

ギャンブル障害の安静時脳機能活動について

鶴身孝介

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座(精神医学)

【研究の背景】

島皮質の損傷がニコチン依存を消失させるといった報告がなされてから(Naqvi et al., 2007)、島皮質は嗜癮において重要な構造体であると考えられるようになった。同様に、島皮質の損傷がシミュレートした賭博での健常人で見られる認知の歪みを消失させたという報告もある(Clark et al., 2014)。逆に認知課題中の島皮質における活動低下が嗜癮患者における臨床症状と相関していたという報告もある(Seo et al., 2013; Tsurumi et al., 2014)。

このような一見相反する知見からすると、島皮質における局所活動の増加/減少を検証するだけでは不十分であり、安静時機能的結合(rsFC)などの新たな視点から検討していく必要があると思われる。島皮質は default mode network (DMN)・central executive network (CEN)といった大規模脳ネットワーク間の切り替えに関わると考えられており(Sridharan et al., 2008)、嗜癮の rsFC 研究においても重要な構造体であると考えられている(Sutherland et al., 2012)。

嗜癮の中でも依存物質を介しないギャンブル障害(Gambling disorder: GD)患者のrsFC変化は、嗜癮のrsFC変化の中核であると考えられる。しかしGDのrsFC研究はまだ限られており、島皮質と大規模脳ネットワークとの関係に焦点を当てたものはまだない。

Sutherland らは中断中の喫煙者で insula と DMN との rsFC が上昇するのではないかと仮説を立てており(Sutherland et al., 2012)、コカイン依存患者でもそのような結果が示されている(Liang et al., 2015)。しかし、ギャンブル障害患者においても 島皮質とDMNとのrsFCについて直接検討した研究はまだない。また、嗜癮における脳の構造・機能が罹病期間と相関するという報告も数多くなされている(Bjork et al., 2003; Volkow et al., 1992)。

【目 的】

我々は、GD 患者は島皮質とDMNとのrsFCが上昇し、その機能的結合の強さが罹病期間と相関しているのではないかと仮説を立て、これを検証することを目的として研究を行った。

【方 法】

23 人の賭博中断中の GD 群及び年齢・性別を適合させた 27 人の健常対照(Healthy control: HC)群を対象として安静・開眼にて機能的 MRI を撮像した。こうして得られた機能画像を我々の以前の研究に基づいて設定した島皮質を seed (Tsurumi et al., 2014)、DMN 領域を関心領域(Aso and Fukuyama., 2014)として、SPM12・FSLソフトウェアを用いて機能的結合の解析を行った。

【結 果】

GD 群は HC 群と比較して島皮質と DMN node との機能的結合が上昇しており、一部クラスターにおいて、機能的結合の強さと罹病期間は正の相関を示した。全脳における機能的結合を視覚化したところ、HC 群で見られた島皮質と DMN 領域との負の相関が GD 群においては減弱していることが示唆された。

【考 察】

島皮質が DMN 領域へ影響を及ぼすことが詳細に検討され示されている (Sridharan et al., 2008) ことから考えると、HC 群で見られた島皮質による DMN の抑制が GD 群では減弱していると考えられる。DMN 領域は自伝的記憶の想起、心的シミュレーション、マインドワンダリングなどに関連することが知られており (Andreasen et al., 1995; Buckner et al., 2008; Christoff et al., 2009; Mason et al., 2007)、GD の場合ではギャンブルへの没頭に繋がると考えられる。島皮質による DMN 抑制機能は罹病期間が長くなるほど減弱すると考えられるため、これは嗜癖の病態を反映する重要なマーカーであると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

嗜癖の病態の一側面を切り取ることで、疾病の理解に寄与すると考えられる。また、decoded neuro feedback を施行するにあたって重要な治療標的の候補となると考えられる。

【参考・引用文献】

- ・ Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, et al (1995). Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry* 152(11):1576-85.
- ・ Aso T, Fukuyama H (2015). Functional heterogeneity in the default mode network edges. *Brain Connect* 5(4): 203-213.
- ・ Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124: 1-38.
- ・ Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW (2003). Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: Effects of drinking history and comorbid substance use disorder. *American Journal of Psychiatry* 160(11): 2038-2045.
- ・ Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(21): 8719-8724.
- ・ Clark L Studer B, Bruss J, Tranel D, Bechara A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(16): 6098-6103.
- ・ Liang X, He Y, Salmeron BJ, Gu H, Stein EA, Yang Y (2015). Interactions between the salience and default-mode networks are disrupted in cocaine addiction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35(21): 8081-8090.
- ・ Mason MF, Norton MI, Horn JDV, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007). Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science* 315(5810): 393-395.
- ・ Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 315(5811): 531-534.
- ・ Seo D, Lacadie CM, Tuit K, Hong KI, Constable RT, Sinha R (2013). Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA psychiatry* 70(7): 727-739.
- ・ Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(34): 12569-12574.
- ・ Sutherland MT, McHugh MJ, Pariyadath V, Stein EA (2012). Resting state functional connectivity in

addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage* 62(4): 2281-2295.

- Tsurumi K, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Sawamoto N, Aso T, et al (2014). Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers. *Frontiers in psychology* 5: 1013.
- Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, et al (1992). Long-Term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 11(3): 184-190.