

平成 13年度厚生科学研究費補助金  
( 脳科学 研究事業)

精神疾患に対する多重画像モダリティ  
による認知機能障害の解明とそれに基づ  
く治療法の開発 (H13-脳-003)

総括研究報告書  
分担研究報告書

主任研究者：松田博史

国立精神・神経センター武蔵病院

# 目次

## 総括研究報告

精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害の解明とそれ  
に基づく治療法の開発----- 1

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 松田博史

## 分担研究報告

経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関する基礎的研究----- 9

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 松田博史

精神疾患に対する臨床神経生理学的研究----- 14

国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部 齋藤 治

経頭蓋磁気刺激法(TMS)を用いた抗うつ機序の基礎的検討----- 26

国立精神・神経センター武蔵病院外来部 本橋伸高

多重画像モダリティによる幻覚・妄想を中心とする認知機能障害の検討

----- 30

筑波大学医学専門学群臨床医学系精神医学 朝田 隆

機能的MRIを用いた脳機能連結測定法の開発 ----- 32

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆

## 研究論文

**Functional connectivity revealed by simultaneous measurement of  
magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy using  
resting-state fluctuations ----- 37**

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆

研究成果の刊行に関する一覧表----- 65

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
総括研究報告書

精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害の解明とそれに基づく治療法の開発

主任研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

**研究要旨:** 精神分裂病および感情障害を対象疾患として、多重画像モダリティを用いては神経画像および神経生理学的検索法によりこれら内因性精神疾患の治療、特に経頭蓋磁気刺激療法に関連した基礎的および臨床的検討をおこなった。これらの画像所見は、至適な経頭蓋磁気刺激療法の確立および新たな治療法の開発に貢献しうる。

齋藤 治（国立精神・神経センター武蔵病院、第一病棟部長）

本橋伸高（国立精神・神経センター武蔵病院外来部長）

朝田 隆（筑波大学医学専門学群 臨床医学系精神医学教授）

大西 隆（国立精神・神経センター武蔵病院放射線科医長）

#### A. 研究目的

近年の脳高次機能へのアプローチには2つがあり、主として動物モデルにおけるニューロン素子や反射機構、分子化学的研究および動物種の比較研究など「客観的過程」から脳高次機能を解明する”bottom up strategy”と、神経心理学や広義には精神病理学も含めた「主観的過程」から問題を提起して下位の客観的機構に向かう”top down strategy”が考えられる。後者のアプ

ローチを今や可能なものとした最大の‘武器’が、近年のPETやSPECT,さらにはfMRIなどによる非侵襲的脳機能画像解析法およびMEGなどによる神経生理学的解析法である。これまで動物モデルでしか研究できなかった神経生理学的脳機構や認知機能の解明が、生きたままのヒト脳において非侵襲的に行えるようになり、各種の知覚系における認知機能の脳局在とニューラルネットワークが明らかになりつつある。

これらの脳機能解析の進歩は、特に形態学的手法では異常を検出することが極めて困難な内因性精神疾患において病態解明に必須の検査法となりつつある。これらの脳機能解析法はそれぞれ、長所、短所を有するため、一つの検査法のみではなく、お互いの欠点を補うように組み合わせて解析することが望ましい。しかし、これらのモダリティをすべて有し、しかも精神疾患を多

数例扱う施設は世界的にみても少ない。当センターはこの少ない施設の一つであり、本研究では、最新の PET/SPECT, fMRI および MEG 装置を、相補的に駆使することにより、精神疾患がどのような認知障害として捉えられ、脳のどの部位の障害か、どの領域間の機能統合（連結）の異常かを測定することによりを検索することにより、精神分裂病や感情障害を中心とする機能的な精神疾患の認知機能障害の客観的定量化を行う。さらに、その解明結果に基づいた治療法として経頭蓋磁気刺激療法を主に開発し、修正電気けいれん療法など他の療法との比較を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

**動物による基礎実験：**対象は成体の雄力ニクイザル 2 頭で体重は 5kg である。PET 検査、反復経頭蓋磁気刺激を (rTMS) を麻酔下に行い、共にヒトに臨床的に用いられている範囲内での刺激条件、撮像条件にて施行する。すなわち、対象に苦痛を与えずに実験を行い、組織採取等のための屠殺は行わない事とした。

### 脳波・fMRI の同時測定法の開発

特殊な Ag/AgCl 電極を作成した。つまり、全ての電極は、電極皿を二重としケーブルはシールド線を用いた。Cz 電極として活性電極の数と同じ数のケーブルを有する、特殊電極を開発した。

### ベア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線とその臨床応用

激音は周波数 2kHz、持続時間 10 msec (内 rise/fall 1 msec)、音圧 100dB SPL のトーンバーストを用い、ベア刺激 (ベア間隔 50, 70, 100, 150, 200, 300, 500, 700 msec) を第一音間隔  $1.5 \pm 0.1$  sec で両耳に等確率ランダムに提示した。磁場記録には Neuromag 社製 204ch 全頭型脳磁計を用い、1.0~165Hz のバンドパスフィルタ処理の後、サンプリング周波数 500Hz で A/D 変換したデータに対し、50Hz でオフラインローパスフィルタ処理した波形を解析対象とした。刺激提示前の 50msec の区間の時間平均を各チャンネルの基線とし、誘発成分の振幅は基線から計測した。

### 前頭前野 TMS の正常者の脳血流に与える影響

精神神経疾患の既往がなく、ペースメーカー、脳動脈瘤クリップを持たない成人男子の志願者 6 名を対象とした。本研究は当センターの倫理委員会の承認を受け、被験者より同意を得た上で行った。

$H_2^{15}O$  -PET : PET 検査は安静覚醒状態での 6 回の反復脳血流測定を 2 回施行した。一回目の検査では TMS 前のコントロール状態として 3 回の測定を行い、その後、片側の前頭前野に TMS を施行し、その後に同様に 3 回の脳血流測定を行った。2 回目の検査では同様のプロトコールで反対側の前頭前野

の刺激を行った。各スキャン間に Pascual-Leone ら<sup>9)</sup>の方法に基づいて被験者の主観的な感情状態をスコア化した (sadness, anxiety, happiness, tiredness, discomfort)。磁気刺激については 1Hz の単発刺激を motor threshold (active condition)110%の強度で 60 秒間行った。海外ではうつ病の治療をはじめ、健常者を対象とした研究においても 5Hz-10Hz の高頻度磁気刺激(rTMS)が広く行われているが、日本では安全性に懐疑的な研究者もみられるため 1Hz の刺激とした。

### 機能的 MRI を用いた脳機能連結測定法の開発

対象は、同意の得られた健常被験者男性4名で、全例利き手は右であった。fMRIは1.5T装置を用い single shot EPIにて全脳を撮影した。安静時のみ各205 scanを収集した。収集直後の5スキャンはMR信号が不安定なため、ダミースキャンとし、残りの200スキャンを解析に用いた。近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)は23チャンネル装置を用いてサンプリングレートは200msecにて行った。MRIとNIRSは同時に計測を行っている。基準となる左M1の血流変動は、MRIでは事前に行った右指運動時fMRIにて観察された各自のM1領域での安静時MR信号の変化、NIRSでは磁気刺激にて決定した右示指運動領域に装着した検出器より得られた酸化型および還元型ヘモグロビンの濃度変化より得た。

さらに得られた各信号を時間フーリエ変換し周波数スペクトルを解析し、適切な周波数フィルターにて雑音除去を行った後にMRの参照カーブとして左M1と相関する信号変化を示す部位を検出した。

(倫理面への配慮)

研究はすべて国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、被験者本人の文書による同意のもとに行った。

### C. 研究結果

**動物による基礎実験：rTMS刺激部位直下の左前頭葉には比較的限局した代謝亢進を認め、また同側の上側頭回にも代謝亢進を認めた。**一方、帯状回前部、梁下野に当たる部位は抑制部位として示された。

### 脳波・fMRIの同時測定法の開発

特殊電極を新たに製作し、両耳朶電位平均を基準とした monopolar montage による脳波測定に成功した。

### ペア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線とその臨床応用

健常者9名より明瞭なP50mおよびN100m聴覚誘発磁場成分が記録された。健常者群と同様の方法で求めたP50mの回復率を健常者群と比較した(図3)。S1-S2間隔100 msec以上で患者群の方が健常者群より総じて回復率が高かったが、中でも150 msec ( $p=0.011$ )と500 msec ( $p=0.046$ )の2点で統計学的に有意 ( $p<0.05$ ) に高かった。

前頭前野 TMS の正常者の脳血流に与える

## 影響

TMS の感情に対する影響：VAS による評価では TMS 後に tiredness, discomfort が有意な上昇を示した。これは TMS による影響よりも、PET 検査による長時間の拘束の影響が関与したと考えられた。これらの経時的影響による局所脳血流の変化を取り除くため、PET データの解析は各スキャンでの VAS のスコアを共変量として扱った。

脳血流に対する影響：背外側前頭前野の刺激は、刺激部、及び辺縁系の血流増加、対側皮質での血流低下を引き起こした。辺縁系の血流増加部位は、左側刺激では海馬、右側刺激では前帯状回が主であった。

## 機能的 MRI を用いた脳機能連結測定法の開発

安静時の左 M1 の信号変動は MR 信号、NIRS の信号とも 0.1Hz 以下の低周波数帯に大きなスペクトルを認めた。この所見は全例に認められ、他の生理学的ノイズの原因となる心拍、呼吸、脳脊髄液の流れなどと比較すると低い周波数成分である。また動物実験で報告された神経細胞の自然発火に伴う脳血流変動の周期と一致していた。これらより MR, NIRS 信号の低周波数成分は安静時の自然発火減少により起こる脳循環の変動と考えた。

## D. 考察

動物による基礎実験：われわれは、すでに

ヒトの反復脳血流で前頭前野刺激による前部帯状回の血流変動を確認しているが、今回サルにおいても同領域のグルコース代謝の相対的低下を認めている。前部帯状回、梁下野はうつ病の増悪、寛解に關与する可能性が報告されており、磁気刺激の抗うつ作用として同部位への作用が示唆された。

## 脳波・fMRIの同時測定法の開発

脳波と fMRI の同時測定の開発を行い、現在までに交互測定の開発を終了した。この方法を用いて、視察脳波のみならず、事象関連電位などの測定にも成功した。また全同時測定に向けて予備的検討を行った。今後この結果を元に、同時測定に向けてさらに研究を推し進めていく予定である。

## ペア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線とその臨床応用

本研究により、聴覚誘発 P50m、N100m の回復曲線は、従来の S1-S2 間隔一定の評価法よりも鋭敏に分裂病群を患者群から分離する可能性が示された。また、S1-S2 間隔としては 0.5 sec 以外に 150 msec も分裂病群と健常者群を鋭敏に分ける可能性があることが新たに示された。

## 前頭前野TMSの正常者の脳血流に与える影響

これまで我々は主に薬物療法や ECT の脳血流に与える影響に関して報告してきた<sup>12)</sup><sup>13)</sup>。今回の TMS はけいれんを伴わないため麻酔も不要で、投与エネルギーもはるかに

少なくすむという利点がある。しかし、より重症の精神病性のうつ病に対しては ECT に劣るとされている<sup>9)</sup>。最近 Post ら<sup>10)</sup> は ECT はけいれんに伴う代償機構が、TMS は局所の刺激を通した直接的な影響により抗うつ作用を発現するのではとの仮説を提唱している。今後も神経画像技術の手法と合わせて両者の異同を詳細に検討していくことは、これらの作用機序や疾患の病態生理の理解へ寄与するものと期待される。

#### 機能的 MRI を用いた脳機能連結測定法の開発

従来、PET、fMRI 等の機能画像による脳賦活検査は、局所脳機能のマッピングを主な目的としてきた。しかし、ヒトの脳活動は局在機能をもつ多くの領域が共同して遂行され、機能連結、各領域間の相互作用を観察することは高次脳機能を理解するうえで重要である。特に局在機能障害として説明困難な精神疾患の病態解明には重要であると思われる。

#### E. 結論

多重画像モダリティにより内因性精神疾患に対する経頭蓋刺激療法に関連した基礎的および臨床的知見が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves

regional cerebral blood flow in patients with alzheimer's disease. J Nucl Med 42:1441-1445,2001

高野晴成、大西 隆、松田博史：21 世紀一期待される医学と医療 I、診断技術、画像診断、1.21 世紀への Neuroimaging. Pharma Medica 19(1):43-48,2001

松田博史：精神疾患脳画像の最近の進歩と知見、SPECT の新しい可能性  
臨床精神医学 30:919-926,2001

Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease J Nucl Med 43: 304-311,2002

斎藤 治. 精神疾患と脳科学：機能的・生理学的仮説と時間認識. こころの科学 100号 2001; pp 108-113.

斎藤 治. 「心の理論」と前頭葉. BRAIN MEDICAL. 2001; 13:55-62.

臺 弘, 斎藤 治, 三宅由子. 日常臨床のための簡易精神機能テスト (第 3 報): 分裂病者のバウム・テスト. 精神医学 2001; 43:737-744.

Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. *Brain* 2001; 124:1317-1324

本橋伸高 (2001) 電気けいれん療法と TMS. 樋口輝彦編, うつ病の薬理—脳科学研究の成果—, 新興医学出版, 東京, pp. 100-112.

本橋伸高 (2001) 電気けいれん療法. *こころの科学* 97 (5): 79-81.

一瀬邦弘, 本橋伸高, 土井永史 (2001) 一般的なうつ病患者の ECT: ECT と向精神薬の相互作用を中心に. *LiSA* 8: 154-156.

高野晴成, 本橋伸高 (2001) パルス波電気けいれん療法によるうつ病の治療—臨床的有用性と作用機序の検討—. *脳と精神の医学* 12:183-189.

高野晴成, 本橋伸高, 村松玲美, 西川将巳, 大西隆, 松田博史 (2001) うつ病における電気けいれん療法の作用機序に関する臨床的研究 (第 2 報). *精神薬療基金研究年報* 33: 232-237.

本橋伸高 (2002) 電気けいれん療法. *カレントセラピー* 20: 298-299.

Kowalska A, Asada T, Arima K, Kumakiri C, Kozubski W, Takahashi K, Tabira T. Genetic analysis in patients with familial and sporadic frontotemporal demantia: Two Tau mutations in only familial cases and no association with apolipoprotein epsilon4. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, 12(6)387-392.

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Aruga M, Hirakata M, Nishikawa M, Katoh A, Imabayashi E. Functional Anatomy of Musical Perception in Musicians. *Cereb Cortex* 11:754-760,2001

Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1680-1685,2001

河内 崇、大西 隆、松田博史. 脳画像診断の最近の進歩 *Functional MRI 映像情報 Medical* 33:39-43,2001

大西 隆、松田博史. 言語機能の functional MRI *脳の科学*, 23:753-759,2001

大西 隆、今林悦子、松田博史. *0 Plus E* 24(2):146-151,2002

## 2. 学会発表

Katoh A, Matsuda H, Ban S, Ohnishi T, Sakamoto S, Tanaka F, Imabayashi E, Kawachi



T, Sugisaki M:  
Analysis of response to painful laser stimulation using event-related functional MRI.  
7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 13th, 2001, Brighton, UK

今林悦子、大西 隆、松田博史、河内 崇、  
加藤麻子、岡部慎吾、穴見公隆、和田幸久、  
小田一郎、小西郁夫  
手指運動時の BOLD 信号変化と血流変化：  
fMRI, NIRS 同時測定を用いて  
第 14 回臨床 MR 脳機能研究会、8/25, 2001,  
東京

高野晴成、松田博史、今林悦子、田中富美子、  
河内 崇、大西 隆  
99mTc-ECD SPECT を用いた haloperidol 負荷前後での精神分裂病患者の脳血流変化  
第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日, 2001,  
金沢

河内 崇、松田博史、大西 隆、坂本茂貴、  
加藤麻子、田中富美子、西川将巳、今林悦子、  
中野正剛、宇野正威  
SPECT と MRI による性差と加齢の検討  
第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日, 2001,  
金沢

Ohnishi T, Matsuda H, Takano H, Imabayashi E, Nishikawa M, Okabe S, Ugawa K. The lasting

effects of rTMS on prefrontal cortex; A O-15 H2OPET study

New Trends in Brain Function Imaging by PET.  
12th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography.  
Mar.10,2001, Utsunomiya

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Hirakata M, Aruga M, Imabayashi E, Nishikawa M.

Functional anatomy of musical perception in musicians.

7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 12th, 2001, Brighton, UK

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Hirakata M, Aruga M, Imabayashi E, Nishikawa M.  
Activation in the auditory association cortex during mental music rehearsal in highly trained musicians.

7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 12th, 2001, Brighton, UK

Hirakata M, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Aruga M.

Changes in cerebral activity during mental training in skilled musicians measured by functional magnetic resonance imaging.

7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 13th, 2001, Brighton, UK

Ohnishi T, Imabayashi E, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Wada Y, Oda I, Konishi I

Functional Connectivity revealed by simultaneous measurements of magnetic resonance imaging and optical topography using resting-state fluctuations

Joint France-Japan Symposium on Cognitive Neurosciences, 2001, Sept 20, 2001

大西 隆、松田博史、今林悦子、坂本茂貴、加藤麻子

Functional anatomy of musical perception in musicians

第 60 回日本医学放射線学会学術発表会、2001 年 4 月 5 日、神戸

大西 隆、今林悦子、松田博史、河内 崇、加藤麻子、岡部慎吾、穴見公隆、和田幸久、小田一郎、小西郁夫

安静時 BOLD 信号変化を用いた機能連結測定：fMRI, NIRS 同時測定を用いて

第 14 回臨床MR脳機能研究会、8/25, 2001, 東京

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)  
分担研究報告書

経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関する基礎的研究

分担研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長  
研究協力者: 国立循環器病センター研究所放射線医学部 飯田秀博, 渡部浩司, 林 拓也  
東京大学神経内科 宇川義一、岡部慎吾  
日本光電工業株式会社 野中幸夫

**研究要旨:** 経頭蓋磁気刺激治療の精神・神経疾患に対する治療効果の機序を解明するために、サルを用いたPETの実験系の確立を行った。磁気刺激部位直下の左前頭葉には比較的限局した代謝亢進が認められ、帯状回前部、梁下野に当たる部位は代謝が抑制された。前部帯状回、梁下野はうつ病の増悪、寛解に関与する可能性が報告されており、磁気刺激の抗うつ作用として同部位への作用が示唆された。

**A.研究目的**

本研究では、サルを対象にrTMSとPETによる内因性神経伝達物質賦活法(receptor activation study)を組み合わせる事により、1) rTMSがドパミンシステムに影響を与えるか否か 2) rTMSの刺激パラメータ(回数、頻度)によりドパミンシステムへの影響に変動があるか。この2点を検討することにより、rTMSの精神・神経疾患の治療効果の機序を解明する事とともに、適切な刺激条件を見出す事を目的とする。今年度はサルを用いた実験系の確立を行うため、サル用コイルを用いて、浅麻酔下のサルに対して限局した刺激を与えうるかを検討した。

は5kgである。PET検査、rTMSは麻酔下に行い、共にヒトに臨床的用いられている範囲内での刺激条件、撮像条件にて施行する。すなわち、対象に苦痛を与えずに実験を行い、組織採取等のための屠殺は行わない事とした。

**1. PET検査**

PET検査はF-18 FDGを用いたグルコース代謝測定を安静時とrTMS時の2回行った。2回の検査の間隔は48時間以上とした。PET検査及びrTMSはプロポホール(3mg/kg/hr)を用いて麻酔下に施行した。麻酔深度は、麻酔のグルコース代謝に及ぼす影響を考慮してBispectral Index (BIS) 値平均88の浅いものとした。また個体間、検査間でのBIS値を揃えることにより麻酔深度を一定とした。

F-18 FDG 3mCi静脈投与30後より1フレーム5分X 4フレームの2Dダイナミックスキャンを収集した。

## 2.磁気刺激

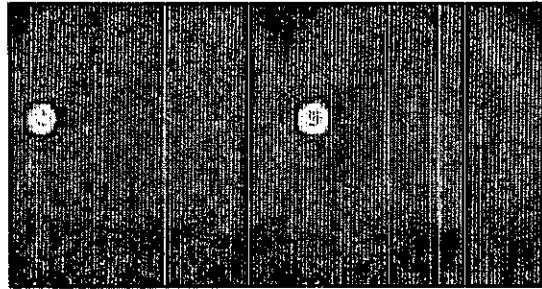
磁気刺激は5Hz、2000発をFDG投与直後より開始し、FDG build upの20分間に施行した。磁気刺激装置及びコイルの耐久性より連続刺激が困難なために、20秒間100回の刺激と、その後40秒間のインターバルを1サイクルとして20サイクルの間欠的刺激を行った。刺激部位はヒトでの臨床応用にて抗うつ作用が報告されている左前頭葉とした。通常ヒトに用いられるコイルではサルの脳に対して限局した刺激を与えることは困難なため、研究協力者 野中の開発したコイルを用いた。このコイルを用いてカニクイザルの解剖学データベースの数値及び写真よりファントムを作成し、ファントム実験ではヒトに対する刺激と同様の電流強度、40V/mを誘導可能なことが確認されている。具体的にはヒト頭蓋骨の模型で、実際にヒトで用いられる強度での刺激時に大脳皮質で誘導されている電流強度を測定し、この強度と同じ強さの電流強度をサルファントムで誘導可能な刺激強度を決定した。

## C. 結果

図1,2に結果を示す。下図1は、FDG検査

終了後に刺激部位にFDGを少量頭皮下に局注し撮影したイメージをサルMRIに重ねたものである。

図1



刺激部位は左の前頭葉に行われていることが示されている。図2にrTMSによる相対的グルコース代謝の変動があった部位を示す。赤のスケールで表示されている部位は刺激で代謝亢進があった部位で、青のスケールで表示されている部位は刺激により抑制された部位を示している。図1で示した刺激部位直下の左前頭葉には比較的限局した代謝亢進を認めている。また同側の上側頭回にも代謝亢進を認めるが、これはコイルの縁の部分にあたり同部位も刺激されている可能性があると考えられた。一方、帯状回前部、梁下野に当たる部位は抑制部位として示された。

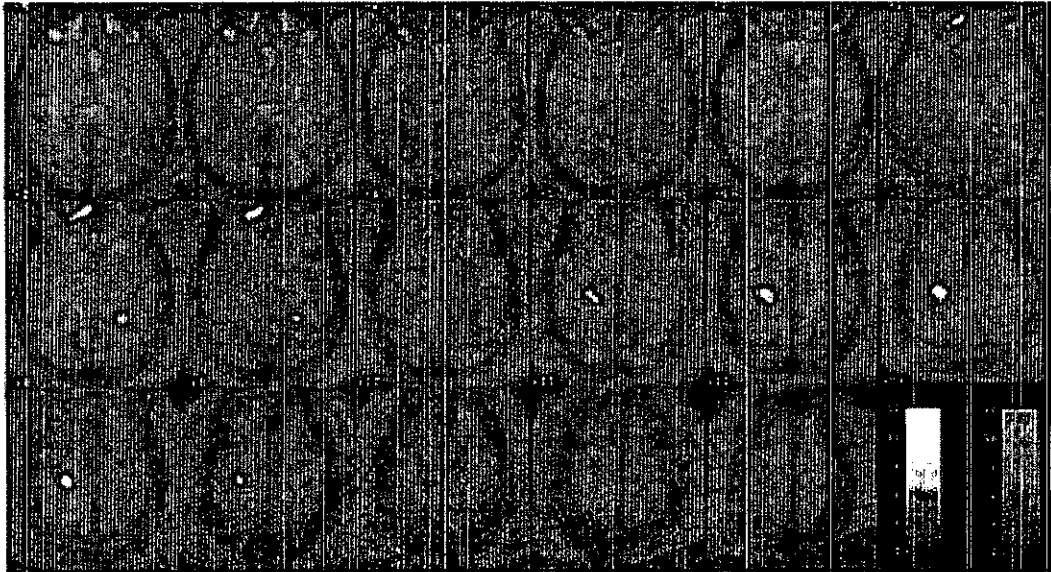


図2

#### D. 考察および結論

rTMSの抗うつ作用機序には不明な点が多いが、1)刺激局所への影響、2)transneural connectionによる遠隔部位への影響、3)神経伝達物質への影響などが考えられている。我々はすでにO-15 水PETによるヒトでの脳血流測定より1),2)について確認し、特に辺縁系の血流変化が抗うつ作用に関与している可能性を示唆する結果を得ている。臨床的にはうつ病以外にもパーキンソン病への応用も報告されており、ドパミン系への影響も作用機序の一つと考えられている。そこで神経伝達物質、特にドパミン系へのrTMSの影響を検討するためリガンド賦活試験を計画した。ヒトを対象としたリガンド賦活試験では測定回数に制限があるため、刺激部位、刺激パラメータによる違いを検討することは困難であり、サルを用いるこ

とにした。サルを用いることでマイクロダイアリースを併用し、内因性ドパミンの変動測定を行うことにより、未だその方法論の確立したとはいえないリガンド賦活試験の妥当性を確認することも可能である。

サルを用いた実験に関して幾つかの問題点がある。まず、技術的問題点として特殊なコイルが必要である。ヒト用のコイルでは、頭部の大きさ、曲率の違いにより正確に刺激ができない。またカニクイザルの発達した側頭筋による刺激の深さの違いもありヒト用のコイルを用いても正確な刺激は不可能である。今回はファントム実験ではヒトに対して刺激と同様のエネルギーを与えられることが確認されたコイルを用いた。もう一つの問題点として、ファントムで電氣的に限局していても実際の生体内で限局

した刺激になっている保証がないこともあげられる。また麻酔下で反応性が低下した状態での刺激強度をどのように決めるかも問題である。今年度はこれらの問題点を解決し次年度以降のサルを用いた実験系の確立を行った。

その結果、サル用に開発されたコイルを用いて磁気刺激による浅麻酔下サルのグルコース代謝の変化を測定し、刺激部位に局限した代謝亢進を認めた。この結果は、今回使用したコイルとファントムデータのサル生体内での妥当性が示された。また麻酔下においても皮質刺激が可能である事も示された。リガンド賦活試験を含めPET検査を麻酔下で行うことは、麻酔薬による影響による結果の修飾という欠点があるが、一方でサルのトレーニングが不要であるという利点もある。さらに重要な点としてPET検査、不快感や聞き慣れないクリック音を伴う高頻度磁気刺激によるサルの恐怖感の影響を回避可能であることも挙げられる。リガンド賦活試験は内因性の神経伝達物質の放出によるレセプターの占拠率の変化を測定する方法のため、種々の刺激が原因で結果が修飾される可能性が高い。特にドパミンは精神活動と密接な関係があるため無麻酔で行うとその変化が磁気刺激そのものによって起こった変化であるか、磁気刺激に対する2次的な反応による変化であるかの区別は難しい。我々はこれらの点から浅

麻酔下で行う方が望ましいと考えた。今回の結果より麻酔下においても十分な皮質の刺激が可能なが示され、麻酔の影響が最小限の実験系を確立できたと考える。

われわれは、すでにヒトの反復脳血流で前頭前野刺激による前部帯状回の血流変動を確認しているが、今回サルにおいても同領域のグルコース代謝の相対的低下を認めている。前部帯状回、梁下野はうつ病の増悪、寛解に関与する可能性が報告されており、磁気刺激の抗うつ作用として同部位への作用が示唆された。

## F.研究発表

### 3.論文発表

Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with alzheimer's disease. *J Nucl Med* 42:1441-1445,2001

高野晴成、大西 隆、松田博史：21世紀一期待される医学と医療 I、診断技術、画像診断、1.21世紀への Neuroimaging. *Pharma Medica* 19(1):43-48,2001

松田博史：精神疾患脳画像の最近の進歩と知見、SPECTの新しい可能性  
*臨床精神医学* 30:919-926,2001

Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T,

Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A.  
Longitudinal evaluation of both morphological  
and functional changes in the same individuals  
with Alzheimer's disease J Nucl Med 43: 304-  
311,2002

## 2.学会発表

Katoh A, Matsuda H, Ban S, Ohnishi T,  
Sakamoto S, Tanaka F, Imabayashi E, Kawachi  
T, Sugisaki M:

Analysis of response to painful laser stimulation  
using event-related functional MRI. 7th annual  
meeting of the organization for Human Brain  
Mapping, June 13th, 2001, Brighton, UK

今林悦子、大西 隆、松田博史、河内 崇、  
加藤麻子、岡部慎吾、穴見公隆、和田幸久、  
小田一郎、小西郁夫

手指運動時の BOLD 信号変化と血流変化：  
fMRI, NIRS 同時測定を用いて

第 14 回臨床MR脳機能研究会、8/25,2001,  
東京

高野晴成、松田博史、今林悦子、田中富美  
子、河内 崇、大西 隆

99mTc-ECD SPECT を用いた haloperidol 負荷  
前後での精神分裂病患者の脳血流変化

第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日,2001,  
金沢

河内 崇、松田博史、大西 隆、坂本茂貴、  
加藤麻子、田中富美子、西川将巳、今林悦

子、中野正剛、宇野正威

SPECT と MRI による性差と加齢の検討

第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日,2001,  
金沢

G.知的所有権の取得状況

4.特許取得 なし

5.実用新案登録 なし

6.その他 なし

**精神疾患に対する臨床神経生理学的研究**

- I. 脳波・fMRI の同時測定法の開発
- II. ペア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線とその臨床応用

分担研究者 斎藤 治 国立精神・神経センター武蔵病院

研究協力者 穴見公隆 国立精神・神経センター武蔵病院

湯本真人 東京大学医学部附属病院検査部

国立精神・神経センター武蔵病院

**研究要旨：**精神分裂病をはじめとする各種精神疾患について、脳機能異常から精神病理を説明するために脳機能現象をミリ秒単位で観測し得る神経生理学的方法は有用である。本研究の目的は従来の脳波学的手法の持つ高い時間解像度に新たに高い解剖学的解像度を結合することで、精神疾患に対する臨床神経生理学的評価能力の改善をもたらす新たな治療法の開発に貢献することを目指すことにある。今年度は次の 2 つのテーマについて研究を行った。(1) 脳波と機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の同時測定法の開発：本法は脳の電気生理学的活動と脳内血流動態を同時測定するものであり、精神疾患の知覚・認知研究、精神薬理学的研究、睡眠研究、てんかん研究等に広く応用可能である。今回本法の実現に見通しが開けたことで、今後新知見が得られる可能性が期待できる。(2) ペア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線の計測とその臨床応用：時間・空間解像度に優れる脳磁図を用いることで、現在精神分裂病の神経生理学的指標として注目される聴覚関門機能障害に対する評価の精緻化を図った。その結果精神分裂病の知覚・認知機能については今後神経生理学的方法による詳細な時間的・生理学的評価を進めることの必要性が明らかとなった。



## I. 脳波・fMRIの同時測定法の開発 (穴見 他)

はじめに

従来の Neuroimaging の弱点は、positron emission CTなどの優れた空間分解能を有する方法では、時間分解能が劣り、脳波、MEGなどの時間分解能に優れた方法では、逆に空間分解能に劣っていたことである。ところがこの10年ほど、functional magnetic resonance imaging (fMRI) が登場するにおよび、その状況は劇的に改善された。そこでさらに、脳波とfMRIを同時測定することで、脳内の電気活動と血流動態の情報を1秒以下の時間解像度で得ることが可能にすることができる、つまり優れた時間・空間解像度で、脳内事象の電気活動と血液動態を同時に測定できる可能性があり大きな期待が寄せられている。脳波学にはこれまで数十年間にわたり、てんかん、睡眠、知覚、認知などの多分野にわたり膨大な知見が蓄積されてきた。しかしながら、その乏しい空間解像度のために脳波現象を脳内の特定部位に関連づけ、その知見をさらに深めることは困難であった。しかしfMRIとの同時測定という方法論によって、脳波上の、特に数秒という短時間の現象さえそれと相関する脳内部位をfMRIという3次元マッピング上で検討できる可能性を持っている。この方法論は、さまざまな領域への応用が考えられる。しかしながら、この同時測定を実現するには、脳波上に出現するアーチファクトという大きな問題を伴うのである。我々は、本研究において、この脳波・fMRIの同時測定を目指した開発研究をおこなうことを目的とした。またその際、1) 単極誘導、2) 多チャンネル測定、3) 検査準備の簡便さ、4) 自発脳波における周波数解析、誘発電位などの定量解析を可能とするデータクオリティの獲得、を念頭に置いた。当初は脳波とfMRIスキャンを交互に繰り返す交互測定(interleaved recording)を目標とし、その後脳波とfMRIを並行して測定する完全連続測定法の開発をめざした。そのための具体的なステップとして、

- 1) Ballistocardiogramの除去法の開発
- 2) 交互測定法の開発

- 3) 交互測定による視覚誘発電位測定
  - 4) 交互測定による事象関連電位測定
  - 5) 完全連続測定法へ向けての予備的検討
- i) 単極誘導法に最適化した電極の開発
  - ii) RFパルスと傾斜磁場によるアーチファクトの検討

の順序で開発を行った。以下にballistocardiogramの除去、視覚誘発電位の測定、事象関連電位の測定、てんかんへの応用、完全同時測定にむけてのアーチファクトの解析研究と分けて報告する。なお本研究は、すべて国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、被験者本人の文書による同意のもとに行った。

### 1) Ballistocardiogramの除去法の開発

#### A. 研究目的

頭皮電極を装着して静磁場の中で脳波測定を行うだけで、心拍動による頭部の微小振動によって生じる100 $\mu$ ボルトから300 $\mu$ ボルト(1.5T)にもおよぶ電磁誘導アーチファクト(ballistocardiogram)が出現する。これまで、ballistocardiogramの解決のため、フィルタリング、双極導出を用いることが一般的であったが、数学的処理の限界や、双極導出における多チャンネル化の困難など多くの問題があった。我々はアーチファクトの原因である頭部の微細な振動を抑制することに着目し、簡便・確実な頭部固定のために放射線治療用vacuum cushionシステムを使用して、ballistocardiogramを抑制することを試みた。

#### B. 研究方法

脳波測定にNeuroscanを、MRIスキャナにSiemens Vision Plus (1.5T)を用いた。測定は単極導出、チャンネル数は32chで行った。頭部振動抑制のためにvacuum cushion system (Vac-Lok, Med-Tec co.)を用いた。

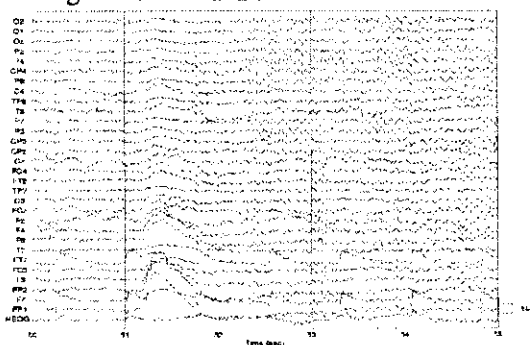
#### C. 研究結果

図1. a, b, cに示すように、静磁場下でballistocardiogramを抑制し良質な脳波を測定することに成功した。また時間フーリエ解析を行った結果、開閉瞼に伴った $\alpha$ -blockingを観察することがで

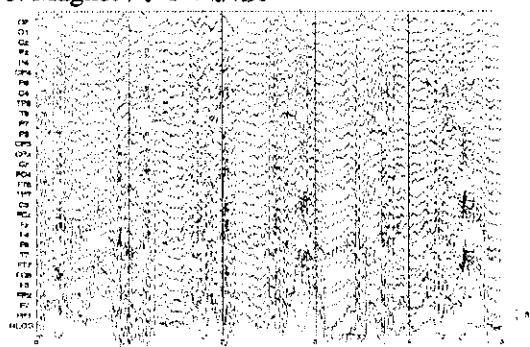
きた。これによって fMRI を測定する数秒の間隔と、脳波を測定する数秒の間隔を交互に設ける交互測定法が可能になった。

図 1.

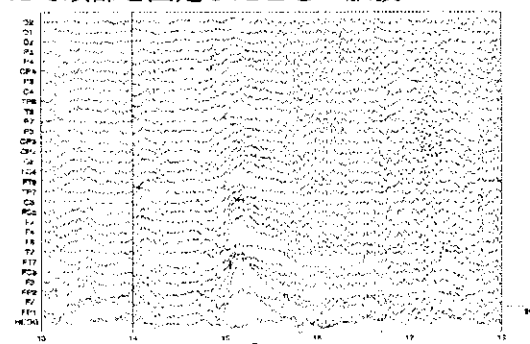
a. Magnet 外での脳波



b. Magnet 内での脳波



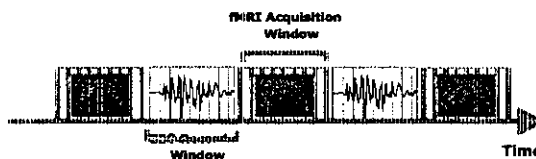
c. Magnet 内で Vacuum Cushion System にて頭部を固定したときの脳波



2) 交互測定法の開発

交互測定法の概略は図 2. に指し示した通りである。脳波測定ウィンドウと fMRI 撮像ウィンドウが交互に設ける。

図 2.



さて、単なる fMRI 撮像中の脳波モニタリングから、交互測定中に誘発電位や事象関連電位を測定するためには、刺激呈示が確実に脳波測定ウィンドウで行われるように制御しなければならない。そのためにわれわれは、SGI work station に刺激呈示を受け持たせるとともに、刺激呈示のタイミングは脳波計に、fMRI スキャンのタイミングは MR スキャナにそれぞれトリガーを送ることで、すべてを制御することに成功した。

交互測定による視覚誘発電位測定

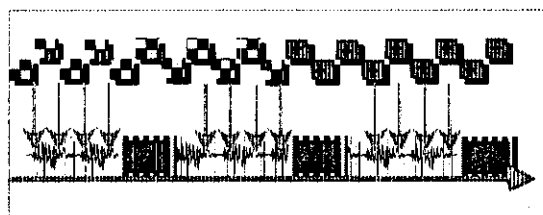
A. 研究目的

このシステムの動作確認とマグネット内で測定された脳波の品質を検証するために、交互測定において視覚誘発電位を測定した

B. 研究方法

刺激呈示のパラダイムとしては、8×8 のチェッカーボード刺激を用いた。図 3 に示すように、脳波ウィンドウ内に 4 回のチェッカーボード刺激、およびコントロール刺激としての hair line 注視を行い、これに同期して加算平均した。120 回のチェッカーボード刺激、コントロール刺激を加算平均した。

図 3. 視覚誘発電位測定パラダイム



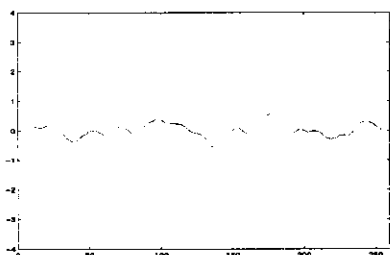
C. 研究結果

図 4. に誘発電位の結果を示した。A がコントロール刺激時の、B がチェッカーボー

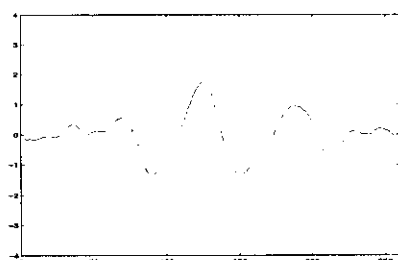
ド刺激時の加算平均波形である。B において P100 をはじめとする視覚誘発電位が得られていることがわかる。

図 4.

a. Hair line 注視 (コントロール) 時の波形



b. チェッカーボード刺激時の誘発電位



また、このときの 32ch.による topography 解析をおこなったが、コントロール群では、電位が認められないのに対し、チェッカーボード刺激では後頭葉に P100 に相当する電位の局在を認めた (図 5.)。

図 5. 32 ch.による Topography

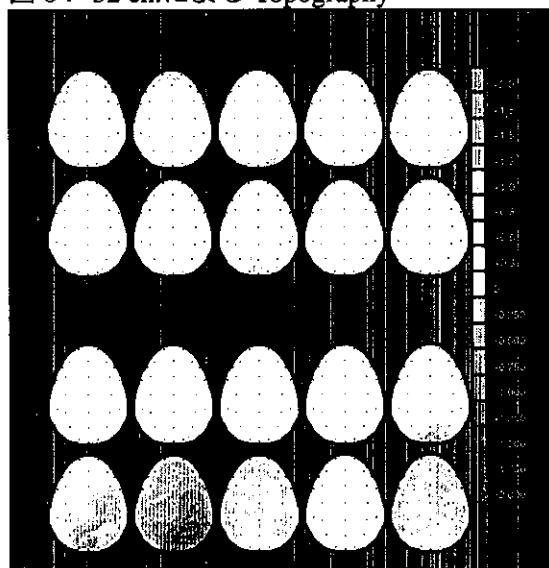
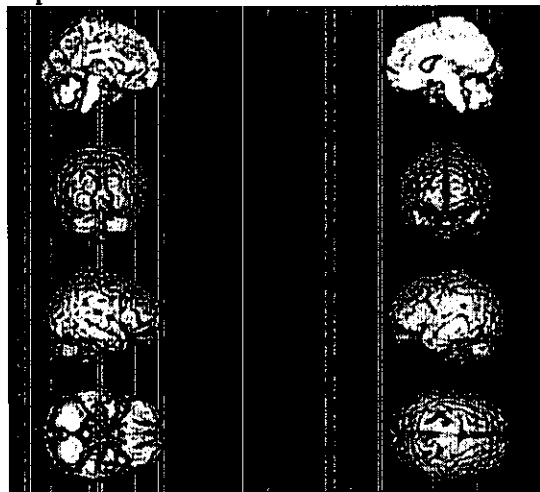


図 6. には同じセッションにおける fMRI の賦活の様子を示した。両側後頭葉に強い賦活を認めており、誘発電位の結果と整合性を持つ結果と判断される。

図 6. チェッカーボード刺激時の fMRI 賦活 ( $p < 0.01$ )



### 3) 交互測定による Oddball 課題測定

#### A. 研究目的

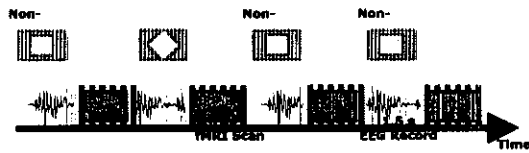
誘発電位に続いて、oddball 課題において事象関連電位を測定することが可能か否かを検証した。

#### B. 研究方法

Target 刺激として、Gray Diamond を、Non-Target 刺激として Gray Square を用いて、Pseudo-random で呈示した。隣接した Target 刺激は、少なくとも  $3 \times TR$  時間、すなわち 11 秒は離れた。刺激呈示確率を 15% とするセッションと 30% とする 2 つのセッションを設けた。15% セッションでは 300 volume scan のうち 45 の Target 刺激を含み、30% セッションでは、250 volume scan のうち、75 の Target 刺激を含めた。概要を図 7. に示した。

被験者には、Target 刺激に対して、人差し指、中指の順でボタン押しをし、Non-Target 刺激に対しては、中指—人差し指の順でボタンを押すように指示した。

図 7. Target Non-Target

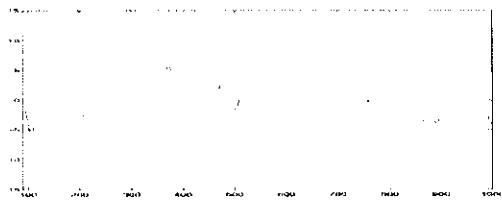


## B. 研究結果

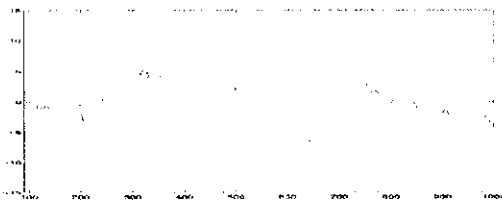
図8. に、加算平均された事象関連電位を示した。視察上、P300波形を認めることができる。Target 刺激が15%呈示時の方が、30%呈示時よりも明らかにP300の振幅が高いことが認められる。また、15%呈示時には、Pz電極部位より、Cz電極部位の方が高い電位を示している。これらの結果は、一般に認められているP300の特性と一致している。これは脳波・fMRI交互測定における脳波の品質がある程度高いものであることを証明している。しかしながら、P300は認められても、N100は視認できずこれからも改善の余地があるであろう。

図8.

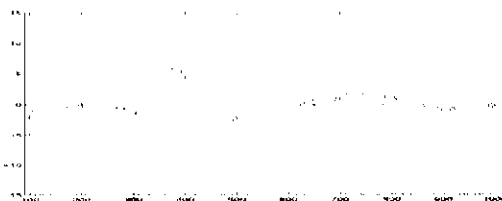
a. 15%呈示時のCz電極のP300



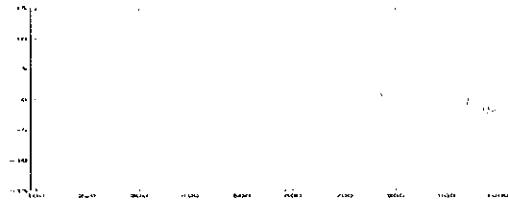
b. 15%呈示時のPz電極のP300



c. 30%呈示時のCz電極のP300



d. 30%呈示時のPz電極のP300



fMRIの賦活については、図9. に示した。一例の報告であり、まだ確定的なことは述べることはできないが、右側頭頂葉、右側前頭葉に賦活を認める。興味深いことは、Target刺激30%呈示よりも15%呈示の方が、よりBOLD contrastに反映される賦活が大きいことである。電気現象においてもBOLD contrastにおいても、15%呈示の方が、30%に対して、より神経組織のより活発な活動が示唆されている。

図9. Oddball課題時のTarget刺激に関連した賦活部位 ( $p < 0.05$ )

a. Target刺激15%呈示時の賦活部位

