにくい、神経生理学的手法では、その異常を明確に検出している。また、この分野は、近年急速に発展したコンピュータテクノロジーの恩恵を強く受けており、検査機器の性能や信号解析精度は飛躍的な進歩を続けている。今回は紙幅の都合上割愛したが、電気刺激研究、磁気刺激研究、皮質脳波研究、脳磁図研究、自律神経機能研究など新しい機器や解析手法を用いた研究

も知見を蓄積しつつある。今後は、遺伝研究、分子生物学的研究、機能画像研究など他の生物学的研究と相補的に組み合わせることで臨床現場での診断・治療に応用されてゆくものと期待している。

文献

- 1) Adler LE, Olincy A, Cawthra EM et al : Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J psychiatry* 161 : 1822-1828, 2004
- 2) Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al : Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 134 : 1227-1233, 1977
- 3) Arango C, Summerfelt A, Buchanan RW : Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 2066-2068, 2003
- 4) Barrett SL, Kelly C, Watson DR et al : Normal levels of prepulse inhibition in euthymic phase of bipolar disorder. *Psychol Med* 35 : 1737-1746, 2005
- 5) Blackwood DH, St Clair DM, Muir WJ et al : Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 899-909, 1991
- 6) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT et al : Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 69 : 428-433, 2001
- 7) Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR : Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 156 : 234-258, 2001
- 8) Catts SV, Shelly AM, Ward PB et al : Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 52 : 213-219
- 9) Cho RY, Konecky RO, Carter CS : Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 19878-19883, 2006
- 10) Condray R, Steinhauer SR, van Kammen DP et al : Dissociation of neurocognitive deficits in a monozygotic twin pair concordant for schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4 : 449-453, 1992

- 11) Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M et al : the Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 58 : 859-864, 2005
- 12) Franks RD, Adler LE, Waldo MC et al : Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 18 : 989-1005, 1983
- 13) Freedman R, Adler LE, Leonard S : Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 551-558, 1999
- 14) Friedman L, Jesberger JA, Siever LJ et al : Smooth pursuit performance in patients with affective disorders or schizophrenia and normal controls: analysis with specific oculomotor measures, RMS error and qualitative rating. *Psychol Med* 25 : 387-403, 1995
- 15) Fujisawa S, Matsuki N, Ikegaya Y : Chronometric readout from a memory trace: gamma-frequency field stimulation recruits timed recurrent activity in the rat CA3 network. *J Physiol* 561 : 123-131, 2004
- 16) Gallinat J, Bajbouj M, Sander T et al : Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry* 54 : 40-48, 2003
- 17) Hall MH, Rijdsdijk F, Kalidindi S et al : Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychol Med* 37 : 667-678, 2007
- 18) Hall MH, Schulze K, Sham P et al : Further evidence for shared genetic effects between psychotic bipolar disorder and P50 suppression: a combined twin and family study. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008
- 19) Hill SY, Locke J, Zezza N et al : Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry* 43 : 40-51, 1998
- 20) Hirano S, Hirano Y, Maekawa T et al : Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J Neurosci* 28 : 4897-4903, 2008
- 21) Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T et al : Auditory sensory gating to human voice: a preliminary MEG study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 163 : 260-269, 2008
- 22) Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM et al : Screening for bipolar disorder in the community. *J CIN Psychiatry* 64 : 53-59, 2003
- 23) Holzman PS : Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31 : 350-356, 2003
- 24) Hong LE, Avila M, Adami H et al : Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 63 : 39-48, 2003
- 25) Hong LE, Tagamets M, Avila M et al : Specific Motion Processing Pathway Deficit During Eye Tracking in Schizophrenia: A Performance-Matched Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 57 : 726-732, 2005
- 26) Javitt DC : Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol* 5 : 207-215, 2000
- 27) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y et al : Frontal lobe function in bipolar disorder: A multichannel near infrared spectroscopy study. *NeuroImage* 29 : 172-184, 2006
- 28) Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV et al : Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 1001-1005, 1999
- 29) Lee KH, Williams LM, Haig A et al : "Gamma (40Hz) phase synchronicity" and symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Res* 70 : 293-302, 2004
- 30) Levy DL, Yassillo NJ, Dorus E et al : Relatives of unipolar and bipolar patients have normal pursuit. *Psychiatry Res* 10 : 285-293, 1983
- 31) Light GA, Braff DL : Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 127-136, 2005
- 32) 前川敏彦, 平野昭吾, 大林長二ほか : ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚情報処理過程の検討. *臨床脳波* 50 : 202-208, 2008
- 33) Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F et al : Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 6 : 224-232, 2004
- 34) Michie PT, Innes-Brown H, Todd J et al : Duration mismatch negativity in biological relatives in schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 52 : 749-758, 2002
- 35) Mulert C, Juckel G, Giegling I et al : A Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene (DRD3) and event-related P300 potentials.

- Neuropsychopharmacology 31 : 1335-1344, 2006
- 36) O'Donnell BF, Hetrick WP, Vohs JL et al : Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *NeuroReport* 15 : 1369-1372, 2004
- 37) O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP et al : Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 53 : 45-55, 2004
- 38) 織部直弥, 川崎弘昭, 神庭重信 : 双極性障害—急性期—. *臨床精神医学* 35 増刊号 : 93-99, 2006
- 39) Palhalmi J, Paulsen O, Freund TF et al : Distinct properties of carbachol- and DHPG-induced network oscillations in hippocampal slices. *Neuropharmacology* 47 : 381-389, 2004
- 40) Rich BA, Vinton D, Grillon C et al : An investigation of prepulse inhibition in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 : 198-203, 2005
- 41) Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P et al : A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93 : 105-115, 2006
- 42) Saitoh O, Hiwa S, Hiramatsu K et al : Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19 : 293-303, 1984
- 43) Sanchez-Morla EM, Garcia-Jimenez MA, Barabash A et al : P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 117 : 313-318, 2008
- 44) Salisbury DF, Voglmaier MM, Seidman LJ et al : Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 40 : 165-172, 1996
- 45) Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW : P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 45 : 98-106, 2004
- 46) Schuze KK, Hall MH, McDonald C et al : P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 62 : 121-128, 2007
- 47) Schulze KK, Hall MH, McDonald C et al : Auditory P300 in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Bipolar Disord* 10 : 377-386, 2008
- 48) Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R et al : Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 17288-17293, 2004
- 49) Sugai T, Onoda N : Effects of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antagonists on oscillatory signal propagation in the guinea-pig accessory olfactory bulb slice: Characterization by optical, field potential and patch clamp recordings. *Neuroscience* 135 : 583-594, 2005
- 50) Sweeney JA, Luna B, Haas GL et al : Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry* 46 : 671-680, 1999
- 51) 角田智哉, 前川敏彦, 織部直弥ほか : ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の視覚情報処理過程の検討. *臨床神経生理学* (印刷中)
- 52) Umbricht D, Koller R, Schmid L et al : How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 53 : 1120-1131, 2003
- 53) Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W et al : Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci* 26 : 8168-8175, 2006
- 54) 内海 健. うつ病新時代—双極2型障害という病 (精神科医からのメッセージ). 勉誠出版, 2006

7. 疾病

気分障害(躁うつ病, うつ病)

光安博志 後藤玲央 川崎弘昭 神庭重信

双極性障害(躁うつ病), 大うつ病を含む気分障害は, 統合失調症とともに代表的な精神障害とされてきた。クレベリンによって, 気分の周期的変動を呈し, 人格変化が認められない精神疾患として躁うつ病の概念がはじめて提唱され, 躁うつ病の生涯有病率は1-4%前後と報告されている。発病に遺伝的素因が関与することは, 疫学的, 遺伝生物学的研究からも支持されている。環境因としての種々の状況因子, 病前性格, 精神のおよび身体的要因の複雑な関与も指摘されているが, 病態メカニズムは依然として不明である。その発症機序については, 多くの仮説が唱えられてきており, 本稿ではそれらについて説明する。

● 遺伝学的病因

1. 臨床遺伝学的研究

Luxenburger(1932)らの発病危険因子としての遺伝負因に関する疫学的な調査によると, 躁うつ病の一般人口での出現率が0.44%であるのに対し, 一卵性双生児では40-90%, 二卵性双生児では0-25%, 躁うつ病者の子においては24.4%, 同胞で12.7%ときわめて高くなっている。いずれも高い数字が報告されており, 躁うつ病における遺伝素因の存在の関与が大きいことが示されている。

2. 分子遺伝学的研究

分子遺伝学的手法の進歩により, 相関解析, 連鎖解析による気分障害に関する遺伝学的知見が多く報告されている。欧米では多施設における大規模な相関解析, ゲノムワイドスクランによる連鎖解析の結果が報告されている。多くの知見は常に一致しているとは限らない。対象とする人種や研究方法などの違いによりそれらの不一致が見られ

ると考えられるが, 同時に, 躁うつ病を含む気分障害の遺伝的多様性に基づくものも影響していると考えられている。

最近のトピックとして, 躁うつ病で相関する遺伝子群が統合失調症でも相関するという知見が種々の遺伝子で報告されており, 全般性精神病障害(general psychosis syndrome)といった単一精神病の新しい概念が再び議論されている¹⁾。

● 生化学的病因

1. モノアミン欠乏仮説

1) 1950年代に開発されたイミプラミンとともに, 近年使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors; SNRI)は, 薬理的にセロトニン, ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つこと, 2) 抗結核薬であるイソニアジドに気分高揚作用があり, モノアミン酸化酵素合成阻害作用を有すること, 3) モノアミンの枯渇作用を有するレセルピンでうつ病が惹起されることから, うつ病ではシナプス間隙のモノアミン量が減少しており, 抗うつ薬はシナプス間隙のモノアミンを増加させることにより抗うつ効果を発揮するといううつ病の“モノアミン仮説”が提唱された。躁病においては逆にモノアミンの過剰が生じていると考えられた。

うつ病では, モノアミン受容体感受性の亢進とモノアミン遊離の減少が認められ, ストレスなどでモノアミン放出が急激に起こると, 情報伝達が過剰になり発病するという“受容体過感受性仮説”が提唱された。

GABA系やバソプレッシンが気分障害の病態生理に関係しているという所見も報告されている。

モノアミンの増減や受容体数の変化のみの説明には限界があり, 受容体より下流の細胞内情報伝達系についての仮説も提唱されている²⁾。

2. セカンドメッセンジャー不均衡仮説

抗うつ薬の投与による細胞内セカンドメッセンジャー系の促進, 気分安定薬の抑制的な作用などの報告がある³⁾。

3. 神経内分泌系

気分障害に関与する主な中枢神経系およびその内分泌系標的器官として, 1) 視床下部-下垂体-副腎皮質系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA系), 2) 視床下部-下垂体-甲状腺系(hypothalamic-pituitary-thyroid axis; HPT系), 3) 視床下部-下垂体-性腺系(hypothalamic-pituitary-gonadal axis; HPG系)が報告されている。

うつ病では, グルココルチコイドの分泌の増大, 尿中17-OHCS排泄量の増大, コルチゾール血中濃度の増加, 尿中遊離型コルチゾールの増大などの報告がある。髄液中のCRH濃度の上昇や副腎の肥大, 下垂体の肥大など, うつ病患者におけるHPA系の機能異常を示す所見が報告されている。また, うつ病では, デキサメタゾン抑制試験(dexamethasone suppression test; DST)での非抑制が報告されており, HPA系における負のフィードバック機構の障害を示唆する。

うつ病患者の約3分の1にはHPT系の異常がみられ, また約25%では, 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(Thyrotropin-releasing hormone; TRH)負荷試験による甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone; TSH)の分泌低下が報告されている。甲状腺の機能に影響を与える未知

の自己免疫性疾患に罹患している可能性を指摘した報告もある。躁うつ病では, 約10%に抗甲状腺抗体の陽性が認められ, 甲状腺機能低下と躁うつ病の急速交代型(rapid cycler)の関連も指摘されている²⁾。

4. その他

神経新生, BDNF: うつ病患者では神経新生に関連するBDNF(brain derived neurotrophic factor)の血中濃度が減少しており, ラット脳ではストレスによるBDNFのmRNA発現の阻害が報告されている。うつ病発症にBDNF減少による神経新生阻害の関与が示唆されている。

サイトカイン: うつ病では, 炎症誘発性サイトカインが増加していることが注目されている。免疫機能の過活動により, モノアミン系やHPA-axisの異常が引き起こされているという報告もあり, 新しい抗うつ薬の標的として注目されている²⁾。

クレアチン仮説, ミトコンドリア障害仮説: うつ病において, 脳におけるエネルギー代謝経路であるクレアチンリン酸キナーゼ(CPK)を介したクレアチン-クレアチンリン酸経路の機能低下仮説が提唱されている。細胞内のエネルギー代謝の観点から, ミトコンドリア障害仮説が提唱されている。気分障害や統合失調症において, ミトコンドリア関連遺伝子の欠損や発現調節の障害が認められ, 精神障害が発現するというものである^{4,5)}。

文 献

- 1) Serretti A et al : *Mol Psychiat* 13(8) : 742-771, 2008
- 2) Newberg AR et al : *Exp Rev Neurother* 8 : 93, 2008
- 3) Tanis KQ et al : *Ann Med* 39 : 531, 2007
- 4) Watanabe A et al : *Neurosci Res* 42 : 279, 2002
- 5) Washizuka S et al : *Bipolar Disord* 7 : 146, 2005

特集

脆弱性とレジリエンス

うつ病—遺伝子研究からみた脆弱性とレジリエンス—

高田 篤 織部 直弥 川崎 弘詔 神庭 重信

Key Words

遺伝子環境相互作用 (gene-environment interaction), HPA系 (HPA-axis), BDNF, エピジェネティクス (epigenetics), うつ病 (depression)

1 はじめに

うつ病は、以前から良く知られているように、ストレスとなるライフイベントが発症・経過に影響を及ぼす疾患である。しかし一方で、大きなストレスとなるライフイベントの後であっても、すべての人がうつ病を発症するわけではない。そのため、うつ病を発症する背景には、これらのイベントに対する“vulnerability = 脆弱性”が存在すると考えられ、社会心理学、脳生理学、分子生物学など、さまざまな分野で、脆弱性についての研究が行われている。

一方で、脆弱性と対をなす“resilience = 回復力”は、PTSD研究が起点となって形成された概念である(その詳細に関しては、本誌別項を参照いただきたい)。これまで、脆弱性を対象とした研究に比べ、レジリエンスを対象としたものは少数であったが、両者は密接な関係にあり、その両方についての検討が、それぞれの概念のより深い理解に繋がると考えられる。そのため、うつ病をはじめとしたさまざまな精神疾

患に関して、この概念も注目されはじめています。

遺伝子研究をはじめとした生物学的研究においても、脆弱性とレジリエンスは重要なキーワードであり、うつ病だけでなく、さまざまな精神疾患に対する脆弱性とレジリエンスについての研究が盛んに行われている。ただし、表裏一体の概念である脆弱性とレジリエンスを、明確に対比させた研究といえるものは不足しているのが現状である。

うつ病の脆弱性とレジリエンスに関連した遺伝子研究の具体的な例としては、遺伝要因(遺伝子多型など)と環境要因(ストレスとなるライフイベント、養育環境など)を複合的に解析することで、うつ病に対する脆弱性とレジリエンスの遺伝学的基盤を明らかにしようとする研究が行われている。さらに、必ずしもうつ病に特化したものではないが、脆弱性とレジリエンスの生物学的基盤の解明を目指した、遺伝子・分子レベルのストレス反応についての研究なども行われている。

本稿では、それらの研究から得られた知見と、今後の研究の展望についての概説を行う。

Vulnerability and resilience of depression: from the viewpoint of genetic and biological studies

TAKATA Atsushi, ORIBE Naoya, KAWASAKI Hiroaki and KANBA Shigenobu 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野
[〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

表1 うつ病発症における 5HTTLPR と環境因子の相互作用についての研究①

著者	報告年度	国	研究デザイン	サンプルの種類	サンプル数
Kaufman	2006	USA	横断研究	被虐待者 / コントロール	196
Eley	2004	英国	ケースコントロール	うつ症状の強い者と弱い者を抽出	369
Sjoberg	2006	スウェーデン	コホート研究	地域住民	180
Covault	2006	USA	コホート研究	大学生	295
Taylor	2006	USA	横断研究	大学生, 大学関係者	116
Caspi	2003	ニュージーランド	コホート研究	地域住民	847
Scheid	2007	USA	横断研究	妊婦	568
Jacobs	2006	ベルギー	コホート研究	双生児・女性のみ	374
Mandelli	2006	イタリア	ケースのみ	臨床患者	670
Kendler	2005	USA	コホート研究	双生児	708
Wilhelm	2006	オーストラリア	コホート研究	教師養成コース参加者	127
Gillespie	2005	オーストラリア	コホート研究	双生児	1,091
Zalsman	2006	USA	ケースコントロール	臨床患者 / コントロール	316
Cervilla	2007	スペイン	横断研究	プライマリーケア	737
Grabe	2005	ドイツ	横断研究	地域住民	976
Surtees	2006	英国	横断研究	神経症傾向の強い者	4,175
Nakatani	2005	日本	横断研究	心筋梗塞患者	2,509
Kim	2007	韓国	コホート研究	地域住民	732

参加者の平均年齢順にソート NS: non-standard な方法によるもの (文献 39 より改変)

表中の各文献の詳細な情報については, 文献 39 を参照されたい

2 これまでに報告された研究結果

1. 遺伝子-環境相互作用についての研究

うつ病は家族集積性を認める疾患であり, 5つの研究のメタ解析を行った Sullivanら³⁷⁾の報告によると, その遺伝率は37%とされている。そのため, うつ病の発症の背景には何らかの遺伝学的基盤が存在すると考えられる。しかし, これまでに多数行われてきた, うつ病候補遺伝子のケースコントロール関連解析の結果は, 不一致なものが多いのが現状である。また, うつ病の遺伝率は, 同じく Sullivanら³⁶⁾が81%と報告した統合失調症の遺伝率や, McGuffinら²²⁾が89%と報告した双極性障害の遺伝率に比べると低いものであり, 環境要因がうつ病の発症に与える影響も大きいと考えられる。

そのため, 遺伝要因と環境要因を複合的に解析することで, 遺伝要因がうつ病の発症に与える影響をより明確にしようという考えに基づい

た研究(遺伝子-環境相互作用についての研究)が行われるようになった。

1) セロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域(5HTTLPR)多型

遺伝子-環境相互作用についての研究で最も豊富にデータがあるのは, セロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域(5HTTLPR)多型についての研究である。

この領域には, およそ22塩基対の不完全なリピートが16回繰り返されるl型と, 14回繰り返されるs型の2種類を, 主な対立遺伝子として持つ遺伝子多型が存在しており, l/l型に比べ, s/s型およびs/l型はmRNAの転写効率が低いこと¹⁹⁾や, 遺伝子型が不安関連の性格特性と関連すること¹⁹⁾が知られている。そのため, セロトニン神経伝達系が病態に関係しているうつ病と, この多型の関連についての研究が盛んに行われている。

Caspiら³⁾は, 2003年に, 大規模なコホート研究の結果, s/s型およびs/l型では, ストレス

表1 うつ病発症における 5HTTLPR と環境因子の相互作用についての研究②

平均年齢	ストレス評価法	ストレス評価期間	転帰評価法	転帰評価期間	遺伝子×環境相互作用
9	客観的評価	生涯	質問紙	調査時の状態	あり
16	質問紙	過去6カ月	質問紙	調査時の状態	女性のみあり
19	面接(NS)	生涯	質問紙	調査時の状態	女性のみあり
19	質問紙	過去12カ月	質問紙	調査時の状態	うつ：なし アルコール多飲、薬物使用：あり
21	質問紙	過去6カ月	質問紙	調査時の状態	あり
26	面接	過去60カ月	面接/情報提供者	1年	あり
26	面接(NS)	生涯	質問紙	調査時の状態	虐待と相互作用あり
27	質問紙	過去6カ月	質問紙	調査時の状態	あり
33	面接	過去12カ月	不明	不明	あり
35	面接	過去3カ月	面接	1年	軽度のストレスと相互作用あり
36	面接	過去12/60カ月	質問紙	5年	過去5年のストレスと相互作用あり
39	質問紙	過去12カ月	質問紙	調査時の状態	なし
40	面接	過去6カ月	面接	調査時の状態	あり
49	質問紙	過去6カ月	面接	6カ月	あり
52	質問紙	生涯	質問紙	さまざま	女性のみあり
60	質問紙	過去60カ月	質問紙	1年	なし
64	客観的評価	過去3カ月	質問紙	調査時の状態	あり
70	質問紙	過去12カ月	面接	調査時の状態	あり

参加者の平均年齢順にソート NS：non-standard な方法によるもの（文献39より改変）

表中の各文献の詳細な情報については、文献39を参照されたい

となるライフイベントの数が多いとうつ病の発症率が有意に増加するのに対し、1/1型では、その関連が有意でなかったことを報告した。また同研究では参加者の養育環境についても調べており、s/s型及びs/l型では、幼少期の被虐待歴があるとうつ病の発症が有意に多くなるのに対し、l/l型ではその関連が有意でなかった。つまりこの結果は、うつ病に関連したストレスや養育環境に対する脆弱性とレジリエンスの一部が、遺伝子型の違いによって規定されることを示すものであった。またこの研究では、遺伝子型の違いとうつ病の発症率との間に、直接の有意な関連を認めなかった。そのため、遺伝子-環境相互作用についての検討が、遺伝子型と発症リスクの関係をより明確にし、研究を有意義なものにする可能性が示唆された。

この報告に続いて、現在までに複数の類似した研究が行われており、それらの結果をまとめたものが、表1である。17の研究のうち、11の研究で遺伝子-環境相互作用あり、3つの研究

で女性のみ相互作用あり、3つの研究で相互作用なし、という結果が報告されている。

このうち、Surteesら³⁸⁾、Gillespieら¹⁰⁾による2つの大規模な研究で、遺伝子-環境相互作用を否定する結果が出ていることは注目し値するものであり、有意な結果の研究は小規模なものであっても報告されやすいという、出版バイアスの影響を指摘する意見がある。一方で、Surteesらの研究では、ストレスとなるライフイベントとうつ症状は同じ質問紙ですべて自記式に評価されており、Gillespieらの研究では、4年後に行われた面接によって後方視的にうつ病の診断が行われていることから、ストレス評価法や診断の精度に問題があった可能性もある³⁹⁾。

また、3つの研究で、女性のみ遺伝子-環境相互作用ありとなっているが、女性の方がうつ病の有病率が高いこと²⁰⁾、(特に思春期の女性で)ストレスによってうつ症状を呈しやすいこと^{20,34)}が、結果に影響した可能性が考えられる。

いずれにせよ、現在までに得られている結果は完全に一致したものではないが、遺伝子-環境相互作用を考慮しない従来の研究に比べると、比較的これらの再現性は高いように思われる。また、研究デザイン、研究対象の選択法などを揃え、より妥当性の高いストレス評価法、診断法などを用いることによって、さらに一致した結果が得られるものと考えられる。

2) その他の遺伝子多型

その他の遺伝子多型に関しては、神経栄養因子の一つであるBDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) 遺伝子のVal66Met多型(遺伝子型によって、脱分極によって誘導されるBDNFの放出量や、エピソード記憶の成績などに有意な差があることが知られている⁶⁾)に関して、Met/Met型およびVal/Met型を持つ人では、ストレスとなるライフイベントの数が多いとうつ病の発症率が有意に増加するのに対し、Val/Val型を持つ人では、その関連が有意でなかったことが報告されている¹⁶⁾。

また、セロトニン1A受容体遺伝子、ドーパミンD₄受容体遺伝子、COMT (Catechol-O-Methyltransferase) 遺伝子の多型について調べた結果、COMT遺伝子の多型に遺伝子-環境相互作用を認めたという報告²¹⁾や、セロトニン受容体2A遺伝子、セロトニン受容体2C遺伝子、MAOA (Monoamine Oxidase A) 遺伝子、TPH1 (Tryptophan Hydroxylase 1) 遺伝子の多型について調べた結果、セロトニン受容体2A遺伝子とTPH1遺伝子の多型に遺伝子-環境相互作用を認めたという報告もある⁷⁾。

これらの遺伝子多型を対象としたうつ病でのケースコントロール関連解析の結果は、いずれも不一致なものも多く、今後、遺伝子-環境相互作用に関する再現研究が行われ、信頼性の高い結果が報告されることが期待される。

また、他のうつ病候補遺伝子に関する遺伝子-環境相互作用研究も、報告が待たれるところである。

2. 脆弱性とレジリエンスの生物学的基盤についての研究

1) 視床下部-下垂体-副腎皮質系

ストレスに対する生体の反応は多様であるが、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis; HPA系) は、その主要な経路の一つとして知られている。うつ病患者の多くで、デキサメタゾン (DEX) 抑制試験 (Dexamethasone Suppression Test; DST) でコルチゾールの非抑制を示すこと、DSTの修正版であるDEX/CRHテストでコルチゾールとACTHの上昇を認めることなどから、この経路の機能亢進や、ネガティブフィードバック障害が起こっていると考えられている。また、上記のような生物学的ストレスだけでなく、心理的ストレスに暴露された後にも、うつ病患者では健常群に比べてコルチゾールが高値となるという反応の異常が報告されている²⁾。

DEX/CRHテストの異常はうつ症状の改善とともに正常化することが多い¹⁸⁾ため、この経路の反応異常は状態依存的な側面を持っていると考えられる。しかし一方で、うつ病をはじめとした精神疾患の発症リスクを高めることが知られている幼少期の虐待が、持続的なHPA系の機能亢進をもたらすという報告^{13,14)}や、うつ病発症のリスクが高いと考えられる気分障害患者の親族でもDEX/CRHテストで異常な反応を認めるものが多いという報告²⁵⁾、ストレスへのHPA系の反応の一部は遺伝によって規定されるという報告⁸⁾もある。そのため、HPA系の異常は遺伝学的にも影響されうるうつ病の脆弱性とレジリエンスの生物学的基盤となっている可能性があるといえる。

さらに、5HTTLPR多型とBDNFのVal66Met多型がHPA系の異常に関連すること^{11,32)}、HPA系に関わる遺伝子がうつ病と関連することなどを報告する遺伝学的研究もある。ただし、これらの報告はいずれも再現研究による確認が必要と思われる。

2) モノアミン系

抗うつ薬の作用機序などから、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどのモノアミンを介したシグナル伝達経路は、うつ病の病態に重要な役割を果たしていると考えられる。そのため、前述のような遺伝子研究を含めて、この経路に関連した研究が盛んに行われている。

トリプトファン欠乏食を摂取した後の気分変化の評価は、セロトニン系の反応異常を反映する生物学的検査であり、うつ病の寛解期にある人にこの検査を施行するとうつ症状を再燃させる⁵⁾ことが知られている。また、この検査は、うつ病に罹患したことのないうつ病の家族歴を持つ人でもうつ症状を誘発する⁶⁾ため、セロトニン系の反応異常が遺伝学的に影響されるうつ病の脆弱性、レジリエンスに関係している可能性があるといえる。また、5HTTLPR多型がトリプトファン欠乏食摂取後の気分変化に影響を及ぼすことも報告されている^{26,27)}。

ノルアドレナリン・ドーパミン系に関しても、カテコラミン欠乏を誘導するAlpha-Methyl-Para-Tyrosine (AMPT)を投与した後の気分変化を評価する検査があり、健康人や、未治療のうつ病患者にこの検査を行っても気分の変化を認めない^{24,31)}が、(特にカテコラミン再取り込み阻害作用のある)抗うつ薬による治療や光療法を施行されているうつ病患者にこの検査を行うと、うつ症状が再燃することが知られている²⁸⁾。この検査に遺伝が与える影響を検討した研究は不足しているが、ノルアドレナリン・ドーパミン系の反応異常と、うつ病の脆弱性とレジリエンスの関連についての研究も有意義と考えられる。

3) 神経新生, BDNF

ストレスは神経栄養因子の分泌を低下させ、海馬の萎縮を誘導すること¹²⁾、抗うつ薬投与や電気けいれんが海馬での神経栄養因子を増加させ、神経新生を増加させること¹²⁾、うつ病患者では海馬の萎縮が見られること⁴⁰⁾、などから、うつ病の病態と神経新生の関連が指摘されてお

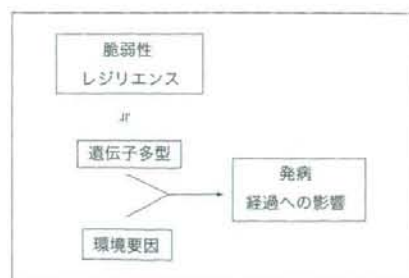
り、その中でも、神経栄養因子の一つであるBDNFの役割が注目されている。神経新生は、中枢神経の細胞レベルでの回復力を反映した機能といえるため、精神的な回復力であるレジリエンスとの関係を考察することは、有意義と考えられる。

BDNFは、中枢神経の増殖・生存を促進するため、ストレスに対して保護的に働くと考えられ、ラット海馬へのBDNF投与が抗うつ効果を持つという報告³³⁾もある。しかし最近、これらと対照的な報告もなされている。

Krishnanら¹⁷⁾は、social defeat (自身よりも攻撃的な系統のマウスからの連続したストレス)を受けたマウスで社会的交流行動の減少が観察され、その程度が遺伝的にはほぼ同一な近交系であっても個体によって差があることを利用して、マウスを脆弱群とレジリエント群とに分け、両群の比較を行った。その結果、脆弱群にのみ腹側被蓋野、側坐核でのBDNF上昇が起きること、側坐核へのBDNF投与が社会的交流行動を減少させることなどを報告した。この研究は、ストレスに対する脆弱性とレジリエンスの生物学的基盤の解明を直接的に目指したものである点でも興味深い。得られた結果は、BDNFが抗うつ効果をもつことを示唆する、海馬を関心領域としたこれまでの報告とは異なるものであった。

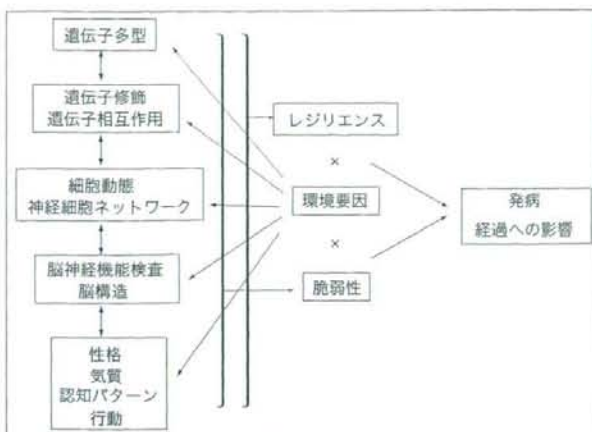
海馬では、短期間のsocial defeatを受けたマウスでBDNFが低下することが報告されており³⁰⁾、類似したストレスに対する反応であっても、脳内の部位によってその内容が異なること、特定の分子が、うつ病に関連した表現型に対して常に一定の方向で働いているわけではないことが示唆される。

これらの結果から、BDNFがうつ病の脆弱性とレジリエンスに果たす役割の解釈はやや混乱したものとなっており、今後のさらなる研究が必要な状況といえる。また、うつ病においては、BDNFを介したシグナル伝達経路の統合が障害されているのではないかと、という意見もある⁴⁾。



これまでの研究方法：

遺伝子型の違いとストレスが相互に作用して、疾患の発病や臨床経過に影響すると考え、それらの複合的な解析が行われた。遺伝子型は脆弱性・レジリエンスを規定する因子のひとつとして理解された。



これから望まれる研究方法：

脆弱性・レジリエンスは、それぞれが相互に作用するさまざまなレベルの脳機能に関わる因子によって、多面的に規定される。

環境要因はさまざまなレベルで脳に影響を及ぼす。

それらが統合的に作用して、疾患の発病や臨床経過に影響するものと考えられる。

今後、その過程を理解する中の一部として、遺伝子研究を行うことが重要と思われる。

さらにいえば、環境要因や臨床経過にも多様性があり、特定の環境要因や臨床症状に関連した脆弱性・レジリエンスも存在すると考えられる。

図1 脆弱性とレジリエンスの遺伝子研究の現在とこれから

4) エピジェネティクス

エピジェネティクスとは、「DNAの配列に変化を起こさず、細胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組み、およびそれを研究する学問」のことである。具体的には、DNAメチル化とヒストン修飾による遺伝子発現の調整が、その代表的なものとして知られている。そして、近年、エピジェネティックな変化がストレスに対する脆弱性やレジリエンスの基盤となりうることを示唆するデータが出現している。

養育環境は、精神疾患の脆弱性・レジリエンスに大きく影響を及ぼすものであり、幼少時の虐待・ネグレクトなどが精神疾患のリスクを高めることだけでなく、良好な家庭環境がストレス抵抗性を高め、脆弱性を改善する傾向がある³⁵⁾ことも知られているが、Meaneyらのグループは、ラットの成熟後の母性行動やストレス反応が養育環境によって影響され、これが非遺伝的に伝達されることを、養子研究を用いて明らかにし⁹⁾、その生物学的基盤について研究を

行った。そして、その結果、養育環境の違いによって、グルココルチコイド受容体遺伝子上流のメチル化状態の変化が長期的に起こり、これがラットの行動やストレス反応に影響する可能性を示した⁴¹⁾。この報告は、エピジェネティックな遺伝子修飾がストレスに対する脆弱性とレジリエンスの基盤となる可能性を示すものであり、また、前述のような養育環境と遺伝子の相互作用、うつ病で見られるHPA系の反応異常との関連といった点でも興味深い。

また、恐怖条件付けによるストレスが、急速なDNAメチル化状態の変化をもたらすこと²³⁾も報告されており、ストレスに反応したエピジェネティックな変化の違いが、脆弱性とレジリエンスの基盤となっている可能性があるといえる。

この分野の研究はまだ始まったばかりであり、これまでに得られている知見は、うつ病に特化したものではないが、今後の発展が大いに期待される。

3 今後の研究の方向性

まず、遺伝子-環境相互作用仮説に基づく研究については、研究方法、研究対象の選択法、ストレス評価法、診断法などが統一されていないことが、これまでの研究で不一致を生じさせている大きな原因であると思われる。今後、これらの問題点を解決した大規模かつ洗練された研究やメタ解析の結果が報告されることが期待される。また5HTTLPR多型の解析に関しては、1型にのみ認める5HTTLPR中の一塩基多型(rs25531)の遺伝子型によって転写効率が違うことが報告されており¹⁵⁾、この一塩基多型についても解析することで、より精度の高い研究が行えると考えられる。この領域の研究では、さまざまな有意義なデータが蓄積されてきており発展が期待される。

また、脆弱性とレジリエンスという対をなす概念を明確に対比した遺伝子研究はないのが現状である。あえていえば、多くの遺伝子多型の対立遺伝子は2種類であるため、一方が脆弱遺伝子型、もう一方がレジリエント遺伝子型という解釈を行うことは可能かもしれないが、遺伝子型に関する研究だけでは、それ以上の考察を加えることは困難である。しかし今後、他の分野での脆弱性とレジリエンスを対比させた研究の進展に伴って、遺伝子研究においても、二つの概念を対比させた研究結果が報告されるものと思われる。例をあげると、ある遺伝子多型は、脆弱性と関連した認知パターンに影響し、別の遺伝子多型は、レジリエンスと関連した脳機能検査の結果に影響する、といった報告がなされることが予想される。認知パターンや脳機能検査結果と遺伝子多型の関連についての研究はすでに行われており、こういった研究のさらなる発展も期待される。

そして、うつ病の脆弱性とレジリエンスに関連した研究全体の方向性としては、前述のような分子生物学的知見や、画像研究、社会心理的

研究、症候学的特徴などを、遺伝要因、環境要因の解析と組み合わせ、その相互関係を理解し、統合的な解釈を目指すことが重要と思われる。さらに、これまで主に研究対象とされてきた脆弱性だけでなく、レジリエンスという概念についても、両者を対比させながら考察することが、より正確なうつ病の発症や臨床経過の理解に繋がるとと思われる(図1)。

とはいえ、複雑な精神現症を統合的に理解するのは非常に困難なことであり、まずはシンプルな相互関係をより確固たるものにしつつ、それらを組み合わせて解釈することが、今後の研究の発展に繋がるとと思われる。

またそれと同時に、遺伝子レベルの脆弱性およびレジリエンスを規定する因子のみが、個人の総合的な脆弱性とレジリエンスを反映するわけではないということも、十分にアナウンスしておく必要があるといえる。

脆弱性とレジリエンスを評価すること、そして、脆弱性とレジリエンスにあわせた治療、脆弱性を改善しレジリエンスを高める治療を行うことは、患者アウトカムの改善、QOLの向上につながるものである。遺伝子をはじめとしたさまざまな因子が、脆弱性とレジリエンスに与える影響についての詳細かつ包括的な研究が継続されることが望まれる。

文献

- 1) Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P et al: Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51: 687-697, 1994
- 2) Burke HM, Davis MC, Otte C et al: Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30: 846-856, 2005
- 3) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389, 2003
- 4) Castren E, Voikar V, Rantamaki T: Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin*