

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

高次脳機能障害者の生理学的診断方法の開発に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中島 八十一

平成15(2003)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
高次脳機能障害者の生理学的診断方法の開発に関する研究	----- 1
中島 八十一	
II. 分担研究報告	
1. 脳磁場・事象関連磁気共鳴分光計測による高次脳機能障害の診断法の開発に関する研究	----- 7
西谷 信之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 15

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

高次脳機能障害者の生理学的診断法の開発に関する研究

主任研究者 中島八十一 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究室長

研究要旨 高次脳機能障害を有する者について、この障害の診断を客観的かつ非侵襲的に実施できる検査法として、fMRI（機能的MRI）、TMS（経頭蓋磁気刺激法）、MEG（脳磁図）、MRS（磁気共鳴分光法）を利用することを提案した。fMRIについては遂行機能障害と注意障害を検出するのに有効な視覚課題が開発された。TMSについては、短潜時皮質・皮質誘発脳波を記録するために必要な条件が示され、実際に記録が可能であることを実証した。MEGとMRSはそれぞれ神経生理学的及び神経生化学の領域において、健常者およびコミュニケーション障害、注意障害、模倣障害を呈する高次脳機能障害者において、前頭葉機能を解明し評価した。従来形態学的に証明できなかった高次脳機能障害に対する臨床診断が、被爆の問題も無く、実施可能である事を示唆した点で極めて大きな意義があると考えられる。4方法はいずれも高次脳機能障害診断に、それぞれの特徴をもって有用であることが明らかにされた。今後、これらの検査法を臨床応用することにより、形態学的画像診断での陰性例について、診断が可能になると結論された。

分担研究者 西谷 信之

国立身体障害者リハビリテーションセンター
研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究室
長

A. 研究目的

高次脳機能障害者の社会参加実現のために、障害者の視点に立った安心かつ質の高い医療・福祉を効率的に提供する体制の整備が、

重要かつ緊急性の高い課題である。本研究では、IT並びにナノテクノロジーを活用した先端的科学技術を駆使し、慢性期にある外傷性脳損傷や低酸素脳症等の器質的脳疾患によ

る高次脳機能障害者について、器質性脳病変の生理学的診断法の開発を成す。これにより、当該障害者がより良い医療サービスと福祉サービスを受けられるような根拠を提供とすることを目的とする。

本邦では、器質的脳疾患により高次脳機能障害（注意障害、記憶障害、遂行機能障害等）を呈するにいたった障害者が約4万人いる。この障害者を対象として、高次脳機能障害支援モデル事業を国立身体障害者リハビリテーションセンターが中心となって平成13年度から開始した。モデル事業の進展に従って、器質的脳病変の診断方法と診断基準の確立が迫られている。主要な理由として外傷性脳損傷や低酸素脳症では器質的脳病変を形態学的検査で証明することが困難であることが多く、知能検査のような神経心理検査でも問題点が明らかにできないことが多いことにある。その結果、障害の客観的事実は不明であるとされ、医学的リハビリテーションと福祉サービスが十分には受けられないとする、障害者自身ならびに家族の不満は大きく、年々増大している。米国の統計では意識障害2時間以内の閉鎖性頭部外傷の慢性期患者での器質的脳病変検出率は、MRIの形態学的検討単独で20%、脳波による検討単独でも20%と報告されている（Lewine JD, 1999）。そこで本研究では、fMRI、TMS、MEG、MRSを用いて、病院にいる早期段階で器質的脳病変の存在を診断し、受傷後長期にわたる社会生活で遭遇する不適応状況を予後として事前に知ることを目標にした。

B. 研究方法

本研究では、fMRI（機能的MRI）、TMS（経頭蓋磁気刺激法）、MEG（脳磁図）、MRS（磁気共鳴分光法）を用いて、高次脳機能障害者の病態解明とそれに基づく客観的な診断法の基礎となるデータを提供することを目的とした。以下、項目ごとに列挙する。

fMRI：高次脳機能障害のうち、注意障害と遂行機能障害の検出に適した課題を設定し、健常者と高次脳機能障害者で記録・解析を実施した。第一に課題提示を視覚提示とし、この最適条件の決定を図る。その上で、課題を選択する。上述の目的のために「Stroop課題」と「後出しジャンケン法」をfMRIと組み合わせられるように改変した。それぞれを健常者12名（25歳から51歳、すべて男性）で実施した後に、結果を解析し、高次脳機能障害者2名（27歳と29歳、共に男性）に臨床応用した。MRIは1.5Tの装置を用いた。

TMS：TMSにより誘発されるSCCEP（短潜時皮質・皮質誘発電位）を記録するために刺激アーチファクトを持続5ミリ秒以下に抑さえる必要があった。そのために、刺激用磁気パルスと増幅器の組み合わせを開発する。刺激用磁気刺激は単相性と2相性の両方を用意した。記録用電極については、O型とC型の形状の異なる2種を用意した。次いで、健常者11名（25歳から51歳、男性10名、女性1名）でSCCEPを記録するために、頭皮上の刺激点と記録点を定めた。その結果を解析し、標準データを作成した。

MEG：MEGは注意障害・記憶障害・失行・情動的情報処理に関する脳内病態機構を解明するため、計測に適した刺激・課題を考案し、健常者と高次脳機能障害者での記録・解析を実施した（詳細は分担研究者の報告を参照）。

MRS：記憶障害・情動的情報処理の障害検出に向けて、計測に適した刺激・課題を考案し、健常者と高次脳機能障害者での記録・解析を実施した（詳細は分担研究者の報告を参照）。

以上によりfMRI、TMS、MEG、MRSの診断法の基礎となるデータを臨床現場に提供し、有用性の確認をなすこととした。fMRI、TMSは中島が、MEG、MRSは西谷が担当した。

（倫理面への配慮）

前提として、研究のすべてにわたり、日本神経科学学会研究倫理委員会：「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針を遵守した。研究概要に関して所属機関の倫理委員会に計り承認を受けた。被験者または保護者・関係者から、口頭ならびに文書にてインフォームドコンセントを徹底し、被験者及び保護者・関係者が納得し、自発的な協力が得られてから実施した。また被験者には、途中で検査から離脱できることも含めて、検査時間の配慮や無用な苦痛を受けないように配慮した。被験者の個人情報等に係るプライバシーの保護ならびに如何なる不利益も受けないように十分に配慮した。また磁気遮蔽室内等で実施する記録の場合、遮蔽室内に他の検査者が同室し、安全の確保に努めた。

C. 研究結果

fMRI：まず視覚刺激を課題として採用するにあたり、呈示する文字や図形の大きさを検討した。その結果、1.5TMRI機では、視角約1.5度が脳活動の信号収集に有利であるとの結論を得た。高次脳機能障害のうち注意障害と遂行機能障害の検出に適した課題として、それぞれ注意障害には「stroop課題」を、遂行機能障害には「後出しジャンケン法」を採用した。それぞれをMRI検査室内で実施できるようにCGを用いて課題提示できるシステムを作成した。その結果、健常者を用いた検査ではstroop課題は12例前例ですべてに共通して前帯状回と左右いずれかの前頭前野に活性化部位を確認できた。しかし、前帯状回の活性化部位については一定していなかった。また後出しジャンケン法では全12例で共通して、左46野に活性化を確認した。この活性化部位は12例すべてに共通していて極めて安定した結果であった。また、遂行機能障害をもつ脳損傷者にstroop課題を用いてfMRIで脳活動を記録したところ、左46野に活性化を見た1例と見ない1例の2通りに分かれることが明らかになった。

TMS：刺激アーチファクトを持続5ミリ秒以下に押さえるために、まず刺激用磁気パルスを単相性パルスと2相性パルスで比較検討した。単相性パルスでは刺激アーチファクトが50ミリ秒以上続き、CCEPは全く記録できないことが明らかになった。一方、2相性パルスを用いた刺激では出力70%以下

では約半数の健常被験者でアーチファクトを目標レベルまで短縮させられた。また増幅器に fast recovery 機能を持たせることにより、一層のアーチファクトの短縮をみた。記録電極については用意した2形状の電極では記録波形に有意な差を認めなかった。2相性パルスと fast recovery 機能をもたせた増幅器の組み合わせを用いて、右M1を刺激点、左M1を記録点とする経脳梁的誘発電位（脳梁経由のCCEP）を誘発したところ、3例でCCEPの出現を見た。平均潜時13.6ミリ秒であった。他の例ではアーチファクトのためにCCEPを確認できなかった。刺激強度が70%になるとアーチファクトの持続時間が延長し、CCEPの記録が見られない被験者が大部分であった。

MEG：健常者を対象として、言語・非言語性口唇形状の観察、模倣および自ら同様の形状を形成する課題下における脳活動を、全頭型脳磁場計測装置を用いて計測した。各脳活動部位における活動の大きさと応答時間を評価した。また触覚ディスプレイ装置を用いた言語性・非言語性情報の認知・再現に関する感覚運動連関脳機構の解明を開始した。

また、コミュニケーション・模倣障害を有する高次脳機能障害者を対象として、口唇形状の模倣課題時における脳活動を、全頭型脳磁場計測装置を用いて計測した。各脳活動部位における活動の大きさと応答時間を評価した。結果を健常者のデータと比較した。

MRS：ダイナミック磁気共鳴分光法による研

究として、健常者を対象とし、言語性・非言語性の口唇形状および手指形状の観察・模倣および実行課題時の脳活動として、左右後下前頭部における、Cho、Cr、NAAを計測した。対照（刺激無し、および風景等の刺激写真観察）におけるCho、Cr、NAAを基準にし、課題遂行時におけるCho、Cr、NAAの変化を評価した。

また、コミュニケーション・模倣障害を有する高次脳機能障害者を対象とした。MEGによる研究と同様の口唇形状の模倣課題時における両側後下前頭部の脳活動を神経化学物質Cho、Cr、NAAの代謝変化を計測した。前段と同様に、対照（刺激無し、および風景等の刺激写真観察）におけるCho、Cr、NAAを基準にし、課題遂行時におけるCho、Cr、NAAの変化を評価し、さらに健常者の結果データと比較し、神経化学物質の代謝変化から、高次脳機能の病態を評価した。

D. 考察

fMRI：1.5TMRI機を用いて、stroop課題と後出しジャンケン法をそれぞれ課題として脳活動を記録したところ、前者では帯状回の活動が主として観察され、後者では左46野の活動が主として観察された。したがって、脳損傷者における神経心理学的研究から推論されたそれぞれの課題が関係する脳機能及び脳活動部位と一致した結果が得られたと考える。一方、stroop課題と後出しジャンケン法は、それらの使用により異なる脳部位の活動が観察されることから、機能的画像診断に用いる課題としてはそれぞれの

特性に応じて別に取り扱う必要がある。すなわち、注意機能に関して帯状回の活動を観察するためにはstroop課題が適切であり、遂行機能に関して左46野の活動を観察するためには後出しジャンケン法が適切である。これはそれぞれの課題がその脳部位だけに係わる課題でないことは、神経心理学的研究で明らかである。また本研究においても、脳損傷者へのstroop課題による検査でも明らかのように、遂行機能障害があっても、左46野の活性化を見る例と見ない例の2通りに分かれることもこの見解を支持する。

TMS: 磁気刺激を用いて頭皮上から誘発脳波を記録するためには、刺激パルスが2相性であることがもっとも重要である。記録電極の形状は大きな影響がないと言えるが今後の研究次第では再論が必要となると考える。また、増幅器についてはfast recovery機能を持たせることも大切である。本研究で記録された経脳梁的誘発電位は磁気刺激により誘発されたものとして世界的に初めてである。しかし、今後この電位を効率的に誘発するためには、刺激強度70%でもアーチファクトの混入を避けることの可能な増幅器の開発が必要である。脳梁は外傷性脳損傷時のび慢性軸索損傷の好発部位であり、この線維連絡を客観的に測定できることの臨床応用範囲は大きい。

MEG 及び MRS: ヒト大脳皮質、特に後下前頭部 BA44/45 の活動変化を、健常者ならびに高次脳機能障害者において、MEG、ダイナミック MRS を用いて、神経生理学的、神経化学的に非侵襲的に明らかにした。

MEG による活動強度の上昇は、興奮性シナプス後電位の上昇を反映しており、この変化は、ダイナミック MRS により示されたシナプスにおける神経伝達物質アセチルコリンの代謝と、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の亢進により説明される。このことから、本研究で得られた MEG とダイナミック MRS の結果は、相補的に課題遂行時の左右大脳半球間、大脳皮質間 (BA44 vs. BA45) の応答変化・応答差を示している。高次脳機能障害者において右半球の機能障害が強く示唆された。健常者においては、実行課題よりも心因的にも容易と判断され、脳活動も上昇していた模倣課題においても、高次脳機能障害者では後下前頭部 (BA44/45) および一次運動野 (BA4) の活動が遅延・低下していた。この結果は、高次脳機能障害者の成因を示唆するものと考えられた。

E. 結論

fMRI、TMS、MEG、MRS の4方法について、いずれもその特性を生かした使用方法により、高次脳機能障害の非侵襲的検査法として有用であると結論される。この中で、TMS による誘発脳波はこれらの検査法の中にあつて、検査時に課題遂行を必要としない特徴をもち、詐病を排除する診断法として有力である。また、後だしジャンケン法を課題とする fMRI による検査は、健常者ですべての被験者で一定した結果を示すという個別診断に向けた安定した特性を示した。MEG と MRS はそれぞれ神経生理学的及び神経生化学的検査法として、高次脳機能障害の根底にある脳科学の理論に迫る基盤

研究となった。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Nishitani, N. and Hari, R.: Viewing lip forms: cortical dynamics. Neuron 36:1211-1220, 2002.

2.Nishitani, N: Diagnosis of higher brain dysfunction by MEG. SoGo Rehabilitation. 11:1019-1024, 2002.

2. 学会発表

1.Nakajima Y, Aramaki Y, Mori K. Recording

of Brain activities by fMRI in deaf-blinds during finger Braille reading. 8th International Conference on Cognitive Neuroscience. (Sept.2002 in Porquerolles)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

以下全て、特になし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（分担）研究報告書

高次脳機能障害者の生理学的診断法の開発

（分担研究課題）脳磁場・事象関連磁気共鳴分光計測による

高次脳機能障害の診断法の開発に関する研究

分担研究者 西谷 信之 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究室長

研究要旨 本研究では、IT 並びにナノテクノロジーを活用した先端的科学技術を駆使し、高次脳機能障害者について、その障害の生理学的診断法の開発を行い、当該障害者がより良い医療サービスと福祉サービスを受けられるような根拠を提供とすることを目的とする。

本分担研究では、非侵襲的な手法として脳磁場計測法（MEG）およびダイナミック磁気共鳴分光法（dynamic MRS）を用いて、健常者およびコミュニケーション障害、注意障害、模倣障害を呈する高次脳機能障害者において、前頭葉機能を解明し評価した。

従来形態学的に証明できなかった高次脳機能障害に対する臨床診断が、被爆の問題も無く、実施可能である事を示唆した点で極めて大きな意義があると考えられる。

今後、本分担研究において実施した手法を臨床の場において活用することにより、高次脳機能障害者が、より良い医療サービスと福祉サービスを受けられるような根拠を提供とすることが出来ると期待される。

一方、学術的には MEG による神経生理学的脳機能評価を基にして、千分の一秒単位での脳内情報処理ネットワークを解明したことに加えて、ヒト生体脳における神経化学物質の代謝変化を、ミリ秒レベルの時間的変化を含めて、新たに開発した Dynamic MRS により非侵襲的に評価した事は、脳科学研究に新たな道を開くものである。

A. 研究目的

IT 並びにナノテクノロジーを活用した先端的科学技術を駆使し、高次脳機能障害者について、その障害の生理学的診断法の開発を行

い、当該障害者がより良い医療サービスと福祉サービスを受けられるような根拠を提供とすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 脳磁場計測による研究 (I)

10名の健常成人(男性:4名、女性:6名、年齢:平均24歳、全員右利き)を対象に、動作を想起させる写真の観察、動作の模倣等における大脳皮質の活動を評価した。

刺激は口唇の形状を変えた顔写真を用いた。口唇形状は、(1)「あ」・「い」・「う」の語音の形状と、(2)語音への変換が不可能な形状とした。(3)対照として口唇形状の変形のない写真を用いた。刺激写真は、遮蔽室外に設置した液晶プロジェクター介して、実験室内の被験者の1m前方に設置した黒背景のスクリーン上に投影した。刺激呈示間隔を3.0—6.0秒、呈示時間0.15秒で、それぞれの写真組みにおいて、無秩序な順で被験者に呈示した。刺激制御は、遮蔽室外のPC上のプログラム Multi Stim にて行った。

被験者には課題として、口唇形状の観察、模倣、および被験者自ら口唇形状を作成するとした。記録中、体動・瞬目を可能な限り抑制するよう指示した。組写真の呈示と課題順は、被験者間で偏りのないよう平均化した。

脳磁場記録は、306チャンネル全頭型MEGを用いて、静穏な磁気遮蔽室内で実施し、各記録時間は5分間とした。被験者は座位にて、頭部を計測機器に密着し固定した。頭部の機器に対する位置を、頭皮上に装着した頭部位置指示コイルからの信号を各記録開始時に計測し統一した。口輪筋活動をモニターするために、口輪筋周囲に、また眼球運動と瞬目を監視するために、右眼裂外側部と下部にAg/AgCl皿電極を接着した。通過周波数帯域

を、脳磁場・口輪筋運動・眼球運動に対して0.03—260Hz、標本周波数を1001Hzとした。

脳磁場計測中、瞬目と被験者の意識レベルの監視のために、各チャンネルの波形をモニターし、瞬目過多や意識レベル低下時にはインターフォンにて被験者に注意を喚起した。

解析は、観察・模倣課題においては、刺激呈示開始時を、また自ら作成する課題では、口輪筋からの筋電図の立ちあがりを起点にし、刺激前1.0秒から刺激後1.0秒間で、脳磁場波形をOff-lineにて加算平均した。振幅は刺激前1.0—0.8秒を基準とした。加算平均した波形の再現性を確認し、等価電流双極子モデルによる多電流源モデルを用いて、活動源の推定を行い、各被験者の頭部MRIに重畳した。

次に8名(男性:3名、女性:5名、年齢:平均25歳、全員右利き)の健常者を対象に、触覚ディスプレイ装置による触知入力に対する認知とその形状の再現に関する情報処理機構を明らかにした。

刺激は、3mm間隔で配列した16本の触知ピンを用いて、それぞれ3種類の形状からなるシンボル、点字、およびランダムドットの3パターンとした。刺激間隔を 2.5 ± 0.25 秒、呈示時間1.0秒とした。触知ピンの駆動は、外部PCにより制御した。

被験者は、マスクにて視覚情報を遮断し、右手人差し指を駆動するピン上に固定するよう指示した。また課題としてピンが形成する形状の右手人差し指による認知、さらに左手人差し指による形状の再現を課した。呈示するピンの形状と課題順は、被験者間で偏り

のないように平均化した。

脳磁場記録は、上記と同様に行った。さらに人指し指の動きと眼球運動をモニターするために、両側総指伸筋と眼輪筋より Ag/AgCl 皿電極にて表面筋電図を同時記録した。通過周波数帯域を、0.03—330 Hz、標本周波数を 1001Hz とした。

解析は、認知・再現課題ともに、ピンの駆動開始を起点にし、刺激前 0.1 秒から刺激後 0.9 秒間で、脳磁場波形を Off-line にて加算平均した。振幅は刺激前 0.1 秒間を基準とした。加算平均した波形の再現性を確認し、等価電流双極子モデルによる多電流源モデルを用いて、活動源の推定を行い、各被験者の頭部 MRI に重畳した。

2. 脳磁場計測による研究 (II)

コミュニケーション・模倣障害を有する 8 名 (男性: 6 名、女性: 2 名、年齢: 平均 29 歳、7 名右利き、1 名両利き)、および注意障害を有する高次脳機能障害者 1 名 (男性、70 歳、右利き) に対して、1. の健常者に対して用いた手法と同様の、刺激・課題遂行時における、脳機能を評価した。

3. ダイナミック磁気共鳴分光法による研究 (I)

1.5 T、 ^1H -MRS (TR 1500, TE 135) において行なった。被験者は、脳磁場計測に参加した 10 名の健常成人で、全員手話の知識はない。

刺激として、脳磁場計測と同様に動きを示唆する静止写真を用いた。(1) 言語への変換の容易な手指の形状、(2) 日本手話の手

形より採用した、言語への変換が困難は手指の形状、そして対象として (3) 手指を閉じた「グ」の手指の写真とした。

刺激の呈示間隔、呈示時間は脳磁場計測と同様にし、PC 上のプログラムで制御し、液晶プロジェクターを介してスクリーン上に投影した。それぞれの写真組みにおいて、無秩序な順で被験者に呈示した。被験者には Head Coil 上に設置した鏡を通して、刺激写真の手指形状の (1) 観察、(2) 模倣、および (3) 被験者自ら形状を作成するものとした。

記録は、被験者頭部画像の撮像を、通常の T1-weighted image で最初に行った。これを基に、1x2x1 センチ立方の関心領域を左側後下前頭部ブローカ野 (BA44&45) に設定した。水抑制後、傾斜磁場調整を行い、Shimming Level を 6-10 Hz に調整した。1 回の検査における刺激呈示回数は 150 回とした。撮像を開始は、水抑制に要する時間と、頭皮上脳波や脳磁場における応答潜時を考慮し、刺激呈示開始時から 100 ミリ秒毎に遅延時間を設定し記録した。

求められた MRS に対して、残存する水成分の制御を行った後、Choline-compound (Cho、分光周波数 3.20 ppm)、Creatine-compound (Cr、3.00 ppm)、N-acetylaspartate (NAA、2.01 ppm) の分光周波数を含む周波数帯域で基線補正を行った上で高速フーリエ変換ならびに Gaussian 変換した後に、各スペクトルの積分値を算出した。その後に安静時 (視覚刺激なし) の Cho、Cr、NAA の各物質の値に対する課題負荷時の相対値を統計処理した。

4. ダイナミック磁気共鳴分光法による研究 (II)

被験者は、2. の計測に参加した高次脳機能障害者である。刺激は、1. と同様とし、課題として形状の模倣を被験者に課した。記録は、計測部位を左右左側後下前頭部ブローカ野 (BA44&45) に設定した。その他の記録と解析は、3. と同様に行った。

(倫理面への配慮)

研究概要に関して所属機関の倫理委員会に計り審査を受けた。被験者から、口頭ならびに文書にて研究の概要説明を充分に行い、インフォームドコンセントを徹底した。被験者の個人情報等に係るプライバシーの保護ならびに如何なる不利益も受けないように十分に配慮した。磁気遮蔽室内で実施する検査に対しては、遮蔽室内に他の検査者が同室し、安全の確保に努めた。

C. 研究結果

1. 脳磁場計測による研究 (I)

健常者において、観察、模倣の課題において、両側半球の後頭部視覚野 (Brodmann: BA18)、上側頭溝 (BA22)、下頭頂部 (BA40)、後下前頭部 (BA44/45)、一次運動野 (BA4) の順に活動が認められた。一方自ら形状を作成する課題 (実行) では、後下前頭部 (BA44/45)、一次運動野 (BA4) のみに活動が認められた。

それぞれの領域の活動は、観察、模倣課題において、上側頭溝 (BA22) が最大であったが、両者において有意差は認められなかった。一方後下前頭部 (BA44/45)、一次運動野 (BA4) は、

模倣時に最も活動し、観察、実行課題間には有意差なく同等な活動であった。この関係は左右半球において同様に認められた。一方、有意差は認めなかったものの、課題に関係なく、左後下前頭部では言語変換容易な刺激に対する応答が、右後下前頭部では言語変換困難な刺激に対する応答が優位であった。

触覚ディスプレイによる形状認知課題時の脳活動は、左一次感覚野、左右頭頂部、後頭視覚野に加えて、左後下前頭部に活動を認めた。さらに形状再現課題遂行時では、対側運動野に加えて、後下前頭部の活動に上昇を認めた。

2. 脳磁場計測による研究 (II)

ソーシャル・コミュニケーション・模倣・注意障害を有する高次脳機能障害者における両側半球の後頭部視覚野 (Brodmann: BA18)、上側頭溝 (BA22)、下頭頂部 (BA40) の活動は、健常者と同様であったが、特に右半球の後下前頭部 (BA44/45) および一次運動野 (BA4) において、応答時間の遅延と活動強度の低下を認めた。

3. ダイナミック磁気共鳴分光法による研究 (I)

左後下頭頂部 (ブローカ野) の BA44 と BA45 のいずれの領域においても、Cho、Cr、NAA のスペクトラムは、それぞれ 3.20、3.00、2.01ppm に認められた。

BA44 および BA45 のいずれにおいても、言語変換可能・不可能の手指の模倣課題遂行時においても Cho と Cr が最大であり、観察、実

行課題においては同等レベルに増加していた。さらにいずれの課題においても、BA44では両手指形状に対して有意差は認められなかったが、BA45においては言語変換可能な手指形状に対する課題において、有意にChoとCrの代謝が増加していた。

4. ダイナミック磁気共鳴分光法による研究 (II)

健常者と同様に、左右後下前頭部領域において、Cho、Cr、NAAのスペクトラムを、それぞれ3.20、3.00、2.01ppmに認めた。形状の模倣時において、安静時のCho、Cr、NAAと比較して、左右後下前頭部領域で増加していたが、特に右後下前頭部領域では、健常者の増加に比べて有意に小さいものであった。

D. 考察

ヒト大脳皮質、特に後下前頭部BA44/45の活動変化を、健常者ならびに高次脳機能障害者において、MEG、ダイナミックMRSを用いて、神経生理学的、神経化学的に非侵襲的に明らかにした。

MEGによる活動強度の上昇は、興奮性シナプス後電位の上昇を反映しており、この変化は、ダイナミックMRSにより示されたシナプスにおける神経伝達物質アセチルコリンの代謝と、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の亢進により説明される。このことから、本研究で得られたMEGとダイナミックMRSの結果は、相補的に課題遂行時の左右大脳半球間、大脳皮質間(BA44 vs. BA45)の応答変化・応答差を示している。高次脳機能障害者にお

いて右半球の機能障害が強く示唆された。健常者においては、実行課題よりも心因的にも容易と判断され、脳活動も上昇していた模倣課題においても、高次脳機能障害者では後下前頭部(BA44/45)および一次運動野(BA4)の活動が遅延・低下していた。この結果は、高次脳機能障害者の成因を示唆するものと考えられた。

E. 結論

非侵襲的な手法として脳磁場計測法(MEG)およびダイナミック磁気共鳴分光法(dynamic MRS)を用いて、健常者およびコミュニケーション障害、注意障害、模倣障害を呈する高次脳機能障害者において、前頭葉機能を解明し評価した。

本分担研究の結果は、高次脳機能障害に対する臨床診断が、被爆の問題も無く、実施可能である事を示唆した。

今後、本分担研究において実施した手法を臨床の場において活用することにより、高次脳機能障害者が、より良い医療サービスと福祉サービスを受けられるような根拠を提供とすることが出来ると期待される。

さらに神経生理学的脳機能評価による、千分の一秒単位での脳内情報処理ネットワークを解明したことに加えて、ヒト生体脳における神経化学物質の代謝変化を、ミリ秒レベルの時間的变化を含めて、Dynamic MRSにより非侵襲的に評価したことは、脳科学研究に新たな道を開くものと期待される。

ii) 健康危機情報

特記事項なし

iii) 研究発表

1. 論文発表

1. Nishitani, N. and Hari, R.: Viewing lip forms: cortical dynamics. *Neuron* 36:1211-1220, 2002.
2. Nishitani, N.: Diagnosis of higher brain dysfunction by MEG. *SoGo Rehabilitation*. 11:1019-1024, 2002.
3. Nishitani, N.: Non-invasive estimation of *in vivo* neurochemical dynamics. (under revision).
4. Nishitani, N.: Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments. (under revision).

5. Nishitani, N., Avikainen, S. and Hari, R.: Abnormal activation of Broca region during Imitation in Asperger syndrome. (in submission).

2. 学会発表

1. Nishitani N, Maeno M: Neurochemical Dynamics in Human Hippocampus. 8th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. (June, 2002 in Sendai).

iv) 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

以下全て、特になし

4. 特許取得
5. 実用新案登録
6. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishitani, N. and Hari, R	Viewing lip forms: cortical dynamics.	Neuron	36	1211-1220	2002
Nishitani, N	Diagnosis of higher brain dysfunction by MEG.	SoGo Rehabilitation	11	1019-1024	2002
Nishitani, N	Non-invasive estimation of <i>in vivo</i> neurochemical dynamics.				Under revision
Nishitani, N	Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments.				Under revision
Nishitani, N., Avikainen, S. And Hari, R.	Abnormal activation of Broca region during imitation in Asperger syndrome.				In submission

20020849

以降P15－P50は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P13「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください