

拡散テンソル解析を用いた驚愕反射の神経回路基盤の検討

藤井 さやか

目次

0. 要旨	4
1. 序文	5
1.1 精神疾患のバイオマーカー	5
1.2 精神疾患の診断における課題と健常者に対する介入	6
1.3 女性を対象とした研究	6
1.4 聴性驚愕反射と聴性驚愕反射に関わりのある手法	7
1.5 聴性驚愕反射に影響を及ぼす因子	12
1.6 コルチゾル（ストレスホルモン）・その脳機序と聴性驚愕反射	14
1.7 拡散テンソル解析	17
1.8 聴性驚愕反射の脳機序	20
1.9 驚愕反射と瞬目反射	25
1.10 瞬目反射の脳機序	27
1.11 聴性驚愕反射の左右差	28
2. 目的	33
3. 方法	35
3.1 対象	35
3.2 心理学的指標	35

3.3 聴性驚愕反射	38
3.4 MRI 撮像	41
3.5 TBSS 解析	41
3.6 統計解析	45
4. 結果	47
4.1 聴性驚愕反射と臨床情報	47
4.2 聴性驚愕反射と心理尺度	53
4.3 聴性驚愕反射と白質 FA (fractional anisotropy)	60
5. 考察	70
5.1 聴性驚愕反射と心理臨床所見	70
5.2 聴性驚愕反射と白質領域のFA	73
5.3 聴性驚愕反射の脳回路とプレパルス抑制など調整回路	78
5.4 聴性驚愕反射の回路と瞬目反射の回路	79
5.5 聴性驚愕反射の左右差	80
6. 結語	86
7. 謝辞	87
8. C.O.I	88
9. 引用文献	89

論文の内容の要旨

拡散テンソル解析を用いた驚愕反射の

神経回路基盤の検討

指導教員 笠井 清登 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 24 年 4 月入学

医学博士課程脳神経医学専攻精神医学分野

藤井 さやか

近年、精神疾患のバイオマーカー候補として、プレパルス抑制の基礎となる聴性驚愕反射に関する研究が行われてきたが、その脳回路基盤の解明は不十分である。本研究は、健常女性 115 名を対象として、聴性驚愕反射と拡散テンソル解析にもとづく白質の FA (fractional anisotropy) 値、心理指標との間の相関関係を調べた。教育年数と年齢を共変量とした。全脳解析で聴性驚愕反射と左淡蒼球、右側側頭平面で正の相関関係がみられた。本研究の結果は、動物・ヒトにおける聴性驚愕反射の脳回路知見と概ね一致しており、聴性驚愕反射を精神疾患のバイオマーカーとして臨床応用する上での基礎的知見を提供するものである。

1. 序文

1.1 精神疾患のバイオマーカー

精神疾患の診断は、当事者への症状の聴取や行動の評価にもとづいて行われており、診断に有効なバイオマーカーはほとんど開発されていない[1]。CT、MRI、SPECT、PET などの脳画像、脳波などの神経生理計測、血液・尿などの臨床検査はもっぱら、身体・脳神経疾患を除外するために臨床場面で使用されてきた。また、MRI や脳波などを用いて精神疾患患者群と健常者群を比較する脳病態研究は無数に行われてきている[2]が、診断に役立つバイオマーカーとして確立しようとする試みは少ない。2009 年 4 月、日本では脳表付近のヘモグロビン濃度データの変化量（血流）を視覚的に評価することができる非侵襲的で低コストの近赤外線スペクトロスコピー（NIRS: near-infrared spectroscopy）[3]がうつ症状の鑑別診断補助として厚生労働省から先進医療の承認をうけ、2014 年からは保険適応にもなった。

バイオマーカーの使用にあたり注意が必要な面もある。一部の遺伝子検査など診断マーカーで、不良な予後を示すマーカーが商業的に利用されるようになれば、育児放棄や結婚・就職差別など悪用されることへの懸念もなされており、有効な手立てがない状況で診断することへの注意や司法・教育面の整備の必要性が喚起されている[4]。さらなる予測精度の向上、簡便かつ安価なバイオマー

カーの開発が望まれるが、精神科領域における課題は尽きない。

1.2 精神疾患の診断における課題と健常者に対する介入

2013年5月、アメリカ精神医学会により策定された精神障害の診断マニュアルである「精神障害/疾患の分類と診断の手引き」の改訂(DSM-V)にあたり、人為的に健常・障害との境界を判断するよりその連続性を考えることが検討されるようになった。精神障害は遺伝的脆弱性に環境からのストレスが加わり発症するものと考えられていて、古典的なモノアミン仮説のほか、視床下部-下垂体-副腎系や神経栄養因子や炎症性サイトカインなどの影響が考えられるが病態は未だ不明である[5]。近年、精神障害を抱える患者数は増加傾向にあり、その大部分は外来患者数の増加に反映されており、うつ病を抱えるとされる患者数は100万人を超えている(厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>)。

DSM-Vによる過剰診断や処方薬依存、過量服薬、商業化など危険性についての懸念もあり、特に健常レベルの症候に対する薬物療法には慎重さが求められ、ランダム化比較試験で効果のあった認知行動療法などの心理社会的介入が試みられ研究されている[6], [7]。健常と疾患の境界線が不明瞭なメンタルヘルス領域では、治療をすべきかどうか、すべきである場合、どのような治療を選択するかにも、バイオマーカーを補助とした意思決定が有用である可能性がある。

1.3 女性を対象とした研究

生物学的研究において女性のみが対象とされることは殆どなく男性と同じ病態を想定されてきたが[8], 遺伝や分子レベル, ストレスホルモン, 性ホルモン, 脳のレベルにおける性差が解明されつつある[9]。暴力の被害にあいやすく不安障害やうつ病, 心的外傷後ストレス障害 (PTSD : post-traumatic stress disorder) などストレス障害を抱える頻度が高いのは, 男性より女性だという[8], [9], [10]。精神障害を発症すると性差を問わず健常者より当事者が暴力の被害をうけやすくなるだけでなく[10], 虐待を受けた母親のもとで育つ子供が不安障害を発症しやすいことなどの世代間連鎖も論じられることがあり[11], 子供時代に虐待を受けた成人は精神障害を発症しやすいという[12]。さらに女性では加齢に伴いうつ病や統合失調症の発症が増え、女性ホルモンによる機序が想定されている[9, 13]。不安障害、PTSD など女性に多い精神疾患で聴性驚愕反射の異常が示されていることを考え合わせると、女性を対象とした聴性驚愕反射の研究の重要性が示唆される。

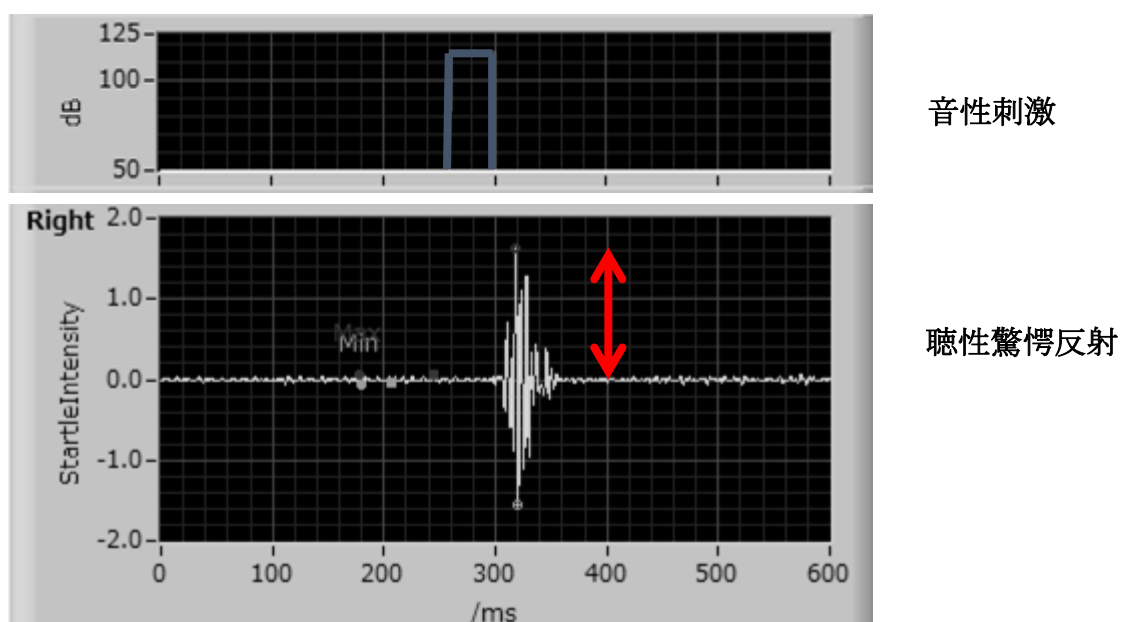
1.4 聴性驚愕反射と聴性驚愕反射に関わりのある手法

驚き（驚愕）はヒトの基本感情の一つである。基本感情とは人種や文化を問わず共通して観察される感情のことである[14]。驚きは日常生活で目にする反応であるため、驚きとストレスや脳などの関係を調べることによって短時間・安価に診察室で状態を把握できるかもしれない。臨床では Moro 反射 (原始反射) が、脳

幹が形成される胎生期から大脳の発達が反射を抑制する産後 4 か月にかけて観察されるため、胎児や新生児期の発達と異常の評価に利用されてきた。環境からの刺激に対する脆弱性やレジリエンスを知ることは、精神保健学上も重要な課題である。

聴性驚愕反射は、動物でもヒトでも筋電図によるモニタリングで定量可能である[15]。眼輪筋の左右いずれかを測定することとされている[16]。一定の音圧で音声刺激を与え 30-50msec 以降の潜時で観察される波形のうち、整流化などの処理を行った後、最大強度から基線に垂線を引いた数値を **magnitude** と定義することが多く[16](図 1)、本研究では **magnitude** を聴性驚愕反射として扱った。

図 1. 聴性驚愕反射



聴性驚愕反射の **magnitude** は神経疾患を抱える患者で異常を認めることが多い。精神疾患を抱える患者においても研究されたものの見解が一致せず精神疾患の診断バイオマーカーとしては諦められたこともある[15]。1800年代に報告され1936年以降の研究は中断されていたという文献もあるが[17]、1960年代、驚愕反射は常に一定ではなく様々な刺激によって調整を受けることが報告されると[18]、[16]、聴性驚愕反射が見なおされるようになった。30分程度、時間はかかるが再現性・精度で聴性驚愕反射より優れている統合失調症のバイオマーカー候補として、プレパルスで聴性驚愕反射を調整するプレパルス抑制（**PPI: prepulse inhibition**）が注目されるようになった[16]、[19]、[20]。プレパルス抑制は、前注意や感覚・運動ゲーティングの指標として考えられている。統合失調症ではこの機能の障害があり反射の抑制が起こらない。処理しきれない膨大な情報に圧倒されることから、注意力障害や思考障害を説明されることもある[16]、[20]。ドーパミン機能を反映するともいう[20]、[21]。また聴性驚愕反射は、不快刺激で高まり快刺激で減弱するなど感情による調整をうけることが知られている[16]、[22]、[19]。動機づけのシステムを反映した感情障害や気質・人格などの指標として研究されることも多い[16]、[22]、[19]。聴性驚愕反射は“**modulation**”を計算するため“**baseline**”や“**noise**”と呼ばれ解析されないこともあるが[23]、プレパルス抑制など反射の調整や古典的条件反射の汎用にあたり驚愕反射の機序を探ることは重

要である。

聴性驚愕反射の magnitude についての研究も進められている（表 1）。まず聴性驚愕反射の亢進は、音性刺激に対する嫌悪感を 0-10 で評価した場合に高い得点を示し、STAI（State-Trait Anxiety Inventory）の状態不安が高い健常若年女性[23]、子供時代に身体・性的虐待を受けた成人[24]と子供時代に虐待を受けた母親の子供（dark-enhancement）[11]などの健常者において観察されている。ただし、いずれも 100 人前後の研究であり十分なエビデンスがない。一方、疾患群における研究は多い。健常者と比較して、PTSD[25], [26], [27]、パニック障害[28]などストレス障害を抱える患者群で、聴性驚愕反射が亢進するという報告が多い。PTSD を後に発症する消防士[29]では高い聴性驚愕反射を示したという報告もある。また暴露療法[30]・呼吸法を中心とした瞑想（ヨガ）[31]などの介入後、反射が低下したという報告もある。少数の報告は今後も検討が必要だが、聴性驚愕反射は介入効果や予後の予測に役立つ可能性もある。聴性驚愕反射の亢進は、トラウマに関わる指標として考えられることもある[25]。

一方、従来ノイズとして除外されてきた聴性驚愕反射の低下した無反応群にも意義があることを示唆する報告がある。1000 人程度の若い健常男性を対象とした研究によると、聴性驚愕反射の反応群に比べ無反応群は、報酬に対する高い感受性やワーキングメモリ・注意維持の低下を示した（年齢を調整後）[32]。

また聴性驚愕反射の反応群では（無反応群は除外），実行機能やハイリスクを選ばない項目との間に正の相関関係が見られたが，年齢の調整後，有意な関係ではなくなった[32]。さらに注意維持を調べる検査において聴性驚愕反射の無反応群は衝動的反応が高かったことから，著者らは聴性驚愕反射の低下が衝動性を示すと結論づけている[32]。ただし同研究では，衝動性の項目を含む人格検査（TCI：temperament and character inventory）も調べられているが有意な結果は報告されていない[32]。なお境界性パーソナリティ障害を抱える女性を対象とした少数の研究でも，健常対照と比べ，聴性驚愕反射の有意差はつかなかった[33]。

またアルコール依存症[34]もしくは双極性障害[35]を抱える患者の健常な家族でも家族歴のない健常者に比べると聴性驚愕反射は低い。100人規模のドーパミン遺伝子変異の研究で，新奇性追求の得点が高くハイリスクを好み，ワーキングメモリが保たれていて，少ない金額でゲームに勝つ遺伝子変異をもつ驚愕反射の低い健常者もいるという[36]。疾病研究では，聴性驚愕反射の低下はうつ病（寛解期に測定）の再発を予測するという少数の報告がある[37]。また健常対照に比べ，アルコール依存症[34]や摂食障害[38]，慢性統合失調症[39]，双極性障害（寛解期）[35]を抱える患者において聴性驚愕反射の低下が報告されている。聴性驚愕反射の低下は些事に臆さず有利なレジリエンスである一方[35]，リスクに気付かない兆候でもあるかもしれず[40]，疾患群の依存や予後不良と関わることもあ

る。

聴性驚愕反射に関する研究では結果が一致しないこともある。統合失調症を抱える患者群において聴性驚愕反射の magnitude が最も高い安定性を示すなど聴性驚愕反射の高い再現性が記載される報告もある[41], [42]。また健常群と比較して、PTSD を抱える患者群が、聴性驚愕反射の有意差を示さなかったという報告も少数ある[43], [44]。これらの論文では、聴性驚愕反射に対する合併している病態（不安症状など）の影響や、年齢や難聴、利き手など共変量の調整について考察されている[43], [44]。本研究に関わる共変量を以下に概説する。

1.5 聴性驚愕反射に影響を及ぼす因子

年齢

聴性驚愕反射は、小児期では成人より低く、思春期に高まり[45]、その後、低下して[46]、無反応となることも多い[47]。年齢と聴性驚愕反射の影響について記載されている論文は多い。しかし年齢を重ねると聴性驚愕反射が変化する理由は不明である。加齢により驚愕反射が低下する原因として聴覚障害[46]や微小血管病変[47]を調べられているが関係を認めず、筋肉量の影響などが考察されているが[47]、十分に解明されていない部分もある。

性差

聴性驚愕反射の性差について見解は一致しないというが[48]、聴性驚愕反射は排

卵後や晩期黄体期の女性のほうが男性より高いという報告もある[49]。聴性驚愕反射自体への影響についての報告はないが、プレパルス抑制はプロゲステロンの影響を受けるという報告がある[50]。

教育年数, 知能, 利き手

若年の健常男性の先行研究では、聴性驚愕反射の高い群は教育年数が有意に高く、年齢も高かった[32]。ただし、この関係は年齢による影響であると考えられている[32]。それでもなお教育年数は知能や利き手と同様、各群、偏らないよう調整されていることもある[38], [51], [52]。

遺伝

聴性驚愕反射は、健常人において遺伝の影響をうけているかもしれない。抑制性神経伝達に関わるグリシン受容体やトランスポーターの遺伝子異常により生じる過剰驚愕症[53]や孤発性の過剰驚愕症と精神科領域における驚愕反射の亢進とは機序が違うという[54]。精神科領域では、健常女性の双子研究において聴性驚愕反射は遺伝性が高いと考えられている[22], [20]。まずセロトニントランスポーター遺伝子の変異で S アレルをもつ健常者に比べ、L アレルをもつ健常者に比べて聴性驚愕反射が高く、ネガティブな情報を重視する傾向が高いという[55], [56]。また TPH (tryptophan hydroxylase) 2 遺伝変異の G アレルより T アレルをもつ健常男性は聴性驚愕反射が高く、T アレルより G アレルをもつ女性では黄体

期の聴性驚愕反射が高いという[57]。さらにドーパミン D4 受容体遺伝子多型の S アレルをもつ健常男性に比べ, L アレルをもつ健常男性では聴性驚愕反射が低い[36]。このように聴性驚愕反射は, セロトニンやドーパミンに関わる遺伝子変異の影響がある可能性が示唆される。

喫煙歴

プレパルス抑制との関係においては有意差が指摘されることが多いが, 喫煙と聴性驚愕反射の間に関係を示す報告は殆どない[58], [59]。一晩禁煙を促した後に喫煙すると, 喫煙後 6-7 分のみ聴性驚愕反射の低下を示すなどの報告はある[60]。健常者では有意差はつかないものの喫煙により聴性驚愕反射が下がる方向を示すことも多いが, PTSD を抱える患者群が喫煙をすると健常群より有意に聴性驚愕反射が亢進したという報告もある[27]。

一致しない見解も抱えているが, 驚愕反射に関わる病態の一部をまとめる (表 1)。多数の報告があるため総説も参考にされたい[54]。

1.6 コルチゾル (ストレスホルモン) ・その脳機序と聴性驚愕反射

聴性驚愕反射に影響を与える因子として, 視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA : hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 系との関係を示唆する報告が増えている[61], [62]。コルチゾル(ストレスホルモン)投与後 11-20 分後に測定した聴性驚愕反射が上昇するなどストレスホルモンと聴性驚愕反射との関係を示す知見などが蓄

積されつつある[63], [64], [65]。ストレスを評価する尺度の HSCL (Hopkins symptom checklist) はトラウマを抱える対象にも用いられることがあり[66], 下位分類である心身症状と抑うつ症状はコルチゾルと有意な相関関係を健常者で示したという報告がある[67]。ストレスコーピングの尺度 (WCCL: ways of coping checklist) でも, コルチゾルと問題解決に関わることを健常者で観察されている[67]。その他, コルチゾルには怒りや敵意, 不安も関わったという[67]。一方, コルチゾルと HSCL との関係は直接的ではなくエネルギーの低下を示すと考えている報告もある[68]。HPA 系の変化は, 様々な精神疾患で報告されており[69], [61], [62], ストレスが影響を与えるという内側前頭葉や前頭眼窩野, 海馬, 扁桃体, 視床下部, 青斑核などとの関わりが考えられている[70]。

表 1. ヒトの聴性驚愕反射

低下				亢進
BZP [71], 禁煙後の喫煙で 6-7 分のみ[60] 依存症[34], 摂食障害[38], 統合失調症[39], 双極性障害 (寛解期) [35], うつ病 (寛解期) の再発予測[37] DLB, PSP[74], PTSD への暴露 療法[30]・瞑想 (ヨガ) [31]	男性<女性[48] 小児<成人[45] 高齢[46], [47] 高い報酬感受性・短期記憶低下・不注意 [32], ドーパミン D4 受容体遺伝子多型 S<L, 新奇性追求 [36] 依存症/双極性障害 を抱える 患者家族[34], [35]	健 常 者	女性(排卵後, 晩期黄体期) [49] 思春期[45] 高い不安・不快 [23], 子供の頃, 虐待をうけた成人[24], セロトニン トランスポーター遺伝子多型 L<S [55], TPH2 G<T(男性) T<G(黄体期) [57] PTSD 発症前[29]	serotonin↑ [72], α2 agonist [69], dopamine ↑[73] PTSD [25], パニック障害 [28] 月経前 気分不快障害 [51], 過剰驚愕症[53] 多系統萎縮症 [74] 教育年数 (年齢 を調整後, 消える結果) [32]

略語 ; BZP; benzodiazepine, DLB; dementia with Levy body, PSP; progressive supra nuclear palsy, PTSD; post-traumatic stress disorder, TPH2; tryptophan hydroxylase

1.7 拡散テンソル解析とは

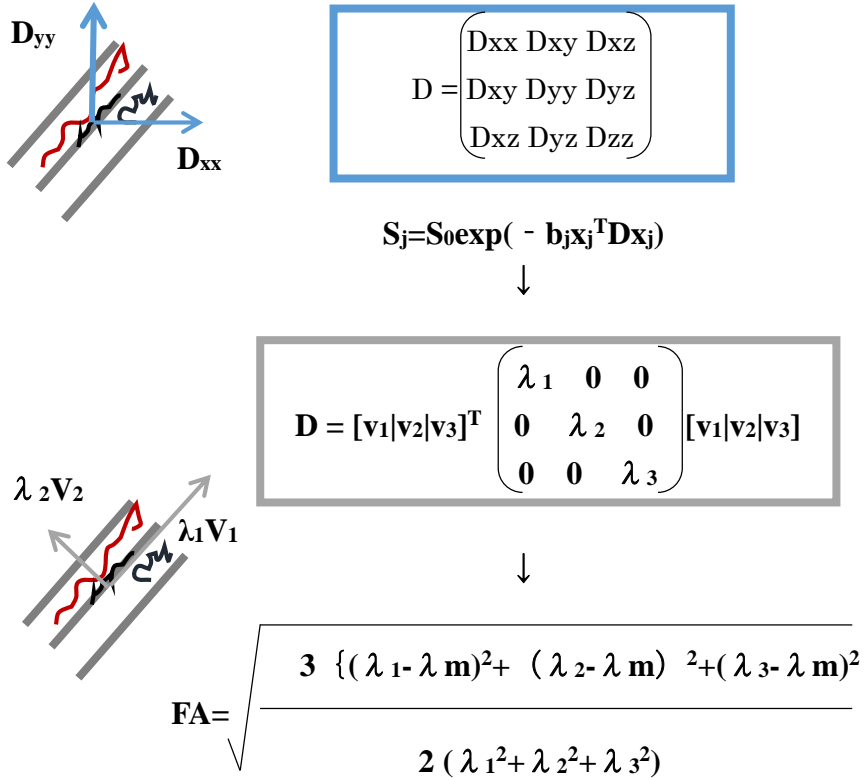
拡散とは物質がランダムに移動するゆらぎ、ブラウン運動を観察している。アインシュタイン（1879-1955）が導出したブラウン運動の関係式によると拡散係数は $D = \mu k_B T$ 、ボルツマン定数（ k_B ）、物質の流動測度（ μ ）、絶対温度（ T ）により計算できる[75]。1960年代には動物実験で、運動後のラットにおいて筋肉より脳のADC（apparent diffusion coefficient）に変化があることなどが報告され[75]、1980年代半ば試験管内の組織へ拡散の技術が応用されるようになり、1984年ヒトにおいて初めての研究が行われた[76]。比較的新しい解析方法の拡散強調画像は、短時間で撮影の終わる非侵襲的な手法である。

何の障壁もなければ、物質の拡散はガウスの確率分布に従い等方性となり、細胞器官や細胞膜が水分子の移動を歪めれば低下する[75]。炎症や髄鞘化の減少、軸索・細胞消失などで拡散異方性は低下する。逆に拡散異方性は浮腫や細胞数の増加、水分子の減少と髄鞘化や軸索経が進む神経の発達においては上昇する[77]。なお軸索内のニューロフィラメントや微小管、白質の磁化率の違い、軸索輸送などの影響も想定され確認実験が行われた末、これらの推定は拡散異方性の機序から除外されている[77]。

白質線維における水分子の拡散は繊維の方向に沿うため、多変量正規分布に基づいた公式で拡散テンソルが計算される[75]。拡散テンソルを対角化し同

じ方向を保ったベクトル (v_1, v_2, v_3) で長さの変化した固有値 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) を用いることにより楕円球の拡散テンソルモデルとして表現できる[75]。中枢神経系では、脳脊髄液や灰白質では固有値の長さが等しく ($\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$) 等方性 (isotropic) である[78]。白質は固有値の長さが違うため ($\lambda_1>\lambda_2>\lambda_3$) 異方性 (anisotropic) である[78]。拡散テンソル画像解析では拡散を強調して正確度を高めるため、通常の MRI 撮像シーケンスに最低 6 方向以上の傾斜磁場を加えたエコープラナー法 (EPI : Echo Planar Imaging) で撮像する[75]。水分子の拡散を信号値から算出することにより、1 ボクセル内を楕円球のテンソルモデルにみたてて白質線維の方向性を探り、微細構造を可視化している[75], [79]。詳細な公式は引用論文[75], [79]や画像解析用ソフトの開発者のレクチャーをもとにした図 2 を参考にされたい (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/fdt1.pdf>)。FA (fractional anisotropy) は加齢の影響もうけるが[80], [81]、うつ病や双極性障害、統合失調症など精神障害の病期進行により減少し[82]、統合失調症の遺伝的バイオマーカー候補にもなりうるという[83]。両側前部帯状回で低下していると老年期のうつ病を抱えた患者の寛解率が低く抗うつ剤の治療反応性が低下するなど予後予測に有用という報告がある。トレーニングによって FA が増加するという報告もあり灰白質と同様に脳の可塑性を示す指標と考えられている[84]。

図 2. 拡散と FA (fractional anisotropy)



S_j : 測定した信号値 (条件 : b-value(b_j), X_j 方向で傾斜磁場 j)

S_0 : 測定した信号値(条件 : 傾斜磁場なし)

D : 拡散テンソル

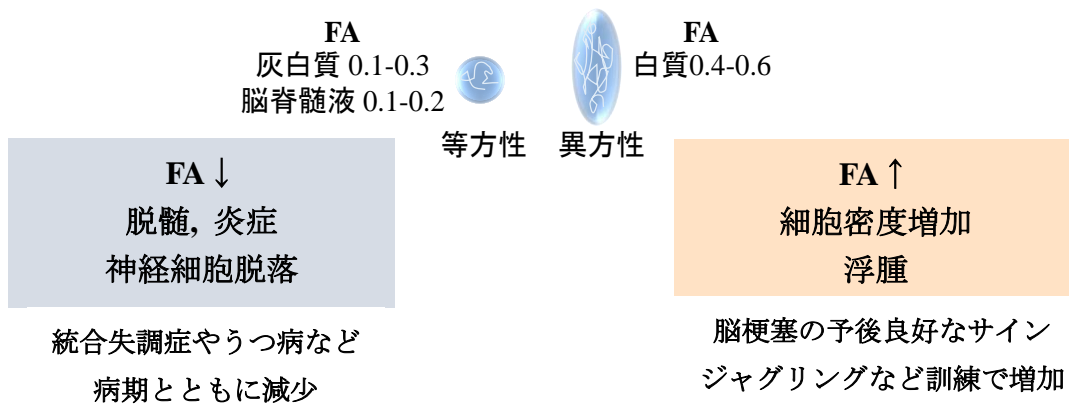
X_j : 傾斜磁場 j を表す単位ベクトル

b_j : 傾斜磁場 j の b value(コントラストを調整する重み)

λ : ベクトルに沿った ADC (固有値), λ_m : λ の平均値

V : 固有ベクトル

FA : Fractional Anisotropy



1.8 聴性驚愕反射の脳機序

ラット[85]やマウスの動物実験[86], [87], [88], [89]から腹側橋網様体 (PnC : caudal pontine reticular formation) が聴性驚愕反射の首座として考えられている。腹側橋網様体を電極で刺激すると聴性驚愕反射が出現し[86], 破壊すると聴性驚愕反射が消失する[87]。しかし聴性驚愕反射の潜時は腹側橋網様体で活動電位が生じるより長く多極性であり脊髄の介在神経や網様体の神経核を経由した成分, 他領域からの mediation や modulation をうけている可能性もある[19], [88]。ヒトの聴性驚愕反射に関する研究は, 左側腹側橋で病変と同側[90], 右扁桃体[91], 右優位に前頭眼窩部の病変[92]で反対側の聴性驚愕反射が低下し, 左右の側頭葉前部切除後のてんかん患者では, 左側側頭葉を切除した群で全体的に聴性驚愕反射が低下したという報告がある[93]。一方, 両側前頭眼窩部の病変を抱える患者では, 対照に比べ, 聴性驚愕反射に有意差がつかなかった[94]。また聴性驚愕反射を誘発している間の PET 研究では, 右側橋内側後方(PnC)から中脳水道周囲灰白質領域の血流変化と聴性驚愕反射が正の相関関係を示し[95], プレパルスインヒビションの fMRI 研究で, 音性刺激のみに対する活性変化を調べると両側視床の活性低下[96], 両側一次聴覚野, 左外側線条体, 右側前部帯状回, 両側島, 右側中脳の活性が上昇していた。つまり聴性驚愕反射の脳機序として, 症例報告からは腹側橋, 左側側頭葉, 右優位の前頭眼窩野, 両側扁桃体の関与が考えられ,

機能画像からは両側視床と橋，両側一次聴覚野，両側島，右側前部帯状回，右側中脳の関与が考えられた。なお拡散強調画像による聴性驚愕反射の研究はない。

プレパルス抑制の脳機序として前頭葉内側，視床，線条体，橋などの関与がラットの研究で確認されている[97]。ヒトの脳機序はより広範であり，fMRIでは両側海馬領域に加え，左側淡蒼球～被殻[98]，側坐核，左下前頭回，視床前核，右上側頭回，後部帯状回を認めている[99]。PET では視床が報告されている[96]。DTI では右腹側網様体，両側内側前頭回，前頭眼窩部，両側側頭葉，左側下前頭葉，後部帯状回，脳梁，左側内包前脚[52]がみられている[97]，[96]，[99]，[52]。感情の増強驚愕に関する研究では，扁桃体が聴性驚愕反射を増強することや前部帯状回から影響をうけることが報告されていて脳機序として考えられている[100]，[101]，[102]。

表 2. ヒトの聴性驚愕反射の脳回路

	測定	対象	方法	脳部位
1: Watson and Colebatch. 2002. Movement disorder [90]	両側 眼輪筋	出血性脳梗塞を発症した 36歳男性 患者, 大きな生活音 で右腕の jerk	MRI 両側音性刺激 (120dB, 50msec) に対して病変同 側の反応消失と 反対側の 驚愕亢進	左側腹側橋 (皮質脊髄路では なく同側性の網 様体路の障害と 考察)
2: Angrilli et al. 1996. Brain [91]	両側 眼輪筋	32歳男性患 者,健常対照 8人(31±2歳)	MRI 両側音性刺激 (100dB, 50ms)に 対して左側の amplitude↓	右扁桃体病変
3: Angrilli et al. 2008. Neuropsychologia [92]	左側 眼輪筋	TBI (traumatic brain injury)を 抱える患者 6人(26±5歳)	MRI/CT の画像 を photoshop で 加工後 Matlab に より解析	右側有意の両側 前頭眼窩野

両側音性刺激

(100dB, 50ms)

magnitude↓

4: Roberts et al. 2004.	記載なし	両側の前頭眼窩野に病変を抱える5人の男性 (平均 52.4 歳)	MRI や CT 画像をテンプレートで障害の割合を数値化して比較	皮膚電位も自己評価による驚愕反応も健常者と有意差なし
Cogn Behav Neurosci [94]	Affect 皮膚電位活動	る5人の男性 (平均 52.4 歳) を5人の健常男性と比較		
5: Kettle et al. 2006.	両側眼輪筋	左側側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術後の8人、右側側頭葉切除後の10人、健常対照 18人	画像提示なし 右耳もしくは左耳、左右別々に音性刺激を提示。聴性驚愕反射と感情の増強驚愕を測定	左側側頭葉切除後患者のみ聴性驚愕反射は低下
Neurosci [93]	Behav			
6: Pissioti	眼輪筋	8人の健常者	PET	右側橋内側後方

et al. 2002 左右記 (男性 4 人, 両側音性刺激 (PnC)から中脳水
European 載なし 女性 4 人, (95dB 500ms)の 道周囲灰白質領
Journal of 32±6 歳) 有無で撮影して 域
Neuroscience 比較
[95]

7: Hazlett et al. モニタ 10 人右利きの fMRI 両側視床の血流
2001. 一なし 健常者 音性刺激(115dB, 低下
Biological (女性 5 人, 50msec),
psychiatry [96] 男性 5 人, 二つの音を聴く
27±7 歳) 注意課題や
prepulse
inhibition

8: Goldman 眼輪筋 健常者 41 人 fMRI Pulse alone
et al. 2006. 右側 26 人男性 (プレパルス抑 両側一次聴覚野
NeuroImage 22-30 歳学生 制の研究) 左外側線条体
[98] 音性刺激: 右側前部帯状回
107dB, 40ms 両側島
右側中脳

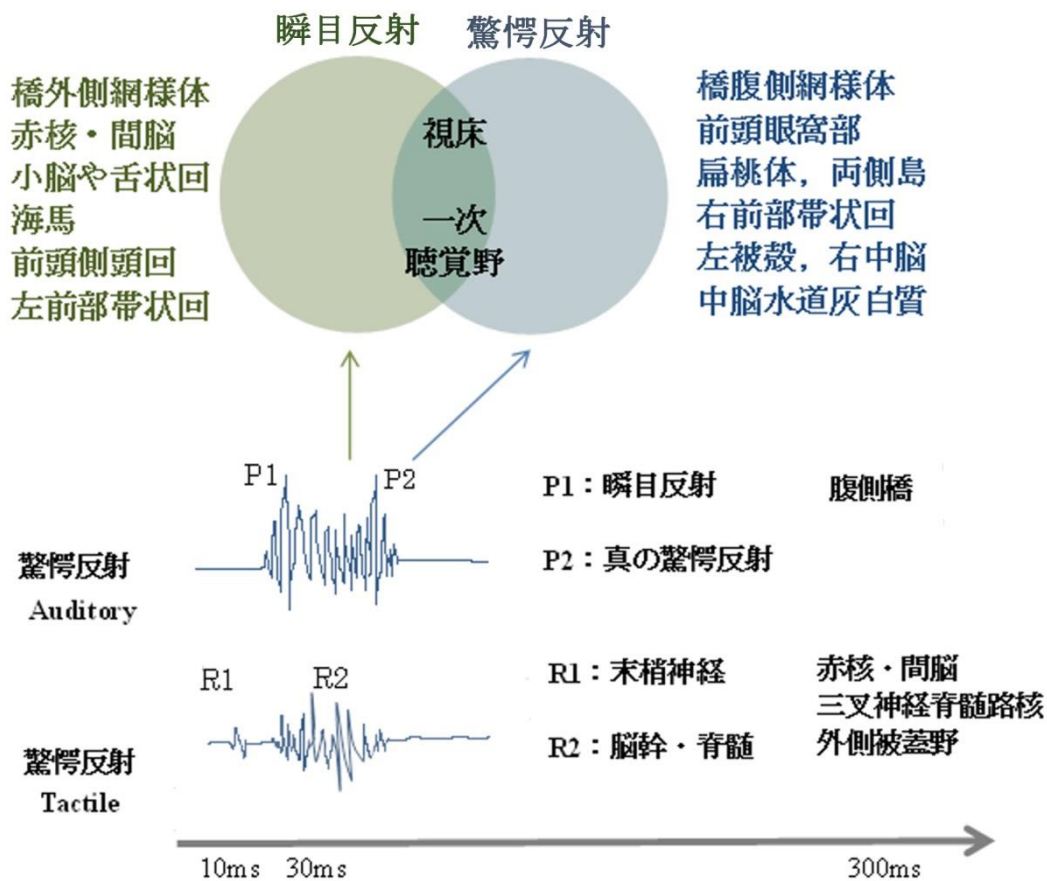
1.9 驚愕反射と瞬目反射

聴性驚愕反射を眼輪筋で測定することは一般的な手法である。しかし他の筋肉で測定した聴性驚愕反射と違い、眼輪筋の驚愕反射では瞬目反射を観察しているという指摘がある[103]。瞬目反射は侵害刺激から目を守るための反射であり、パーキンソン病で眉間を叩くと瞬目が続く Myerson 徴候、もしくは顔面神経麻痺などに対する三叉神経の電気刺激（触覚性）が一般的かもしれない。角膜にエアを送るエアパフや Myerson 徴候は、驚愕反射に区分されていることもあり触覚性の刺激や視覚性の刺激があるため、紛らわしい[16]。音性刺激に対する聴性瞬目反射を探せば、聴性驚愕反射の内容が記載されていることが多い。つまり両者はオーバーラップしていて単離しにくい。

しかし両者は別の反射であると考えられている[104]。理由を下記にまとめる。まず聴性驚愕反射は、大きな音刺激によって眼輪筋だけではなく口輪筋、頸部、四肢などの筋肉に広がり「すくみ」をおこす防衛反応で遺伝性の過剰驚愕症などの疾患との関わりがある点で、病態の質が瞬目反射とは違う。また聴性瞬目反射は慣化が起こりにくいなど聴性驚愕反射の違いがあるという[103], [104]。さらに動物実験で聴性驚愕反射の首座である腹側橋を破壊しても聴性瞬目反射は生じ[104]、聴性瞬目反射の脳機序には不明な点も多いが、聴性瞬目反射に必要なという赤核や間脳を破壊しても聴性驚愕反射は生じる[17]。なかには聴性驚愕反

射の短い潜時の成分 (P1) が瞬目反射で下丘や中脳の網様体, 顔面神経核にかけて投射する回路を反映しており [104], 腹側橋を首座とする真の聴性驚愕反射が潜時の長い後方の成分 (P2) を反映しているのだという意見もある [104]。しかし大部分の先行研究に P1 や P2 を鑑別する記載は殆どない。つまり驚愕反射の先行研究にも今回の研究にも瞬目反射がオーバーラップするため注意したい。

図 3. 驚愕反射と瞬目反射



1.10 瞬目反射の脳機序

聴性瞬目反射は、動物実験では赤核や間脳を機序として報告されることが多いが、ヒトの研究は殆どなく機序に不明な点が多い[105]。エアパフによる角膜刺激は瞬目反射として考えられることが多い。PET 研究では、右眼のエアパフ刺激か驚愕反射を起こさない程度の音性刺激のいずれかを提示した課題中の脳血流変化を中心注視課題中の脳血流変化と比較して、左側の海馬、橋、前頭側頭葉と右側の前頭側頭葉、被殻、尾状核で血流増加がみられた。また左側の前部帯状回、側頭葉、紡錘状回、視床、小脳、右側の前頭側頭回、舌状回、視床、海馬、橋、小脳において血流低下を認めた[105]。さらに聴性瞬目反射は、古典的条件付けの条件反射（音性刺激）と共通していたが、この音性刺激は驚愕や瞬目などの反射を起こさないはずであり、音性の反応をみる先行研究に含めた。音性もしくはエアパフの提示を初めのブロックとして両者を提示し、次の連合を起こすブロックと比較した内容のものが多かったが、連合学習か条件反射とエアパフと音性刺激との間を比較するため学習の影響を除外しきれず、古典的条件反射の研究を瞬目反射の先行研究を利用するにあたり難しい面があった。聴性驚愕反射を起こさない音性刺激にエアパフによる触覚性刺激を加えた PET 研究は[105]、音性による瞬目反射の先行研究になると考えた。左眼にエアパフ刺激を与えると、同側（左側）反射のほうが反対側より大きく、同側（左側）の上側頭回と小脳虫部

(VI)-傍虫部, 刺激と反対側 (右側) の内側後頭葉, 海馬, 上縦束の血流増加を認めたとする[106]。音性刺激の瞬目反射のヒトにおける先行刺激の殆どが聴性驚愕反射を鑑別していないため機序に不明な点が残るが, 触覚性の瞬目反射は小脳や後頭葉, 海馬, 右側側頭葉, 上縦束で関わるのかもしれないが, 触覚性の瞬目反射も驚愕反射と分類されることもある[16]。なお瞬目反射の拡散強調画像を用いた解析も殆どない。

1.11 聴性驚愕反射の左右差

大脳の左右の機能差を調べる方法として脳波・事象関連電位など電気生理学的方法、fMRI など神経画像診断法は知られていて[107], 聴性驚愕反射が大脳の左右の機能差を示すかどうかについて健常者を対象とした報告は殆どなく聴性驚愕反射は左右いずれで測定しても構わないとされている[16]。動物実験では, 脳の構造を破壊・刺激する際に左右差を配慮されるが[19], 聴性驚愕反射を全身でモニターされている。プレパルス抑制や増強驚愕などでは左右によって反対側大脳半球の機能局在を反映していることが考えられることもあるが, 聴性驚愕反射の左右差に注意を払う報告は少なく左右の記載がない論文もある (表 3)。

男女あわせた 28 人の健常被験者を対象とした研究では聴性驚愕反射の magnitude と高い相関関係を示す右側眼輪筋での AUC (Area Under the Curve) が右利きでも左利きでも有意に右側眼輪筋で大きかったという報告はあるが[108],

聴性驚愕反射の magnitude に関する研究は殆どない。側頭葉手術後の患者において、左側のみの音に対しては左側眼輪筋が最も反応しており、右側のみの音刺激に対しては右側眼輪筋が最も反応したという報告がある[93]。両眼輪筋で測定して片耳ずつ音性を与えると、右側で音性刺激を与えて右側眼輪筋で測定した反射が一番大きかった。さらに側頭葉の左右いずれを切除されても反射が見られ、右側の側頭葉が防衛反応には欠かせない役割と、左側側頭葉は覚醒をデコーディングする役割があることと、左右の連結を考えられることもある[93]。

PTSD の患者において聴性驚愕反射の亢進が見られない理由として眼輪筋の左右差の影響を考えられており、PTSD の患者では左側で大きな結果がえられるという報告があるものの両側眼輪筋で結果がでていたため、PTSD の結果が一致しない原因は左右差以外に原因があるのかもしれない（表 3）。統合失調症を抱える患者群と統合失調感情障害を抱える患者群と統合失調症を抱える患者の親族を健常対照群と比較した合計 90 人程度の男女あわせた対象による研究では、右側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射のみプレパルス抑制の欠如がみられたため、統合失調症の聴性驚愕反射には左右差があると考察されていた[109]。共同研究者の研究でも慢性統合失調症を抱える群は健常対照群より左側に比べ右側で有意差が著明であった[39]。左右側頭葉が驚愕反射に感情の増強驚愕で左右によって結果が異なる研究もあるという報告もある。瞬目反射や聴性驚愕反射の先行

研究における左右差をまとめると概ね記載されているが、なかには記載がない、もしくは左右の結果を混ぜた研究もみられた（表 3）。

表 3. 聴性驚愕反射（magnitude）眼輪筋モニターの左右差

右側眼輪筋	左側眼輪筋
聴性驚愕反射と心理臨床所見	
*灰色の文字は有意差がでなかったネガティブデータ	
亢進 ↑ :	亢進 ↑ :
性犯罪被害後, PTSD を発症した女性 (右眼<左眼で亢進が大きかった) [25]	性犯罪被害後, PTSD を発症した女性 [25]
女性の慢性 PTSD[43]	ベトナム戦争後の慢性 PTSD[44]
PTSD を抱える男女>男女健常者[27]	感情麻痺との間に負の相関[44]
子供の頃に身体的・性的虐待を 受けた健常な成人[24]	後に PTSD を発症した消防士[29] 月経前気分不快障害[51]
パニック障害の患者[28]	女性(排卵後, 晩期黄体期) [49]
若年健常女性の音への不快得点[23]	トリプトファンヒドロキシラーゼ 2 遺 伝子多型 T>G アレルをもつ健常男性, G>T アレルをもつ黄体期健常女性[57]
小児では成人より低く思春期にむけ驚 愕反射が高くなる[45]	
PTSD を抱える男女, 喫煙で亢進[27]	5-HTTLPR の S アレル>L アレル

<p>健常な男女にシタロプラム投与[72]</p> <p>低下 ↓:</p> <p>一晩禁煙後, 喫煙 (6-7 分のみ) [60]</p> <p>統合失調症 (右>左) [39]</p> <p>摂食障害[38]</p> <p>若年男性で高い報酬反応性, ワーキング メモリーや注意力の低下[32]</p> <p>高齢者で non-responder が多い[47]</p> <p>健常者にニコチン投与 (変化なし) [58]</p>	<p>をもつ健常者[55]</p> <p>健常な男女にシタロプラム投与[111]</p> <p>若年健常女性の音への不快得点と 不安得点[23]</p> <p>低下↓:</p> <p>統合失調症 (右>左) [39]</p> <p>ドーパミン D4 受容体遺伝子多型 S<L, 新奇性追求[36]</p> <p>ニコチン依存症と喫煙者と非喫煙者の 間に有意差なし[59]</p>
<p>左右の記載なし: 双極性障害を抱える患者とその家族[35]</p> <p>虐待された母親のもと育つ子供(暗闇増強) [11]</p> <p>左右の記載はあるが左側か右側聴性驚愕反射のいずれかを利用:</p> <p>PTSD を抱える患者に瞑想 (ヨガ) 有意差なし (覚醒度と驚愕反射が相関) [31]</p>	
<p>右側眼輪筋</p>	<p>左側眼輪筋</p>
<p>聴性驚愕/瞬目反射と脳</p>	

<p>反射の亢進：</p> <p>左側腹側橋の出血性脳梗塞[90]</p> <p>亢進・低下は記載なし：</p> <p>右前部帯状回, 左右島, 右中脳</p> <p>両側一次聴覚野[98]</p>	<p>反射の亢進：</p> <p>左側上側頭回と左側小脳, 右側内側後頭葉と右側海馬, 右側上縦束の血流↑(左目にエアパフ, 健常若年男性)[106]</p> <p>反射の低下↓：</p> <p>右扁桃体病変[91]</p> <p>左側前部側頭葉切除後のてんかん[93]</p> <p>右優位両側前頭眼窩野の TBI [92]</p> <p>左側腹側橋の出血性脳梗塞で消失[90]</p>
<p>左右の記載なし/モニターなし：聴性驚愕反射の誘発中 PET で右側内側後方橋の血流増加[95], 聴性驚愕反射の誘発中 fMRI で両側視床の血流低下[96]</p>	

2. 目的

1 : 精神疾患のバイオマーカー候補の基礎である聴性驚愕反射の脳白質形態基盤を、内服薬の影響を殆ど受けない健常者を対象として調べる。IQ80 以上で年齢などの共変量を調整した条件下で解析する。先行研究から両側の腹側橋、前頭眼窩野、左側の上側頭回、右側の海馬、扁桃体、上縦束、内側後頭葉、両側一次聴覚野、右前部前頭回、右淡蒼球、左被殻、両側島で聴性驚愕反射と有意な関係を認めるといふ仮説を立てた。共変量の候補では、聴性驚愕反射が高いほど若く教育年数が高いことを予測し聴性驚愕反射は精神疾患の遺伝的素因の影響もうけると予測した。

2 : 聴性驚愕反射の心理学的意義を調べる。脳白質のもつ機能と心理検査の結果とを対峙させることにより聴性驚愕反射が表す特徴について探る。先行研究から、聴性驚愕反射は、不安症状が高いほど亢進することを予測した。また聴性驚愕反射と新規性追求や衝動性が負の相関関係を示すと予想した。なおストレスと関わりのある海馬、扁桃体、視床下部、内側前頭葉、青斑核で有意な結果がえられると考えた。

3 : 両側性の音性刺激を用い両側眼輪筋でモニターするという条件下、

聴性驚愕反射の左右差を調べ、脳の機能局在が聴性驚愕反射に反映されているかどうかを調べる。一般的な聴性驚愕反射には瞬目反射も含まれているため、音性瞬目反射の脳機序も含むと予測した。赤核や間脳、下丘、左側上側頭回、左側小脳、右側内側後頭葉、右側海馬、右側上縦束がえられた場合、瞬目反射の影響も検討する。

3. 方法

3.1 対象

対象は 115 人の健常女性(中央値 50 歳, 標準偏差 14 歳, 20-74 歳)であり, 地域の雑誌やインターネットによる広告で募集した。本研究に従事する精神科医が日本語版 M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview) [112], [113] (簡易面接法) を用いて DSM-IV で定義された精神疾患 (依存症・乱用も含む) を有しておらず, かつ精神疾患の既往歴のない健康な女性被験者のうち研究について十分な説明の後に同意のえられた方のみを研究の対象とした。明らかに難聴や重症身体疾患, 脳器質的疾患を抱える被験者は除外した。なお JART (Japanese version of adult reading test) [114], [115]により IQ80 以上であることを確認した。

本研究は国立精神・神経医療研究センター研究所疾病研究第三部と東京大学にて倫理審査を受け承認されている。本研究のデータは国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部において、2009 年 9 月 1 日から 2013 年 2 月 28 日の間に取得されたものであり、データは連結可能匿名化されたのちに東京大学に送付され、解析が行われた。倫理委員会の指示にしたがい、同研究所のホームページで本研究を告知して、データを提供した被験者に対して同意撤回の希望者を募ったが同意撤回の連絡はなかった。

3.2 心理学的指標

知能は JART を用いて推定し、ストレス、気質、ストレスコーピングについては、それぞれ標準化された日本語版の HSCL (Hopkins symptom checklist)[116], [117], TCI (temperament and character inventory) [118], [119], WCCL (way of coping checklist)[120],[121]を用いて評価した。各評価尺度の詳細は以下の通りである。

JART (Japanese version of adult reading test)

100 項目からなる NART (National adult reading test) は病前の知能を推定する心理検査として利用されている[114]。松岡等は漢字を用いた日本語版の読字検査である知的機能の簡易評価 (JART) [115]を作成し信頼性を確認した。50 項目の JART による予測 IQ は、論文に記載された式 ($\text{Predicted IQ} = 126.5 - 0.72 \times \text{誤答数}$) [115]を用いて計算した。JART と IQ の相関係数 0.72 は、NART と IQ の相関係数 0.70-0.82 と類似した値である[115]。

HSCL (Hopkins symptom checklist)

HSCL は 0~4 の尺度で評価する 54 項目の質問から構成され、心身症状、強迫症状、対人関係過敏症状、不安症状、抑うつ症状の 5 症状について評価する自己記入式質問紙である[117]。HSCL はストレスを評価する一般的な質問紙である[66]。なお日本語版の評価は 3 段階に分けられており、以下の通りである[117]。

- ・心身症状：高い 30 点以上、やや高い 29～24 点、平均以下 23 点以下。
- ・強迫症状： 高い 28 点以上、やや高い 27～23 点、平均以下 22 点以下。
- ・対人関係過敏症状： 高い 22 点以上、やや高い 21～18 点、平均以下 17 点以下。
- ・不安症状： 高い 21 点以上、やや高い 20～17 点、平均以下 16 点以下。
- ・抑うつ症状： 高い 31 点以上、やや高い 30～25 点、平均以下 24 点以下。

TCI (temperament and character inventory)

TCI は 240 項目の質問から構成される気質・人格の評価を目的とした自己記入式質問紙である。遺伝的な影響を受けるという 4 因子（新奇性追求, 損害回避, 報酬依存, 固執）と環境的な影響を受けるという 3 因子（自己志向, 協調, 自己超越）からなる。全ての遺伝子多型と心理尺度が関係を示すわけではないが[122], [123], D4DR (dopamine D4 receptor) exon III 遺伝子多型などドーパミン関連遺伝子には新奇性追求と関わりがあるという報告[124]やセロトニン関連遺伝子多型には不安と関わるという報告[125]がある。本研究では, 驚愕反射と関係がありドーパミンと関連するという気質の新奇性追求（探究心, 衝動性, 浪費, 無秩序, 総合得点）とセロトニンと関係するという気質の損害回避（総合得点のみ）を評価した。

WCCL (way of coping checklist)

WCCL は 0-3 の尺度で評価する 47 項目のストレスコーピングに関する自己記入

式質問紙である。問題解決, 積極的認知, 社会的支援, 自責, 希望的観測, 回避の6つのコーピングパターンがあり, 広く利用されている[126]。

評点が1点以下か2点以上かの違いにより評価が異なるため, 以下に示す。

・問題解決, 積極的認知, 社会的支援

1点以下 (評点) : もっとこれらの方法をもちいたほうがよい。

2点以上 (評点) : ストレスコーピングに有効な方法をもちいている。

・罪責感, 希望的観測, 回避

1点以下 (評点) : 好ましくないコーピングはもちいていない。

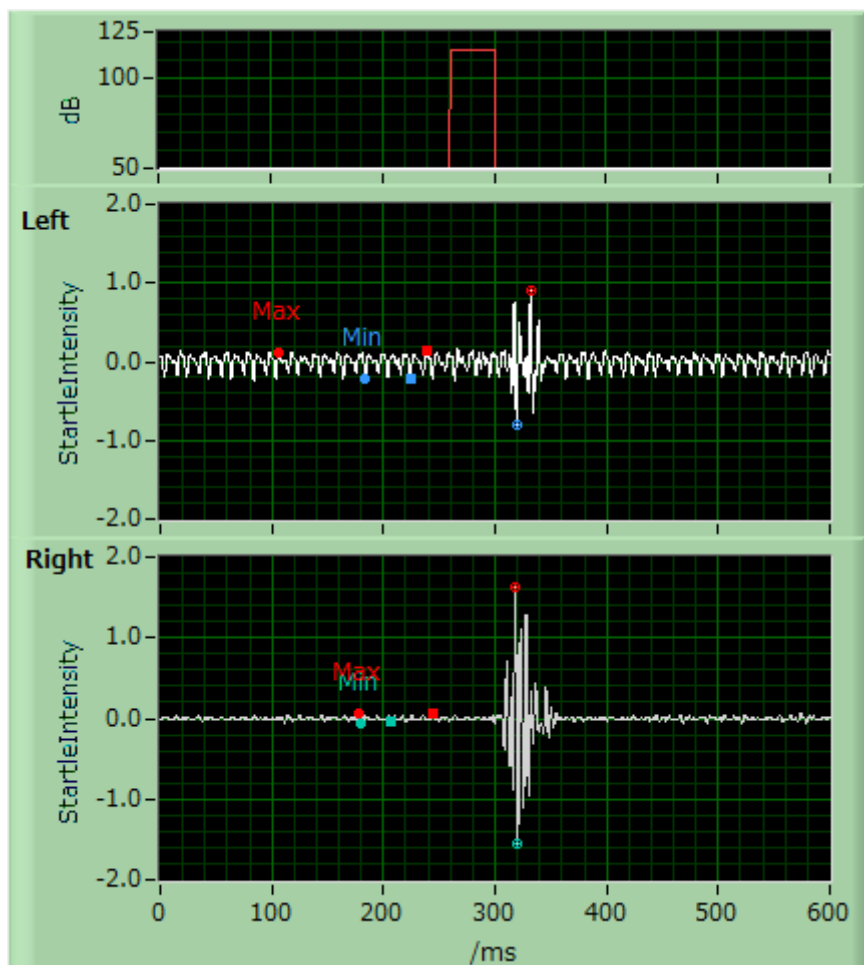
平均値2以上 (評点) : ストレスを強めるコーピングをもちいる傾向がある。

3.3 聴性驚愕反射

先行研究で用いられた標準的なプレパルス抑制検査から初めのパルスのみを刺激とした聴性驚愕反射のデータのみを利用した[39]。聴性驚愕反射は Startle Reflex Test Unit for Humans (O'Hara Medical Co., Tokyo, Japan) を用いて測定した。機器の開発についての論文はないが, 先行研究で利用された通りの機器を使用した[39], [52]。喫煙の聴性驚愕反射やプレパルス抑制への影響が報告されているため[27], [60], 18人の喫煙者を含む被験者には検査20分前から喫煙を控えてもらった。感度が高く一般的に測定されることの多い[15]両側眼輪筋の外縁を70%のイソプロピルアルコールでふき, 日本光電のスキンプュアを使い皮膚抵

抗をおとし、インピーダンスメーターで確認した。それから筋電図モニターとして 6mm の小型生体電極を被験者の眼輪筋外縁と下部中央の 2 か所に粘着ゲルで固定し、アース用に乳様突起部にも電極を固定した。刺激の少ない場所で被験者に椅子に座ってもらい、眠らないよう壁の注視点を開眼してぼんやりと見続けるよう指示した。ヘッドフォンを通して広域な 70dB のホワイトノイズ(50–24,000 Hz) の背景音を聞いてもらい 5 分間の順応時間を設けた後、音声刺激 (40ms , 115 dB) を与えた。5 分間のランダムな刺激を 5 回コンピュータ制御で加えて刺激に対する聴性驚愕反応を筋電図で記録した。なお 600ms に指定したサンプリングタイムで 1000 ポイントを測定した (サンプリング周波数 1667Hz) 。聴性聴性驚愕反射の最大振幅 (amplitude) を 250Hz の low-pass フィルター, 90Hz の high-pass フィルターで整流化・平滑化し, 50Hz のノッチフィルターにより交流電源からの雑音混入を防いだ。自然もしくは随意瞬目を疑う筋電図を手動的に除き, 刺激前と聴性驚愕反射の最大値と最小値を選択した。反射の振幅と頻度の加算平均を計算した。基準線から筋電図上最大の振幅の頂点から垂線をおろした値を聴性驚愕反射と捉えて解析した。なおプレパルス抑制の測定では, 数回で刺激に順応する, または元々反応しない被験者を無反応群として除外することもあるが, 今回は聴性驚愕反射を調べるため対象に含めた。

図 4. 一例の聴性驚愕反射 (左右)



3.4 MRI 撮像

MR 画像の撮像には, Magnetom Symphony 1.5-tesla (Siemens, Erlangen, Germany) が用いられ, DTI の横断像が撮像された (TE/TR: 106/11, 200ms; field of view (FOV): 240×240 mm²; matrix: 96×96 ; 75 continuous transverse slices; slice thickness 2.5 mm with no interslice gap)。なお SN 比の向上をめざし撮影を 2 回繰り返した。拡散画像は各方向の b 値=1000, 1 方向は b 値=0 として 12 軸で撮像した。撮像は約 6 分を要す。また高解像度の 3D-T1 強調画像を撮像した。3D-T1 強調画像は矢状断 (TE/TR: 2.64/1580 ms; flip angle: 15°; effective slice thickness: 1.23 mm; slab thickness: 177 mm; matrix: 208×256 ; FOV: 256×315 mm²; acquisitions: 1) で 144 スライスを撮像した。さらに脳血管病変などを除外する目的で T2 強調画像 (TE/TR: 95/3500 ms; flip angle: 150°; slice thickness: 5 mm; intersection gap: 1.75 mm; matrix: 448×512 ; FOV: 210×240 mm²; acquisitions: 1) と FLAIR 画像 (TE/TR: 101/8800 ms; flip angle: 150°; slice thickness: 3 mm; intersection gap: 1.75 mm; matrix: 448×512 ; FOV: 210×240 mm²; acquisition: 1) の撮像も行った。MRI の所見については, どの被験者にも脳器質的異常がないことを放射線科医の指導のもと共同研究者が確認した後, 著者も確認してアーチファクトや画像欠損のある 2 名を除外した。

3.5 TBSS (tract-based spatial statistics)

聴性驚愕反射の分布が正規性を示さないことを確認し対数や平方根による変換後もヒストグラムや Kolmogorov-Smirnov 検定で確認した。しかし正規分布とならないデータも含まれていたためデータ変換を選ばなかった。そこでノンパラメトリック検定の並び替え検定 (permutation) を行うため[127], FMRIB (Oxford Centre for fMRI of the Brain) が提供する FSL 5.0.8 (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)を用いた。白質解析には、従来の SPM 白質解析より後述のスケルトンを作成することで脳室の影響を受けにくく位置合わせが改善し、平滑化を殆ど行わなくてすみ偽陽性率が減るという TBSS 解析が利用されることも多い[128]。

前処理

FA (fractional anisotropy) 値を計算する前に、モーションアーチファクトや磁場の不均一性を考慮してエディ渦電流補正などを行う必要がある。EPI は数分間と短時間に撮像できるがモーションアーチファクトをうけやすいためである。なお磁場の不均一性は前頭葉や側頭葉の底部、聴神経管で生じやすく 1.5TMRI より 3TMRI で生じやすい[75]。まず目視で明らかに補正困難なモーションアーチファクトや画像の欠損が認められた 2 名を除外した。BET (brain extraction tool) を用いて脳を抽出した後、エディ渦電流補正などを行った[129]。また FDT (FMRIB's diffusion toolbox) の dtifit を用いて各 DTI 画像を b0 画像に合わせた

後, FA 画像を作成した[129]。

TBSS

初めに BET で除去しきれなかった脳表面の構造物を自動的に除いた後, 全被験者の FA 画像を $1 \times 1 \times 1$ mm の標準空間の FMRIB58_FA_1mm 画像へ b-spline による FNIRT (FMRIB's nonlinear image registration tool) を用いて変換した[128]。

次に FMRIB58_FA_1mm画像の平均 FA を白質の中心を通る mean FA skeleton mask に集めた。なお skeleton の閾値はマニュアル通り 0.2 以上とし灰白質の混入を防いだ[52], [75]。その後, 標準空間に移した各被験者の FA 画像における最大値を一番近いスケルトンに投射した[128]。最後にデータの統計処理を始める。

一般線形モデル

一般線形モデル (GLM: general linear model) の傾きで相関を示す β が 0 であるという帰無仮説を棄却するため T 検定 ($t=\beta/\text{誤差}$) を計算することでボクセル毎に統計解析を行った。説明変数として左右の聴性驚愕反射の magnitude を利用して, nuisance variable として統計学的に優位に聴性驚愕反射と相関していた年齢と先行研究から教育年数も選んだ。多重共線性を考慮してデータの中心化を行った。その際, FSL randomize version 2.1 を用いて並び替え検定 (permutation) を行った[127]。Randomise は各解析に独自のアルゴリズムで最適な permutation matrix を自動選択してデータへ掛け合わせ並び替えを行い(マニュアルでは 5000

回) 並び替え分布の結果から有意な結果 ($\alpha=0.05$) のみを採用するプログラムである[127]。多重比較補正は FWE (family-wise-error) とし、クラスターレベルの $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

並び替え検定

非正規性のデータを解析するにあたり、ノンパラメトリック検定で並び替え検定が採用されている FSL の randomise というプログラムを利用した[127]。並び替え検定とは、データを並び替えてえられた全ての状態のなかから、元の値が得られる確率を求めて仮説検定を行う統計解析手法である。標本母集団を仮定しないノンパラメトリック検定の 1 つである。並び替え検定は T 検定や ANOVA などに用いられることが多いものの、相関係数の算出では群毎の横の比較ではなく、一列の N 組の任意の X と Y の組み合わせを用いる。すると $N!$ 通り計算できる。もともとの組み合わせと計算された相関係数がどの位置にあるかによって $\beta=0$ の帰無仮説の検定をおこなう。相関係数の推定量が、元の数値より小さい確率は元の数値より小さい組み合わせの数を $N!$ で割れば確率を算出できる。元の数値と同じ確率では元の数値と同じ数を $N!$ で割る。元の数値より大きい組み合わせの数は元の数値より大きい組み合わせの数を $N!$ で割れば算出できる。

画像の表示と解剖学的部位の確認

統計学的に有意なクラスターは、FSL 付属の Harvard Oxford Cortical Atlas ・

Harvard Oxford Subcortical Atlas で解剖学的な部位を探り, John Hopkins University (JHU) DTI-based White Matter Atlas, JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels (<http://cmrm.med.jhmi.edu>) を付属の画像ビューアー (fslview) により白質を同定した。クラスターの閾値はマニュアルと先行研究より 1.5 と 3.0 に設定した。得られた結果を COG X, Y, Z (重心を考慮した標準脳上の座標) で提示した。関心領域の FA 測定には, fslmaths により統計解析で得られた結果からマスクを作成し, fslmeants を用いてマスク毎にスケルトンに投射された各被験者の FA を各々算出した。

3.6 統計解析

左右の眼輪筋で測定した聴性驚愕反射, FA, 心理臨床所見の, 各項目間の相関関係については, 非正規性の分布を示すデータが多かったため, Spearman 相関係数 (r) と年齢, 教育年数などを調整した Spearman の偏相関係数 (r) を計算した。カテゴリカルデータは Wilcoxon-Mann-Whitney 検定や χ^2 二乗検定で解析した。Wilcoxon-Mann-Whitney 検定, χ^2 二乗検定の計算には SPSS 21.0 を利用して求めた。Spearman 相関係数は R の stats パッケージを利用した。また Spearman 偏相関係数の計算は同順位を平均順位として扱い順序尺度に変換してから一部のデータを Pearson 相関係数の公式に当てはめ, えられた相関係数から偏相関係数を算出すると, R の ppcor パッケージの結果と概ね一致したため使用した

(<https://cran.rproject.org/web/packages/ppcor/ppcor.pdf>) [130]。統計学的に有意な α レベルは $P < 0.05$ とした。なお多重比較補正は行っていない。

検出力の計算は Pearson 相関係数に準じて行った。ただし相関係数のなかで Spearman 相関係数が最も人数が必要であるという意見もあるので、参考値としていただきたい[131]。検出力の計算には G*power software version 3.1.5[132] を用いた (<http://www.psych.uniduesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/>)。111 人の健常者を対象とした先行研究では[23]、相関係数が最大で 0.23-0.34 などの低～中等度の効果量を示していた。 $\alpha=0.05$ 、検出力 0.8 と設定すると、効果量を 0.2 とすると 193 人、0.3 とすると 84 人を要したためサンプルサイズ不足が懸念された。効果量の計算はできないが Spearman 相関係数のサンプルサイズを求める公式によると、539 ($r=0.34$) ~630 人 ($r=0.23$) が必要であった [131]。妥当と考えられる検出力は Cohen の提唱した 0.8 だが、0.8 以下の結果が出ることもあり 0.8 未達の報告では、検出力の記載がないということが課題とされていて 0.5 以上なら記載することもある。113 人のデータ解析後、 $\alpha=0.05$ として設定して、相関係数が 0.184 で検出力 0.5、相関係数が 0.26 で検出力 0.8、相関係数が 0.33 で検出力 0.95 であった。全データの検出力は参考値として結果の最後にまとめる(表 6.1-3, 図 9)。

4.結果

4.1 聴性驚愕反射と臨床情報

被験者の臨床情報を表 4 に示す。被験者は、画像不良の 2 名を除いた 113 人の健常女性（年齢の中央値 50 歳，標準偏差 14 歳，範囲 20-74 歳）である。各聴性驚愕反射の中央値は 0.16 (標準偏差 0.3, 0-1.33 digital unit) / 0.16 (標準偏差 0.4, 0-1.04 digital unit) であり左右差を認めなかったが，いずれも歪みのある非正規性の分布であった（図 5A, 図 5B）。教育年数の中央値は 14 年（標準偏差 2, 範囲 9-21 年）であり，高校卒業以上であった。JART から推定された IQ の中央値は 112（標準偏差 11, 範囲 80-124）であり，IQ80 以上の対象であった。紙面による問診の結果，113 人の健常女性のうち，7 人が左利き（6%）であり，18 人が喫煙者（16%）であった（図 5AB, 図 5CD）。なお利き手の決定には握力等も参考にした。また精神疾患の遺伝的素因は紙面を用いた問診によって口頭で確認し，33 人に精神疾患の遺伝的素因（29%）を認めた（図 5EF）。Wilcoxon-Mann-Whitney 検定の結果より，利き手（右/左：p 0.198/p 0.272），喫煙歴（右/左：p 0.17/p 0.52），および精神疾患の家族歴が違う群間には，聴性驚愕反射の有意な差（5%水準）を左右共に認めなかったが，有意水準 10%以下とした場合，精神疾患の遺伝的素因の有無により有意差を認めた（右/左：p 0.058/ p 0.052）。カテゴリ変数をダミー変数として相関関係を調べた（左利き：1，精神疾患の遺伝的素因あり：1，喫煙歴あり：1）ところ，それぞれの右/左における相関関数は， $r=0.15/r=0.15$

($p=0.12/p=0.12$) , $r=-0.18/r=-0.18$ ($p=0.057/p=0.051$) , および $r=-0.13/r=-0.061$ ($p=0.17/p=0.52$) であった。年齢のみを調整すると、喫煙歴があるほど右側聴性驚愕反射が低下する偏相関関係が有意水準 5%で有意となったが ($r=-0.20/-0.13$, $p=0.029/p=0.19$) , 喫煙歴と教育年数との間には相関関係があるため ($r=-0.26$, $p=0.0062$) , 教育年数を調整すると喫煙歴と右側聴性驚愕反射の有意な関係は見られなくなった ($r=-0.045$, $p=0.64$) 。年齢と教育年数を調整すると、喫煙歴と右側聴性驚愕反射の関係は 10%有意水準で有意となり ($r=-0.16$, $p=0.081$) , 左利きであるほど両側聴性驚愕反射が高くなるという偏相関関係が 10%水準で有意となった ($r=0.19/0.18$, $p=0.046/0.046$) 。有意差の出なかった検定と検出力, 効果量を表 6.1 にまとめる。

表 4. 臨床情報

(N=113)	中央値(標準偏差), 幅/割合
年齢, 歳	50(14), 20-74
教育年数, 年	14(2), 9-21
IQ (JART)	112(11), 80-124
利き手, 左手/右手	7/106, 6% 左手
喫煙歴, 喫煙者/非喫煙者	18/95, 16% 喫煙者
精神医学的遺伝負因, あり/なし	33/80, 29% 精神医学的遺伝負因あり
驚愕反射, 右/左 単位 (arbitrary unit)	0.16(0.3)/0.16(0.4)

JART: Japanese adult reading test

図 5. 聴性驚愕反射のヒストグラム

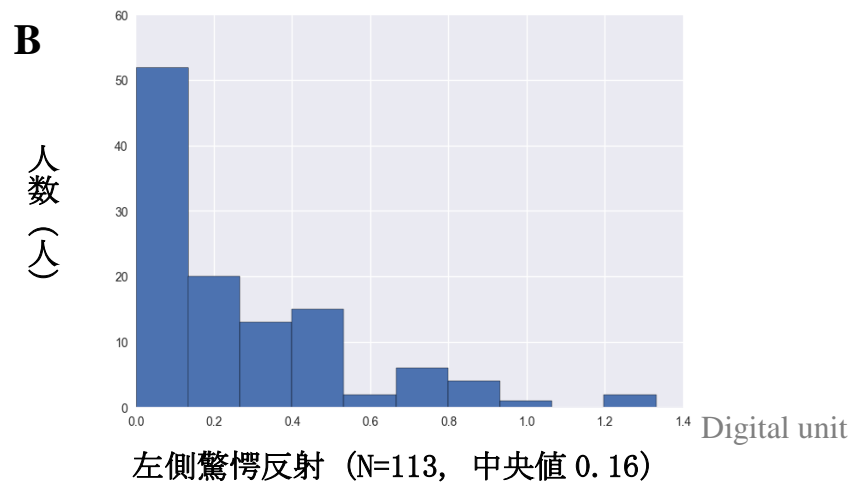
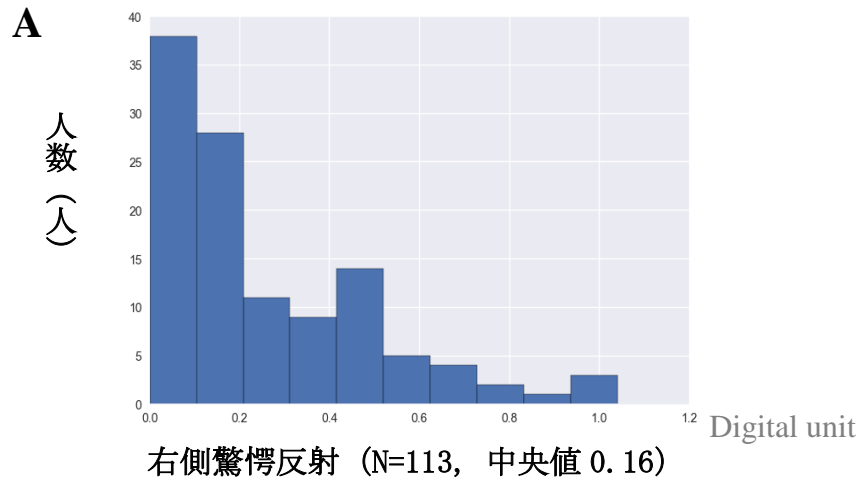
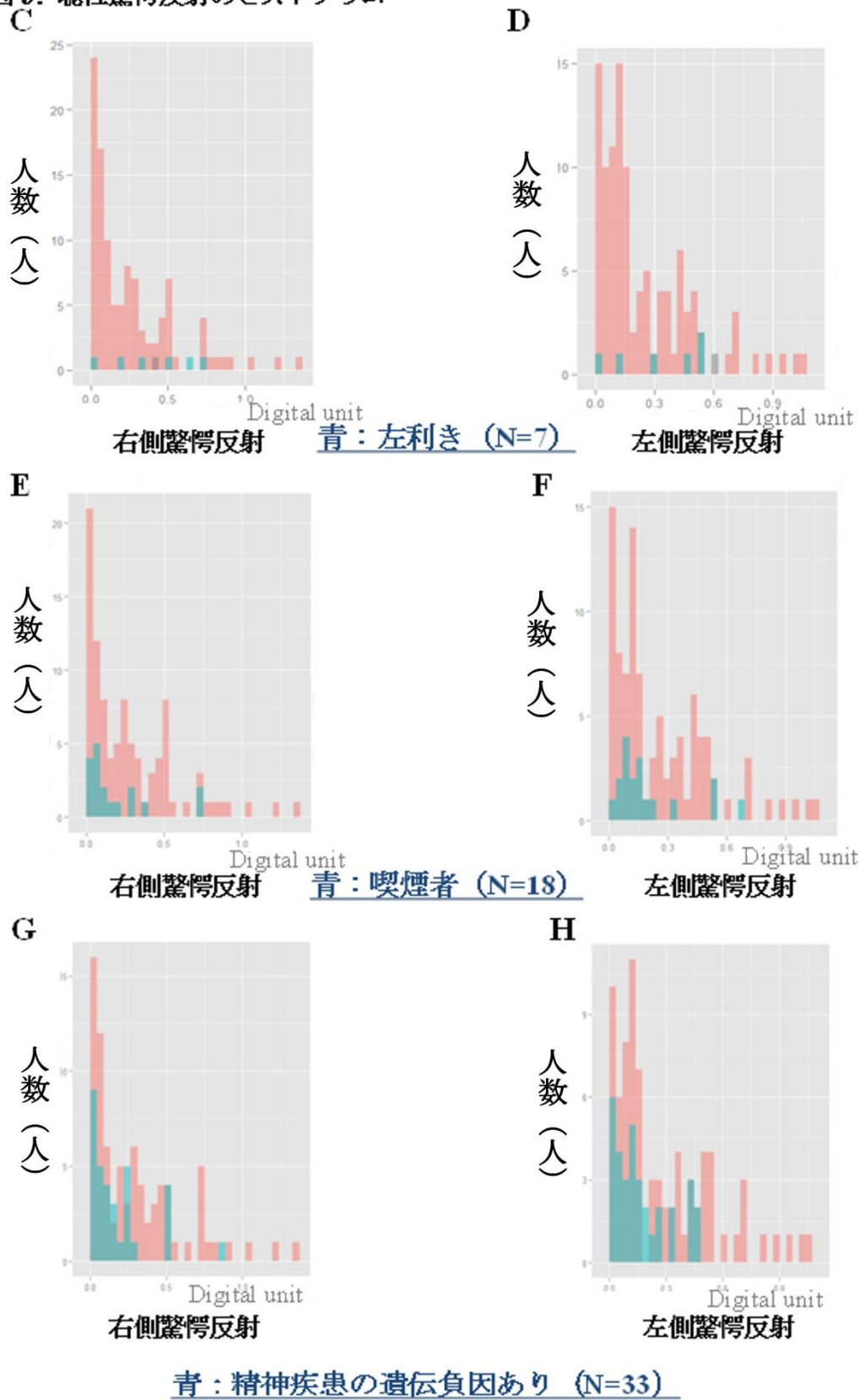


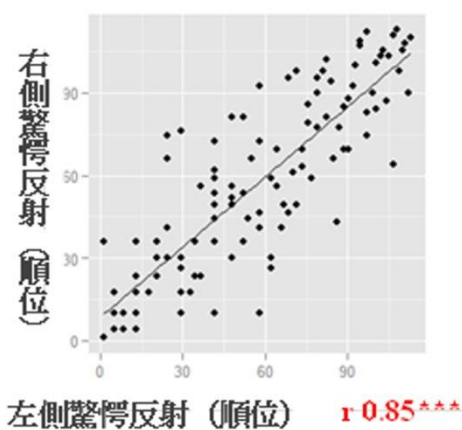
図5. 聴性驚愕反射のヒストグラム



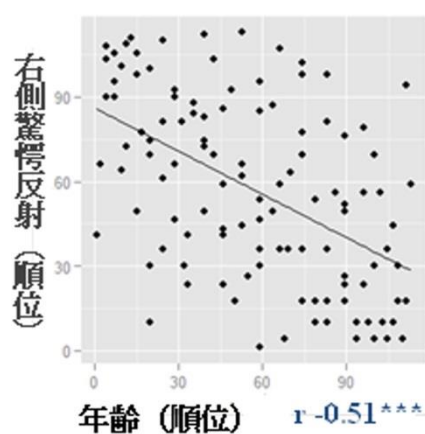
聴性驚愕反射の右側と左側との間に強い正の相関関係を認めた ($r=0.85$, $p=0.00000000000000022$; 図 6A)。また年齢が上がるほど左右の聴性驚愕反射が低下した (右/左: $r=-0.51/r=-0.52$, $p=0.0000000072/p=0.0000000038$; 図 6B, 図 6C)。さらに教育年数が多いほど左右の聴性驚愕反射も有意に上昇したが (右/左: $r=0.35/r=0.25$, $p=0.00018/p=0.0070$; 図 6D, 図 6E), これは年齢と教育年数の間に相関関係があるための見かけ上の相関関係であった ($r=-0.45$, $p=0.00000051$)。年齢を調整すると教育年数と両側聴性驚愕反射の偏相関係数 (右/左: $r=-0.15/r=0.024$, $p=0.11/p=0.80$) は有意ではなくなった。一方, 教育年数を調整後も年齢と両側聴性驚愕反射の間には有意な相関関係が残った (右/左: $r=-0.42/r=-0.47$, $p=0.00000090/p=0.00000025$)。教育年数と知能 IQ (JART) との間に有意な正の相関関係を認めたが ($r=0.27$, $p=0.0043$), IQ (JART) 自体は両側聴性驚愕反射と有意な相関関係を示さなかった ($r=0.067/r=0.11$, $p=0.48/p=0.25$)。有意差の出なかった検定と検出力, 効果量は表 6.1 にまとめる。

図 6. 臨床尺度と驚愕反射 (N=113)
 * p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001
 同順位は一点に重ねて描写されている

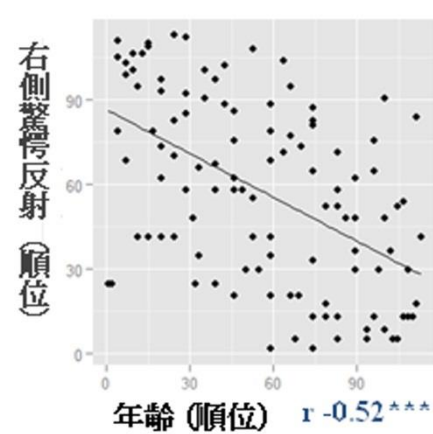
A



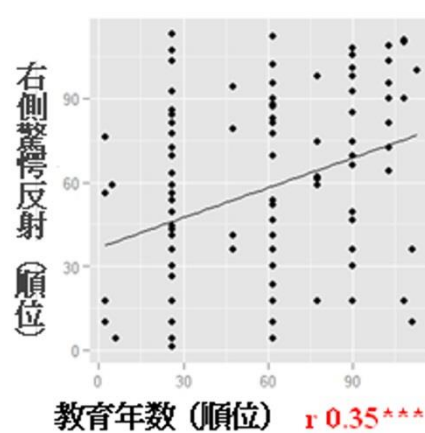
B



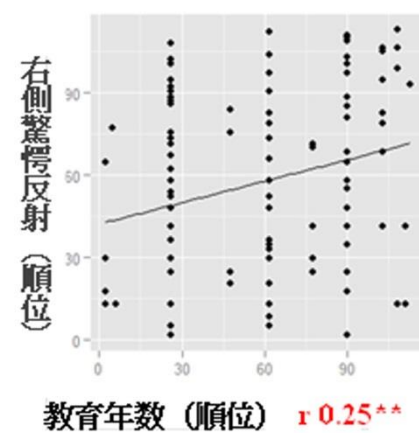
C



D



E



4.2 聴性驚愕反射と心理尺度

女子大学生を対象とした先行研究と異なり、今回の被験者の年齢中央値は 50 歳と高く、不安症状が高い被験者は殆ど含まれていなかった(表 5.1)。TCI では、探究心と浪費の項目で高得点者が多かった。なお無秩序の項目で平均より高い得点を示す女性は少なかった(表 5.2)。今回の結果では、問題解決や積極的認知のストレスコーピング値が低い健常女性は殆ど含まれておらず、これらの項目と聴性驚愕反射との関係を解析することは困難であった。また回避をしない健常女性は殆どいなかった(表 5.3)。

表 5.1 ストレス尺度 (HSCL)

(N=113)	中央値 (標準偏差)	平均以下	やや高い	高い
心身症状	18 (4.8)	91人	20人	2人
強迫症状	15 (4.7)	101人	9人	3人
対人関係 過敏症状	15 (4.4)	88人	15人	10人
不安症状	9 (2.8)	111人	0人	2人
うつ症状	18 (5.4)	97人	12人	4人
ストレス 合計	76 (18.5)			

HSCL: Hopkins Symptom Checklist

表 5.2 気質 (TCI の新規性追求と損害回避)

(N=113)	平均値 (標準偏差)	日本人の 平均得点*	平均得点 未満の人数	平均得点 以上の人数
新奇性追求 総得点	21.1(4.6)	19.4 (5.4)	40	73
探究心	6.4 (2.2)	4.7 (2.1)	23	90
衝動性	5.3 (1.9)	5.4 (2.4)	53	60
浪費	5.5 (1.5)	3.6 (1.7)	11	102
無秩序	3.8 (1.7)	5.6 (2.0)	94	19
損害回避 総得点	17.3 (6.2)	16.5 (6.4)	48	65

TCI: Temperament and Character Inventory

*555人 (平均年齢31歳, 18-80歳) 中337人が健常女性の平均得点

表 5.3 ストレスコーピング (WCCL)

(N=113)	平均値 (標準偏差)	1以下の人数	1-2点の人数	2以上の人数
問題解決	1.98 (0.44)	1	47	65
積極的認知	2.00 (0.38)	2	50	61
社会支援	1.99 (0.68)	11	31	71
罪責感	1.43 (0.76)	41	36	36
希望的観測	1.10 (0.71)	57	40	16
回避	1.08 (0.54)	7	55	51

WCCL: The Way of Coping Checklist

113 人の健常女性全体のスピアマン相関係数（偏相関係数）を求めると、今回の結果では、先行研究で報告されていた両側の聴性驚愕反射と不安症状との有意な相関関係を認めなかった。HSCL の抑うつ症状が高いほど左右の聴性驚愕反射が低かった ($r=-0.19/-0.21$, $p\ 0.049/0.025$; 図 7AB)。この関係は年齢と教育年数を調整すると見られなくなった ($r=-0.09/-0.14$, $p\ 0.34/0.15$)。抑うつ症状は、年齢との間に α 水準 10% 未満で有意な相関関係を示した ($r=0.18$, $p=0.054$)。また、5% 水準で有意な教育年数との間に負の相関関係 ($r=-0.21$, $p=0.028$) および精神疾患の遺伝的素因との間に正の相関関係を示した ($r=0.22$, $p=0.019$)。家族歴で調整後、抑うつ症状は右側聴性驚愕反射との間に有意な関係を認めなくなり、左側聴性驚愕反射との間では 10% 水準で有意な関係を示した ($r=-0.15/r=-0.18$, $p=0.11/p=0.058$)。教育年数を調整すると、抑うつ症状は年齢との間に正の相関関係を示さなくなった ($r=0.10$, $p=0.28$)。抑うつ症状と教育年数との間の負の相関関係は、家族歴を調整しても有意であった ($r=-0.19$ $p=0.038$)。

また左側聴性驚愕反射は、損害回避との間には有意な相関関係を示さず ($r=0.016$, $p=0.87$)、新奇性追求（無秩序、および年齢と教育年数での調整後の衝動性）との間に有意な正の相関関係を示した。まず、左側聴性驚愕反射と無秩序の間に正の相関関係 ($r=0.19$, $p=0.048$; 図 7C) を認めた。しかし年齢と教育年数を調整すると有意な相関関係を認めなくなった ($r=0.02$, $p=0.83$)。無秩序は、教

育年数との間に有意な相関関係を示さないが ($r=0.06$, $p=0.52$) , 年齢との間に負の相関関係を認めた ($r=-0.33$, $p=0.00039$)。その他の臨床尺度と無秩序の間に相関関係は見られなかった。左側聴性驚愕反射と衝動性との間には、健常男性の先行研究から負の相関関係を想定していたが、有意な正の相関関係を認めた(年齢と教育年数を調整した後の偏相関係数 $r=0.19$, $p=0.040$; 図 7D)。衝動性は年齢 ($r=0.10$, $p=0.31$) および教育年数 ($r=-0.15$, $p=0.11$) と有意な相関関係を示さなかったが、家族歴との間に正の相関関係を認めた ($r=0.22$, $p=0.021$, 検出力 0.65)。衝動性と他の臨床尺度との間に有意な関係はなかった。年齢・教育年数・家族歴で調整後も、衝動性と左側聴性驚愕反射の間には相関関係がみられた ($r=0.23$, $p=0.016$, 検出力 0.68)。先行研究と矛盾した結果であるため、さらに家族歴と教育年数で分けて左側聴性驚愕反射と衝動性との関係を調べたところ(図 7D), 教育年数 17 年以上の女性において先行研究通り負の相関があるようであった。家族歴によらず教育年数 12 年以下の群では衝動性と左側聴性驚愕反射の間に正の相関関係がある可能性が示された。

ストレスコーピングは聴性驚愕反射との間に 5%水準で有意な関係を示さなかった。積極的認知と左聴性驚愕反射の間の負の相関関係は α 水準 10%で有意だった ($r=-0.17$, $p=0.08$)。積極的認知は、年齢 ($r=0.20$, $p=0.030$) と有意な相関関係を示したが、教育年数 ($r=0.044$, $p=0.65$) とは関係を示さなかった。年

年齢と教育年数の調整後は積極的認知と左聴性驚愕反射の間に有意な相関関係はなかった ($r=-0.08$, $p=0.42$)。ストレスコーピングとコルチゾルについての先行研究で観察された問題解決との間にも有意な関係はなかった。有意差の出なかった検定と検出力、効果量を表 6.1, 表 6.2, 表 6.3 にまとめる。

図 7. 心理検査と聴性驚愕反射

図 7A

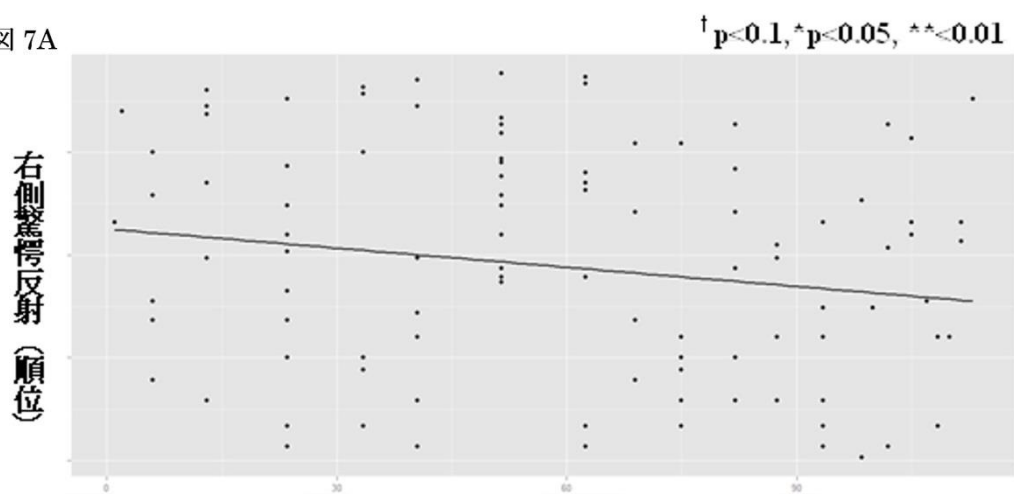
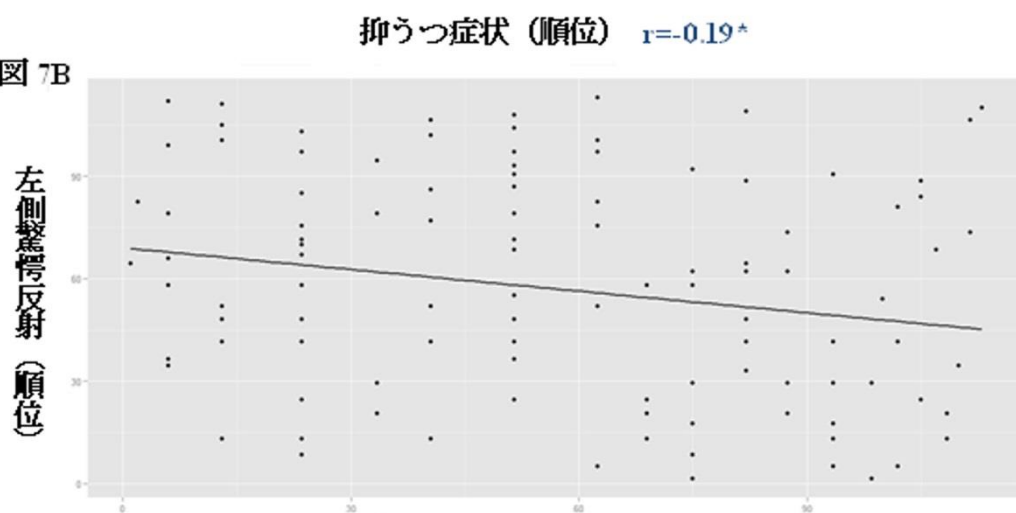
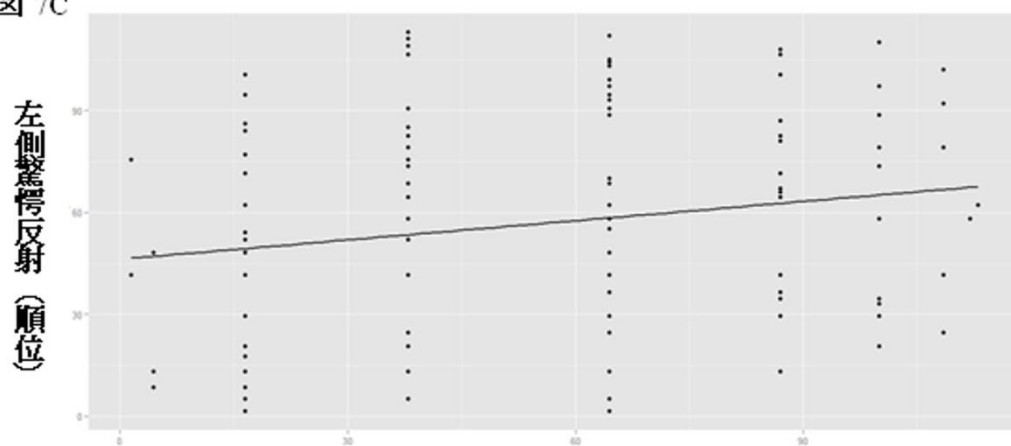


図 7B



抑うつ症状 (順位) $r = -0.21^*$

図 7C



無秩序 (順位) $r = 0.19^*$

図 7D

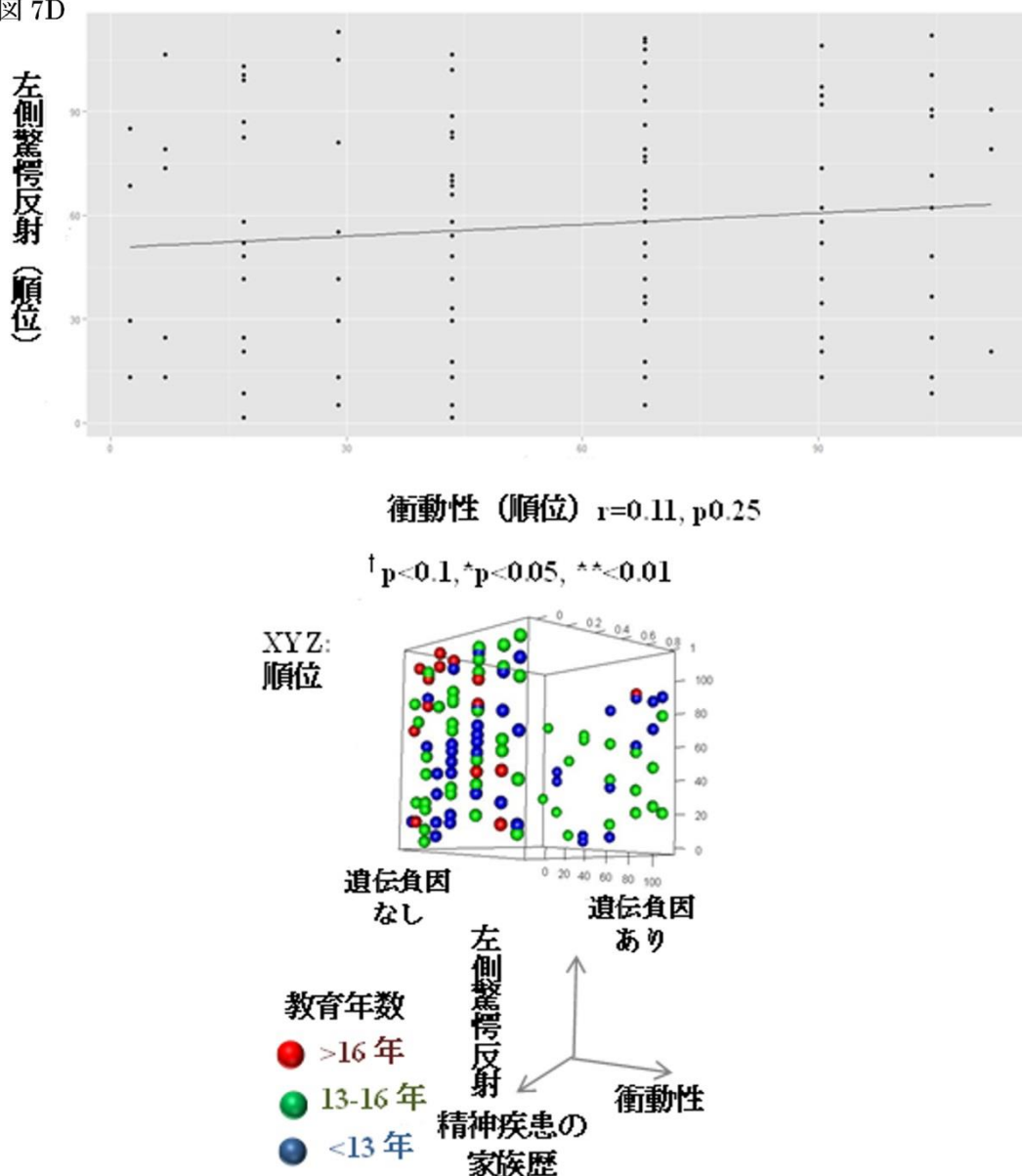


図 7D 年齢と教育年数を調整後、有意な相関関係がみられた衝動性

113 人の女性健常者で、左驚愕反射と衝動性の相関関係を調べると 5%水準で有意な結果を認めなかった (図 7D 下)。しかし年齢と教育年数の調整後、両者の間に弱い正の相関関係を認めたため関係を図示した (図 7D 上)。教育年数が低いと、左側聴性驚愕反射と衝動性との間に正の相関関係を示すようにみえる。一方、教育年数が高いと、先行研究の健常男性と同様、左側聴性驚愕反射と衝動性との間に負の相関関係を示すようにみえる。

4.3 聴性驚愕反射と白質 FA (fractional anisotropy)

白質 FA では、左右の眼輪筋で測定した聴性驚愕反射の振幅と右側頭葉領域の白質体積で正の相関関係を示した。また、左側眼輪筋の聴性驚愕反射は左視床と、右側眼輪筋の聴性驚愕反射は右側内包レンズ核後部の白質体積と正の相関関係が見られた。なお白質体積と左右の聴性驚愕反射との間に負の相関関係は認められなかった。クラスターの閾値を 3.0 と設定すると、右側聴性驚愕反射では結果を得られなかったが、左側聴性驚愕反射では左側視床の 2 か所と右側内包レンズ核後部と右側上縦束の白質 FA で正の相関を有意にみとめた。次に閾値を 1.5 に設定して計算を行った。

左側驚愕反射と正の相関関係にある白質 FA

左側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射は、36%左側前視床放線を含む左視床 ($t=3.0$, $x=94$ $y=117$ $z=81$, p 0.043; 図 8A) と、34%左側前視床放線を含む左視床で正の相関関係を示した ($t=3.0$, $x=94$, $y=116$, $z=83$, p 0.042; 図 8B)。かつ左側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射は、右側 Heschl 回を 1%含む領域において白質 FA と正の相関関係を示した (99%白質, 1%灰白質)。同領域は右側内包レンズ核後部から成り、42%下後頭前頭束を含んでいた($t=3.0$, $x=54$, $y=97.5$, $z=74$, p 0.0030, 図 8C)。さらに左側聴性驚愕反射と 4%側頭平面, 2%右 Heschl 回を含む領域で正の相関関係がみられた (93%右白質, 7%右灰白質)。同部位は 3%下縦束を含んでいた ($t=3.0$,

x=49.7, y=98.7, z=80, p 0.0000050; 図 8D)。

年齢と教育年数の調整後、左側驚愕反射と正の相関を示した白質 FA

年齢と教育年数を調整後、5%水準で多重比較を行ったところ、右側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射と白質 FA 値との間に有意な相関関係はなかった。同様の条件において、左側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射は、側下側頭回後部および右側紡錘状回後部の白質 FA 値と相関関係を示した (89% 白質, 11% 灰白質)。47% 右側下縦束および 8% 右側下前頭後頭束を含んでいた (x=49, y=99.8, z=70, p 0.00021; 図 8E)。また 5% 左側前視床放線を含む左側淡蒼球と左側視床の領域で正の相関関係が見られた (77% 白質, 18% 淡蒼球) (x=66, y=98.4, z=79.8, p 0.000089 ; 図 8F)。

右側驚愕反射と正の相関関係を示した白質 FA

右側聴性驚愕反射は 24% 右側上縦束(19% 同部位の側頭部も含む), 11% 右側下縦束, 8% 右側下前頭後頭束を含む右側頭葉 (100% 大脳白質) において、正の相関関係を示した (x=49.4, y=79.5, z=83.6, p 0.039; 図 8G)。また右側聴性驚愕反射は右側内包レンズ核後部 (100% 右大脳白質) で正の相関関係を示し、ここには 34% 右側下前頭後頭束, 16% 右側下縦束が含まれていた (x=53.6, y=79.5, z=77.3, p 0.005; 図 8H)。

白質領域と聴性驚愕反射との相関関係

左側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射と相関関係を示した白質領域は、左側視床 (r=0.19, p 0.043; 図 8A) , 左側視床 2 (r=0.21, p 0.022; 図 8B) , 右側内包レンズ核後部 (r=0.33, p 0.00030; 図 8C) , 右側側頭平面・上縦束 (r=0.36, p 0.000050; 図 8D) であり、全体としても正の相関関係を示した (r=0.38, p<0.0000080; 図 8I)。

年齢と教育年数を共変量とすると、左側聴性驚愕反射と右側紡錘状回 (r=0.34, p 0.00021; 図 8E) , および左側淡蒼球 (r=0.31, p 0.00089; 図 8F) と正の相関関係を示し、全体としても相関関係を示した (r=0.38, p 0.0000028; 図 8J)。

右側眼輪筋で測定した聴性驚愕反射と相関した白質領域は、右側上縦束 (r=0.26, p=0.039; 図 8G) , 右側内包レンズ核後部 (r=0.34, p 0.005; 図 8H) であり、全体でも正の相関関係を示した (r=0.34, p 0.00020; 図 8K)。なお効果量と検出力について図 9 にまとめる。

図 8. 聴性驚愕反射と正の相関関係を示した白質 FA (FWE $p < 0.05$)

X/Y 軸: 順位, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

図 8.1 左側聴性驚愕反射と正の相関関係を示した白質 FA

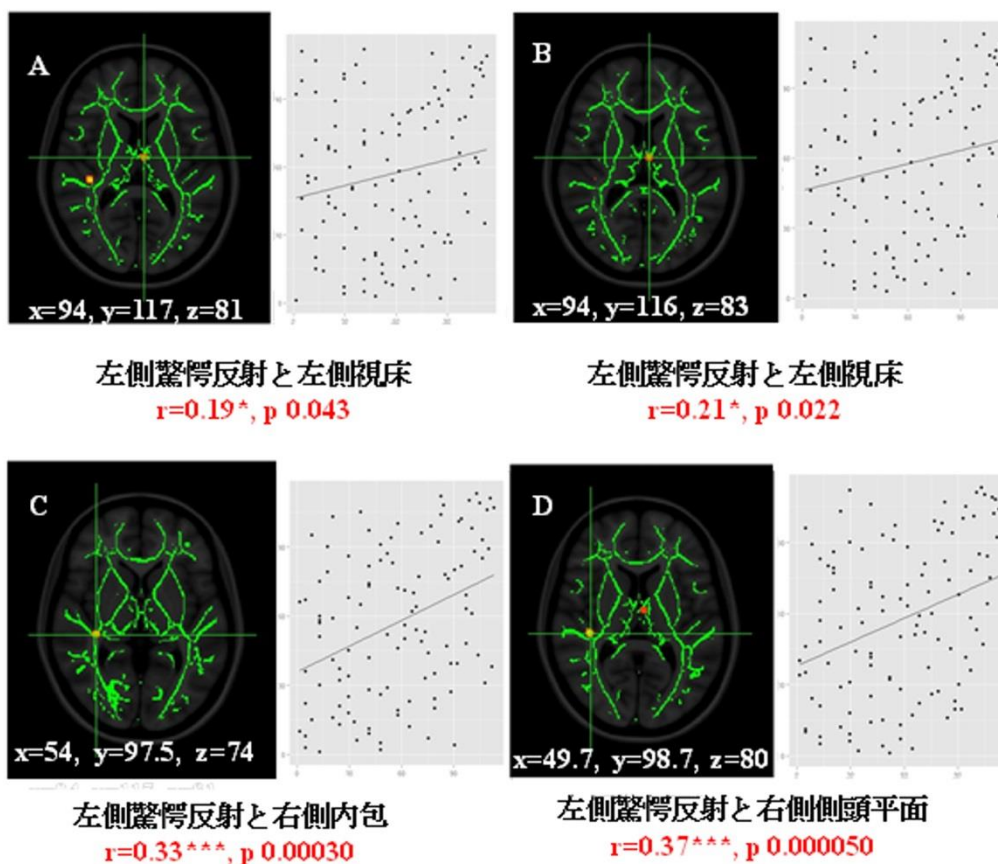


図 8.2 左側聴性驚愕反射と正の相関関係を示した白質 FA (年齢と教育年数を調整後)

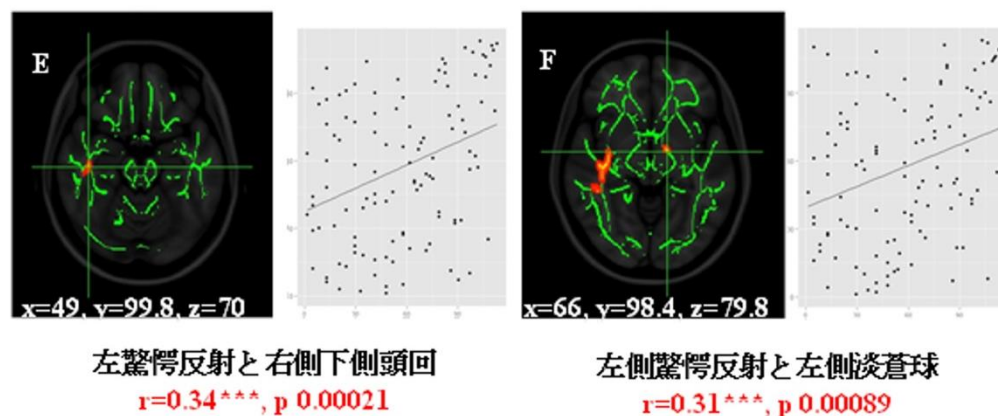


図 8.3 右側聴性驚愕反射と相関関係を示した白質 FA

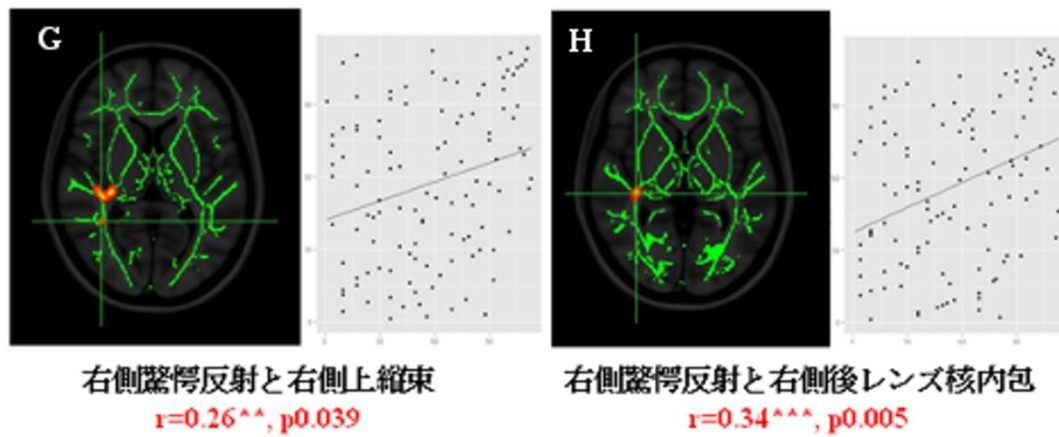


図 8.4 聴性驚愕反射と相関を示した白質（全体）

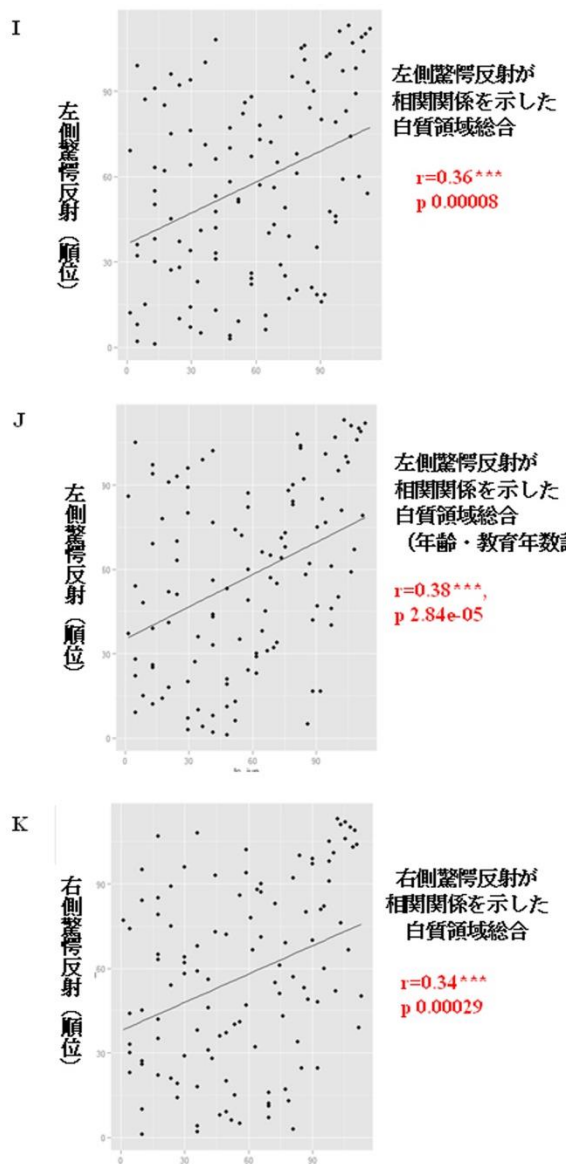


表 6.1 効果量と検出力：臨床尺度

共変量	聴性驚愕反射	臨床心理所見	(偏)相関係数	p値	検出力
補正なし	右側	喫煙歴	-0.13	0.17	0.28
補正なし	左側	喫煙歴	-0.061	0.52	0.1
年齢	右側	喫煙歴	-0.2	0.029	0.58
年齢	左側	喫煙歴	-0.13	0.185	0.26
教育年数	右側	喫煙歴	-0.05	0.636	0.08
教育年数	左側	喫煙歴	0	0.969	0.05
年齢, 教育年数	右側	喫煙歴	-0.16	0.081	0.42
年齢, 教育年数	左側	喫煙歴	-0.12	0.19	0.26
補正なし	右側	精神疾患の遺伝負因	-0.18	0.057	0.48
補正なし	左側	精神疾患の遺伝負因	-0.18	0.051	0.5
年齢	右側	精神疾患の遺伝負因	-0.12	0.197	0.25
年齢	左側	精神疾患の遺伝負因	-0.13	0.182	0.27
教育年数	右側	精神疾患の遺伝負因	-0.16	0.084	0.41
教育年数	左側	精神疾患の遺伝負因	-0.17	0.071	0.44
年齢, 教育年数	右側	精神疾患の遺伝負因	-0.12	0.202	0.25
年齢, 教育年数	左側	精神疾患の遺伝負因	-0.13	0.185	0.27
補正なし	右側	利き手	0.15	0.12	0.34
補正なし	左側	利き手	0.15	0.12	0.34
年齢	右側	利き手	0.17	0.063	0.45
年齢	左側	利き手	0.17	0.063	0.45
教育年数	右側	利き手	0.18	0.063	0.5
教育年数	左側	利き手	0.17	0.046	0.44
年齢, 教育年数	右側	利き手	0.19	0.046	0.52
年齢, 教育年数	左側	利き手	0.18	0.046	0.46
補正なし	右側	知能	0.067	0.48	0.21
補正なし	左側	知能	0.11	0.25	0.11
年齢	右側	知能	0	0.965	0.05
年齢	左側	知能	0.04	0.638	0.08
教育年数	右側	知能	-0.03	0.773	0.06
教育年数	左側	知能	0.05	0.633	0.08
年齢, 教育年数	右側	知能	-0.04	0.674	0.07
年齢, 教育年数	左側	知能	0.04	0.673	0.07
補正なし	右側	知能	0.07	0.478	0.11
補正なし	左側	知能	0.11	0.247	0.21
補正なし	右側	教育年数	0.25	0.007	0.78
補正なし	左側	教育年数	0.35	0.000177	0.97
補正なし	積極的認知	教育年数	0.044	0.65	0.07
年齢	右側	教育年数	0.15	0.113	0.35
年齢	左側	教育年数	0.02	0.804	0.06
補正なし	喫煙歴	教育年数	-0.26	0.0062	0.79
補正なし	精神疾患の遺伝負因	教育年数	-0.08	0.4	0.13
補正なし	知能	教育年数	0.27	0.0043	0.82
補正なし	抑うつ症状	教育年数	-0.21	0.029	0.61
精神疾患の遺伝負因	抑うつ症状	教育年数	-0.19	0.038	0.54
補正なし	右側	年齢	-0.51	7.20E-09	1
補正なし	左側	年齢	-0.52	3.80E-09	1
教育年数	右側	年齢	-0.42	9.00E-07	1
教育年数	左側	年齢	-0.47	2.50E-08	1
精神疾患の遺伝負因	右側	年齢	-0.15	0.11	0.36
精神疾患の遺伝負因	左側	年齢	-0.18	0.058	0.48
補正なし	喫煙歴	年齢	-0.09	0.36	0.15
補正なし	精神疾患の遺伝負因	年齢	0.15	0.12	0.35
補正なし	知能	年齢	-0.14	0.143	0.31
補正なし	教育年数	年齢	-0.45	5.00E-07	1
補正なし	抑うつ症状	年齢	0.18	0.055	0.48
教育年数	抑うつ症状	年齢	0.1	0.28	0.18
補正なし	積極的認知	年齢	0.2	0.03	0.59

共変量	心理尺度	臨床所見	(偏) 相関係数	p値	検出力
補正なし	抑うつ症状	年齢	0.18	0.05	0.49
補正なし	抑うつ症状	教育年数	-0.21	0.03	0.6
補正なし	抑うつ症状	知能	-0.06	0.52	0.1
補正なし	抑うつ症状	利き手	-0.02	0.87	0.05
補正なし	抑うつ症状	喫煙歴	0.05	0.58	0.09
補正なし	抑うつ症状	精神疾患の遺伝負因	0.22	0.02	0.65
補正なし	無秩序	年齢	-0.33	0	0.95
補正なし	無秩序	教育年数	0.1	0.29	0.18
補正なし	無秩序	知能	0.1	0.32	0.17
補正なし	無秩序	利き手	0.11	0.25	0.21
補正なし	無秩序	喫煙歴	0.07	0.45	0.12
補正なし	無秩序	精神疾患の遺伝負因	0.05	0.56	0.09
補正なし	衝動性	年齢	0.1	0.31	0.18
補正なし	衝動性	教育年数	-0.15	0.11	0.35
補正なし	衝動性	知能	0.02	0.81	0.06
補正なし	衝動性	利き手	0.07	0.47	0.11
補正なし	衝動性	喫煙歴	0.02	0.8	0.06
補正なし	衝動性	精神疾患の遺伝負因	0.22	0.02	0.64
年齢	抑うつ症状	教育年数	-0.04	0.13	0.07
年齢	抑うつ症状	知能	-0.02	0.7	0.05
年齢	抑うつ症状	利き手	0.07	0.86	0.11
年齢	抑うつ症状	喫煙歴	0.2	0.46	0.56
年齢	抑うつ症状	精神疾患の遺伝負因	0.2	0.03	0.56
年齢	無秩序	教育年数	-0.06	0.55	0.09
年齢	無秩序	知能	0.05	0.58	0.09
年齢	無秩序	利き手	0.12	0.21	0.24
年齢	無秩序	喫煙歴	0.05	0.63	0.08
年齢	無秩序	精神疾患の遺伝負因	0.11	0.24	0.22
年齢	衝動性	教育年数	-0.12	0.21	0.24
年齢	衝動性	知能	0.04	0.7	0.07
年齢	衝動性	利き手	0.07	0.47	0.11
年齢	衝動性	喫煙歴	0.03	0.73	0.06
年齢	衝動性	精神疾患の遺伝負因	0.2	0.03	0.59
精神疾患の遺伝負因	抑うつ症状	右側聴性驚愕反射	-0.15	0.11	0.2
精神疾患の遺伝負因	抑うつ症状	左側聴性驚愕反射	-0.18	0.058	0.47
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	右側聴性驚愕反射	-0.09	0.35	0.15
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	左側聴性驚愕反射	-0.12	0.22	0.24
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	教育年数	-0.14	0.14	0.32
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	知能	-0.14	0.14	0.32
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	利き手	-0.03	0.72	0.06
年齢, 遺伝負因	抑うつ症状	喫煙歴	-0.02	0.86	0.05
年齢, 遺伝負因	無秩序	右側聴性驚愕反射	-0.03	0.75	0.06
年齢, 遺伝負因	無秩序	左側聴性驚愕反射	0.03	0.73	0.06
年齢, 遺伝負因	無秩序	教育年数	0.06	0.52	0.1
年齢, 遺伝負因	無秩序	知能	-0.06	0.56	0.09
年齢, 遺伝負因	無秩序	利き手	0.06	0.56	0.09
年齢, 遺伝負因	無秩序	喫煙歴	0.12	0.21	0.24
年齢, 遺伝負因	衝動性	右側聴性驚愕反射	0.14	0.13	0.32
年齢, 遺伝負因	衝動性	左側聴性驚愕反射	0.22	0.02	0.66
年齢, 遺伝負因	衝動性	教育年数	0.04	0.68	0.07
年齢, 遺伝負因	衝動性	知能	-0.12	0.21	0.24
年齢, 遺伝負因	衝動性	利き手	0.04	0.66	0.07
年齢, 遺伝負因	衝動性	喫煙歴	0.07	0.45	0.12
年齢, 遺伝, 教育	衝動性	左側聴性驚愕反射	0.23	0.016	0.68

表 6.2 効果量と検出力：

ストレス, 気質, ストレスコーピングと聴性驚愕反射

共変量	聴性驚愕反射	ストレス, 気質	(偏)相関係数	p値	検出力
補正なし	右側	心身症状	0.04	0.7	0.07
補正なし	右側	強迫症状	-0.02	0.84	0.05
補正なし	右側	対人関係過敏症状	-0.11	0.23	0.23
補正なし	右側	不安症状	-0.06	0.56	0.09
補正なし	右側	抑うつ症状	-0.19	0.05	0.51
補正なし	右側	ストレス総合	-0.1	0.28	0.19
補正なし	右側	探究心	0.02	0.85	0.05
補正なし	右側	衝動性	0.05	0.62	0.08
補正なし	右側	浪費	-0.03	0.72	0.06
補正なし	右側	無秩序	0.13	0.16	0.29
補正なし	右側	新奇性追求	0.04	0.68	0.07
補正なし	右側	損害回避	-0.04	0.65	0.07
補正なし	右側	問題解決	-0.12	0.19	0.26
補正なし	右側	積極的認知	-0.12	0.21	0.24
補正なし	右側	社会支援	0.03	0.78	0.06
補正なし	右側	罪責感	-0.03	0.73	0.06
補正なし	右側	希望的観測	-0.08	0.41	0.13
補正なし	右側	回避	-0.03	0.74	0.06
補正なし	左側	心身症状	0.1	0.3	0.18
補正なし	左側	強迫症状	-0.08	0.38	0.14
補正なし	左側	対人関係過敏症状	-0.15	0.11	0.36
補正なし	左側	不安症状	-0.06	0.51	0.1
補正なし	左側	抑うつ症状	-0.21	0.03	0.62
補正なし	左側	ストレス総合	-0.12	0.2	0.25
補正なし	左側	探究心	0.07	0.44	0.12
補正なし	左側	衝動性	0.11	0.25	0.21
補正なし	左側	浪費	0.09	0.35	0.16
補正なし	左側	無秩序	0.19	0.05	0.51
補正なし	左側	新奇性追求	0.15	0.1	0.37
補正なし	左側	損害回避	0.02	0.87	0.05
補正なし	左側	問題解決	-0.15	0.11	0.36
補正なし	左側	積極的認知	-0.17	0.08	0.43
補正なし	左側	社会支援	-0.05	0.62	0.08
補正なし	左側	罪責感	-0.05	0.59	0.08
補正なし	左側	希望的観測	-0.03	0.76	0.06
補正なし	左側	回避	0.04	0.71	0.07

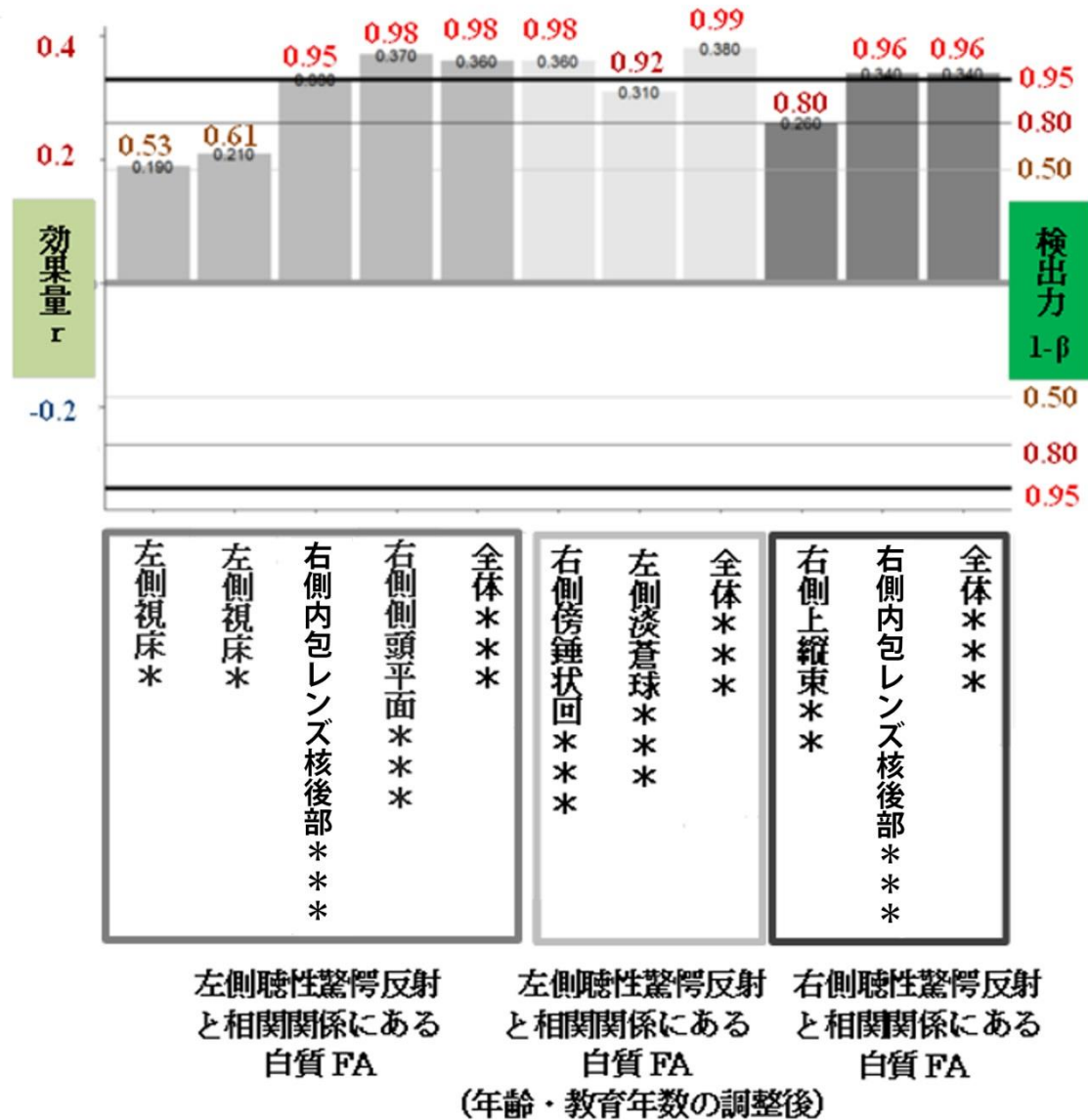
表 6.3 効果量と検出力：ストレス、気質、ストレスコーピングと聴性驚愕反射

(年齢と教育年数を調整後の偏相関係数)

共変量	聴性驚愕反射	ストレス, 気質	(偏)相関係数	p値	検出力
年齢, 教育年数	右側	心身症状	0.05	0.57	0.09
年齢, 教育年数	右側	強迫症状	0.05	0.6	0.08
年齢, 教育年数	右側	対人関係過敏症状	-0.01	0.38	0.14
年齢, 教育年数	右側	不安症状	-0.01	0.95	0.05
年齢, 教育年数	右側	抑うつ症状	-0.09	0.34	0.16
年齢, 教育年数	右側	ストレス総合	-0.02	0.8	0.06
年齢, 教育年数	右側	探究心	-0.12	0.22	0.23
年齢, 教育年数	右側	衝動性	0.13	0.16	0.29
年齢, 教育年数	右側	浪費	0.01	0.92	0.05
年齢, 教育年数	右側	無秩序	-0.04	0.71	0.07
年齢, 教育年数	右側	新奇性追求	-0.04	0.67	0.07
年齢, 教育年数	右側	損害回避	0.09	0.35	0.16
年齢, 教育年数	右側	問題解決	-0.12	0.2	0.25
年齢, 教育年数	右側	積極的認知	-0.04	0.67	0.07
年齢, 教育年数	右側	社会支援	0.02	0.86	0.05
年齢, 教育年数	右側	罪責感	-0.01	0.91	0.05
年齢, 教育年数	右側	希望的観測	-0.11	0.27	0.2
年齢, 教育年数	右側	回避	-0.14	0.14	0.31
年齢, 教育年数	左側	心身症状	0.11	0.24	0.22
年齢, 教育年数	左側	強迫症状	-0.03	0.72	0.07
年齢, 教育年数	左側	対人関係過敏症状	-0.15	0.11	0.36
年齢, 教育年数	左側	不安症状	-0.03	0.76	0.06
年齢, 教育年数	左側	抑うつ症状	-0.14	0.15	0.31
年齢, 教育年数	左側	ストレス総合	-0.07	0.47	0.11
年齢, 教育年数	左側	探究心	-0.04	0.65	0.07
年齢, 教育年数	左側	衝動性	0.19	0.04	0.54
年齢, 教育年数	左側	浪費	0.16	0.1	0.39
年齢, 教育年数	左側	無秩序	0.02	0.83	0.06
年齢, 教育年数	左側	新奇性追求	0.09	0.35	0.16
年齢, 教育年数	左側	損害回避	0.13	0.17	0.28
年齢, 教育年数	左側	問題解決	-0.13	0.17	0.28
年齢, 教育年数	左側	積極的認知	-0.08	0.42	0.13
年齢, 教育年数	左側	社会支援	-0.06	0.54	0.09
年齢, 教育年数	左側	罪責感	-0.02	0.82	0.06
年齢, 教育年数	左側	希望的観測	-0.04	0.65	0.07
年齢, 教育年数	左側	回避	-0.05	0.57	0.09

図 9. 聴性驚愕反射と白質 FA の効果量と検出力

† p<0.1, *p<0.05, **<0.01, ***<0.001



5. 考察

5.1 聴性驚愕反射と心理臨床所見

年齢

両側聴性驚愕反射が年齢と負の相関関係を強く示し知見と一致した[46]。効果量（相関係数）も高く、 α 水準5%で多重比較補正後も相関関係は残り、検出力も1と高く感度・特異度ともに支障がなかった。なお教育年数など他の要因により、この関係が消失することはなかった。

教育年数

両側聴性驚愕反射は右優位に教育年数と中等度の相関関係を示した。多重比較補正後も相関関係は残り検出力も1であった。先行研究でも教育年数は調整を考慮されているが[52]、聴性驚愕反射との間の相関関係については殆ど記載がない。年齢と教育年数の間に中等度の負の相関関係があるという報告があるため[32]、本研究でも調整すると有意な関係を認めなくなった。とはいえ、右側聴性驚愕反射と教育年数の関係はp値が0.11であり、多重共線性を起こすほどの相関関係を認めず[32]、共変量とした。

喫煙歴、利き手、精神疾患の遺伝的素因、知能

喫煙歴、利き手、精神疾患の遺伝的素因、知能と聴性驚愕反射の間に有意な関係を認めなかった。10%水準では精神疾患の遺伝的素因と聴性驚愕反射の間には負

の相関関係が有意に認められたが、検出力は 0.5 以下であった。年齢や教育年数で調整すると、精神疾患の遺伝的素因と両側聴性驚愕反射の間に有意な関係はみられなくなり健常者において聴性驚愕反射に遺伝要因の影響は少ないようであった。年齢と教育年数を調整すると、喫煙歴が右側聴性驚愕反射と 10%水準で有意な負の相関関係を示し先行研究に一致した[27], [110]。年齢や教育年数で調整すると、利き手と両側聴性驚愕反射との間に 10%有意水準で正の相関関係が出現した。

抑うつ症状

両側聴性驚愕反射と抑うつ症状の間に有意な負の相関関係を認めたが、年齢と教育年数を調整した偏相関係数を求めると有意な相関関係を示さなかった。この結果には、抑うつ症状と加齢の間に 10%水準で有意な正の相関関係があることに加え、抑うつ症状と教育年数の間に 5%水準で有意な負の相関関係があることが影響するものと考えられた。精神疾患の家族歴と抑うつ症状の相関関係も影響している可能性もある。この結果は、セロトニンなどの遺伝子多型[55], [57]の先行研究を支持するものかもしれない。抑うつ症状と教育年数の間には家族歴を調整しても有意な負の関係があることから、心理的介入のような教育は、抑うつ症状に役立つ可能性がある[6], [7]。なお本研究では、中高年の被験者が多いことを考えると閉経期の女性が含まれている。女性ホルモンはコルチゾルと関

わり[13], コルチゾルは抑うつ症状との有意な関係があるため[13], [67], 聴性驚愕反射の低下とうつ症状の関係は閉経による女性ホルモンの低下と関わる可能性を否定できない。聴性驚愕反射はうつ病の再発を予測するという報告もあり[37], 抑うつ症状と弱い相関関係を示したことを妥当と考えた。不安症状が高い若年女性を対象にした聴性驚愕反射の研究のように[23], 対象を中高年に絞れば聴性驚愕反射低下はうつ症状を示すことが予想される。

無秩序

聴性驚愕反射と無秩序の間に 5%水準で有意な正の相関関係を認めた。本研究サンプル中には無秩序の高得点者が少なく平均点以下のなかでの関係性である。加齢と共に無秩序は低下することから年齢による影響が考えられる。検出力が 0.5 程度であることから、更なる研究結果を待ち判断したい。

衝動性

年齢と教育年数の偏相関係数を計算すると、左側聴性驚愕反射と衝動性の間に有意な関係を認めた。家族歴があるほど衝動性が高かったため、家族歴も調整したが、それでもなお同関係が観察された。ドーパミン遺伝子多型などの影響も考えたが[36], 遺伝だけの影響ではないのかもしれない。先行研究に注意衝動性についての報告があるものの、反応群に比べ男性健常者の右側聴性驚愕反射の無反応群でより関係がみられているため[32], 本研究と一致するものではない。デ

一タを見直すと、教育年数 12 年以下の集団で正の相関を示すようであるが、養育年数 17 年以上の集団では男性健常者の先行研究と同様に、衝動性と聴性驚愕反射との間の正の相関関係を示す可能性が観察できた（図 7D）。異なる特徴を示すサブグループを全体で観察すると正しく評価できない部分もあることを考え計画的な層別解析が必要であると考えた。なお衝動性の高い境界性パーソナリティ障害の女性と健常女性との間で聴性驚愕反射に有意差がみられなかったという研究では、月経の影響が示唆されていた[33]。本研究は中央値 50 歳の健常女性が対象であるため月経の影響は少ないものと考えているが、若年者も含まれており月経を調整できていない。月経前症候群を呈する女性における月経前の衝動性の増加[133]、排卵後、晩期黄体期の聴性驚愕反射の増加が報告されている[49]。

臨床心理尺度まとめ

健常女性において聴性驚愕反射に関わりがある因子は年齢のみであり、多重比較補正後も有意な関係を示す因子を特定できなかった。年齢以外は検出力も不十分であり、さらなる研究が必要である。

5.2 聴性驚愕反射と白質領域のFA (fractional anisotropy)

聴性驚愕反射と右側側頭領域、左側視床が概ね中等度の効果量と妥当な検出力をもって正の関連を示した。詳細は下記の通りである。

右側側頭領域

まず聴性驚愕反射が両側性に右側側頭領域との間に相関関係を示したことから、聴性驚愕反射が脳の機能局在を反映していることを疑った。左側側頭領域が言語野と関わりが深いことに対して、右側側頭領域には一次音声聴覚野があるとされるため[134]、本研究において音性刺激を用いた影響を考えた。

観察された領域を通る白質繊維の経路を考えると、右側側頭回は聴性驚愕反射に関わるという右扁桃核[135]、前頭眼窩回[136]と繊維連絡があり、右側内包レンズ核後部という領域は、視放線や後視床放線に加え、頭頂橋路、後頭橋路などの皮質橋小脳路が通る[137]。皮質橋小脳路は、皮質から内包、大脳脚を下降して同側の橋核に達すると橋横線維で交差し対側の小脳へ向かい不随意運動の調整に関わると考えられる。また下後頭前頭束は前頭葉と後頭極を結び、下縦束も側頭葉前部から視放線とともに後頭葉の外側矢状層に加わる[137]。これらは、聴性驚愕反射と後頭葉との間接的な関わりを示し瞬目反射と舌状回の血流変化と一致するかもしれない[105]。多重比較補正後のp値が0.05未満の領域のクラスターには含まれるかもしれないが、同領域に含まれる繊維は下縦束と下後頭前頭束であり内包レンズ核後部は、これらの経路を接続している以上に関わりがあるかどうかは分からない[138]。

下後頭前頭束、下縦束は、年齢や教育年数を調整後、左側の聴性驚愕反

射が正の相関関係を示したが、これらが存在する領域は、注意や作業スピードや情報に対する意味づけに関わる領域かもしれない。右側の下後頭前頭束は、上縦束と共に注意能力や作業スピードと関わりがあるとされる[139]。下縦束は、複数の連絡線維により構成されており、視覚連合野から側頭葉前部の外側および内側に連絡し、後頭葉の情報を扁桃体に伝え、また、側頭葉に情報を戻している[135]。後頭葉から記憶を引き出し扁桃体と照合して情報の意味づけをしているかもしれない[135]。右側紡錘状回領域は相貌認知に関わりが深い[140]。右側下縦束は、びまん性レビー小体病やアルツハイマー病などにおいてFA値が低下することが報告されている[141]。右側後頭前頭束は精神病症状を抱える若年健常者においてFA値が上昇し[142]、自閉症スペクトラム障害を抱える患者において視空間認知と関わりと報告されている[143]。聴性驚愕反射と有意に相関関係を示した側頭葉領域の機能は、驚愕反射の先行研究に矛盾しない結果であり注意や空間認知に関わる可能性を考えた。

なお右側聴性驚愕反射が正の相関関係を示していた右側上縦束を含む一部の白質FAは、年齢と教育年数の調整後、有意な相関関係を認めなくなった。下・前頭回から後頭葉へ向かう線維であり弓状に側頭葉に向かう弓状束は、左側においては感覚性言語野と運動性言語野を連結し、右側でも同様の機能があるという少数の報告もある[144]。一方、右側では空間認知[145]、[146]、注意能力

[145], [139]と関わるという報告もある。アルコール使用に問題のある若年者で右側上縦束のFAは低下し[147], 衝動性と同部位 (FA) の間に負の相関関係を認め、発症早期の統合失調症を抱える患者でも同領域のFAに変化が見られている[148]。本研究では、右側聴性驚愕反射と上縦束との間の相関関係は、年齢と教育年数の調整後は認めなかった。白質解析の研究によると、上縦束、下後頭前頭束、下縦束は加齢の影響をうけるとされる[80], [81]。聴性驚愕反射が加齢により低下する原因は十分に解明されていないが[46], [47], 聴性驚愕反射に関わる白質領域のFA値から加齢による軸索や髄鞘の減少に関わる可能性も考えられた。

左側視床

大脳膨大部レベルのMRI画像から視床前核 (A : Anterior nuclei) の関わりを考え、さらに下位の画像では視床背内側核 (DM : dorsomedial nucleus) 領域と考えた[137]。この領域が含まれているとアトラスが示した前視床放線は、視床前核と帯状回をつなぐ回路である。視床前核はPapezの回路に関わり自他の過去の経験など時間・空間的な記憶の出来事であるエピソード記憶や短期記憶であるワーキングメモリと関係があるとされる[149], [150], [151]。この領域のFA低下は神経細胞の髄鞘の減少もしくは細胞消失を示すため、聴性驚愕反射が低下した男性健常者におけるワーキングメモリの低下には視床も関わるのかもしれない[32]。視床背内側核も前頭前野、視床下部、扁桃体などから繊維をうけ感情や情動的行動

に関わるとされ、無名質などからも入力を受けるという[137]。ただしアルツハイマー病と比べ、びまん性レビー小体病においてFA低下が橋と左視床で見られるという報告がある[152]。左側視床の検出力は低いため、更なる研究が期待される。

左側淡蒼球領域の前視床放線

年齢と教育年数を調整後、左側聴性驚愕反射のみ正の相関関係を示した淡蒼球は、皮質-線条体-視床-橋の回路に含まれていて[97], [52]。脚橋被蓋核の抑制にも関わり[153]、視床を抑制する経路ももっている。ウサギを対象とした古典的条件反射の研究では、連合学習や瞬目反射の要素とは異なる音性刺激と淡蒼球の関わりも報告されている[154]。淡蒼球における報告のある先行研究はプレパルス抑制の回路でもある。なお同領域が直接、脚橋被蓋核を抑制する繊維として考えると視床のFA上昇（浮腫や腫瘍など）で抑制する繊維の機能障害により説明できるかもしれない。しかし含まれている繊維が前視床放線であるため、大脳皮質を調整する視床への出力繊維に関わるものと考えられた。大脳皮質は橋を抑制するため、抑制の抑制が生じることで原始反射は亢進するかもしれず[146], [77], FA値が正の相関関係となることを考えた。FA値低下は軸索・髄鞘化の低下や炎症を示し、FA値上昇は浮腫や髄鞘化・細胞数増加などを反映するはずであるが、本研究から機序の説明はできない。黒質線条体が病態に関わるパーキンソン病やびまん性レビー小体病では、発症に先行してレム睡眠行動障害やうつ病が見

られ、それらを抱える患者においては聴性驚愕反射が低下している[74]。うつ症状を伴う聴性驚愕反射の低い中高年の患者では器質病変の潜在に注意したい。

聴性驚愕反射に関わる白質FAまとめ

本研究では、驚愕反射の首座と考えられる橋腹側網様体とは直接の関係を認めなかったが、一次聴覚野や視床の関わりがみられ注意や空間認知、記憶と関わりのある領域であると考えられ、同領域の繊維連絡を想定すれば間接的に驚愕反射との関わりが示唆され先行研究とも矛盾しなかった。なお視床前核/背内側核を除くと検出力は0.8以上であり多重比較補正後のp値が0.05であり十分な感度と特異度を示す結果であると考えられた。本研究の聴性驚愕反射に関わる白質FAが示す領域、抑うつ症状などストレスやコルチゾルに関わる精神疾患や衝動性についての脳画像研究、聴性驚愕反射の臨床的特徴をあわせて考えることは過大な推測かもしれない。しかし聴性驚愕反射に関わる脳機序と各病態に関わりがあり、各領域においてFAの亢進（浮腫・細胞数増加）や低下（髄鞘化や軸索、細胞数の減少や炎症）が生じることが聴性驚愕反射と関わることを考えた。

5.3 聴性驚愕反射の脳回路とプレパルス抑制など調整回路

聴性驚愕反射の音声に対する不快得点の高さが聴性驚愕反射と相関関係を示した先行報告から[23], [106], 聴性驚愕反射のみでも感情の増強驚愕を起こしている可能性を予測していた。しかし本研究では聴性驚愕反射と扁桃体の白質FAと

の間に有意な相関関係を認めず、下部右側頭葉と右扁体には繊維連絡があるのみで扁桃体の有意な関わりはなかった[136]。プレパルス抑制で報告された淡蒼球や視床において、本研究でも左側聴性驚愕反射と白質FAの間に正の相関関係を認めたものの、その範囲を比較すると、プレパルス抑制が関わる白質領域のほうが広範囲である報告が多い[52],[99]。今回の研究ではプレパルス抑制の関わりとされる領域で結果をえたが、音性刺激によるプレパルス抑制が生じうる200-300秒前には音性刺激を与えていないので驚愕反射のみでプレパルス抑制を起こしたという可能性は低いだろう[17]。

5.4 聴性驚愕反射の回路と瞬目反射の回路

驚愕反射と瞬目反射の経路は似て非なる反射であるが、一次聴覚野・視床はいずれの経路にも含まれていた。後頭葉や右側上縦束は触覚性瞬目反射の先行研究に一致することから[105],[106]、脳機序においても瞬目反射と驚愕反射との関わりがあることを考えた。両者の脳機序の違いを本研究の結果により解釈することはできない。今後の研究では、全例で観察できないかもしれずサンプル数は減るはずだが、聴性驚愕反射の最大振幅を選択する際に反射の早い成分と遅い成分の各最大振幅も測定して、各々の反射経路を比較すれば驚愕反射と瞬目反射を鑑別できるかもしれない。不明な点も残る両者の関係を紐解けば、精度や特異度の向上につながる可能性もあると考えた。

5.5 聴性驚愕反射の左右差

聴性驚愕反射の左右差に注意すると、左右いずれの眼輪筋測定においても音性の一次聴覚野で反応が見られるなど脳の機能局在を認めた。本研究は右側に比べて左側のほうが白質FA値や臨床心理尺度との相関係数が高い結果を示しており、少数ではあるが先行研究の画像所見では左側眼輪筋で測定された報告も多かった（表3）。右側側頭葉（上縦束）と左側視床も先行研究と一致したが、年齢と教育年数で調整すると有意な関係を示さなくなった。先行研究と左右反対側を示した領域もあり、右目にエアパフ刺激を与え左側紡錘状回の血流低下を示した報告はあるが[105]、今回の音性刺激では右側紡錘状回と左側聴性驚愕反射と正の相関関係を認めた。fMRI中の驚愕反射と両側視床の血流低下との関わりは、本研究の左側聴性驚愕反射と左側視床を含む結果かもしれないが、作用と部位が矛盾する[96]。左側側頭葉前部切除後のみ聴性驚愕反射の低下を起こすという報告とも一致しなかった[93]。本研究からは、特に臨床尺度や白質研究においては左側聴性驚愕反射のほうが有用であり脳の機能局在が関与する可能性を考えた。

方法論的制約

サンプルサイズ

まずサンプルサイズ不足が制約である。この課題を解決しなければ第二種の過

誤を免れることができない。健常者の研究では、先行研究でも効果量が小さく、外科や内科のような変化の激しい集団を対象としていない。重篤な疾患を抱える前に予防できるよう早期の軽微な変化を捉える客観的指標の精度向上に向けて機序解明を試みる基礎研究にも価値があると考えている。小さな効果量を確かに証明するためには数百人から千人規模の健常者サンプルが必要であることを考えると、小さな効果量であっても、後に結果を統合される可能性も視野に入れて報告を試みたい。

統計手法の違い

今回の解析では無反応群のカットオフ値を恣意的に決めないよう全体でノンパラメトリック解析を行ったが、手法の選択により結果が違う可能性があることも制約である。先行研究では、正規性分布を仮定した解析が多いが[111], [36], データが正規分布かどうかについての記載がないこともあり対数変換やノンパラメトリック検定を選択されている記載を散見することがある[38], [36]。近年の報告では、年齢や教育年数をそろえた解析[38] [36], 年齢のみを調整した解析[36] などもあるが、先行研究の多くは共変量の調整を考慮されていない。背景にある遺伝性やドーパミン活性を示すと考え聴性驚愕反射の高さにより 2 分した後の解析[155], 健常群と疾患群との間の連続性を考えた全体の相関解析[23], 両者の同時検討[32]など様々であり、どの手法が正しいかについても議論があるだろう。

多くの研究でプレパルス抑制を計算できない無反応群は慣習的に除外されていて[155], [32], 10 μ V を無反応群と定義する試みもあるが[32]分類に恣意性が残る。本研究では、先行研究から聴性驚愕反射の低、中、高、三群を仮定し健常者と患者には連続性があるという考えに沿い、依存症などの障害/健常/ストレス障害との間の連続性を考え全体で相関関係を調べた（表 1）。この方法には恣意的なカットオフ値を設けていない利点がある。ただし本研究の課題として散布図を描けば二群以上が含まれていることを伺える分布もあり直線関係を示さない場合、相関関係を調べるより他の統計解析手法を用いるほうが正しいかもしれない。今回は偏相関で一部の共変量を調整したが、調整した項目が交絡しているかどうかについての判断は難しい。共変量の項目数を増やすようであれば、今後は広範に共変量を調整できる傾向スコアを用いた解析が有用かもしれない。一部の対象にだけ有効な指標ではなく別のサンプルにも当てはまる指標が求められる。

共変量（飲酒や身体疾患，女性ホルモン）の調整

今回は教育年数と年齢を共変量として選択したが、家族歴，利き手，喫煙歴の関与や未知の共変量の影響を調整できていないことも制約だと捉えている。飲酒量，軽微な内科疾患，女性ホルモンは既知の調整できなかった共変量である。本研究では飲酒量を確認しなかったが，アルコール依存症や乱用の患者は除外している。特に女性では，依存症の発症が増えていて妊娠中の飲酒は胎児への影響

が大きく、早期治療が慢性期治療より容易であることを考えれば、予防的観点から検討する必要があるかもしれない。またメタボリック症候群など生活習慣病が白質FAに影響するという報告もあり、今回えられた白質領域を養う血管の直径が細いため動脈硬化性病変や心血管系病変が生じている場合も影響を受けかねない。PTSDにおける頻脈、心血管イベントの多さや依存症の離脱期など交感神経系の関与にも注意したい[156]。さらに本研究では性ホルモンを制御していないが、本研究では50歳以降の被験者が多く月経の影響は少ないと考えている。プロゲステロン/エストロゲンを投与した健常者を対象としたfMRI研究によると前部帯状回や扁桃体、前頭眼窩回、脳弓など辺縁系の変化[157]が考えられることが多く、本研究では同領域に関わりはない。ただし本研究でみられた視床前核は辺縁系に関わる可能性がある。また更年期にうつ症状を示し認知機能が低下することもあるが、この場合エストロゲン製剤で改善するという[13]。本研究の結果において、月経や閉経による影響を完全に否定できない。今後は、女性を対象にした研究では、女性ホルモンの測定、月経周期や更年期症状の確認など性差をふまえた研究が必要だろう。現実には予算の都合などもあり考慮され難い課題かもしれない。さらなる研究のためにも性差についての理解が、女性の精神疾患の予防や月経や更年期との付き合い方を知るうえで重要だろう。聴性驚愕反射などの客観的評価指標や他のバイオマーカー、年齢や性別など臨床

情報を組み合わせたモデルを作り、精度と再現性を高め、多くの女性が抱える月経や更年期、またストレス抵抗性を上回るストレス負荷による精神疾患発症や闘病の苦痛を軽減するため、有効な介入方法を客観的に探る必要がある。

脳画像解析

ストレスなどの臨床所見は、脳局所の変化により生成されるのかもしれないがネットワークにより生じている可能性がある。脳の解剖学的構造を考慮した結合性の研究によって解決できる部分があるかもしれない。またFAだけでは詳細な機序が不明であるため、MD (mean diffusivity) など他の指標、交差繊維の考慮、structural connectivity解析を加え結合性を評価し、灰白質解析など他の画像解析と組み合わせる手法も有用かもしれない。さらに傾斜磁場を多軸に用い計測の角度分解能を向上させて部分容積効果を低減させたQBI (Q ball imaging), DSI (diffusion spectrum imaging), HARDI (high-angular-resolution diffusion imaging) や myelin imagingなども検討できる。ただし撮像時間が長い方法では健常者を数百例集める画像研究を行うことは容易ではなく実現可能性が低い。従来の研究手法の誤りを見出し改善することが発展かもしれず、現在の手法を誤り少なく行うことを目指し議論を重ねることが限界である。

健常者と患者との間の連続性、モデルの制約

疾患群と健常群との間の連続性について相関を調べて検討したが、本研究から

この課題に結論を導くことはできない。100年以上前のクレペリンやホッへの時代から精神疾患が純粋な病型として確立されうるかについては活発な議論が行われてきた。健康と疾患の連続性、未病を見出す流れも時代とともに浮沈があるだろう。本研究の散布図で強い相関関係を描けたのは、年齢と聴性驚愕反射の関係のみである。何かの治療や症状に関連付け、どこかで線を引こうとする試み自体、連続性があるのならば矛盾する面もあり制約だと考えている。経験や研究により現実により当てはまるモデルを探る専門性を高めたいが、現在の個人に焦点を当てケースバイケースに長期的経過を追うことも全体のモデルを導くより有益な場合もある。全体に利用できる指標を探るパターン化が成功したとしても、モデルに該当しない少数の対象が戸惑う現実を捉える視点も必要である。

6. 結論

本研究では、聴性驚愕反射と左視床前核や腹側淡蒼球領域にある前視床放線、右側頭葉領域を通る上縦束、下後頭前頭、下縦束の白質 FA との関わりを明らかにした。プレパルス抑制の先行研究に比べると、本研究ではえられた領域が少なかった。この領域はプレパルス抑制の回路に含まれているが、本研究は通常の驚愕反射の設定であるためプレパルス抑制がおきている可能性は低いだらう。また多重比較補正に耐えず検出力が不十分であるが、聴性驚愕反射はストレスのなかでは、抑うつ症状と関わり、気質では新奇性追求（無秩序、衝動性）と関わった。聴性驚愕反射の関わる白質 FA 領域に異常を示す疾患の先行研究と照合すると、聴性驚愕反射の発生機序にコルチゾル、ドーパミン系が関与することを支持する結果であった。さらに左右差については、右側聴性驚愕反射に比べ左側のそのほうが FA 値と有意な関係を得やすかったことから、聴性驚愕反射における脳の機能局在の可能性が示唆された。

7. 謝辞

まず研究にご協力いただいた女性ボランティアの方々，データの収集や入力にご協力くださった医療職の方々，研究所の職員・学生の方々に感謝いたします。

また施設間の協力をすすめることにご尽力くださり学ばせていただいた笠井清登教授，研究所で学ばせて下さった功刀浩部長，太田深秀室長をはじめ共著者，教育をうける機会を与え見守って下さった支援者に心から謝意を表します。

8. C.O.I.

利益相反はない。なお本研究では既得データのみを対象とするため、研究の対象者に費用の負担はない。元となる研究にかかった費用については、平成 26 年度国立精神・神経医療研究センター精神・神経医療研究センター研究開発費“精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究（24-11, 研究代表者 功刀 浩）”のうちの分担研究“バイオマーカーと脳画像との関連”の分担研究費などにより行われている。

倫理審査委員会の承認番号 10731

9. 引用文献

- [1] “First do no harm,” *Nature*, vol. 469, no. 7329, p. 132., 2011.
- [2] R.W. McCarley, M. Nakamura, M.E. Shenton, D.F. Salisbury, “Combining ERP and structural MRI information in first episode schizophrenia and bipolar disorder. ”, *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 39, no. 2, pp. 57-60, 2008.
- [3] R. Takizawa, M. Fukuda, S. Kawasaki, K. Kasai, M. Mimura, S. Pu, T. Noda, S. Niwa, Y. Okazaki; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group, “Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. ”, *Neuroimage*, vol. 85, no. 1, pp. 498-507, 2014.
- [4] I. Singh and N. Rose, “Biomarkers in psychiatry,” *Nature*, vol. 460, no. 7252, pp. 202–7, 2009.
- [5] G. M. Slavich and M. R. Irwin, “From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression,” *Psychol Bull.*, vol. 140, no. 3, pp. 774–815, 2014.
- [6] K. van Zoonen, C. Buntrock, D. D. Ebert, F. Smit, C. F. Reynolds, A. T. F. Beekman, and P. Cuijpers, “Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 43, no. 2, pp. 318–29, 2014.
- [7] N. Kassam-Adams, M. L. Marsac, A. Hildenbrand, and F. Winston, “Posttraumatic Stress Following Pediatric Injury Update on Diagnosis, Risk Factors, and Intervention Traumatic Stress Framework and Diagnostic Criteria,” *BMC Med.*, vol. 167, no. 12, pp. 1158–65, 2013.
- [8] A. K. Beery and I. Zucker, “Sex bias in neuroscience and biomedical research,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 35, no. 3, pp. 565–72, 2011.
- [9] T. L. Bale and C. Neill Epperson, “Sex differences and stress across the lifespan,” *Nat Neurosci.*, vol. 18, no. 10, pp. 1413–1420, 2015.

- [10] K. Trevillion, S. Oram, G. Feder, and L. M. Howard, “Experiences of Domestic Violence and Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e51740, 2012.
- [11] C. Grillon, V. Warner, J. Hille, K. R. Merikangas, G. E. Bruder, C. E. Tenke, Y. Nomura, P. Leite, and M. M. Weissman, “Families at high and low risk for depression: A three-generation startle study,” *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 9, pp. 953–60, 2005.
- [12] T. Frodl and V. O’Keane, “How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans,” *Neurobiol. Dis.*, vol. 52, no. Epub, pp. 24–37, 2013.
- [13] S. C. Maki PM1, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, Scott NF, Shively CA, “Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition,” *Menopause*, vol. 17, no. 4, pp. 815–822, 2011.
- [14] P. Ekman, E. R. Sorenson, and W. V. Friesen, “Pan-Cultural Elements in Facial Displays of Emotion,” *Science (80-.)*, vol. 164, no. 3875, pp. 86–88, 1969.
- [15] D. E. Wilkins, M. Hallett, and M. M. Wess, “Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review,” *Brain*, vol. 109, no. Pt3, pp. 561–73, 1986.
- [16] A. B. M. Dawson, A. Schell, “Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science,” *Cambridge University Press*, pp. 1–313, 1999.
- [17] C. Eaton, “Neural mechanisms of startle behavior,” *Springer Sci. + business media, LLC*, pp. 267–342, 1984.
- [18] H. S. Hoffman and J. L. Searle, “Acoustic variables in the modification of startle reaction in the rat,” *J. Comp. Physiol. Psychol.*, vol. 60, pp. 53–8, 1965.
- [19] M. Koch, “The neurobiology of startle,” *Prog Neurobiol*, vol. 59, no. 2, pp. 107–28, 1999.

- [20] A. P. Anokhin, A. C. Heath, E. Myers, A. Ralano, and S. Wood, "Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans," *Neurosci. Lett.*, vol. 353, no. 1, pp. 45–8., 2003.
- [21] D. Feifel, "Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function.," *Behav. Neurosci.*, vol. 113, no. 5, pp. 1020–9, 1999.
- [22] A. P. Anokhin, S. Golosheykin, and A. C. Heath, "Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: A twin study," *Psychophysiology*, vol. 44, no. 1, pp. 106–112., 2006.
- [23] E. Poli, A. Angrilli, F. Cirulli, and P. Walla, "Greater general startle reflex is associated with greater anxiety levels: a correlational study on 111 young women," *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 9, no. 10, pp. 1–6, 2015.
- [24] T. Jovanovic, N. Q. Blanding, S. D. Norrholm, E. Duncan, B. Bradley, and K. J. Ressler, "Childhood abuse is associated with increased startle reactivity in adulthood," *Depress. Anxiety*, vol. 26, no. 11, pp. 1018–1026, 2009.
- [25] C. A. Morgan Iii, C. Grillon, H. Lubin, and S. M. Southwick, "Startle Reflex Abnormalities in Women With Sexual Assault-Related Posttraumatic Stress Disorder," *Am J Psychiatry*, vol. 1548, no. 154, pp. 1076–1080, 1997.
- [26] C. A. Morgan, C. Grillon, S. M. Southwick, M. Davis, and D. S. Charney, "Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 153, no. 1, pp. 64–8, 1996.
- [27] S. R. Vrana, P. S. Calhoun, F. J. McClernon, M. F. Dennis, S. T. Lee, and J. C. Beckham, "Effects of smoking on the acoustic startle response and prepulse inhibition in smokers with and without posttraumatic stress disorder," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 230, no. 3, pp. 477–485, 2013.
- [28] S. Ludewig, M. A. Geyer, M. Ramseier, F. X. Vollenweider, E. Rechsteiner, and K. Cattapan-Ludewig, "Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder," *J Psychiatry Neurosci*, vol. 30, no. 1, pp. 37–43, 2005.

- [29] R. M. Guthrie and R. A. Bryant, “Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 162, no. 2, pp. 283–90, 2005.
- [30] G. J. G. Asmundson and R. N. Carleton, “Is Acoustic Startle a Viable Exposure Protocol for Posttraumatic Stress Disorder? A Clinical Case Study,” *Cogn. Behav. Ther.*, vol. 39, no. 4, pp. 311–318, 2010.
- [31] D. R. Seppälä EM, Nitschke JB, Tudorascu DL, Hayes A, Goldstein MR, Nguyen DT, Perlman D, “Breathing-based meditation decreases posttraumatic stress disorder symptoms in U.S. military veterans: a randomized controlled longitudinal study.,” *J. Trauma. Stress*, vol. 27, no. 4, pp. 397–405, 2014.
- [32] S. G. Giakoumaki, P. Roussos, E. M. Tsapakis, E. Koiliari, E. Pasparakis, C. Zouraraki, and P. Bitsios, “Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males,” *Biol. Psychol.*, vol. 94, no. 3, pp. 582–91, 2013.
- [33] S. C. Herpertz and K. Koetting, “Startle response in inpatients with borderline personality disorder vs. healthy controls,” *J. Neural Transm.*, vol. 112, no. 8, pp. 1097–106, 2005.
- [34] C. Grillon, R. Sinha, R. Ameli, and S. S. O’Malley, “Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders,” *J. Stud. Alcohol*, vol. 61, no. 1, pp. 46–54, 2000.
- [35] S. G. Giakoumaki, P. Bitsios, S. Frangou, P. Roussos, I. Aasen, A. Galea, and V. Kumari, “Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings,” *Psychophysiology*, vol. 47, no. 4, pp. 659–68, 2010.
- [36] P. Roussos, S. G. Giakoumaki, and P. Bitsios, “Cognitive and emotional processing in high novelty seeking associated with the L-DRD4 genotype,” *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 7, pp. 1654–9., 2009.
- [37] L. O’Brien-Simpson, P. Di Parsia, J. G. Simmons, and N. B. Allen, “Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered.,” *J. Affect. Disord.*, vol. 112, no. 1–3, pp. 243–9, 2009.

- [38] L. Bellodi, R. M. Martoni, E. Galimberti, and M. C. Cavallini, “Low baseline startle in anorexia nervosa patients,” *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 40, pp. 26–29, 2013.
- [39] H. Kunugi, M. Tanaka, H. Hori, R. Hashimoto, O. Saitoh, and N. Hironaka, “Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia,” *Neurosci. Res.*, vol. 59, no. 1, pp. 23–8, 2007.
- [40] J. Blechert, E. Naumann, J. Schmitz, B. M. Herbert, and B. Tuschen-Caffier, “Startling sweet temptations: hedonic chocolate deprivation modulates experience, eating behavior, and eyeblink startle.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, p. e85679, 2014.
- [41] K. Ludewig, M. A. Geyer, M. Etzensberger, and F. X. Vollenweider, “Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and habituation in schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, vol. 55, no. 1–2, pp. 129–37, 2002.
- [42] K. S. Cadenhead, B. S. Carasso, N. R. Swerdlow, M. A. Geyer, and D. L. Braff, “Preactivation and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population,” *Biol. Psychiatry*, vol. 45, no. 3, pp. 360–4, 1999.
- [43] D. S. Lipschitz, L. M. Mayes, A. M. Rasmusson, W. Anyan, E. Billingslea, R. Gueorguieva, and S. M. Southwick, “Baseline and modulated acoustic startle responses in adolescent girls with posttraumatic stress disorder,” *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 44, no. 8, pp. 807–14, 2005.
- [44] C. D. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, “Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder,” *Psychiatry Res.*, vol. 64, no. 3, pp. 169–178, 1996.
- [45] K. Quevedo, T. Smith, B. Donzella, E. Schunk, and M. Gunnar, “The startle response: Developmental effects and a paradigm for children and adults,” *Dev. Psychobiol.*, vol. 52, no. 1, pp. 78–89, 2010.
- [46] J. Ellwanger, M. A. Geyer, and D. L. Braff, “The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response.,” *Biol. Psychol.*, vol. 62, no. 3, pp. 175–95, 2003.

- [47] L. C. Salem, A.-M. Hejl, E. Garde, A. M. Leffers, O. B. Paulson, and G. Waldemar, “White matter hyperintensities and prepulse inhibition in a mixed elderly population,” *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 194, pp. 314–318, 2011.
- [48] K. Ludewig, S. Ludewig, A. Seitz, M. Obrist, M. A. Geyer, and F. X. Vollenweider, “The acoustic startle reflex and its modulation: Effects of age and gender in humans,” *Biol. Psychol.*, vol. 63, no. 3, pp. 311–23., 2003.
- [49] D. Armbruster, A. Strobel, C. Kirschbaum, and B. Brocke, “The impact of sex and menstrual cycle on the acoustic startle response.,” *Behav. Brain Res.*, vol. 274, pp. 326–33, 2014.
- [50] V. Kumari, J. Konstantinou, A. Papadopoulos, I. Aasen, L. Poon, R. Halari, and A. J. Cleare, “Evidence for a Role of Progesterone in Menstrual Cycle-Related Variability in Prepulse Inhibition in Healthy Young Women,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, no. 4, pp. 929–937, 2009.
- [51] G. C. Epperson CN, Pittman B, Czarkowski KA, Stiklus S, Krystal JH, “Luteal-phase accentuation of acoustic startle response in women with premenstrual dysphoric disorder,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 10, pp. 2190–2198, 2009.
- [52] M. Ota, N. Sato, J. Matsuo, Y. Kinoshita, Y. Kawamoto, H. Hori, T. Teraishi, D. Sasayama, K. Hattori, S. Obu, Y. Nakata, H. Kunugi, “Multimodal image analysis of sensorimotor gating in healthy women,” *Brain Res.*, vol. 1499, pp. 61–8, 2013.
- [53] M. I. Rees, K. Harvey, B. R. Pearce, S. Chung, I. C. Duguid, P. Thomas, S. Beatty, G. E. Graham, L. Armstrong, R. Shiang, J. Kim, S. M. Zuberi, J. B. P. Stephenson, M. J. Owen, a J. Marina, and R. J. Harvey, “Mutations in the human GlyT2 gene define a presynaptic component of human startle disease,” *Nat Genet.*, vol. 38, no. 7, pp. 801–806, 2006.
- [54] Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA, “Startle syndromes,” *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 6, pp. 513–524, 2006.
- [55] B. Brocke, D. Armbruster, J. Mü Ller, T. Hensch, C. Jacob, K.-P. Lesch, C. Kirschbaum, and A. Strobel, “Serotonin transporter gene variation impacts innate

- fear processing: acoustic startle response and emotional startle,” *Mol. Psychiatry*, vol. 11, pp. 1106–1112, 2006.
- [56] L. M. Williams, J. M. Gatt, P. R. Schofield, G. Olivieri, A. Peduto, and E. Gordon, “‘Negativity bias’ in risk for depression and anxiety: Brain–body fear circuitry correlates, 5-HTT-LPR and early life stress,” *Neuroimage*, vol. 47, pp. 804–814, 2009.
- [57] D. Armbruster, A. Mueller, A. Strobel, C. Kirschbaum, K.-P. Lesch, and B. Brocke, “Influence of functional tryptophan hydroxylase 2 gene variation and sex on the startle response in children, young adults, and older adults,” *Biol. Psychol.*, vol. 83, pp. 214–221, 2010.
- [58] V. Kumari, P. A. Cotter, S. A. Checkley, and J. A. Gray, “Effect of acute subcutaneous nicotine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male non-smokers.,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 132, no. 4, pp. 389–95, Aug. 1997.
- [59] V. Mueller, R. F. Mucha, and P. Pauli, “Dependence on smoking and the acoustic startle response in healthy smokers,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 59, no. 4, pp. 1031–8, 1998.
- [60] V. Kumari, S. A. Checkley, and J. A. Gray, “Effect of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male smokers,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 128, no. 1, pp. 54–60, 1996.
- [61] V. B. Risbrough and M. B. Stein, “Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective.,” *Horm. Behav.*, vol. 50, no. 4, pp. 550–61, 2006.
- [62] M. Walter, G. A. Wiesbeck, B. Degen, J. Albrich, M. Oppel, A. Schulz, H. Schächinger, and K. M. Dürsteler-Macfarland, “Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients,” *Addict. Biol.*, vol. 16, no. 1, pp. 145–51, 2011.
- [63] C. Grillon, R. Duncko, M. F. Covington, L. Kopperman, and M. A. Kling, “Acute Stress Potentiates Anxiety in Humans,” *Biol. Psychiatry*, vol. 62, no. 10, pp. 1183–6, 2007.

- [64] S. Roemer, F. Nees, S. Richter, T. D. Blumenthal, and H. Schächinger, “Endogenous cortisol suppression with metyrapone enhances acoustic startle in healthy subjects,” *Horm. Behav.*, vol. 55, no. 2, pp. 314–8., 2009.
- [65] T. M. Schilling, M. F. Larra, C. E. Deuter, T. D. Blumenthal, and H. Schächinger, “Rapid cortisol enhancement of psychomotor and startle reactions to side-congruent stimuli in a focused cross-modal choice reaction time paradigm,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 24, no. 11, pp. 1828–35, 2014.
- [66] J. K. Bass, J. Annan, S. McIvor Murray, D. Kaysen, S. Griffiths, T. Cetinoglu, K. Wachter, L. K. Murray, and P. A. Bolton, “Controlled trial of psychotherapy for Congolese survivors of sexual violence.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 23, pp. 2182–91, 2013.
- [67] M. Messaoudi, R. Lalonde, N. Violle, H. Javelot, D. Desor, A. Nejdi, J.-F. Bisson, C. Rougeot, M. Pichelin, M. Cazaubiel, and J.-M. Cazaubiel, “Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects,” *Br. J. Nutr.*, vol. 105, no. 5, pp. 755–764, 2010.
- [68] A. Harris, S. Endresen Reme, T. Tangen, Å. M. Hansen, A. Helene Garde, and H. R. Eriksen, “Diurnal cortisol rhythm: Associated with anxiety and depression, or just an indication of lack of energy?,” *Psychiatry Res.*, vol. 228, no. 2, pp. 209–15, 2015.
- [69] S. M. Stine, C. G. Grillon, C. A. Morgan, T. R. Kosten, D. S. Charney, and J. H. Krystal, “Methadone patients exhibit increased startle and cortisol response after intravenous yohimbine,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 154, no. 3, pp. 274–81, 2001.
- [70] J. D. Bremner, “Traumatic stress: Effects on the brain,” *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 8, no. 4, pp. 445–61, 2006.
- [71] A. Rodríguez-Fornells, J. Riba, A. Gironell, J. Kulisevsky, and M. J. Barbanoj, “Effects of alprazolam on the acoustic startle response in humans,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 143, no. 3, pp. 280–285, 1999.
- [72] M. E. Liechti, M. a. Geyer, D. Hell, and F. X. Vollenweider, “Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after

- pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin,”
Neuropsychopharmacology, vol. 24, no. 3, pp. 240–252, 2001.
- [73] N. R. Swerdlow, A. Eastvold, B. Karban, Y. Ploum, N. Stephany, M. A. Geyer, K. Cadenhead, and P. P. Auerbach, “Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects: Time course studies,”
Psychopharmacology (Berl.), vol. 161, no. 2, pp. 189–201, 2002.
- [74] P. W. Kofler M, Müller J, Wenning GK, Reggiani L, Hollosi P, Bösch S, Ransmayr G, Valls-Solé J, “The auditory startle reaction in parkinsonian disorders,” *Mov. Disord.*, vol. 16, no. 1, pp. 62–71, 2001.
- [75] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, and A. S. Field, “Diffusion tensor imaging of the brain,” *Neurotherapeutics*, vol. 4, no. 3, pp. 316–329, 2008.
- [76] G. E. Wesbey, M. E. Moseley, and R. L. Ehman, “Translational molecular self-diffusion in magnetic resonance imaging. II. Measurement of the self-diffusion coefficient,” *Invest. Radiol.*, vol. 19, no. 6, pp. 491–8, 1984.
- [77] C. Beaulieu, “The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review,” *NMR Biomed.*, vol. 15, no. 7–8, pp. 435–455, 2002.
- [78] M. E. Moseley, Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. S. Asgari, M. F. Wendland, J. Tsuruda, and D. Norman, “Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system,” *Radiology*, vol. 176, no. 2, pp. 439–45, 1990.
- [79] P. J. Basser and C. Pierpaoli, “Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI,” *J. Magn. Reson. B*, vol. 111, no. 3, pp. 209–19, 1996.
- [80] B. Y. Tseng, T. Gundapuneedi, M. a. Khan, R. Diaz-Arrastia, B. D. Levine, H. Lu, H. Huang, and R. Zhang, “White matter integrity in physically fit older adults,” *Neuroimage*, vol. 15, no. 0, pp. 510–516, 2013.
- [81] M. E. Perry, C. R. McDonald, D. J. Hagler, L. Gharapetian, J. M. Kuperman, A. K. Koyama, A. M. Dale, and L. K. McEvoy, “White matter tracts associated with set-shifting in healthy aging,” *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 13, pp. 2835–42, 2009.

- [82] J. Lagopoulos, D. F. Hermens, S. N. Hatton, R. A. Battisti, J. Tobias-Webb, D. White, S. L. Naismith, E. M. Scott, W. J. Ryder, M. R. Bennett, and I. B. Hickie, "Microstructural white matter changes are correlated with the stage of psychiatric illness.," *Transl. Psychiatry*, vol. 3, no. 4, p. e248, 2013.
- [83] G. S. Alexopoulos, D. N. Kiosses, S. J. Choi, C. F. Murphy, and K. O. Lim, "Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 159, no. 11, pp. 1929–32, 2002.
- [84] J. Scholz, M. C. Klein, T. E. J. Behrens, and H. Johansen-Berg, "Training induces changes in white matter architecture," *Nat Neurosci*, vol. 12, no. 11, pp. 1370–1, 2009.
- [85] S. R. Carlson, J. Katsanis, W. G. Iacono, and M. McGue, "Emotional modulation of the startle reflex in twins: Preliminary findings," *Biol. Psychol.*, vol. 46, no. 3, pp. 235–46., 1997.
- [86] M. Davis, D. S. Gendelman, M. D. Tischler, and P. M. Gendelman, "A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies," *J. Neurosci.*, vol. 2, no. 6, pp. 791–805, 1982.
- [87] Y. Lee, D. E. Lopez, E. G. Meloni, and M. Davis ', "A Primary Acoustic Startle Pathway: Obligatory Role of Cochlear Root Neurons and the Nucleus Reticularis Pontis Caudalis," *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 11, pp. 3775–3789, 1996.
- [88] J. S. Yeomans and B. A. Pollard, "Amygdala Efferents Mediating Electrically Evoked Startle-Like Responses and Fear Potentiation of Acoustic Startle," *Behav. Neurosci.*, vol. 107, no. 4, pp. 3–3, 1993.
- [89] M. Koch, K. Lingenhöhl, and P. K. D. Pilz, "Loss of the acoustic startle response following neurotoxic lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons," *Neuroscience*, vol. 49, no. 3, pp. 617–625, 1992.
- [90] R.D. Watson. Shaun and G. Colebatch. James, "Focal Pathological Startle Following Pontine Infarction," *Mov. Disord.*, vol. 17, no. 1, pp. 212–218, 2002.

- [91] A. Angrilli, A. Mauri, D. Palomba, H. Flor, N. Birbaumer, G. Sartori, and F. Di Paola, "Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion," *Brain*, vol. 119, no. 6, pp. 1991–2000, 1996.
- [92] A. Angrilli, M. Bianchin, S. Radaelli, G. Bertagnoni, and M. Pertile, "Reduced startle reflex and aversive noise perception in patients with orbitofrontal cortex lesions," *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 4, pp. 1179–84, 2008.
- [93] J. W. L. Kettle, D. G. Andrewes, and N. B. Allen, "Lateralization of the startle reflex circuit in humans: An examination with monaural probes following unilateral temporal lobe resection," *Behav. Neurosci.*, vol. 120, no. 1, pp. 24–39, 2006.
- [94] L. R. Roberts NA, Beer JS, Werner KH, Scabini D, Levens SM, Knight RT, "The impact of orbital prefrontal cortex damage on emotional activation to unanticipated and anticipated acoustic startle stimuli," *Cogn Affect Behav Neurosci*, vol. 4, no. 3, pp. 307–16, 2004.
- [95] A. Pissioti, O. È rjan Frans, M. Fredrikson, B. La Ê ngstro È, and M. Arve Flaten, "The human startle reflex and pons activation: a regional cerebral blood flow study," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 15, no. 2, pp. 395–398, 2002.
- [96] E. A. Hazlett, M. S. Buchsbaum, C. Y. Tang, M. B. Fleischman, T. C. Wei, W. Byne, and M. M. Haznedar, "Thalamic activation during an attention-to-prepulse startle modification paradigm: A functional MRI study," *Biol. Psychiatry*, vol. 50, no. 4, pp. 281–291, 2001.
- [97] N. R. Swerdlow, M. A. Geyer, and D. L. Braff, "Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: Current knowledge and future challenges," *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 156, no. 2–3, pp. 194–215, 2001.
- [98] M. B. Goldman, L. Heidinger, K. Kulkarni, D. C. Zhu, A. Chien, D. G. McLaren, J. Shah, C. E. Coffey, S. Sharif, E. Chen, S. J. Uftring, S. L. Small, A. Solodkin, and R. S. Pilla, "Changes in the amplitude and timing of the hemodynamic response associated with prepulse inhibition of acoustic startle," *Neuroimage*, vol. 32, no. 3, pp. 1375–84, 2006.
- [99] V. Kumari, E. Antonova, E. Zachariah, A. Galea, I. Aasen, U. Ettinger, M. T. Mitterschiffthaler, and T. Sharma, "Structural brain correlates of prepulse

- inhibition of the acoustic startle response in healthy humans,” *Neuroimage*, vol. 26, no. 4, pp. 1052–1058, 2005.
- [100] J. M. Hitchcock and M. Davis, “Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm,” *Behav. Neurosci.*, vol. 105, no. 6, pp. 826–42, 1991.
- [101] E. A. Antoniadis, J. T. Winslow, M. Davis, and D. G. Amaral, “The nonhuman primate amygdala is necessary for the acquisition but not the retention of fear-potentiated startle,” *Biol Psychiatry*, vol. 65, no. 3, pp. 241–8, 2009.
- [102] A. Pissioti, O. È rjan Frans, A. Ê sa Michelga Ê rd, L. Appel, B. La Ê ngstro Ê m, M. Arve Flaten, and M. Fredrikson, “Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear,” *Eur J Neurosci*, vol. 18, no. 5, pp. 1325–31, 2003.
- [103] P. Brown, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, T. C. Britton, B. L. Day, and C. D. Marsden, “New observations on the normal auditory startle reflex in man,” *Brain*, vol. 114, no. Pt 4, pp. 1891–1902, 1991.
- [104] U. Meincke, D. Mörth, T. Voß, and E. Gouzoulis-Mayfrank, “Electromyographical differentiation between the acoustic blink and startle reflex: Implications for studies investigating startle behavior,” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 252, no. 3, pp. 141–5, 2002.
- [105] T. A. Blaxton, T. A. Zeffiro, J. D. Gabrieli, S. Y. Bookheimer, M. C. Carrillo, W. H. Theodore, and J. F. Disterhoft, “Functional mapping of human learning: a positron emission tomography activation study of eyeblink conditioning,” *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 12, pp. 4032–40, 1996.
- [106] M. Maschke, M. Erichsen, J. Drepper, W. Jentzen, S. P. Møller, F. P. Kolb, H.-C. Diener, and D. Timmann, “Cerebellar representation of the eyeblink response as revealed by PET,” *Neuroreport*, vol. 14, no. 10, pp. 1371–4, 2003.
- [107] S. Dos, S. Sequeira, K. Specht, M. Moosmann, R. Westerhausen, and K. Hugdahl, “The effects of background noise on dichotic listening to consonant-vowel syllables: An fMRI study,” *Laterality*, vol. 15, no. 6, pp. 577–596, 2010.

- [108] M. Kofler, J. Müller, M. Rinnerthaler-Weichbold, and J. Valls-Solé, “Laterality of auditory startle responses in humans.,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, no. 2, pp. 309–14, 2008.
- [109] K. S. Cadenhead, “Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder : evidence of inhibitory deficits,” *Am J Psychiatry*, vol. 157, no. 10, pp. 1660–8, 2000.
- [110] V. Kumari, S. A. Checkley, and J. A. Gray, “Effect of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male smokers.,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 128, no. 1, pp. 54–60, 1996.
- [111] C. Grillon, C. Chavis, M. F. Covington, and D. S. Pine, “Two-week treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram reduces contextual anxiety but not cued fear in healthy volunteers: a fear-potentiated startle study,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, no. 4, pp. 964–71, 2009.
- [112] D. V Sheehan, Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, and G. C. Dunbar, “The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 59, no. Suppl2, pp. 22–33, 1998.
- [113] T. Otsubo, K. Tanaka, R. Koda, J. Shinoda, N. Sano, S. Tanaka, H. Aoyama, M. Mimura, and K. KAMIJIMA md, “Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview,” *Psychiatry Clin. Neurosci. Blackwell Sci.*, vol. 59, pp. 517–526, 2005.
- [114] H. E. Nelson and A. O’Connell, “Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test.,” *Cortex.*, vol. 14, no. 2, pp. 234–44, 1978.
- [115] K. Matsuoka, M. Uno, K. Kasai, K. Koyama, and Y. Kim, “Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer’s disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test,” *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 60, no. 3, pp. 332–339, 2006.

- [116] L. R. Derogatis, R. S. Lipman, K. Rickels, E. H. Uhlenhuth, and L. Covi, "The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory.," *Behav. Sci.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–15, 1974.
- [117] K. Nakano and T. Kitamura, "The relation of the anger subcomponent of Type A behavior to psychological symptoms in Japanese and foreign students," *Jpn. Psychol. Res.*, vol. 43, no. 1, pp. 50–54, 2001.
- [118] C. R. Cloninger, D. M. Svrakic, and T. R. Przybeck, "A psychobiological model of temperament and character.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 50, no. 12, pp. 975–90, 1993.
- [119] N. Kijima, E. Tanaka, N. Suzuki, H. Higuchi, and T. Kitamura, "Reliability and validity of the Japanese version of the Temperament and Character Inventory," *Psychol. Rep.*, vol. 86, no. 3, pp. 1050–1058, 2000.
- [120] R. S. Lazarus, S. Folkman, "Stress, Appraisal, and Coping," *Springer Pub. Co.*, pp. 1–334, 1984.
- [121] K. Nakano, "Coping strategies and psychological symptoms in a Japanese sample," *J. Clin. Psychol.*, vol. 47, no. 3, pp. 346–50, 1991.
- [122] A. Terracciano, L. Balaci, J. Thayer, M. Scally, S. Kokinos, L. Ferrucci, T. Tanaka, A. B. Zonderman, S. Sanna, N. Olla, A. Zuncheddu, S. Naitza, F. Busonero, M. Uda, G. Abecasis, and P. T. C. Jr, "2. Variants of the serotonin transporter gene and NEO-PI-R Neuroticism: No association in the BLSA and SardiNIA samples," *Neuropsychiatr Genet*, vol. 150B, no. 8, pp. 1070–7, 2009.
- [123] K. Iwashima, N. Yasui-Furukori, A. Kaneda, M. Saito, T. Nakagami, Y. Sato, and S. Kaneko, "No association between CYP2D6 polymorphisms and personality trait in Japanese," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 64, no. 1, pp. 96–99, 2007.
- [124] R. P. Ebstein, O. Novick, R. Umansky, B. Priel, Y. Osher, D. Blaine, E. R. Bennett, L. Nemanov, M. Katz, and R. H. Belmaker, "Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking," *Nat. Genet.*, vol. 12, no. 1, pp. 78–80, 1996.

- [125] K. P. Lesch, D. Bengel, A. Heils, S. Z. Sabol, B. D. Greenberg, S. Petri, J. Benjamin, C. R. Müller, D. H. Hamer, and D. L. Murphy, “Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region.,” *Science*, vol. 274, no. 5292, pp. 1527–31, 1996.
- [126] C. Pignalberi, G. Patti, C. Chimenti, V. Pasceri, and a Maseri, “Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 32, no. 3, pp. 613–9, 1998.
- [127] T. E. Nichols and A. P. Holmes, “Nonparametric Permutation Tests For Functional Neuroimaging: A Primer with Examples,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 15, pp. 1–25, 2001.
- [128] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Zaheer Cader, P. M. Matthews, and T. E. J. Behrens, “Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1487–1505, 2006.
- [129] S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, and P. M. Matthews, “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL,” *Neuroimage*, vol. 23, no. Suppl 1, pp. S208–19, 2004.
- [130] S.-H. Kim and S. V Yi, “Correlated asymmetry of sequence and functional divergence between duplicate proteins of *Saccharomyces cerevisiae*.,” *Mol. Biol. Evol.*, vol. 23, no. 5, pp. 1068–75, 2006.
- [131] D. G. Bonett and T. a. Wright, “Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations,” *Psychometrika*, vol. 65, no. 1, pp. 23–28, 2000.
- [132] F. Faul, E. Erdfelder, A.-G. Lang, and A. Buchner, “G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences.,” *Behav. Res. Methods*, vol. 39, no. 2, pp. 175–91, 2007.
- [133] N. F. Woods, “Women ’ s Health : The Menstrual Cycle Premenstrual Symptoms : Another Look,” *Public Heal. Rep*, vol. 102, no. 4Suppl, pp. 106–112, 1987.

- [134] C. McGettigan and S. K. Scott, “Europe PMC Funders Group Cortical asymmetries in speech perception : what ’ s wrong , what ’ s right , and what ’ s left ?,” vol. 16, no. 5, pp. 269–276, 2014.
- [135] M. Catani, D. K. Jones, R. Donato, and D. H. Ffytche, “Occipito-temporal connections in the human brain.,” *Brain*, vol. 126, no. Pt 9, pp. 2093–107, 2003.
- [136] K. S. Saleem, W. Suzuki, K. Tanaka, and T. Hashikawa, “Connections between anterior inferotemporal cortex and superior temporal sulcus regions in the macaque monkey.,” *J. Neurosci.*, vol. 20, no. 13, pp. 5083–5101, 2000.
- [137] 高橋昭喜, “脳 MRI 1.正常解剖,” 秀潤社, pp. 1–423, 2007.
- [138] L. M. Nagae, a H. Hoon, E. Stashinko, D. Lin, W. Zhang, E. Levey, S. Wakana, H. Jiang, C. C. Leite, L. T. Lucato, P. C. van Zijl, M. V Johnston, and S. Mori, “Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 28, no. 7, pp. 1213–1222, 2007.
- [139] M. Chechlacz, C. R. Gillebert, S. a Vangkilde, A. Petersen, and G. W. Humphreys, “Structural Variability within Frontoparietal Networks and Individual Differences in Attentional Functions : An Approach Using the Theory of Visual Attention,” *J. Neurosci.*, vol. 35, no. 30, pp. 10647–10658, 2015.
- [140] M. Behrmann, G. Avidan, F. Gao, and S. Black, “Structural Imaging Reveals Anatomical Alterations in Inferotemporal Cortex in Congenital Prosopagnosia,” *Cereb. Cortex*, vol. 17, no. 10, pp. 2354–2363, 2007.
- [141] K. Kantarci, R. Avula, M. L. Senjem, a. R. Samikoglu, B. Zhang, S. D. Weigand, S. a. Przybelski, H. a. Edmonson, P. Vemuri, D. S. Knopman, T. J. Ferman, B. F. Boeve, R. C. Petersen, and C. R. Jack, “Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease,” *Neurology*, vol. 74, no. 22, pp. 1814–1821, 2010.
- [142] E. O’Hanlon, A. Leemans, I. Kelleher, M. C. Clarke, S. Roddy, H. Coughlan, M. Harley, F. Amico, M. J. Hoscheit, L. Tiedt, J. Tabish, A. McGettigan, T. Frodl, and M. Cannon, “White Matter Differences Among Adolescents Reporting Psychotic Experiences: A Population-Based Diffusion Magnetic Resonance Imaging Study.,” *JAMA psychiatry*, vol. 72, no. 7, pp. 668–77, Jul. 2015.

- [143] J. McGrath, K. Johnson, E. O’Hanlon, H. Garavan, L. Gallagher, and A. Leemans, “White matter and visuospatial processing in autism: a constrained spherical deconvolution tractography study.,” *Autism Res.*, vol. 6, no. 5, pp. 307–19, 2013.
- [144] M. Vassal, E. Le Bars, S. Moritz-Gasser, N. Menjot, and H. Duffau, “Crossed aphasia elicited by intraoperative cortical and subcortical stimulation in awake patients.,” *J. Neurosurg.*, vol. 113, no. 6, pp. 1251–8, 2010.
- [145] J. Suchan, R. Umarova, S. Schnell, M. Himmelbach, C. Weiller, H.-O. Karnath, and D. Saur, “Fiber pathways connecting cortical areas relevant for spatial orienting and exploration.,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 35, no. 3, pp. 1031–43, 2014.
- [146] F. Hoeft, N. Barnea-Goraly, B. W. Haas, G. Golarai, D. Ng, D. Mills, J. Korenberg, U. Bellugi, a. Galaburda, and a. L. Reiss, “More Is Not Always Better: Increased Fractional Anisotropy of Superior Longitudinal Fasciculus Associated with Poor Visuospatial Abilities in Williams Syndrome,” *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 44, pp. 11960–11965, 2007.
- [147] R. E. Thayer, T. J. Callahan, B. J. Weiland, K. E. Hutchison, and A. D. Bryan, “Associations between fractional anisotropy and problematic alcohol use in juvenile justice-involved adolescents.,” *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 39, no. 6, pp. 365–71, 2013.
- [148] K. H. Karlsgodt, T. G. M. van Erp, R. A. Poldrack, C. E. Bearden, K. H. Nuechterlein, and T. D. Cannon, “Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia,” *Biol. Psychiatry*, vol. 63, no. 5, pp. 512–8, 2008.
- [149] J. P. Aggleton and M. W. Brown, “Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis.,” *Behav. Brain Sci.*, vol. 22, no. 3, pp. 425–44, 1999.
- [150] J. P. Aggleton and A. J. D. Nelson, “Why do lesions in the rodent anterior thalamic nuclei cause such severe spatial deficits?,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 54, no. 0, pp. 131–44, 2015.

- [151] S. M. Nicola, J. Surmeier, and R. C. Malenka, "Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens.," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 23, pp. 185–215, 2000.
- [152] R. Watson, a. M. Blamire, S. J. Colloby, J. S. Wood, R. Barber, J. He, and J. T. O'Brien, "Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging," *Neurology*, vol. 79, no. 9, pp. 906–914, 2012.
- [153] J. Zhang, Z. I. Wang, K. B. Baker, and J. L. Vitek, "Effect of globus pallidus internus stimulation on neuronal activity in the pedunculopontine tegmental nucleus in the primate model of Parkinson's disease.," *Exp. Neurol.*, vol. 233, no. 1, pp. 575–80, 2012.
- [154] R. T. Richardson and R. F. Thompson, "Unit activity recorded from the globus pallidus during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response.," *Brain Res.*, vol. 332, no. 2, pp. 219–29, 1985.
- [155] P. Bitsios, S. G. Giakoumaki, and S. Frangou, "The effects of dopamine agonists on prepulse inhibition in healthy men depend on baseline PPI values," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 182, no. 1, pp. 144–52, 2005.
- [156] U. S. Bedi and R. Arora, "Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder.," *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 99, no. 6, pp. 642–649, 2007.
- [157] S. Toffoletto, R. Lanzenberger, M. Gingnell, I. Sundström-Poromaa, and E. Comasco, "Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 50, pp. 28–52, 2014.