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板の検討

藤井 さやか

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。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。女性における精神疾患の発症は，男性において思春期の発症が多いという知見と異なる部分があり，年齢を重ねるごとに発症が増えるといわれている。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て、女性を対象とした聴性驚愕反射の研究は重要である。

プレパルス抑制が統合失調症のバイオマーカーとして研究されているが，その基礎となる反射である聴性驚愕反射にも意義があるという。PTSD や不安障害で聴性驚愕反射は亢進し，依存症や統合失調症，双極性障害・うつ病の寛解期で低下しているなどの報告がある。個人間の変動が大きく診断マーカーとして絶望視されたことも聴性驚愕反射はあるのだが，若年女性の健常者では不安症状の得点が高いことや，驚愕反射が低下している若年健常男性では高い報酬反応性や高い注意衝動性，ワーキングメモリ低下などがみられるなど状態像の研究なども続いている。これらの結果が一致しない理由として，聴性驚愕反射の変動が大きいことや反射に影響を及ぼす因子が多数あることを考えられている。なかでも年齢は大きな影響を与えると考えられていて調整されることが多い。また教育年数や利き手，喫煙歴，精神疾患の遺伝負因，薬剤なども考慮されることはあるが，その報告についても変動が大きい。

近年，コルチゾル（ストレスホルモン）と聴性驚愕反射との関係に関する知見が高まりつつある。コルチゾルと関係する心理所見としては，不安や抑うつ症状，怒りなどがあるという報告もあり，様々な精神疾患の病態との関連が想定されている。コルチゾルと関係する脳領域は，扁桃体や海馬，青斑核，内側前頭葉，視床下部などであり，聴性驚愕反射の脳回路と重なる部分もあるのかもしれない。聴性驚愕反射の脳回路としては，動物実験では

腹側橋網様体, ヒトにおける研究では橋や視床の関与が機能画像研究で明らかとなっているが, 拡散テンソル解析による報告は未だない。

拡散テンソル解析とは, 水分子のゆらぎを観察し, MRI の 1 ボクセル内における水分子の拡散の異方性（方向）を定量化する手法である。0-1 の範囲をとるパラメータ（FA：fractional anisotropy）を計算する。FA の減少は軸索・髄鞘化の減少を示し, FA の増加は髄鞘化の増加や浮腫を観察できる。精神疾患の病期が進行するにつれ FA が低下することが報告される一方, トレーニングによって FA が増加する報告もある脳の可塑性の指標として考えられている。

なお聴性驚愕反射はしばしば聴性瞬目反射と表現されていることがある。両者は非常に似ている一方, 異なる特徴をもつ別の反射だという議論がある。瞬目反射は外側橋網様体・赤核・間脳などを機序としていて, 驚愕反射は腹側橋網様体を首座としている。各脳領域を破壊すると一方の反射が消失するという。しかし 2 つの反射が実際の波形ではオーバーラップしているため単離し難い。そのため驚愕反射の先行研究において, 真の驚愕反射だけでなく瞬目反射を含んでいることを考えることや瞬目反射のみ観察していないかについて, 先行研究で考慮されていることは少なく, 今回も分離はできないが両者が含まれている反射を観察していることに注意したい。

それからプレパルス抑制などでは左右差は報告されることもある一方, 聴性驚愕反射においては左右いずれの眼輪筋で測定してもよいこととされていて, 左右差について検討されることが少ない。そのため本研究では両側音性刺激による両側眼輪筋モニターにより左右差に脳の機能局在がかかわっていないかどうかを検討した。

そこで 3 つの目的に沿い仮説を検証した。①聴性驚愕反射の脳機序を探り動物実験やヒトの機能画像研究, プレパルス抑制などの研究で観察された脳機序と一致するかどうかを探る。②聴性驚愕反射とストレスを中心とした心理臨床特徴との関係を探る。③聴性驚愕反射の左右差や瞬目反射との接点や差異を探る。対象は 113 名の健常女性であり, ストレスの評価に HSCL, ストレスコーピングの評価に WCCL, 気質の評価に TCI を用いた。聴性驚愕反射は共同研究者の先行研究と同じ設定で, プレパルス抑制を測定する際の baseline の最大振幅を聴性驚愕反射として利用した。MRI はシーメンス社の 1.5TMRI を利用して 12 軸の拡散テンソル画像を撮像した。脳画像解析には, 並び替え検定を用いたノンパラメトリック解析が可能な TBSS 解析を選択した。その他の解析には, 非正規性分布を示すデータであったことからスピアマン相関係数を計算した。なお共変量を年齢と教育年数として, 偏相関係数を求めた。

白質 FA と聴性驚愕反射との正の相関関係を右側側頭領域や右側紡錘状回領域，左側淡蒼球領域で認めた。アトラスによると右側下縦束，右側下後頭前頭束が含まれており，これらの領域は注意や記憶，情報の意味づけなどにかかわるとされる。また左側前視床放線も含まれており，帯状回と視床前核をつなぐ経路であることからパペッツの回路の一部であり記憶に関与する可能性が考えられた。これらの結果は，聴性驚愕反射が前注意に関わることや，この反射の低下がワーキングメモリの低下・高い注意衝動性と関わることなどを説明できるかもしれない。また年齢や教育年数を調整前の聴性驚愕反射では，左右の聴性驚愕反射と右側内包レンズ核後部との正の相関関係がみられ，同部位を皮質橋小脳路が走行するため，直接の関与はみられなかったが，橋とも間接的なつながりがあるのかもしれない。同様につながりで考えれば，右側側頭葉は右側扁桃体や右側前頭眼窩野とつながりがあるため，間接的に先行研究と関わりがあるかもしれない。なお年齢と教育年数を調整すると関係が消えた上縦束は加齢による変化が報告されている。聴性驚愕反射が加齢により低下する原因は不明だが，白質の影響もあるのかもしれない。

聴性驚愕反射と心理臨床所見では，聴性驚愕反射と年齢の他，多重比較補正と妥当な検出力を示す領域はほとんどなかった。小さな効果量を確かに証明するためには多数のサンプルが必要であり，今回は少ないサンプルながら，両側聴性驚愕反射と抑うつ症状に負の相関関係，左側聴性驚愕反射と無秩序の間に正の相関関係を認めた。これらは年齢と教育年数を調整するとみられなくなった。ただし年齢と教育年数の調整後，左側聴性驚愕反射と衝動性に正の相関関係がみられた。この結果は先行研究の健常男性において右側聴性驚愕反射が低下するほど注意衝動性が高い結果と矛盾する。そこで散布図を観察すると，教育年数が高い女性では男性と同様の負の相関関係があるようにみえたが，教育年数の低い若い女性で，家族歴があるほど正の相関関係が強く示しているようにみえた。殆ど報告がなく誤りである可能性も視野に入れたい。つまりドーパミン遺伝子多型と関係するという新規性追求と関係を認め，コルチゾルと関係するというううつ症状と関係を認めた。セロトニン遺伝子多型と関係するという損害回避とは関係を認めなかった。今回得られた領域における白質 FA の変化は，衝動性と関わるという報告がある。抑うつ症状が先行することの多いびまん性レビー小体病などで報告がみられたが，うつ病の病態は左側前頭側頭領域が多く当てはまらなかった。

なお本研究の結果は，プレパルス抑制の先行研究と比較すると，プレパルス抑制の先行研究で報告された範囲内であり，相関関係を示す範囲が狭かった。プレパルス抑制の先行研究のなかでも条件や手法が様々であり，不明な点も残る。

それから聴性驚愕反射の回路と瞬目反射の回路を鑑別することは，いずれも中核となる脳領域は間接的な関わりが示唆されるのみであり，直接的関与はなかった。また共通領域における相関関係がみられたため，今回の手法での鑑別は難しかった。

聴性驚愕反射の左右差については前述のとおり，左右の聴性驚愕反射で同じ右側頭領域を示した。これには右側頭領域に音声の一時聴覚野があることや上述の機序による脳機能局在を反映していると推察した。

本研究には制約がある。まず聴性驚愕反射と脳画像解析の間の相関関係では多重比較補正後に十分な検出力で結果をえたが，聴性驚愕反射と心理特徴との間の相関関係は検出力が低く多重比較補正に耐えないためサンプルサイズ不足を考えた。また女性を対象とする場合，月経や閉経による精神症状の変動から影響を受ける可能性があるため調整が必要である。さらに本研究でえられた白質領域を支配する血管径が細く心血管障害などの影響などをうけるかもしれず軽微な身体合併症にも注意が必要と考えた。

本研究により拡散テンソル解析によっても，聴性驚愕反射の脳機序を検証した。聴性驚愕反射の増減は，髄鞘化増加・浮腫や髄鞘化減少や細胞脱落などと関わる可能性が示唆された。また聴性驚愕反射は注意や記憶に関わり，抑うつ症状や新規性追求（無秩序・衝動性）が関わるかもしれないため，背景機序としてコルチゾル・ドーパミン系の関与が推察された。今後は人数を増やした縦断研究や疾患群における研究が必要と考えられた。