

20030726

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神分裂病の発症脆弱性の解明および
その客観的な診断方法の確立に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 松岡洋夫

平成16(2004)年3月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の
確立に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 松岡洋夫

平成 16 (2004) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

- 精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究1
松岡洋夫

II. 分担研究報告

1. 直接プライミングの詳細解析と統合失調症の前頭前野機能の検討9
松岡洋夫
2. 遺伝子改変動物を用いた統合失調症の分子遺伝学的研究31
曾良一郎
3. PET 受容体測定法を用いた統合失調症の神経ネットワークの解明と客観的診断法の確立47
谷内一彦
4. 脳機能イメージングを用いた潜在記憶や作業記憶の脳内時空間パターンの研究61
川島隆太

III. 研究成果の刊行に関する一覧表67

IV. 研究成果の刊行物・別刷68

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
総括研究報告書

精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野

研究要旨

主任研究者(松岡)は、事象関連電位を用いた研究で、統合失調症(旧 精神分裂病)の重症度を規定するN400反復プライミング効果の減弱が、左前頭前野の活動減弱を中心とした認知活動の神経ネットワーク異常によって引き起こされることを明らかにしてきた。今年度は、N400反復プライミング効果が単なる刺激の反復ではなく音韻処理および意味処理といった言語記憶のいくつかの局面と関連して起こることを明らかにし、言語記憶を必要とする前頭前野の活動が統合失調症の有力な脆弱性指標となる可能性を見出した。これを踏まえて臨床応用を本格的に開始するために、事象関連電位と比較して臨床応用(短時間で簡単に計測)により適した脳血流計測法の一つである近赤外線分光法(near infrared spectroscopy, NIRS)を導入した。前頭前野機能を包括的に計測する目的で言語性記憶、社会認知、実行機能に関する三種類の課題を考案し脳血流測定を開始した。

分子遺伝学研究(分担研究者:曾良)では、ドパミン(DA)トランスポーターKOマウスでみられたPPIの障害は5-HTトランスポーターの欠損が加わることで回復した。この結果は、5-HT神経系伝達の変化はDA神経伝達の異常が基盤にある際に感覚運動情報制御障害を回復させる作用があることが示唆された。神経薬理学研究(分担研究者:谷内)では、ヒスタミン関連遺伝子改変マウス研究(H1,H2受容体ノックアウトマウス、HDCノックアウトマウス)からヒスタミン神経系がストレスや覚醒剤精神病に抑制的に作用していることを明確にした。また統合失調症やうつ病においてH1受容体が低下していることを明らかにした。また新規のPET標識薬剤の開発やH3受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究を開始した。神経心理学研究(分担研究者:川島)では、反復プライミング効果に関わる脳活動を事象関連fMRIを用いて検討した。結果、左脳の前頭前野が反復プライミング効果に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、fMRI、NIRSと事象関連電位の情報を融合するためのモデル作りを行った。

分担研究者

曾良一郎・東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神・神経生物学分野(教授)

谷内一彦・東北大学大学院医学系研究科医科学専攻生体機能制御学細胞薬理学分野(教授)

川島隆太・東北大学未来科学技術共同研究センター開発研究部未来新素材創製(教授)

A. 研究目的

統合失調症(旧 精神分裂病)の発病率は約

1%であるが、再発や慢性化のために入院を余儀なくされる場合が多く、本邦の精神科病床の約60%(約20万人)を本疾患患者が占めている。患者の80%以上は再発を繰り返すが、発病早期において将来の再発を予測することは困難なため、予後を考慮した治療方法は開発されていない。一方、患者の約半数では、陰性症状や思考障害が悪化ないし慢性化するが、これも発病初期に予測できないため、慢性化に至ってからリハビリテーションを行っているのが現状である。したがって、本疾患の発病・再発、慢性化を規

定する脆弱性の病態を明らかにしてその客観的な臨床指標を確立し、本疾患の早期発見、再発や慢性化を予防するための早期治療方法の開発が急務となっている。

3年間を通しての本研究の目的は、統合失調症の発病・再発や慢性化の基盤となる生物学的脆弱性の神経機構を、分子遺伝生物学、神経心理学、神経薬理学、脳画像の手法で解明することと、それを基にして本疾患の早期発見、予後予測、早期治療を実現するための客観的指標を精神生理学的に確立することである。

昨年度までの研究成果として、臨床研究では、統合失調症の重症度を規定する N400 反復プライミング効果の減弱が、左前頭前野の活動減弱を中心とした認知活動の神経ネットワーク異常によって引き起こされることを明らかにした。神経心理・脳画像研究では、機能的 MRI (fMRI) を用いて短期記憶保持、実行機能に関わる神経ネットワークを明らかにし、複数の脳機能イメージングデータを融合するための数学モデルの作成に成功した。神経薬理学研究では、ヒスタミン H1 および H2 受容体 KO マウスでの逆耐性過程および PET を用い統合失調症での H1 受容体を検討したところ、脆弱性にヒスタミンが関与していることを明らかにした。そして、分子遺伝学研究では、DA トランスポーター KO マウスでは prepulse inhibition (PPI) が減弱しており、DA 神経系伝達が亢進している遺伝子改変動物として統合失調症のモデルになりうる可能性が示唆された。

今年度は、昨年度の研究をさらに発展させる目的で行われた。なお、各研究班の詳細は主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

B. 研究方法

(1) 精神生理学研究

研究 1

昨年度、統合失調症において直接プライミングという先行情報の自動的な効率的な利用に障害があることを見出したが、今回は形態処理、音韻処理についても直接プライミング現象が見られるかどうかを健常群で検討した。17名の健常者に対し、3連刺激課題(記号課題、無意味かな単語課題、有意味かな単語課題)を遂行中の脳波を測定した。刺激別に加算平均をとった波形に対し、頭皮上電位分布の特徴を数値化し統計検定を行うTANOVA(Topographic Analysis of Variance)により電位分布に有意差の出現する潜時を求め、その潜時に対してLORETA(Low-Resolution Electromagnetic Tomography)により電位発生源を推定し、SnPMを用いて画像解析を行った。

研究 2

これまでの研究を踏まえ、臨床応用を目的に前頭前野機能評価法を確立するため、3種類の前頭前野賦活課題(社会認知能力を反映する“心の理論TOM”課題、単語記憶課題、ウィスコンシン・カード分類課題WCST)を遂行中の健常者1名、統合失調症患者1名で近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)を用いて脳血流を測定し、検討した。

(2) 分子遺伝学研究

C57B6/129SV 混合遺伝背景の DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT-KO マウスを用い、薬剤投与時は、raclopride 3.0 mg/kg または saline を PPI 測定 5 分前に腹腔内投与した。

PPI の測定は、最初にマウスをチャンバー内に入れ 70dB のホワイトノイズの下で 5 分間馴化後、プレパルス+驚愕刺激、驚愕刺激のみ、ホワイトノイズのみのセッションを 15 秒間隔で 50 回行った。プレパルス+驚愕刺激では、プレパルスとして 73,76,79dB を 20ms 提示、100ms 後に驚愕刺激として 120dB を 40ms 提示した。PPI は、次の計算式で計算した。
$$PPI(\%) = 100 - \left\{ \frac{(\text{プレパルス} + \text{驚愕刺激後の驚愕反応}) - (\text{非刺激時の反応})}{(\text{驚愕刺激のみ後の驚愕反応}) - (\text{非}}$$

刺激時の反応) $\times 100$ 。

(3) 神経薬理学的研究

遺伝子改変マウスを用いた研究

8~12 週齢の雄性ホモ型ヒスタミンノックアウトマウスと、各々の野生型マウス (30~35 g) を各遺伝子型毎に一群 12 匹として、メタンフェタミン 1 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間連続で腹腔内投与し、投与毎に受動型遠赤外線センサーによる運動量測定装置と運動量解析システムを用いて、自発運動量を測定した。

正常者における PET 研究

5 名の男性正常ボランティア (平均 23.2 \pm 2.4 歳) において、PET 撮影および経時的動脈血放射能測定を行なった。合成した [^{11}C] ドキセピンの約 500 MBq を静脈内に投与し、90 分間のダイナミック PET 撮影を行い、経時的に脳内の放射能を測定した。代謝物測定は高速液体クロマトグラフィー法を用いた。

脳内ヒスタミン H_1 受容体に対する [^{11}C] ドキセピンの受容体結合能を、BP (binding potential; $\text{BP} = B_{\text{max}} / K_d$) として算出した。Logan らによるグラフ解析法で、 [^{11}C] ドキセピンの分布容積 (V_d) を画素毎に算出し V_d の脳画像データを作成し、3 種類の血漿中時間放射能曲線 (plasma time activity curve; pTAC) を入力関数として用い比較した。

統合失調症の PET 研究

統合失調症の男性患者 10 名 (平均 29.4 \pm 6.1 歳) と、正常男性 10 名 (平均 29.9 \pm 7.9 歳) を対象と PET 撮影を行い、 H_1 受容体に対する [^{11}C] ドキセピンの受容体結合能を計測した。患者群においては、簡易精神症状評価尺度により臨床症状の評価を行った。統合失調症患者は全員がハロペリドール、9 名がピペリデン、5 名がベンゾジアゼピン系薬物による薬物療法を受けていた。

(4) 神経心理学研究

日本語を母語とする右利きの健常者 14 名を対象とした。fMRI 撮像では事象関連のデザインを用いた。刺激として 132 個のひらがな 2 文字の単語を用いた: 24 個は標

的単語としての動物の名前、残り 108 個はそれ以外の単語。動物の名前以外の 108 個の単語のうち 54 個が、最初の提示の直後に反復提示される。被験者は提示された単語が動物に属すると判断した場合のみ、できるだけ速く人差し指でボタンを押すことが求められた。

(5) 倫理面への配慮

患者ならびに動物を対象として用いる研究は、分担研究者ごとに研究実施施設 (東北大学) の倫理委員会の承認を得て遂行された。ヒトを対象とする研究では、ヘルシンキ宣言の趣旨に沿い、被験者の自由意志による同意を得て、被験者の匿名性に配慮して行った。患者では同意能力のあることを確認し、未成年に関しては保護者の同意もあわせて得た。研究の目的と意義などの説明に加えて、検査実施に際しての具体的な配慮として、個人の人権を守るために、プライバシーを遵守し (患者名、診断名、検査結果は、研究責任者が一括して管理・保管)、検査による患者の負担が最小限になる配慮などについて文書を用いて説明し書面での同意を得た。そのさい、それぞれの検査内容と検査の安全性・危険性についても詳細に説明し、さらに検査を受けないことでの不利益は起こらないこと、検査をどの時点でも拒否できる権利があることなども明記し説明した。健常者に対しても十分に説明を行い書面にて同意を得て行われた。

動物実験では動物に不必要な苦痛を与えない配慮をした。具体的には、本研究に係わる動物実験計画は、東北大学医学系研究科動物実験委員会により「東北大学における動物実験に関する指針 (昭和 63 年 3 月 24 日学長裁定)」、「動物の保護及び管理に関する法律 (昭和 48 年法律第 105 号)」及び「実験動物の飼養及び保管等に関する基準 (昭和 55 年総理府告示第 6 号)」に準拠して作成された。基本的には、実験者が動物実験を行うときは、動物の痛みに関する科学的な研究からの認識に加えて倫理的な観点からの苦痛を十分に認識し、その軽減に配慮した。

本研究で行う「向精神薬投与の有無の条件下における移所運動の変化、驚愕刺激反応の測定」、「鎮痛薬を含む向精神薬の投与による報酬・鎮痛試験」は、カテゴリ C に分類される軽微なストレスあるいは短時間持続する痛みを伴う実験と考えられるが、動物に与える不安、苦痛、痛みを最小限にするよう努力した。実験の終了後は速やかに頸椎脱臼により安楽死処置を行った。安楽死処置後の死の確認を確実に行った。その後、神経伝達物質の変化の測定を目的として脳組織を採取し、動物死体は焼却処分まで低温で保管し、腐敗を防いだ。

C. 研究結果

(1) 精神生理学的研究

研究 1

形態処理は刺激後およそ180~320msにかけて両側後頭側頭領域で、音韻処理は250~500msにかけて左前頭前野で行われていることが示唆された。更に、形態処理の反復効果は、時間的に早い成分が両側後頭側頭領域の活動減弱、遅い成分が右前頭領域の活動増強として認められた。一方、音韻処理の反復効果は右前頭前野の活動増強として認められた。

研究 2

健常者のTOM課題では両側内側前頭前野、単語記憶課題では左背外側前頭前野と右前頭前野、WCST課題では両側下前頭前野の血流増加というように、それぞれの機能に対して異なる前頭前野領域が賦活された。一方、統合失調症患者では3種の課題すべてに対して前頭前野の血流増加所見をほとんど認めなかった。

(2) 分子遺伝学研究

5-HT 神経伝達に変化しているセロトニントランスポーター(SERT)の KO マウスでのPPI は野生型と比べ異常を認めないという興味深い結果を得た。続いて、DAT/SERT ダブル KO マウスでは、驚くべきことに野生型と比べPPI の変化を認めなかった。すなわち、PPI を減弱させる過剰な DA 神経伝達に、単

独ではPPIに影響を与えない過剰な5-HT 神経伝達に加わると PPI が回復することが示唆された。

更に、DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT ダブル KO マウスに対する選択的 D2 受容体阻害薬 raclopride を用いて PPI の変化を解析したところ、D2 受容体遮断は、DA 神経伝達が過剰の際には PPI 障害を回復させること、5-HT 神経伝達が過剰の際には PPI を増強させること、両方の神経伝達が過剰の際にも PPI を増強させること、などが各々示唆された。

(3) 神経薬理学的研究

遺伝子改変マウスを用いた研究

ヒスタミン H1 および H2 受容体遺伝子ノックアウトマウスとそれらの野生型マウスにおいて、メタンフェタミン反復投与により同様の反応増強が認められ、逆耐性が形成された。一方、ヒスタミン H₁/H₂ 受容体ダブルノックアウトおよびその野生型マウスでも逆耐性が形成されたが、ダブルノックアウトマウスの方が形成されやすかった。

正常者における PET 研究

各被験者の動脈血から得られた個人 pTAC を用いて計算した BP の値と、過去の報告による平均 pTAC を用いて計算した BP の値とはよく相関しており、また、個人 pTAC を用いて計算した BP の値と、本研究の5名の被験者における平均 pTAC を用いて計算した BP の値も非常によく相関していた。動脈採血を省略した場合の解析結果を、実際に採血を行なった場合と比較したところ、結合能の解析結果には殆ど影響がないことがわかった。

統合失調症の PET 研究

正常被験者では、前頭葉や側頭葉、帯状回、線条体、視床などにおいて、高い[¹¹C]ドキセピンの結合を認めたのに対して、統合失調症患者の平均画像ではその集積が低かった。特に、統合失調症患者の前頭前野、前部帯状、後部帯状回では有意に低かった。また、BPRS

得点、罹病期間、ハロペリドール投与量と、 $[^{11}C]$ ドキセピン結合能との間で相関を示した下領域は認められなかった。

(4) 神経心理学研究

ベースラインに比べて、初回提示の時には、left prefrontal cortex で有意な脳活動の上昇がみられた。しかし、直後反復提示では、この領域で有意な活動上昇は認められなかった。また、初回提示の時には、反復提示の時に比べて、left posterior inferior prefrontal cortex、bilateral fusiform cortex、bilateral lateral occipital cortex、primary visual cortex で有意な上昇が認められた。しかし、直後反復提示の時には、初回提示に比べて有意な活動の上昇を示しているところは認められなかった。

D. 考察

(1) 精神生理学研究：研究1より、視覚提示された刺激は後頭・側頭領域で形態処理された後、音声化できる場合は左前頭前野において音韻処理が行われ、それに並行して同領域で意味照合が行われると考えられた。そして、各々の処理過程において反復刺激による直接プライミングが認められた。すなわち潜時180ms付近では側頭・後頭領域において形態処理に対する負荷軽減によると思われる活動の減弱がみられた。また、意味情報を持たない記号と無意味かな単語に対しては潜時およそ360ms以降に右前頭前野の活動増強が認められ、一方、意味情報を持つ場合は同潜時において意味情報が蓄えられているとされる左側頭葉の活動の増強が認められた。左側頭葉は意味記憶のような脳内のある領域に蓄えられた情報の再検索によって活動が増強し、右前頭前野は記憶検索だけでなく意味情報を持たない情報を一時的に保持する働きがあることが示唆された。

研究2より、“心の理論”課題では社会認知に関わるとされる両側腹内側前頭前野の血流増加が見られ、言語記憶課題においては言語性リ

ーキングメモリに関わる左前頭前野とカテゴリ化に関わる右前頭前野が、概念の変換・維持と遂行機能を評価するウィスコンシン・カード分類課題では両側下前頭前野の血流が増加するというように、それぞれの高次認知機能に対して異なる領域が関与していることが示唆された。また統合失調症においては3種類の課題すべてにおいて前頭前野の血流増加の所見は得られず、前頭前野機能障害を示唆する結果を得た。NIRSの有用性が明らかになったので、今後、臨床応用をすすめていきたい。

(2) 分子遺伝学研究：前述の結果から次のように考察した。1)DAT-KOマウスにおけるPPI障害とD2受容体遮断によるPPI回復は、統合失調症の感覚運動情報制御障害を研究する上で有用なモデルとなる、2)PPIの調節には、DA、5-HT神経伝達の変化が相互に作用しており、モノアミントランスポーター欠損マウスは両者の相互作用を解明していく上で有用なツールとなる。今後はこれらの動物モデルを用いて、非定型抗精神病薬を含む既知、新規の抗精神病薬の効果の解析等を行っていきたい。

(3) 神経薬理学的研究： H_1/H_2 受容体遺伝子ダブルノックアウトマウスにおいては、野生型に比して明瞭に逆耐性が形成されたが、 H_1 受容体および H_2 受容体ノックアウトマウスにおいては、逆耐性の形成について、各々の野生型動物との差は認められなかった。これらの結果から、ヒスタミン神経系は、メタンフェタミンによる逆耐性の形成過程において、 H_1 および H_2 受容体の双方を介して、抑制的な作用の神経伝達を行なっていると考えられた。そのメカニズムとして H_1 、 H_2 受容体を介するGABA遊離促進作用の遮断が推定された。

ヒスタミン H_1 受容体の放射性リガンドである $[^{11}C]$ ドキセピンを用いて、PETによる H_1 受容体の測定を行うのに先立って、健常者においてPET撮影と動脈採血を行い、その結果、pTACの平均値を用いた場合でも、画像解析の結果には殆ど影響がないことが分かった。この方法は、

検査の簡便性や侵襲性の点で有利であり、その後のPET撮影は、この方法を用いて行なった。

統合失調症患者のPET検査の結果では、特に前頭葉、前頭前野、帯状回などにおいて、H₁受容体密度の低下を認めた。これらの結果は、統合失調症の病態にもヒスタミン神経系が関与していることを示唆している。

(4) 神経心理学研究：初回提示に比して、反復プライミングでは、fusiform/lateral occipital cortex を含む様々な領域で脳活動のreductionが起こっていることが分かった。さらに、我々のデータはleft inferior prefrontal cortexが、反復プライミング効果に重要な役割を果たしていることを示唆している。

今後の研究全体の目標に関しては、臨床研究では前頭葉機能の重要性が明確になったので、前頭葉機能を複数の脆弱性指標（事象関連電位、近赤外線分光法）を用いて研究をすすめる。統合失調症の脆弱性として重要視されている認知障害の評価方法を臨床に応用し、予後予測、治療反応性という観点から患者での検討を行う。一方、基礎研究では、臨床研究で指摘されている観点から脆弱性を神経ネットワークと神経伝達物質との両面から検討し病態解明をすすめていく。具体的には、神経ネットワークについては、事象関連電位、fMRI、PET、近赤外線分光法を用いて神経心理学および神経薬理的に検討し、神経伝達物質に関しては複数のモノアミン（ドパミン、セロトニン、ヒスタミンなど）や興奮性アミノ酸を標的としてPET、遺伝子改変動物を用いて、分子遺伝学および神経薬理的に検討をすすめる。

これらを通して、統合失調症の脆弱性の神経基盤が解明され、異種的な特徴をもった脆弱性の臨床指標が確立されれば、発病・再発や慢性化の予防並びに潜行性発症患者の早期発見のための治療方法の開発に役立つだろう。さらに、患者の病態に合わせて薬物や精神科

リハビリテーションを選択できる効率的なオーダーメイド医療が可能になれば、経験ではなくエビデンスに基づいた新たな精神医療を構築できる。

E. 結論

臨床研究では、1) 事象関連電位でのN400反復プライミングが単に刺激の反復ではなく言語記憶と関連することを明らかにし、言語記憶を要する前頭前野の活動が本疾患の脆弱性指標となる可能性を指摘した。2) これまでの成果を踏まえ臨床応用を本格的に行うため、短時間で簡単に計測可能な脳血流計測法である近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy, NIRS）を導入し、課題を考案し測定を開始した。

神経心理・脳画像研究では、反復プライミングをfMRIを用いて検討した結果、左前頭前野が重要な役割を果たすことが示唆された。fMRI、NIRSと事象関連電位の情報を融合するモデルを作成した。神経薬理学研究では、PETを用い統合失調症およびうつ病でのヒスタミンH₁受容体を検討したところ、両者において前頭葉を中心に減少しており、両疾患の易再発性と関連する可能性が示唆された。分子遺伝学研究では、ドパミン(DA)トランスポーターKOマウスでのprepulse inhibitionの障害が5-HTトランスポーター欠損を伴うと回復し、認知障害の基盤にDAと5-HTが関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

詳細は主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

1. 論文発表(報告書の別冊掲載分のみ)

Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J,

Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study. *NeuroImage* 19:1974-1985, 2003

Hall FS, Sora I, Uhl GR: Sex-Dependent Modulation of Ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 620-628, 2003

松岡洋夫、中村真樹、藤山航、三浦伸義、松本和紀、山崎尚人：統合失調症の異種性：オーダーメイド医療を目指して。脳と精神の医学 14: 285-291, 2003

Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K, Ishiwata K: Quantitative measurement of histamine H₁ receptor in human brains by PET and [¹¹C]doxepin. *Nucl Med Biol* 31: 165-171, 2004

Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch KP: Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2: 350-364, 2003

谷内一彦、岩瀬健太郎、鹿野理子：精神疾患におけるヒスタミン神経系の役割—PET による探索的臨床研究。医学のあゆみ 204: 262-264, 2003

2. 学会発表(省略)

主任研究者および分担研究者のそれぞれの報告を参照されたい。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

直接プライミングの詳細解析と統合失調症の前頭前野機能の検討

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野
研究協力者 中村真樹 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻神経科学講座精神神経学分野

研究要旨

昨年度は意味範疇課題を遂行中の事象関連電位を測定し、直接プライミング(反復効果)について検討した結果、健常群においては左前頭前野が強く関与していること、そして左前頭前野が意味符号化処理に関わる領域であることを見出した。更に統合失調症ではこの領域を含め広範囲に活動が低下しており、直接プライミングに対して左下前頭野と左側頭領域の活動が減弱するといった健常者とは違う意味符号化処理が行われていること、直接プライミングという先行情報の自動的な効率的な利用に障害があることを見出した。そこで今回は研究1として、形態処理、音韻処理についても直接プライミング現象が見られるかどうかを健常群を対照に検討した。また研究2として、高次の認知機能に関わるとされる前頭前野の機能およびその障害について、3種類の前頭前野賦活課題を遂行中の健常者1名、統合失調症患者1名に対して近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)により脳血流の変化を測定し、検討した。

研究1では、書面にて同意の得られた17名の健常者に対し、3連刺激課題(記号課題、無意味かな単語課題、有意義かな単語課題)を遂行中の脳波を測定した。刺激別に加算平均をとった波形に対し、頭皮上電位分布の特徴を数値化し統計検定を行うTANOVA(Topographic Analysis of Variance)により電位分布に有意差の出現する潜時を求め、その潜時に対してLORETA(Low-Resolution Electromagnetic Tomography)により電位発生源を推定し、SnPMを用いて画像解析を行った。その結果、形態処理は刺激後およそ180~320msにかけて両側後頭側頭領域で、音韻処理は250~500msにかけて左前頭前野で行われていることが示唆された。更に、形態処理の反復効果は、時間的に早い成分が両側後頭側頭領域の活動減弱、遅い成分が右前頭領域の活動増強として認められた。一方、音韻処理の反復効果は右前頭前野の活動増強として認められた。両側後頭側頭領域の活動低下は形態処理の負担の軽減を反映していると考えられるが、両処理で右前頭前野の活動増強が認められたのはそれぞれの処理に対する反復効果というよりは、一時的な記憶に対する検索処理への反復効果の可能性が高いと考えられた。

研究2では、書面にて同意の得られた健常者1名、統合失調症患者1名に対して、社会認知能力を反映するとされる“心の理論”課題(ToM)、単語記憶課題、ウィスコンシン・カード分類課題(WCST)について検討した。健常者においてToM課題では両側内側前頭前野、単語記憶課題では左背外側前頭前野と右前頭前野、WCST課題では両側下前頭前野の血流増加というように、それぞれの機能に対して別の前頭前野領域が賦活されることが示唆された。一方、統合失調症患者では3種の課題すべてに対して前頭前野の血流増加所見を認めず、両側前頭前野の広範囲にわたってその機能障害が存在する可能性が示唆された。

研究1 直接プライミングの詳細解析

A. 研究目的

以前、我々は有意味かな単語を用いた意味範疇課題を遂行中の事象関連電位を測定し検討した(松岡、2003)。その結果、健常群および統合失調症群ともに初回提示語に対して両側側頭葉と左前頭前野において電位活動が認められたものの、統合失調症においては左前頭前野を含め広範囲において健常群に比較してその活動が有意に低下していることを見出した。また、直後に反復提示した同一の単語に対して、健常群においては刺激提示後 300~420 ミリ秒にかけて左前頭前野の活動が有意に低下し、同時に刺激提示後 420~540 ミリ秒にかけて両側側頭葉での活動が有意に増強するといった時間的空間的に分離できる 2 成分を見出した一方、統合失調症群では同潜時区間において短時間のみ有意に左側頭下面領域の電位活動が低下することを見出した。このことから、直後に反復提示した刺激への反応、つまり直接プライミングが先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから、統合失調症では先行情報の効率的な自動処理に障害があり、その責任領域として左前頭前野が考えられ、また健常者とは違う視覚性の言語意味符号化処理が行われている可能性を指摘した。

今回の研究では、視覚的に提示された単語が、まず形態処理が行われた後に音韻処理・意味処理が行われているとされていることから、前回検討した意味処理のみならず、形態処理、音韻処理に対しても先行情報の効率的な自動処理が行われているのかどうかを健常者を対象に検討した。

B. 研究方法

被験者

被験者は大学生で、全員日本語を母国語とし、精神神経疾患の既往のない 17 名 (男性 10 名、女性 7 名、うち左利きは男性女性各々 1 名) で

あった。なお検査に先立ち研究の目的を説明し書面にて同意を得た。また、本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

課題

3 連単語刺激課題には□記号判断課題、□無意味かな単語判断課題、□有意味かな単語カテゴリ弁別課題の 3 課題があり、各々第 1 刺激、第 2 刺激は 300ms、第 3 刺激は 400ms の間視覚的に提示された (図 1)。また第 1 刺激と第 2 刺激間は 2,500ms、第 2 刺激と第 3 刺激間は 2,700ms とし、第 3 刺激終了後次の第 1 刺激が提示されるまでは 4,800ms とした。3 連刺激を 1 セットとし、それぞれの課題は 40 セットで構成され、1 過程あたり異なる刺激列を用い 2 回ずつ行った。記号判断課題と無意味かな単語判断課題は、第 1 刺激および第 2 刺激はそれぞれ記号または意味を持たないような 2 文字 (例: “□×”、“へて”) から構成され、第 3 刺激は “?” マークをつけた記号もしくは 1 文字 (例: “○?”、“を?”) を提示した。被験者は第 3 刺激に提示された記号または文字が第 1 刺激または第 2 刺激に含まれていたと判断した場合に、右手中指で素早くボタンを押すように指示された。

有意味かな単語カテゴリ弁別課題は、第 1 刺激および第 2 刺激は 2~4 文字 (平均 3 文字) のひらがなもしくはカタカナからなる有意味単語が表示され (例: “うさぎ”)、第 3 刺激はカテゴリ名が “?” マークをつけて表示された (例: “動物?”)。被験者は第 1 刺激もしくは第 2 刺激またはその両方が第 3 刺激のカテゴリに属すると判断した場合に、右手中指で素早くボタンを押すように指示された。

全ての課題において刺激頻度の影響を除くため、40 セットのうち 20 セット (50%) が第 1 刺激と第 2 刺激が同一 (反復提示) で、第 3 刺激に対してボタン押しとなる組み合わせも 50% になるように課題を作成した。なお第 1 刺

激単語の親密度は 6.02 ± 0.40 、第2刺激単語の親密度は 6.06 ± 0.41 で刺激間の親密度に有意差はないものとした ($p=0.51$, $t=0.66$)。

これらの実験は遮音された電氣的にシールドされた脳波検査室にて行われ、視覚刺激は眼前 90cm に設置した CRT 画面に表示した。なお背景は黒、刺激は白で表示した。

ERP と反応時間の記録

課題遂行中の脳波は、銀-塩化銀電極を用いて鼻尖を基準(Ritter et al., 1988)に国際 10/20 法に従って頭皮上 19 部位 (Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, F7/8, T3/4, T5/6, O1/2, Fz, Cz, Pz) から導出した。なお、左前頭極部の電極は垂直性眼球運動のモニタにも用いた。記録の帯域幅は 0.15~30Hz とした。平均加算を含む二次処理は日本電気三菱シグナルプロセッサ DP1100 を用いた。2msec をサンプリングポイントとして刺激前 102msec と刺激後 920msec について平均加算処理を行った。なお刺激前 102msec の平均振幅値をゼロレベルと設定した。また、眼球運動や体動などアーチファクトの混入を避けるため、最大および最小振幅の差異が 130 μ V 以上のチャンネルがある場合ないし誤反応を示した試行は自動的に分析から除外した。

ERP の平均加算は、被験者ごとに第1刺激、第2刺激、第3刺激別に各々の条件ごとに行なわれた。なお、標的刺激に対するボタン押しの反応から反応時間を計測した。

脳電気活動の機能画像解析

LORETA とは Low-Resolution Electromagnetic Tomography のことでその基礎理論は 1994 年に Pascual-Marqui によって開発された (Pascual-Marqui et al., 1994)。LORETA は隣接する神経細胞群は類似した活動を行う (smoothness) と仮定することで、頭皮上で測定された脳波や脳磁図データから脳の電気活動を反映する電流密度を計算する逆問題の

解法であり、脳実質内に数千の正立方格子を想定し平方ラプラスの和を最小化して smoothness をはかることで電流推定を可能としている (Pascual-Marqui et al., 1999, 2002)。LORETA により推定された電位発生源の統計検定は、Pascual-Marqui の統計解析プロトコルに従った (<http://www.unizh.ch/keyinst/HBM2002LORETA/>)。すなわち、まず各潜時における頭皮上電位マップの特徴を数値化しその形状の違いをノンパラメトリカルに検定する TANOVA (Topographic Analysis of Variance) (Strik et al., 1998) を行い、比較する 2 群の頭皮上電位マップに有意な差が出現する潜時区間を求めた。その潜時区間において、LORETA により三次元的に推定された電位発生源の電流密度値 (電位発生源からの電流の湧き出しの程度を示す) (保坂ら, 1997; Perrin et al., 1989) に対して 2 群間に有意な差が認められる部位を SnPM (statistical nonparametric mapping) (Nichols and Holmes, 2001) を用いて検定した。なお SnPM を行うにあたり LORETA により算出された電流密度値に対して Subject-wise normalization および Log transformation を行って正規化し、5,000 回の randomization を行うことでノンパラメトリカルな多重検定を行った。また voxel-by-voxel 解析で 5% の危険率以下を有意水準とし、有意となるクラスター解析の結果を図に示した。

C. 研究結果

課題の成績

各刺激に対する反応時間は、記号で 683.2 \pm 140.5ms、無意味かな単語で 584.1 \pm 91.5ms、有意かな単語で 632.2 \pm 141.0ms であり、三因子間に主効果が認められた ($F(1,16)=5.49$, $p=0.01$)。多重比較の結果、記号と無意味かな単語間で有意差が認められ ($p=0.00$)、記号と有意かな単語間および無意味かな単語と有意

味かな単語間には有意差は認められなかった(図2)。

各々の正答率は、記号に対しては 72.9±17.7%、無意味かな単語に対しては 83.7±15.1%、有意味かな単語に対しては 78.3±13.2%であり、三因子間に主効果が認められた($F(1,16)=4.76, p=0.02$)。多重比較の結果、記号と無意味かな単語間で有意差が認められ($p=0.00$)、記号と有意味かな単語間および無意味かな単語と有意味かな単語間には有意差は認められなかった(図2)。

原波形解析

ここでは反復効果を中心に検討するため、3連刺激のうち第1刺激と第2刺激の結果を提示する。第3刺激は反応に対する判断過程を含むので、ここでは分析しない。

初回提示刺激に対する反応

三種の刺激に対する初回提示刺激のERP波形とTANOVAの結果を図3に示した。三刺激共にP1-N1-P2複合は刺激提示後200msまで同等の反応を示しているが、それ以降は記号に比べ無意味および有意味かな単語ではやや左優位に正中部を中心に広範に陰性側に電位がシフトしていた。TANOVAによる解析の結果ではほぼ連続的に有意差を示したのは、有意味かな単語と記号間においては刺激後226~460msおよび632~800ms、無意味かな単語と記号間においては246~502ms区間であったが、有意味かな単語と無意味かな単語間においては連続して50ms以上頭皮上電位マップの違いが有意となる潜時区間は認められなかった(図3)。

SnPMを用いて検定した結果、三種類の刺激間において電位発生源の違いが統計的に有意となる部位は認められなかったが、クラスター解析上では有意となる部位が認められた。有意味かな単語と記号間においては、226~460msの区間において有意味かな単語に対して両側

前頭領域(BA8,BA10)では電位活動がやや増強し、左側頭・頭頂領域(BA22)と島部(BA13)および右側頭葉内側下面(BA37,BA41)では電位活動が減弱する傾向が示唆された($p<0.05, t=4.14, cluster t=1.48$)(図4、表1)。無意味かな単語と記号間においては、246~500msの区間において無意味かな単語に対して右前頭前野(BA6)で電位活動が減弱傾向にある一方、左前頭前野領域(BA10)および左前頭前野下面領域(BA47)で電位活動に増強傾向が示唆された($p<0.05, t=4.18, cluster t=3.17$)(図5、表2)。有意味かな単語と無意味かな単語間においては、TANOVAでは有意となる潜時はみられなかったが、有意味かな単語と記号間の比較と同じ226~460msの潜時区間において解析した結果、有意味かな単語に対して前頭前野内側部(BA10,BA6)で電位活動の増強傾向が、両側頭下面(BA37)および左後頭・側頭領域(BA19)で電位活動に減弱傾向が示唆された($p<0.05, t=4.14, cluster t=1.25$)(図6、表3)。

反復効果

記号に対する初回提示と直後反復提示のERP波形とTANOVAの結果を図7に示した。ERP波形上、初回提示および反復提示双方に対して刺激後200msまでは同等の波形を示しているが、200~350ms付近にかけて反復提示において広範にわずかな陰性シフトが、その後500ms付近まで陽性のシフトが認められた。TANOVAによる解析の結果、182~320msおよび360~466msにかけて頭皮上電位マップに持続的な有意差が示された。

SnPMによる解析の結果、反復刺激に対して182~320ms潜時区間において右中心前回領域(BA6)において電位活動に増強傾向が、後帯状回(BA30)および両側側頭・後頭領域(BA21, BA40, BA19)で電位活動の減弱傾向が示された($p<0.05, t=3.98, cluster t=2.33$)(図8、表4)。また、360~466ms潜時区間において右下前頭

領域(BA44,BA8)、右島部(BA13)において有意に電位活動が増強していた($p<0.05$, $t=4.19$, cluster $t=4.06$) (図9、表5)。

無意味かな単語に対する初回提示と直後反復提示のERP波形とTANOVAの結果を図10に示した。刺激後200msまでは初回提示および反復提示共に同等の波形を示しているが、200~300msにかけて左前頭部優位にわずかに陰性のシフトが見られ、その後600msにかけて正中やや後方より陽性のシフトが認められた。TANOVAによる解析の結果、176~352msおよび374~500msにかけて頭皮上電位マップにほぼ持続的に有意差が示された。

SnPMによる解析の結果、反復刺激に対して176~352ms潜時区間において両側前頭前野領域(BA6,BA8)において電位活動が有意に増強し、右前頭前野下面(BA10,BA11)および左前帯状回(BA24,BA32)において電位活動が有意に減弱していた($p<0.05$, $t=4.20$, cluster $t=6.4$) (図11、表6)。また374~500ms潜時区間においては右前頭領域(BA6,BA45)において電位活動が有意に増強しており左後頭下面領域(BA18)でも電位活動の増強が示された($p<0.05$, $t=4.1$ cluster $t=0.54$) (図12、表7)。

有意かな単語に対する初回提示と直後反復提示のERP波形とTANOVAの結果を図13に示した。無意味かな単語に対する波形とほぼ同様に刺激後200msまでは同等の波形を示しているが、200~300msにかけて両側前方優位に陰性のシフトが見られ、その後600msにかけて正中やや後方にかけて陽性のシフトが認められた。TANOVAによる解析の結果、172~328msおよび350~496msにかけて頭皮上電位マップにほぼ持続的に有意差が示された。

SnPMによる解析の結果、反復刺激に対して172~328ms潜時区間において右中心前回(BA6)領域に有意に電位活動の増強が見られ、左側頭領域(BA21)において電位活動の減弱が

示された($p<0.05$, $t=4.06$, cluster $t=4.79$) (図14、表8)。また350~496ms潜時区間において左中側頭前方を中心に(BA20,BA22)電位活動が増強していることが示された($p<0.05$, $t=4.09$, cluster $t=3.40$) (図15、表9)。

D. 考察

記号刺激に対する課題では、無意味な記号列を用いたので音韻処理と意味処理は行われず、形態処理のみ関与することが予想される。実際初回刺激に対する反応を意味処理過程を含む有意かな単語と比較した結果、有意かな単語において両側前頭前野における活動の増強傾向が示唆された(図4)。反復効果に関しては刺激後182~320msにかけて初回提示と反復提示間に左優位な後頭・側頭領域での減弱傾向と右中心前回付近の活動の増加傾向を認めた(図8)。後頭・側頭領域での減弱は視覚入力への形態処理における負荷の減弱を反映したものと考えることができる。一方、右中心前回における活動増加は、無意味な記号列とはいえ、反復提示されることで“口”を“さんかく”というように言語化されやすくなったことを反映しているかもしれないが、この課題だけでは結論を下せない。

さらに記号の反復では、360~466msにおいて右下前頭領域に活動増加が認められた(図9)。右前頭葉は記憶検索に関わる部位とされ(Fletcher et al., 1998; Saykin et al., 1999)、さらに探索の成功度のモニタリングにも関わっているとされている(McIntosh, 1999)。また風景画や室内画を提示した後に同じ画を提示すると右前頭前野が活性化されたという報告もある(Brewer et al., 1998)。以上により、言語情報を持たない記号列の反復提示に対して有意に右前頭葉が活動したことは、初回提示刺激に対して記憶検索が既になされていたため同一の反復刺激に対してすぐに再検索が終了した

ことを反映していると考えられる。

次に、音韻処理を含むが意味情報を持たない無意味かな単語を用いた課題の結果について考察する。初回刺激語に対して有意かな単語とは全ての潜時において頭皮上電位マップに有意差は認められなかった。しかし、記号と有意かな単語に対して有意差が認められた潜時区間において解析した結果、有意かな単語は無意味かな単語に比べ左後頭・側頭領域で電位活動が減弱する傾向があった(図6)。これは視覚提示された文字列が有意であった場合、速やかに意味照合過程に移行するが、無意味である場合は形態処理に時間がかかることを反映していると考えられる。実際、有意かな単語と記号を比較した場合もほぼ同様な結果を示しているが(図4)、無意味かな単語と記号を比較した場合は後頭・側頭領域に差が認められなかったこと(図5)からもこれは支持されよう。

記号に比べ無意味かな単語に対して左前頭前野の活動の増強傾向が見られたが(図5)、有意かな単語に対しても同様な結果(図4)が認められた。このことから、有意、無意味に関わらず、音読可能な文字が提示された場合にその形態とそれに適合する音韻情報を結びつける音韻処理過程が左前頭前野で行われていると考えられる。有意かな単語と無意味かな単語において左前頭前野の活動に違いがなかったことは(図6)、この領域が音韻処理だけではなく意味照合過程にも関わっている可能性がある。

無意味かな単語の反復効果に関しては、他の刺激同様に刺激提示後 176~352ms と 374~500ms というように2つの潜時区間において有意となった。176~352ms では右中心前回を含む右前頭前野での有意な活動の増強と両側前頭前野下面における活動の減弱が認められた(図11)。右前頭前野の活動増加はその後の

374~500ms ではより前方に広がって認められる(図11)、これはおそらく記号刺激の場合と同様に記憶検索過程を反映しているものと考えられる。次に前頭前野下面領域の変化であるが、この領域は主に刺激や反応の報酬の評価や行動を制御する情動的な信号処理に関わるとされ、人間の人格にも重要な役割があるとされている(Rolls, 1998)。また遅延見本照合課題での熟知性や文章完成課題での適切さは内的な報酬との関連が指摘され、この領域が賦活されるとされている(加藤, 2001)。この課題では三種の刺激課題を一連の課題として遂行しており、刺激別に報酬効果があったとは考えにくい。また熟知性や適切さを考慮しても無意味かな単語に対してのみ応答するとは考えにくい(仮説□)。原波形を見ると第1刺激は瞬目による電位の変化を Fp1/2 電極において強く受けており、その影響のない第2刺激との間の差異として眼窩面に電位変化として捉えてしまった可能性がある(仮説□)。こういった瞬目の影響は他の刺激に対しても同様に認められているが、特に無意味かな単語課題で最も目立つことを考慮すると、仮説□と共に仮説□も否定しきれず、この領域の変化は今後更に検討する必要がある。

以上のことから、視覚提示された刺激は後頭・側頭領域で形態処理された後、音声化できる場合は左前頭前野において音韻処理が行われ、それに並行して同領域で意味照合が行われると考えられた。そして、各々の処理過程において反復刺激による直接プライミングが認められた。すなわち潜時 180ms 付近では側頭・後頭領域において形態処理に対する負荷軽減によると思われる活動の減弱がみられた。また、意味情報を持たない記号と無意味かな単語に対しては潜時およそ 360ms 以降に右前頭前野の活動増強が認められ、一方、意味情報を持つ場合は同潜時において意味情報が蓄えられてい

るとされる左側頭葉の活動の増強が認められた。左側頭葉は意味記憶のような脳内のある領域に蓄えられた情報の再検索によって活動が増強し、右前頭前野は記憶検索だけでなく意味情報を持たない情報を一時的に保持する働きがあることが示唆された。

E. 結論

視覚情報処理に対して潜時 180ms 付近において後頭・側頭領域で形態処理がなされ、音声化可能な場合、左前頭前野が関与して音韻処理がされ、同時に左前頭前野により意味照合がおこなわれることが示唆された。また、意味情報は左側頭部に貯蔵され、記号などの意味情報を持たない情報は一時的に右前頭前野に保持される可能性が示唆された。

直接プライミングは形態処理に関しては後頭・側頭領域、意味処理は意味照合過程に対しては左前頭前野においてその負荷の軽減として活動の減弱が見られ、更に記憶の再検索は無意味情報の場合は一時的に保持している部位である右前頭前野において、意味記憶の場合はその保持部位である左側頭葉において活動の増強という形で行われていることが示唆された。

(文献, E, F, G, H は, 研究 2 とまとめた)

研究 2 : 近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) による前頭前野機能マッピングと統合失調症におけるその異常 (予備研究)

A. 研究目的

昨年度に報告した研究において、統合失調症における意味処理、直接プライミング異常の背景に前頭前野機能の障害があることを指摘した。前頭前野は意味処理のみならず、実行機能や作業記憶など、高度の情報処理の中核機能を担うとされて、また各々の機能に対して個別の部位の関与が指摘されている (Moscovitch et

al, 2002)。そこで、前頭前野を賦活する 3 種類の課題を新規に作成し、各々の機能に対する局在と統合失調症における異常について検討した。今回はその予備研究として健常者 1 名、統合失調症患者 1 名を比較した。

B. 研究方法

被験者

被験者は日本語を母国語とし右利きの 23 歳の健常男性 1 名、および 24 歳の統合失調症患者の男性 1 名であった。なお、検査に先立ち研究の目的を説明し、書面にて同意を得た。また、本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

課題

前頭前野機能を評価する課題として、□“心の理論”課題、□単語記憶課題、□ウィスコンシン・カード分類課題の 3 種の課題を用いた。“心の理論”課題は、ある情景についての説明をコンピューターディスプレイ上に表示し、それに対して自らの考えで物語を作成し、口頭で答えるように指示した。単語記憶課題は、3 つのカテゴリに分類される 9 単語をランダムにコンピューターディスプレイ上に表示し、提示されている間にその単語を記憶し、さらにその 3 つのカテゴリを推定させ、60 秒間の安静後に筆記にて再生させた。ウィスコンシン・カード分類課題は、赤、緑、黄、青の 1~4 個の三角形、星形、十字形、円からなるカードを用いる検査で、4 枚の刺激カードの下に順次表示されるカードが、色、形、数の 3 つの分類概念のいずれかに属するかを判断させる課題であり、パソコン上で表示されるカードを分類・判断させた。

近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) とデータの取得

近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) とは、血液中に含まれるヘモグロビンの光吸収特性を利用し、脳活動に伴う大脳皮質内の酸素化および脱酸素化ヘモグロビン、およびそれらの総和

である総ヘモグロビンの濃度変化を、近赤外波長領域の二波長光の吸収量変化から計測する技術である(山下ら,2000)。装置が小型であり可搬性が高く、また被験者の計測姿勢を固定する必要がないため拘束性が低く、MRIやSPECTなどの従来の脳機能計測法に比較して各種の刺激提示及び計測が容易であるうえ、リアルタイムに大脳皮質の活動を計測できる利点がある。課題遂行中の大脳皮質の血流変化は、22チャンネルを有するプローブを2つ用い、2つのプローブを密接させた時の最下端間の中点が国際10/20法に基づくFpzになるようプローブを設置し、両側前頭葉の活動を計測した。“心の理論”課題遂行時は、物語を口頭で答えている90秒間、単語記憶課題では、単語が順次提示されることでその単語の記憶・カテゴリの推測がおこなわれている30秒間、そしてウイスコンシン・カード分類課題では、この課題遂行中の全時間に対して計測した。

C. 研究結果

“心の理論”課題において、健常者では両側内側前頭前野を中心として左優位に前頭前野の広範囲にわたって血流の増加を認めた。一方、統合失調症患者では両側内側前頭前野の血流増加を認めず、下前頭前野においてわずかな血流増加を認めた(図16上段)。

単語記憶課題においては、健常者では左背外側前頭前野と右前頭前野において血流増加を認めたが、統合失調症患者では左下前頭前野でわずかな血流増加を認めたのみであった(図16中段)。

ウイスコンシン・カード分類課題においては、健常者では両側下前頭前野においてわずかな血流の増加を認めたが、統合失調症患者では前頭前野における血流増加は認めなかった(図16下段)。

D. 考察

健常者において、3種類の課題に対してそれぞれに特徴的な脳活動のパターンが認められた。すなわち“心の理論”課題においては両側腹内側前頭前野周辺を中心として、左側有意に前頭前野の広範囲にわたり脳血流の増加を認めた。内側前頭前野は社会的認知に関わるとされており(Adolphs, 1999, 2001)、今回用いた“心の理論”課題によりこの領域の血流が増加したことは、他者の心情を推論するといった高次の機能を反映したものと考えられる。更に左側有意に広範囲にわたって血流の増加が認められたのは、口頭で回答させたことから言語に関わる領域が賦活されたためと考えられる。

言語記憶とカテゴリ化に関する単語記憶課題では、いわゆる“言語性ワーキングメモリ”に関わるとされる左前頭前野とカテゴリ化に関わるとされる右前頭前野に血流の増加が認められ、この結果は、PETを用いたFletcherらの単語記憶研究とほぼ一致した所見であった(Fletcher PC et al, 1998a,b)。

ウイスコンシン・カード分類課題は、概念の形成、変換、維持に関する能力を検討する検査であり、思考の柔軟性や遂行機能を評価することが可能である(五十嵐ら, 2000)。fMRIを用いた研究でウイスコンシンカード分類課題を遂行時に下前頭前野皮質が活動するという報告があるが(Konishi S et al, 1999)、今回NIRSをもちいたこの研究においてもほぼ同領域の血流の増加が認められた。

一方、統合失調症患者においては、それぞれの課題に対して健常群で認められた前頭前野の血流増加が認められないか、認められたとしてもきわめてわずかであるといった結果を得た。このことは以前から指摘されているように統合失調症における前頭前野機能障害が賦活課題、つまり前頭前野が担う高次認知機能の種類に関わらず広範囲に及んでいることが示唆された。

E. 結論

“心の理論”課題では社会認知に関わるとされる両側腹内側前頭前野の血流増加が見られ、言語記憶課題においては言語性ワーキングメモリに関わる左前頭前野とカテゴリ化に関わる右前頭前野が、概念の変換・維持と遂行機能を評価するウィスコンシン・カード分類課題では両側下前頭前野の血流が増加するというように、それぞれの高次認知機能に対して個別の領域が関与していることが示唆された。また統合失調症においては3種類の課題すべてにおいて前頭前野の血流増加の所見は得られず、前頭前野機能障害を示唆する結果を得た。しかし、この研究では被験者が健常者、統合失調症患者それぞれ1名であるため今回の結果は推測の域を出ることはできない。今後はより詳細に検討するために更に症例数を増やした上で解析することが必要である。

文献

- Adolphs R (1999) Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci*, 3:469-479
- Adolphs R (2001) The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 11:231-239
- Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, et al. (1998) Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281: 1185-1187
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998a) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory I. Encoding. *Brain*, 121: 1239-1248
- Fletcher PC, Shallice T, Frith C, et al. (1998b) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory II. Retrieval. *Brain*, 121: 1249-1256
- 保坂直昭、井上健 (1997) 脳波の非定常解析 4.脳波のトポグラフィの新しい手法：スプライン・ラプシアン法. *臨床脳波*, 39:551-554
- 五十嵐一枝、加藤元一郎(2000) 15.ワーキングメモリの発達. *脳とワーキングメモリ* (苅坂直行 編著) 京都大学学術出版会
- 加藤元一郎 (2001) 情動と前頭葉眼窩野, *脳の科学*, 23:449-459
- Konishi S, Kawaza M, Miyashita Y et al. (1999) Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin card sorting test. *Cereb Cortex*, 9:745-753
- 松岡洋夫 (2003) 精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書
- McIntosh AR (1999) Mapping cognition to the brain through neural interactions. *Memory*, 7:523-548
- Moscovitch M and Winocur G. (2002) *The Frontal Cortex and Working with Memory, Principles of Frontal Lobe Function* (Edited by Stuss DT and Knight RT) Oxford press, p188-209
- Nichols TE, Holmes AP (2001) Non-parametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with example. *Hum Brain Mapp*, 15:1-25
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18:49-65
- Pascual-Marqui RD (1999) Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnet*, 1:75-86
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, et al. (2002) Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation. *Jpn J Clin Neurophysiol*, 30:81-94
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O; et al. (1989)