

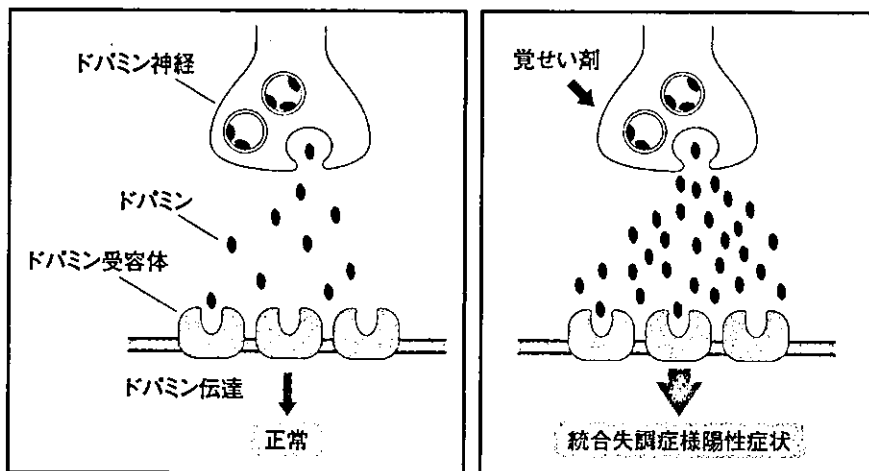
図4 画像統計解析による脳血流SPECTの縦断的検討

向精神薬投与1か月後の脳血流SPECTのeZISによる解析。未服薬の時期には、側頭・頭頂葉皮質の相対的血流低下と右前頭葉内側部での血流増加がみられる。治療1か月後には前頭葉上内側部に血流低下が出現するとともに、両側内側側頭部、後帯状回、および基底核に血流増加が出現している。eZISにより、縦断的な脳血流変化を客観的に追跡することができる。

統合失調症の分子病態

小島 卓也

統合失調症に有効な薬物はいずれもドパミン2 (D₂) 受容体を遮断する作用があり、D₂が統合失調症の病態と関連している。一方、覚せい剤(メタンフェタミン、アンフェタミン)を連続して摂取していると徐々に疑い深くなり、統合失調症様の幻覚妄想が起き、幻覚妄想に対する脆弱性が形成される。これらから、覚せい剤精神病は統合失調症のモデルとして研究されてきた。



覚せい剤精神病では、覚せい剤がドパミン神経終末に作用して、前シナプスからのドパミン放出が促進され、再取り込みが阻害され、神経終末にドパミンが増加し、ドパミン伝達が促進される(右)。

図1 覚せい剤による精神障害のメカニズム

西川 徹:精神疾患とグルタミン酸—精神分裂病を中心として—, 金澤 一郎編:グルタミン酸 最新の話題, pp.3-34, Excerpta Medica, 1999

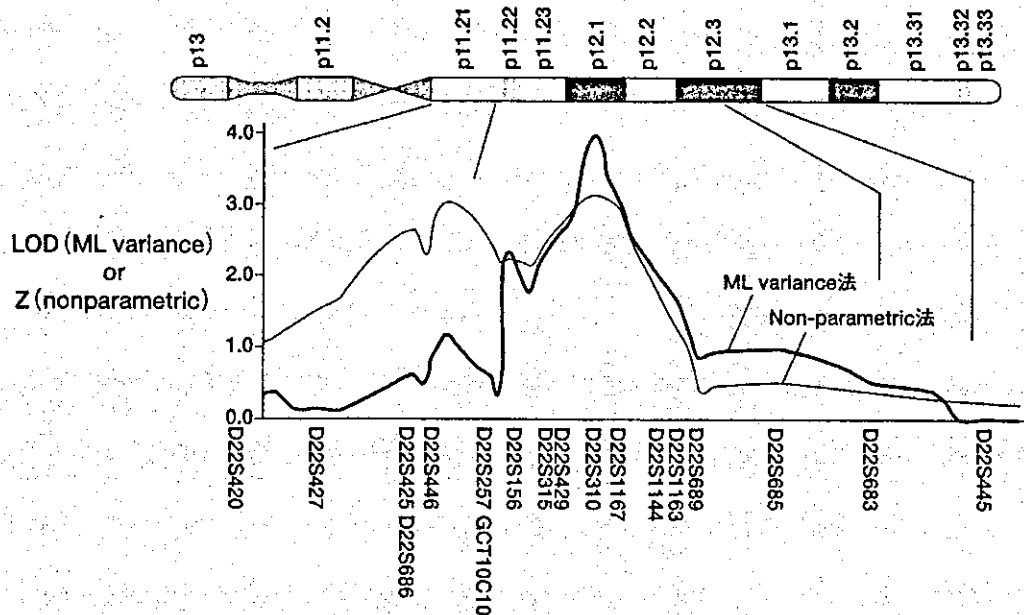


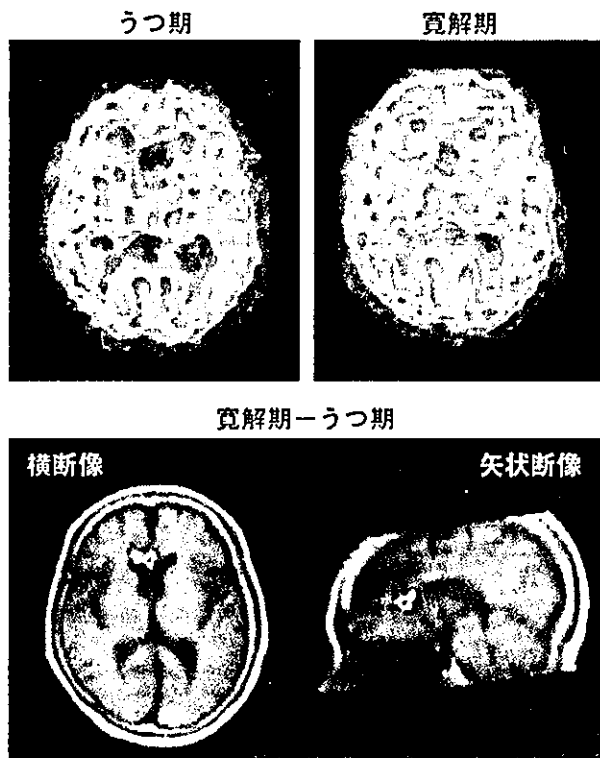
図3 探索眼球運動を指標とした統合失調症の遺伝子同定一連鎖解析

Takahashi S, et al : Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003 ; 123B : 27-32.

統合失調症にはさまざまな臨床症状の背景に共通する認知障害があり、これを客観的方法で抽出し、臨床診断に応用しようとする研究がある。探索眼球運動を用いた診断装置が開発されつつある。この探索眼球運動異常を指標にして連鎖解析を行い、22番染色体長腕の12.1の領域でD22S429とD22S310のマーカー付近でLODスコア4.0を超える値を示す連鎖が認められている。22番染色体は、現在最も注目されている染色体の1つである(図3)。

気分障害の脳画像

松田 博史・樋口 輝彦



気分障害は主としてところに症状が現れる疾患であるが、最近の神経画像診断技術はここと密接な関連のある脳の形態的および機能的な変化を *in vivo* で観察することを可能にしている。従来から情動や気分に関与する脳部位・神経回路網は損傷脳の検討や動物実験から想定されていたが、現在では神経画像を用いてヒトでそれらの部位の変化を直接観察することが可能になりつつある。このことは、気分障害の治療効果の客観的評価に神経画像が用いられる可能性を示すものである。

69歳、女性
 ハミルトンのうつ病評価尺度にて26点のうつ期と、3点に減少した寛解期の脳血流SPECT像を上段に示すさらに、寛解期に最も血流が増加した部位を、患者のMRI上に下段に示す。前部帯状回での血流増加が、うつ症状の改善に関連することがわかる。

図1 うつ病寛解期のSPECT(上)およびMRI(下)画像

探索眼球運動の神経機構

—反応的探索スコア類似課題遂行時の脳賦活部位の検討—

根本 安人 松田 哲也* 松浦 雅人** 本下 真衣***
大久保起延 大久保博美 鈴木 正泰 鹿中 紀子
松島 英介*** 小島 卓也

日本大学医学部精神医学講座

*玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター

**東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野

***東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学分野

日 大 医 学 雑 誌

第 63 卷 第 7,8 合併号

(2004 年 7 月 1 日発行)

原 著

探索眼球運動の神経機構

—反応的探索スコア類似課題遂行時の脳賦活部位の検討—

根本 安人 松田 哲也* 松浦 雅人** 本下 真衣***
 大久保起延 大久保博美 鈴木 正泰 鹿中 紀子
 松島 英介*** 小島 卓也

日本大学医学部精神医学講座

*玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター

**東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野

***東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学分野

**Neural Circuits of Eye Movements during Performance of the Visual
 Exploration Task, Which is Similar to the Responsive Search
 Score Task, in Schizophrenia Patients and Normal Subjects**

Yasundo NEMOTO, Tetsuya MATSUDA*, Masato MATSUURA**,
 Mai MOTOSHITA***, Tatsunobu OHKUBO, Hiromi OHKUBO, Masahiro SUZUKI,
 Noriko KANAKA, Eisuke MATSUSHIMA*** and Takuya KOJIMA

Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine

**Brain Activity Imaging Center, Tamagawa University Research Institute*

***Section of Biofunctional Informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University*

****Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University*

Abnormal exploratory eye movements have been studied as a biological marker for schizophrenia. Using fMRI, we investigated brain activations of 12 healthy and 8 schizophrenic subjects during performance of a visual exploration task that is similar to the responsive search score task to clarify the neural basis of the abnormal exploratory eye movement. Performance data, such as the number of eye movements, the reaction time, and the percentage of correct answers showed no significant differences between the two groups. Only the normal subjects showed activations at the bilateral thalamus and the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration tasks. In contrast, only the schizophrenic subjects showed activations at the right anterior cingulate gyrus during the same tasks. The activation at the different locations between the two groups, the left anterior medial frontal cortex in normal subjects and the right anterior cingulate gyrus in schizophrenia subjects, was explained by the feature of the visual tasks. Hypoactivation at the bilateral thalamus supports a dysfunctional filtering theory of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, exploratory eye movement, thalamus, anterior cingulate, medial frontal

統合失調症, 探索眼球運動, 視床, 前帯状回, 内側前頭葉

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2004; 63 (7, 8): 352-359)

要旨 Kojima らは、標的図と一部異なった図を比較・照合させ、念押し質問直後の注視点の動き(反応的探索スコア)を記録し、これが自己監視機能を反映し、統合失調症で特異的に低いことを見出した。本研究ではこの原法を機能的核磁気共鳴画像(fMRI)用に改変し、この課題遂行時における統合失調症群(8名)、健常

者群(12名)のfMRI脳賦活画像を比較した。健常者では前帯状回に隣接する左前内側前頭葉が両側視床とともに賦活され、前内側前頭葉-視床の回路網として機能していると考えられた。患者群でみられた右前帯状回の賦活は、前帯状回に存在する自己モニター機能を反映するが、視床の賦活はみられず、回路網としての機能障害が

本論文の要旨は、第32回日本臨床神経生理学学会・学術大会(2002年11月、福島)において発表されたものである。
 受付:2004年9月21日, 受理:2004年10月7日

示唆された。

健常者群(内側前頭葉)と患者群(前帯状回)の脳賦活部位の差は課題の特徴に対する反応の違いと考えた。また、視床が統合失調症で賦活されなかったことは、視床フィルター障害仮説を支持した。

はじめに

統合失調症では脳に粗大な病変がみられず、明らかな神経病理学的所見を欠くが、脳神経回路の機能障害が多数報告され²⁾、前頭葉とりわけ前頭前野および側頭葉の機能障害を想定する研究者³⁾が増加している。一方、統合失調症患者やその近親者ではさまざまな眼球運動異常^{4,5)}が報告され、これらと関連した中枢神経回路異常の報告⁶⁾も見られる。Moriyaら⁷⁾は、統合失調症患者の眼前に横S字型図形を提示し、アイカメラを用いて注視点を記録したところ、健常人に比べて注視点の運動数が少なく移動距離も短いことを報告した。Kojimaら⁸⁾は図形の記銘、比較照合、念押し課題時の注視点の動きを調べ、「他に違いはありませんか」という念押し課題直後の注視点の動き、すなわち反応的探索スコアが統合失調症で特異的に低いことを見出した。これは年齢や抗精神病薬服用と関連せず⁹⁾、自己の行動を吟味・確認する自己監視機能を表すとともに、統合失調症患者の外界に対する積極的な態度(心的構え)と対人反応を反映していると考察した。統合失調症の近親者でも同様の所見を認め¹⁰⁾、一卵性双生児でペア同士のスコアの相関が高いことから、統合失調症の遺伝的脆弱性を表していると考えられている¹¹⁾。また、このスコアの量的指標である反応的探索時の運動数を用いて連鎖解析を行い、22番染色体長腕の特定の領域で有意な連鎖を認め¹²⁾、このスコアが統合失調症の素因を反映することを裏付けている。

このような探索眼球運動の神経回路は、サッケードを制御する神経回路、および空間的注意や選択的注意の神経回路である前頭眼野—後部頭頂葉—前部帯状回回路と共通することが知られている¹³⁾。最近のfMRIを用いた研究では、ペントン視覚記銘検査の図版を用いた探索眼球運動課題遂行時の脳賦活画像で、統合失調症において前頭—視床—線条体の神経回路の障害が指摘されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

今回、我々は統合失調症に特徴的な反応的探索スコアの神経機構を明らかにするために、Kojimaらの用いた横S字課題をfMRI用に改変し、反応的探索スコア類似課題を作成した。そして、統合失調症群、健常者群がこの課題を遂行している際のfMRI脳賦活画像を抽出し検討した。

I. 対象ならびに方法

被験者は統合失調症患者8名(平均34歳、男性4名、女性4名)、健常者12名(平均30歳、男性5名、女性7名)

Table 1 Background of subject

	schizophrenia	normal
number of subject	8	12
mean age (ys)	34.0 ± 11.3	34.7 ± 12.4
years of education (ys)	20.0 ± 2.0	21.8 ± 2.2
age of onset (ys)	28 ± 11.3	
equivalent doses of haloperidol (mg)	7.64 ± 5.0	

* ± SD

であった(Table 1)。被験者には文書と口頭で、研究の内容を説明し、書面で同意を得た。また本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得た。

課題は小島らの横S字を用いた探索眼球運動課題を部分的に改変し、視覚的教示を用いてかつ繰り返し実験を行えるようにした。1課題は、「記銘」、「遅延」、「照合」、「回答」から構成され、15回繰り返し行った。被験者に慣れを与えず、タスクへの注意を維持するために探索眼球運動課題の反応的探索スコアに相当する「念押し」を15回中10回のみに加えた(Fig. 1)。

fMRI撮像前に、小島らが開発した統合失調症診断装置(nac社製)を用いて、本課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率を計測した。なお行動データの統計解析にはSPSS 9.0を用い、2群間の比較にはT-testを用いた。

課題構成ならびに時間

- ① 課題番号が提示され中心固視 (6秒)
- ② 「次に出てくる課題を覚えてください」 (4秒)
- ③ 提示されたS字図版の記銘 (10秒)
- ④ 「今の絵とこれから出てくる絵に違いがあるかみてください」 (4秒)
- ⑤ 「□の部分で違いはありますか」 (6秒)
6つの区画から構成される横S字図版の中で、黄色線で囲まれた1区画について第一照合課題を行う。
- ⑥ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑦ 「他の部分で違いありますか」 (6秒)
黄色線枠外にあたる残り5区画の図版全体について照合をするよう求められる。
- ⑧ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑨ 「本当にその答えでいいですか」 (6秒)
- ⑩ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。

fMRI撮像中の課題の遂行度については、正否確認のボタン押しにより正解率、反応時間を計測した。

fMRI撮像はEcho planner Imaging (EPI)法で行い、撮像条件はrepetition time (TR) = 2000 ms, echo time (TE) =

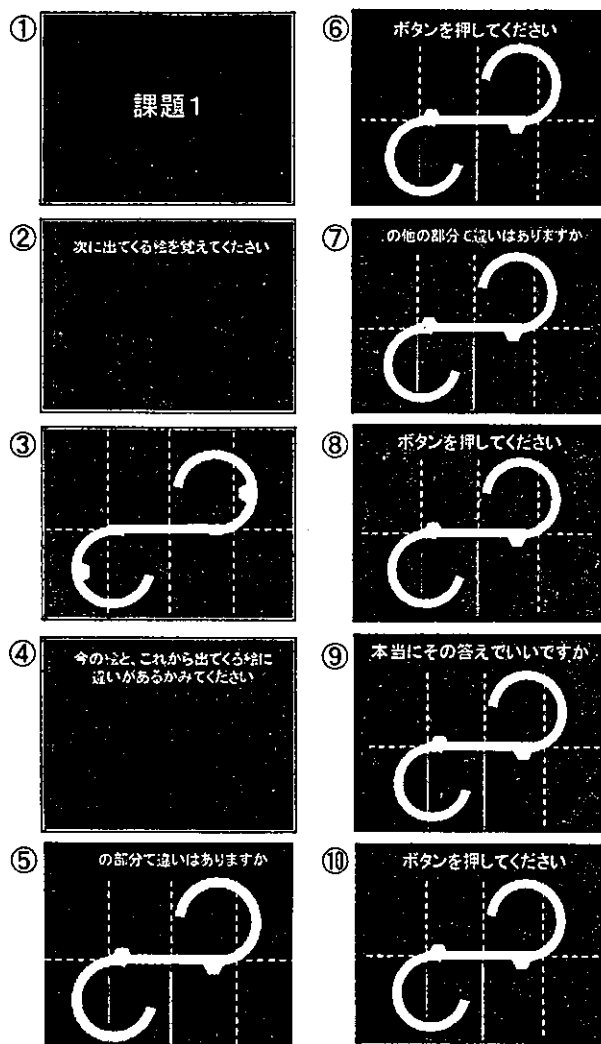


Fig. 1 Visual exploration task for fMRI similar to the responsive search score task.

50 ms, flip angle (FA) = 90 deg, field of view (FOV) = 192 mm, Matrix = 64 × 64 とし, AC-PC line に平行な角度でスライス厚 6 mm の計 20 枚のマルチスライスを撮像し, ほぼ全脳を観察した.

MRI データの解析には SPM2 (Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し, 前処理と統計解析を行った. 前処理は動きの補正のため, 各画像をセッション最初のスキャンの画像に位置合わせ (realign) をし, 次に全スキャンの平均画像を SPM2 のテンプレート EPI 画像に標準化 (normalize) させるパラメータを求め, そのパラメータを使用し全画像の標準化を行い, 最後に標準化した画像を 3 次元 Gaussian フィルター (FWHM 8 mm) による平滑化 (smoothing) を行った. 統計解析は血行動態反応関数 (hemodynamic response function: HRF) を convolve した box-car 関数によって, 一般線形モデルに基づく統計的推定を行った. 統計的推定の際には, 低周波成分を取り除くための high-pass フィルター, および自己相関除去のための AR1 による low-pass フィルターを用いた. 賦活画像は「念押し」中, なお集団解析には Random effect analysis を用いた.

II. 結 果

1) 患者背景

患者背景は Table 1 に示す.

2) 反応的探索スコア類似課題の行動データについて (Table 2)

眼球運動数について, 統合失調症群と健常者群を比べると, 平均値で患者群の方が若干少ないが, 統計的な有意差は認めなかった. 反応時間については, 統合失調症群と健常者群に統計的な有意差は認めなかった. 正解率

Table 2 Behavioral data of numbers of eye movement, a percentage of correct answers, reaction time

	schizophrenia	normal	
numbers of eye movement	7.67	10.12	ns
a percentage of correct answers (%)	77.77	83.33	ns
reaction time (ms)	1429.67	1597.62	ns

ns: not significant (t-test)

Table 3 Brain activated regions during exploration eye movement in normal subject and schizophrenia

subject	brain region	coordinate			T-value
		x	y	z	
normal	thalamus	2	-12	0	4.69
		-2	-14	0	3.65
	frontal lobe	-6	60	16	4.29
schizophrenia	anterior cingulate	10	46	2	4.34

x, y, z, are given in the coordinates relative to the template from the MNI. MNI is Montreal Normal Image to be used as MRI template image.

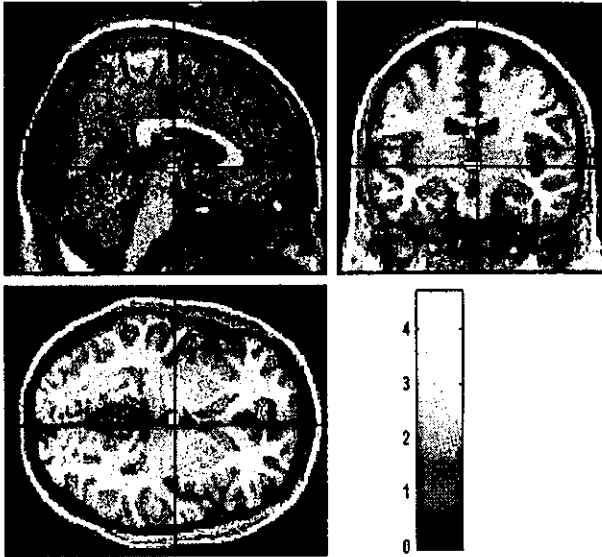


Fig. 2a Brain activated regions during the visual exploration tasks in normal subjects. Statistical parametric maps, the voxels were superimposed on the MRI template from MNI (Montreal Neurological Institute)*. Height threshold at $p < 0.001$, uncorrected multiple comparison. Normal subjects showed the activations at the bilateral thalamus during the visual exploration task. However schizophrenia did not show the activation at thalamus. *the Montreal Neurological Institute (MNI) template created from 152 brains in Talairach coordinates¹⁴⁾.

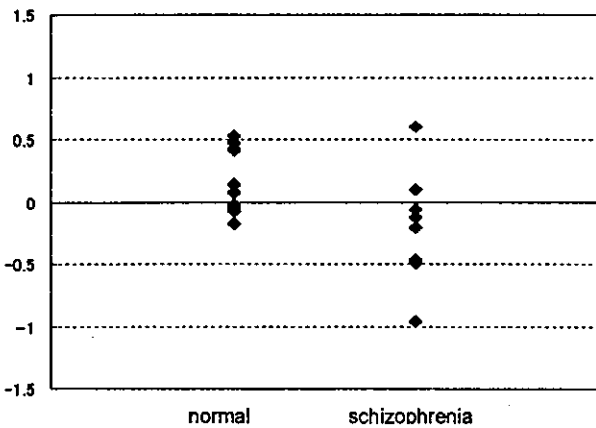


Fig. 2b The maximum MRI signal values at the left thalamus during the visual exploration task. Individual differences in the schizophrenia are bigger than that in the normal subjects.

については、健常者群、統合失調症群ともに80パーセント前後であり、両群に統計的有意差は認めなかった。

3) 反応的探索スコア類似課題遂行時脳賦活画像について

画像における賦活部位と統計値を Table 3 に示す。健常者では、両側視床の賦活が見られた (Fig. 2-a)¹⁷⁾ が統合失調症患者では賦活は認められなかった。Fig. 2 に反応的探索スコア類似課題遂行時の視床における MRI 最

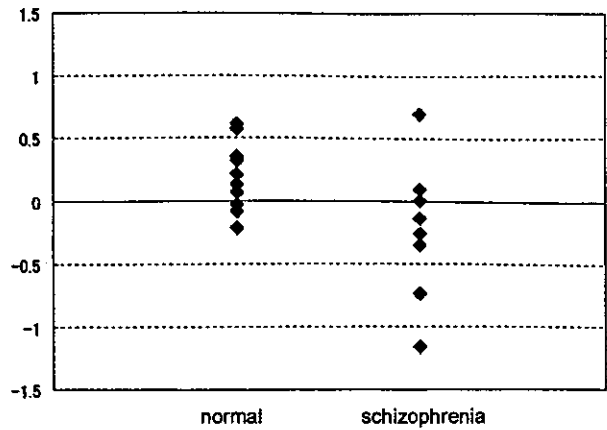


Fig. 2c The maximum MRI signal values at the right thalamus during the visual exploration task. Individual differences in schizophrenia are bigger than that in normal subjects.

大信号値を示す。統合失調症患者では個人間のばらつきが大きく左視床 (Fig. 2-b) 右視床 (Fig. 2-c) ともに健常者では統合失調症よりも高値を示したが有意ではなかった。また、健常者では左前内側前頭葉の賦活を認めたが統合失調症患者では賦活は認められなかった (Fig. 3-a)。また同部位の MRI 最大信号値は健常者では統合失調症よりも有意に高値を示した (Fig. 3-b)。左前内側前頭葉においても統合失調症では個人間のばらつきが大きかった。統合失調症患者群に右前部帯状回の賦活が見られた (Fig. 4-a)。また同部位の MRI 最大信号値は統合失調症で健常者よりも高値を示した (Fig. 4-b)。

III. 考 察

1) 反応的探索スコア類似課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率について

反応的探索スコア類似課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率については、統合失調症群、健常者群の間で有意差を認めなかった。これは課題の難易度が両群に対し、同程度の負荷であったということが出来る。後述するが、今回の課題は従来の反応的探索スコア課題に比べて目的がはっきりし、自発的というよりもやや強制された課題になっている。課題の難易度が、両群に対し同程度であったにもかかわらず、群平均脳賦活画像に差がみられた。これは、統合失調症と健常者の間で、認知過程における反応的探索眼球運動の神経回路基盤に相違がある可能性を示すものである。

2) 反応的探索スコア類似課題遂行時の fMRI 所見について

これまで統合失調症の重要な指標である反応的探索スコアの生理学的基盤については十分な研究が行われてこなかった。それはこの課題が自発的な吟味・確認を誘発する微妙な課題のためである。今回反応的探索スコア類似課題においては、健常者では両側の視床が賦活された



Fig. 3a The left anterior medial frontal cortex is activated in normal subjects. We used the same method of Fig. 1a. Normal subjects showed the activations at the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration task. However schizophrenia did not show the activation at left anterior medial frontal cortex.



Fig. 4a The right anterior cingulate is activated in schizophrenia. We used the same method of Fig. 1a. Schizophrenia showed the activations at the right anterior cingulate during the visual exploration tasks. However normal subjects did not show the activation at right anterior cingulate.

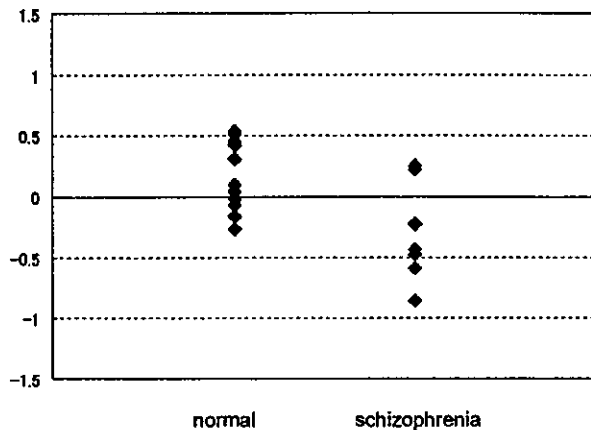


Fig. 3b The maximum MRI signal values at the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration task. Individual differences in the schizophrenia are bigger than that in the normal subjects.

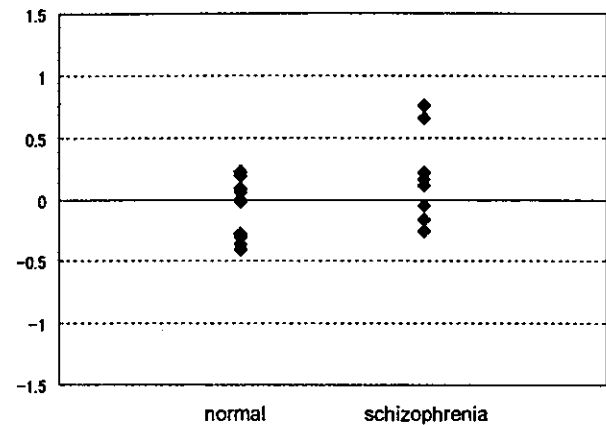


Fig. 4b The maximum values at the right anterior cingulate cortex during visual exploration tasks. Schizophrenia showed higher activation than normal subjects.

が、統合失調症の群平均画像では視床の有意な賦活が見られなかった。われわれは、眼球運動課題のうちのアンチサッケード課題やベントン図形比較照合課題でも、統合失調症群では視床が賦活されないことを報告した¹⁴⁻¹⁶⁾。特に後者では反応的探索スコアと類似した課題であり、吟味・確認課題(反応的探索スコア)の直前の比較照合課題の所見で、視床が賦活されなかった。アンチサッケード課題では筆者ら以外にも統合失調症で視床の低賦活が報告されている^{6, 18)}。反応的探索スコア類似課題、比較照合課題、アンチサッケード課題で共通することは、視覚情報処理に際して不必要なサッケードを抑制し、合目的な随意的サッケードを生じさせていることである。今回の視床の所見は統合失調症の抑制機能・制御機能の障害を反映していると考えられる。統合失調症には視床の機能障害があり、過剰な入力に皮質に到達するために、合目的な行動ができなくなるという説がある¹⁹⁾。また Carlsson&Carlsson²⁰⁾は視床のフィルター機能は線条体複合からの抑制的な支配を受けており、それ

が弱まると、フィルター機能が低下し、過剰な感覚入力に不適切に大脳皮質に伝達され精神病エピソードが生じるとした。いずれにしてもこれらの眼球運動課題、とくに今回の反応的探索スコア類似課題の所見は統合失調症の視床フィルター仮説に矛盾しない結果と考えられた。

統合失調症の個々の例についてみると、健常者と同等の賦活が見られる例と、賦活の低い例とが存在していた。fMRI検査で、統合失調症は健常者に比べてBOLD信号変化の個体差が大きいことは、すでに1996年にWeinberger²¹⁾が指摘している。その後も視覚刺激²²⁾、運動課題²³⁾、ワーキングメモリー課題^{24, 25)}など、さまざまな課題で統合失調症の賦活量の個体差が大きいため、群平均画像では賦活所見が得られないことが確認されている。したがって今後は統合失調症全体ではなく、しるべき亜型ごとに検討する必要があるように思われる。

また、健常者では前帯状回の膝前部に近接した前内側前頭葉が賦活された。この部位は「視覚的な複雑な局面の変化に対応し、主体的に判断する機能」があると報告されており²⁶⁾、主体的な企画機能に関与する²⁷⁾という。

前頭葉と皮質下の3つの回路網の一つを形成し、これが傷害されるとアパシー (apathy) の症状が出現するともいわれている²⁸⁾。また、いろいろな場合に後述する注意や自己モニタリング機能が存在する前帯状回と回路網を形成することが多い。今回の課題では標的図と目の前の図との異同の質問を繰り返し聞いた後、「本当にその答えでいいですか」という確認作業を促す具体的な質問が行われている。ここで比較照合課題から自己モニタリング課題への局面の変化がおり、主体的確認作業に入っている。従来の反応的探索スコアの場合の「比較的自然的に誘発された自己モニタリング」よりも強い局面の変化が生じそれに対して前内側前頭葉が賦活されたのではないかと考えられる。また左前内側前頭葉は、単に視覚的な探索を行っているときは活動があまりみられないが、視覚的探索時に形や動き、色といった次元を変える必要がある場合に活動が強くなると報告されている²⁶⁾。健常者は「本当にその答えでいいですか」という確認作業時に、前回行った照合時の答えにあまりとらわれることなくさまざまな次元で再探索を行っている可能性があると考えられる。

左前内側前頭葉は両側視床との回路網が形成されていたことも注目され、内側前頭葉(帯状回)―視床の回路網は眼球運動および注意の回路網の一部としても機能していることが知られており、反応的探索スコア類似課題におけるこの回路の重要性が示唆される。特に、本課題において健常者に視床後部 (posterior thalamus) の賦活が認められたが、この部位は前頭葉内側部とネットワークを形成し、視覚刺激に対する注意集中に関連する処理を行っている^{29,30)}。また視床後部の損傷により注意集中を伴う視覚刺激に対する反応時間の遅れがみとめられることも報告されている³¹⁾。視床は背外側前頭前野・腹外側前頭前野とのネットワークも存在する³²⁾。今回は念押し時のみの賦活画像(念押し時に特異的に賦活上昇を示す部位)を求めたので背外側前頭前野・腹外側前頭前野の賦活は認められなかったが、図形の記録時からワーキングメモリーを働かす必要があるため十分にこれらの部位の賦活もあると思われる。つまり念押し時には、記憶との再照合ならびに探索活動に伴う注意転導の機能が働くと考えられる。健常者はこの前頭―視床ネットワークを十分に活用し再探索活動を起こしていると考えられるが、統合失調症患者ではこれらの機能が十分に機能しないために、これまでの探索眼球運動課題での結果が示すように眼球運動を使った再探索ができないのではないと思われる。

一方、統合失調症患者では右前部帯状回が有意に賦活された。反応的探索スコアは標的図版と一部異なった図版との異同に反応し、自らの判断が正しかったかどうかを確認する作業である。前部帯状回には自分の行動をモニターし、誤りをチェックして訂正するエラー処理機能

があるといわれている³³⁾。統合失調症には自己モニタリング機能に障害があるとされ^{3,4)}ているが、今回統合失調症ではこの部位が単独で賦活された。このことは、統合失調症では自己のモニタリング機能は働いているが、主として単独で働き、視床との十分な連携のもとに機能しているとはいえず、自己モニタリングの統合的機能が損なわれていると考えられる。

ここで内側前頭葉と前帯状回の差、および左右差について考えてみたい。健常者では左(前頭葉内側)が賦活され、統合失調症では右(右前帯状回)が賦活された。反応的探索スコアは標的図との異同を質問した後、何げなく「他に違いはありませんか」と質問する。健常者は自発的に自分の行動をチェックし確認する。統合失調症患者ではその確認が乏しい。何げない質問から、自発的な自己確認という反応が生じている。これに対して今回の課題は、fMRI課題ということから、同じ課題を繰り返しているため、「本当にその答えでいいですか」という確認作業を促す目的のはっきりした具体的な質問になっている。「明瞭な目的を持つ、確認作業の繰り返し」と「何げなく確認を促す少数回」の課題という差がある。前者は強制された確認作業で、後者は自発的な自己確認ということもいえる。一般に弱い刺激で自発性を引き出す課題では統合失調症と健常者の間に差が目立つが、具体的に強い課題になると両者の間に差が小さくなる。眼球運動で差が見られなかったこともこの課題が具体的に強制的な課題であったことを裏付けている。統合失調症の反応的探索スコアは右頭頂眼野、右前頭眼野、右下前頭回領域の体積と相関がみられ³⁵⁾、右半球と関連がみられている。形態と機能という違いはあるが、今回統合失調症で右前帯状回が賦活されていることは、これまでの右半球との関連という結果と同じ方向といえる。しかし、健常者で左前頭葉内側が賦活された。この違いは、反応的探索スコア課題と違い図の形、方向の違いのバリエーションが多いこと、さらに照合時に枠で囲まれた部分のみとそれ以外の部分といった空間的注意の方向性があることなどにより、念押し時に様々な次元で再探索する必要があるため健常者は左前頭葉内側の賦活が見られたのではないと思われる。逆に、統合失調症ではこれまでの我々の研究からみられる特徴と同様に一度気にした部位または次元から離れることができないため、次元を変えた再探索ができなく賦活が見られなかったのではないと思われる。また今回の課題は自発的というよりもやや強制された課題であること、具体的に目的性、論理性が明確であることによって、前帯状回よりもより前方の前頭葉内側でしかも左側が賦活されたと考えられる。より自然に、自発的な自己モニタリングを促す課題であれば健常者も右前帯状回が賦活されたのかもしれない。統合失調症では左右の機能分化が不明確であるという報告も多い³⁶⁾。健常者が課題の特徴に微妙に反応するのに対

して統合失調症ではその変化に適応していない結果と考えるのが妥当であろう。

反応的探索スコアは統合失調症の約70%で低値を示し⁹⁾、統合失調症と非統合失調症の判別指標としては最も重要で、統合失調症の基本的障害を表し、かつ自己監視機能を表すと考えられている。この機能の生理学的背景をそのまま抽出することは難しいが、類似した課題の際のfMRIを調べることにより、反応的探索スコアの生理学的基盤として視床—前頭葉内側(前帯状回)の回路網が明らかになったことは重要である。今後前頭葉内側(前帯状回)—視床と他の部位との関係、左右差の問題、亜型ごとの検討などを行う必要がある。

結 語

統合失調症患者8名、健常者12名を対象にして、反応的探索スコア類似課題遂行時のfMRI脳賦活画像を比較した。撮像前に行った同じ課題負荷時の検査で眼球運動数、反応時間、正答率については、統合失調症群、健常者群間で有意差を認めなかった。

本課題の賦活画像で、健常者群では両側視床の賦活と左前内側前頭葉の賦活を認め、複雑な局面変化での主体的判断や自己監視機能と関連した前内側前頭葉(前帯状回)—両側視床の回路網の存在が推測され、患者群では右前帯状回の賦活を認めたが視床の賦活がなく、健常者のような回路網の形成に乏しかった。健常者の左前内側前頭葉と統合失調症の右前帯状回という賦活部位の差は課題の特徴によって説明された。統合失調症の視床の低賦活は視床フィルター障害仮説を支持する結果であった。

謝辞 本研究遂行に当たり泰羅雅登教授(日本大学総合研究所)のご協力を頂いたことに深謝する。また本研究は「厚生労働省・神経疾患委託費(14-公-1)」、厚生労働科学研究費(13-こころ-016)の研究費の一部を用いて行われた。

文 献

- 1) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, et al. Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1986; **22**: 768-777.
- 2) Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; **57**: 3-8.
- 3) Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporal-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; **57**: 9-16.
- 4) Fukushima J, Fukushima K, Chiba Tanaka S, et al. Disturbance of voluntary control of saccadic eye movements of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1988a; **23**: 670-677.
- 5) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL, et al. Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1974; **31**: 143-151.
- 6) McDowell JE, Brown GG, Paulus M, et al. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2002; **51**: 216-223.
- 7) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al. Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatri Neurol Jpn* 1972; **26**: 189-199.
- 8) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001; **52**: 203-213.
- 9) 小島卓也, 松島英介. 精神分裂病における認知機能障害—探索眼球運動による解析. *精神経誌*. 2000; **102**: 445-458.
- 10) 小島卓也, 松島英介. 精神分裂病のハイリスク群と脆弱性—探索眼球運動による検討—. *脳と精神の医学*, 1999; **10**: 153-156.
- 11) Kojima T, Matsushima E, Ando K. Eyes and the mind—Psychophysiological approach to psychiatric disorders through visual and ocular functions, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo 2000.
- 12) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, et al. Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families. *Am J Med Genet* 2003; **120B**: 11-17.
- 13) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, et al. Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res* 2004; **131**: 147-155.
- 14) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也, 他. 眼球運動課題遂行時の局所血流—fMRIを用いて. *脳と精神の医学*, 2001; **12**: 119-125.
- 15) 大久保起延, 大久保博美, 松田哲也, 他. Functional MRIによる精神分裂病における眼球運動の研究. *脳の科学*, 2001; **23**: 767-774.
- 16) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延, 他. 精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI. *臨床脳波*, 2001; **43**: 767-773.
- 17) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, New York, NY. 1988.
- 18) Remaekers M, Jansma JM, Cahn W, et al. Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**: 313-320.
- 19) Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 649-649.
- 20) Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990; **16**: 425-432.
- 21) Weinberger DR, Matty V, Callicott J, et al. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage* 1996; **4**: 118-126.
- 22) Barch DM, Mathews JR, Buckner RL, et al. Hemodynamic responses in visual, motor, and somatosensory cortices in schizophrenia. *Neuroimage* 2003; **20**: 1884-1893.
- 23) Schroder J, Essing M, Baudendistl K, et al. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 1999; **9**: 81-87.
- 24) Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; **48**: 99-109.
- 25) Manoach DS, Halpern EF, Kramer TS, et al. Test-retest reli-

- ability of a functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 955-958.
- 26) Cummings JL. Anatomic and Behavioral Aspects of Frontal-Suborbital Circuits. *Ann N Y Acad of Sci* 1995; **15**; **769**: 1-13.
- 27) Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, et al. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Aca Sciu U.S.A* 2000; **97** (13): 7651-7656.
- 28) Weidner R, Pollmann S, Muller HJ, et al. Top-down Controlled Visual Dimension Weghting: An Event-related fMRI Study. *Cerebral Cortex* 2002; **12** (3): 318-328.
- 29) Petersen SE, Robinson DL, Keys W. Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation. *J Neurophysiol* 1985; **54**: 867-886.
- 30) Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discrimination of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci* 1991; **11**: 2383-2402.
- 31) Rafal RD, Posner MI. Deficit in human visual spatial attention following thalamus lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 7349-7353.
- 32) Schlösser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J and Stoeter P. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *NeuroImage* 2003; **19**: 751-763.
- 33) Niki H, Watanabe M. Prefrontal and cingulated unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 1979; **171**: 213-214.
- 34) Frith CR, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; **153**: 437-443.
- 35) 倉知正佳. 統合失調症の形態学的な基盤に関する研究. 小島卓也編 統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究. 平成 13~15 年度報告書, 2004; p. 3.
- 36) 安藤晴延. 分裂病患者の視覚認知機能における半球間差異. 眼とこころ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ (島藺安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編). 創造出版, 東京, 1991; 343-354.

統合失調症の基本障害と眼球運動異常

小島 卓也，大久保 起延，大久保 博美，鹿中 紀子，
根本 安人，鈴木 正泰，松田 哲也，本下 真衣，
松島 英介，松浦 雅人

脳と精神の医学 15 巻 4 号別刷
日本生物学的精神医学会

特集1：統合失調症の脳機能と形態

421-426

統合失調症の基本障害と眼球運動異常

小島 卓也¹⁾, 大久保 起延¹⁾, 大久保 博美¹⁾, 鹿中 紀子¹⁾,
 根本 安人¹⁾, 鈴木 正泰¹⁾, 松田 哲也^{2,1)}, 本下 真衣^{4,1)},
 松島 英介^{4,1)}, 松浦 雅人^{3,1)}

Key words : exploratory eye movement, cognitive dysfunction, basic disturbance, schizophrenia, thalamic dysfunction

1. はじめに

統合失調症 Schizophrenia という名称については、100年近い歴史がある。すなわち、Kraepelin E.¹⁾が1899年に精神病を経過によって早発性痴呆と躁うつ病に二分し、1911年に Bleuler E.²⁾が早発性痴呆の概念を基本に置きながら症状や予後の悪くない症例の存在などを考慮してその概念をやや広げて、Schizophrenia と命名した。それ以来この障害名がいくつかに細分化したり、消えてしまうことなく続いているということは、この障害に共通する特徴が存在し、一群として取り扱うことに意味があることを示している。一時異種性の問題が盛んに強調され、統合失調症は、ばらばらな疾患の寄せ集めではないかと極言する研究者もいたが、現在では中核的な統合失調症と

それ以外のものに分けられる可能性が強いと考える研究者が多いのではないかと思う。しかしそれを分ける生物学的な根拠と指標が見つからないということが実情であろう。

2. 臨床知見

1910年ころから1970年ころにかけて、症状の根底にある基本的な障害は何かということが精神病理学者、精神医学者において論じられた。Bleuler E.²⁾が連合弛緩(1911)、Minkowski E.²⁾が「現実との生ける接触の喪失」(1929)、Rumke H.²⁹⁾が「プレコックス感」(1961)、日本においては立津政順³⁰⁾「対人反応の障害」(1961)、木村 敏³⁾「自己の個別化の原理の障害」(1963)などが挙げられる。これらの基本障害に共通するものとして、能動性、外界との接

Basic disturbance and abnormal eye movement in schizophrenia

1) 日本大学医学部精神神経科学教室 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1] Takuya Kojima, Tatsunobu Ohkubo, Hiromi Ohkubo, Noriko Kanaka, Yasuhito Nemoto, Masayasu Suzuki, Tetsuya Matsuda, Mai Motoshita, Eisuke Matsushima, Masato Matsuura : Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine. 30-1 Ohyaguchi-Kamimachi, Itabashi, Tokyo 173-8610, Japan

2) 玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター

3) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野

4) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科心療緩和医療学分野

【小島卓也 E-mail : kojima@med.nihon-u.ac.jp】

触, 対人反応, 自己と他者の関係などが key words として抽出されるが, さらに単純化すると, 環境との接点における自発的, 主体的な態度の障害として, 取り出すことができるように思う。一方, 実際の臨床場面においては初診患者に出会ったときに, いきなり国際診断基準の統合失調の項目を当てはめるのではなく, 面接をするなかで「対人反応の障害」や「プレコックス感」などを感じつつ, 診断基準の症状の有無を質問して症状を把握しようとする。すなわち日常診療では上記の一連の臨床知見は精神科医によって意識されるかどうかは別にして, しばしば用いられていると考えることができよう。この臨床で把握される基本的というべき障害は生物学的研究結果とどこかで繋がっていないだろうかというのが筆者の長年の課題であった。薬物投与による脳内の神経伝達物質の受容体占拠率が, 精神症状の改善と関係するなどが観察されている現在において, 統合失調症の独特の障害のあり方が客観的, 生物学的方法で把握できるのではないかと考えてきた。

3. 認知心理学と認知機能障害

われわれがものを見るとき, 漠然と見ているのではなく, 図式, 構えをもって見ている。対象がどんな意味を持っているのだろうか, 自分と関連があるのか, などである。それに基づいて対象に対する探索が行われ, 得られた情報から「関連があるかもしれない」ということで, 図式が修正され, それに従って探索が行われる。このような循環の中で知覚が生じるという (Neisser²³⁾)。常に対象に向かって何らかの図式, 構えが存在している。これが上記で述べた外界に対する自発的, 主体的態度といえよう。これを記録する方法として探索眼球運動がある。対象を鮮明に認識するためには, 対象の像を網膜上の小さな中心窩上に映し出す必要があり, それ以外の領域では像がぼやけてしまう。したがってよく見るためには, 対象の位置や動きに応じて眼球運動が生じる。眼球運動を記録して調べることによって, 主体の対象に対する係わり方, 関与の仕方がわかる。別な言葉でいえば, 視覚性認知機能の様態がわかるというこ

とになる。

4. 探索眼球運動による統合失調症の特徴抽出¹³⁾¹⁴⁾²⁰⁾²²⁾²⁴⁾²⁵⁾³⁰⁾³¹⁾

探索眼球運動の実験手順を記す⁴⁾⁵⁾¹⁶⁾。「後で描いてもらいますのでよく見てください」という指示を与えて, 横 S 字型の標的図を提示する。15 秒間の注視点の動きをアイカメラで記録する。これは記銘・再生課題時の運動数, 移動距離として記録される。統合失調症では運動数が少なく, 移動距離が短い。外界に対する積極的な態度・構えが乏しいことを示す。次に標的図と一部異なった図を提示し, 図を見ながら標的図との異同を質問する。答えが出尽くしたところで「ほかに違いがありませんか」と念押しを質問をする。「ありません」と答えた後の 5 秒間に, 注視点がいくつの領域に及んでいるかを調べスコア化する。健常者は「ありません」といった後も自分の行動を吟味・確認するような注視点の動きがみられたが, 統合失調症ではその動きが極めて乏しく両者でもっとも大きな差が見られた。2 枚の図についてのスコアを合計したのが反応的探索スコアである。このスコアは自己の行動を監視するという意味で自己監視機能を反映すると考えられる。この他, 「自由に見てください」という指示の後に, 「後で描いてもらうのでよく見てください」というように条件を変えると健常者では有意に運動数が多く, 移動距離が伸びるが統合失調症患者では有意な変化がみられなかった。すなわち条件の変化に健常者は敏感に反応するが, 統合失調症では有意な変化がみられない。また, 健常者は刺激図の全体を見てから細部をみるというパターンを示すが, 統合失調症患者では図の一部にこだわり全体を見ていないことが多く, 図の特徴に引きずられることがわかった。これは図式や構えの貧弱さを反映するものと考えられる。以上をまとめると, ①外界に対する積極的な態度が乏しい, ②条件の変化に対応して構えが変化しない, ③自己監視機能が乏しい, ④全体的な見方ができず一部に拘るといふ, 4 つの特徴が抽出された⁸⁾。③以外は日常臨床で観察される特徴であり, ③は対人場面で見られる対人反応の障害の中で認められる。こ

これらの探索眼球運動の特徴は統合失調症患者の多くの行動特徴と一致していることがわかる。すなわち、日常の行動特徴が注視点の動きという限られた空間の中での動きに対応し、計測が容易な指標として取り出せるということである。一方で上述した認知機能を抽出することができるという特徴があり、極めてユニークな指標といえる。

5. 探索眼球運動と人種・文化

6ヵ国のWHOの協力センターで上記の方法を用いて統合失調症167名、うつ病患者154名、健常者144名について探索眼球運動の検査を行った¹⁰⁾。北京、プラハ、モントリオール、モロッコ、ミュンヘン、札幌、東京の7施設であった。全体で見ると統合失調症ではうつ病患者、健常者に比較して記録課題時の運動数が有意に少なかったが、施設によるばらつきがあった。

一方、比較照合・念押し課題時の反応的探索スコアは統合失調症でうつ病患者、健常者と有意差があり、うつ病患者と健常者で有意差がなかった。それだけでなく全施設で上記の結果が確認され、同様の結果が得られ、施設ごとに差がなかった。このことは反応的探索スコア、すなわち自分の行動を吟味確認する自己監視機能の障害が文化や人種の影響が全くなく、統合失調症に特有で安定した指標であることを示している。

6. 脆弱性素因

このように共通した所見が得られたことは、このスコアが症状よりも障害に対するなりやすさ(脆弱性素因)を反映するものと考え、統合失調症に対するハイリスク群について探索眼球運動を調べた⁷⁾。統合失調症患者の健康な同胞が対照健常者よりも低い反応的探索スコアを示した³³⁾。統合失調症患者の一卵性双生児で、統合失調症患者と健常者の不一致例同士でもこのスコアが近似していた¹⁵⁾。またうつ病患者で1度の親族に統合失調症患者がいたとこのスコアが低値を示した³⁹⁾。統合失調症で1度の親族に統合失調症患者が多いほどこのスコアが低値を示した^{2,9)}。以上よりこ

のスコアが統合失調症の素因を反映することがわかった。

7. 分子遺伝学的研究

そこでこのスコア、実際には反応的探索時の運動数を指標にして、患者、同胞、を対象に連鎖解析をおこなった。複数の染色体で連鎖の可能性が示唆されたが、22番染色体のあるマーカーの領域でRODスコア4.0以上の値が得られ、22番染色体に眼球運動異常の遺伝子の存在する可能性が考えられた³⁶⁾。そこで、この染色体について詳しく検討し、現在四つの領域に焦点を絞り関連研究を行っている⁶⁾³⁴⁾³⁵⁾⁴⁰⁾。

8. 生理学的研究¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾

反応的探索スコア記録時の脳機能状態を検出するために、このスコア課題と類似した課題を作成した。すなわちペントン視覚記録図版を標的図として用い、さらに標的図と一部異なった図を用い比較照合させた。記録、保持、比較照合、ボタン押し、自由視の課題を与え、課題遂行時の脳機能を機能的核磁気共鳴画像装置fMRIで撮像した。健常者では標的図を記録した後、保持させる課題で左レンズ核、比較照合課題で基底核および両側視床が賦活されたが、統合失調症患者では視床・基底核の賦活がみられなかった²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。別に行ったアンチサッケイド課題でも統合失調症で視床の賦活がなく、眼球運動課題において視床・基底核の低賦活は統合失調症に共通した所見ではないかと考えられる。

9. 形態学的研究

倉知ら⁶⁾¹²⁾は統合失調症、統合失調症型障害の反応的探索スコアを記録し、同じ患者のMRIを測定して、このスコアと脳の形態学的変化との関連を調べた。反応的探索スコアと右の前頭眼野、右頭頂眼野、右下前頭回の体積と相関していた。眼球運動中枢と注意の中枢とは重なっているということがわかっている。とくに右半球は注意機能

と関連が強いとされており、右の眼球運動中枢の体積と関連していたことはこのスコアが注意と密接に関連していることを示している。

生理学的研究と形態学的研究をあわせると、頭頂眼野、前頭眼野、下前頭回、基底核、視床、など皮質、皮質下の眼球運動中枢がこのスコアと関連していることがわかる。統合失調症では追跡眼球運動、アンチサッケイド、閉瞼時眼球運動など眼球運動の障害が多いことは、注意の障害とこれらの眼球運動が関連し、同時に統合失調症の基本的障害に関連していることを示唆している。統合失調症患者には前頭葉、前帯状回、側頭葉外側、側頭葉内側、視床、小脳など様々な領域の体積が減少し、種々の賦活課題を与えたときにそれに対応する部位の低賦活がみられる。注意に関連するものは右半球、言語に関するものは左半球という具合である。ヒトは外界の変化に素早く対応して生存しているわけであるが、そのためには統合的に調整する中心的場所が必要になる。回路網の中でも中核になる部位としては視床が最も有力ではないかと思う。様々な刺激が視床を中継して大脳皮質に伝達され、また皮質から視床を通して末梢に伝わる。そして単に中継するだけでなく増強させたり減弱させたりして調節する作用もあることがわかってきている。健常者、非統合失調症患者は環境との接点で時々刻々変わる変化に素早く適応していくが、統合失調症患者ではそれが円滑に機能しないといえよう。

10. 眼球運動を用いた診断装置の開発¹⁴⁾³²⁾

以上のように統合失調症の眼球運動障害（探索眼球運動）は、一方で基本障害と関連し他方で、生物学的基盤が明らかになってきた。判別分析でも比較照合・念押し課題時の反応的探索スコアと記銘課題時の注視点の運動数を用いて、統合失調症の約75%を統合失調症と判別し、非統合失調症の約80%を非統合失調症と判別している。この判別分析には反応的探索スコアの役割がより大きいことがわかっている。統合失調症と臨床診断されても、家族性統合失調症、統合失調症一卵性双生児の一致例、陰性症状を持つ孤発性統合失調

症などで反応的探索スコアが低く、遅発統合失調症（40歳以降に発症）³⁷⁾、寛解統合失調症、非定型精神病などはスコアが高い。前者が中核統合失調症、後者が辺縁統合失調症と位置づけることができる。臨床診断による統合失調症のうち約75%が中核群、約25%が辺縁群になるのではないかと考える。このような背景に基づいて統合失調症診断装置を開発している。

11. おわりに

統合失調症患者の表情や視線の動きに「通常でないもの」を感じ、仲間と一緒に手作りの装置を作成して眼球運動を記録してから長い年月が経過している。その間に分子遺伝学や画像診断学などの脳科学の進歩によって注視点の動きの異常の生物学的基盤が明らかになってきた。日常臨床で観察していることが生理学的、形態学的、分子遺伝学的背景をもっているということである。最近では統合失調症の臨床診断と遺伝子の間にあって統合失調症の特徴と素因を反映する指標 endophenotypic marker（中間表現型）として追跡眼球運動、アンチサッケイドなどととも、分子遺伝学的研究に用いられ、注目されている。臨床観察が重要であることを改めて示している。

謝辞：本研究を共にして頂いた下記の共同研究者に深謝する。安藝竜彦、有波忠雄、安藤克巳、安藤晴延、太田克也、大倉勇史、大林 滋、倉知正佳、諏訪 浩、竹林 宏、泰羅雅登、田辺英一、高橋 栄、中島一憲、林 拓二、萩原正道、福良洋一、守屋裕文、三上智子、屋良一夫、Yu Shun-Ying

文 献

- 1) Bleuler E (1911) Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In Hnadbuch der Psychiatrie, Herg von G. Aschaffenburg. Spezieller Teil 4 Abteilung, Franz Deuticke, Leipzig-Wein.
- 2) 萩原正道, 松島英介, 太田克也, 他 (1993) 精神分裂病の探索眼球運動と遺伝負因との関係 第21回日本生物学的精神医学会抄録 仙台.
- 3) 木村 敏 (1965) 精神分裂病症状の背後にあ

- るもの。哲学研究 497 : 255.
- 4) Kojima T, Matsusima E, Iwama H, et al (1986) Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 22 : 768-777.
 - 5) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, et al (1990) Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Biol Psychiat* 27 : 975-989.
 - 6) 小島卓也 (2004) 統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究。こころの健康科学研究事業平成13-15年度統合失調症研究報告書。
 - 7) 小島卓也, 松島英介 (1999) 精神分裂病のハイリスク群と脆弱性—探索眼球運動による検討一。脳と精神の医学, 10 : 153-156.
 - 8) 小島卓也, 松島英介 (2000) 精神分裂病における認知機能障害—探索眼球運動による解析。精神経誌 102 : 445-458.
 - 9) Kojima T, Matsushima E, Ando K (2000) Eyes and the mind—Psychophysiological approach to psychiatric disorders through visual and ocular functions, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo.
 - 10) Kojima T, Matsushima E, Toru M, et al (2001) Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia? A WHO multi-center study. *Schizophr Res* 52 : 203-213.
 - 11) Kraepelin E (1899) *Kompendium der Psychiatrie*, A. Abel, Leipzig, 6 Aufl.
 - 12) 倉知正佳, 他 : 反応的探索スコアの形態学的変化。4. より引用
 - 13) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S (1992) Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* 241 : 210-214.
 - 14) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S, et al (1998) Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia; Possibility as a discriminator for schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research* 32 : 289-295.
 - 15) 松島英介, 小島卓也, 他 (1996) 精神分裂病患者の探索眼球運動—卵性双生児間の比較。第18回日本生物学的精神医学抄録 大阪
 - 16) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al (1972) Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenics. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 26 : 189-199.
 - 17) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, et al (2002) Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging (fMRI) study : Simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci* 56 : 289-290.
 - 18) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, et al (2004) Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades : cortical and subcortical networks *Psychiatry Res.* 31 (2) : 147-155.
 - 19) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延, 他 (2001) 精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI。臨床脳波 43 : 767-773.
 - 20) Mikami T, Naruse N, Fukura Y, et al (2003) Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis _using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 433-400.
 - 21) Minkowski E (1929) *La Schizophrenie*, Payot, Paris.
 - 22) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K, et al (2003) Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 : 472-477.
 - 23) ナイサーU (1978) 認知の構図 (古崎 敬, 村瀬 訳 : *Cognition and Reality by Ulric Neisser*). サイエンス社, 東京.
 - 24) Obayashi S, Matsusima E, Okubo Y, et al (2001) Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients : *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 : 211-216.
 - 25) Obayashi S, Matsushima E, Ando H, (2003) Exploratory eye movement during the Benton Visual Retention Test : characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 : 409-415.
 - 26) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也, 他 (2001) 眼球運動課題遂行時の局所脳血流—fMRIを用いて。脳と精神の医学 12 (2) : 119-125.

- 27) 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也, 他 (2003) 探索眼球運動の神経機構—fMRI を用いた健常者と統合失調症患者の賦活部位の検討: 臨床脳波 45 (4): 227-233.
- 28) 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人, 他 (2003) 探索眼球運動の神経機構—fMRI を用いた統合失調症の賦活と課題成績・精神症状との関連. 精神医学 45 (12): 1285-1290.
- 29) Rümke HC (1958) Die klinische differenzierung innerhalb der Gruppe der Schizophrenien. Nervenarzt 26: 49-53.
- 30) 島藺安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編集 (1991) 眼とこころ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ—創造出版, 東京.
- 31) 諏訪 浩, 松島英介, 小島卓也, 他 (1991) アイマーク・レコーダーを用いた精神分裂病の視覚性認知障害に関する研究. 精神医学 29: 697-704.
- 32) 高橋 栄 (1995) 精神生理学的検査を用いた精神分裂病患者と非分裂病患者の判別の試み. 日大医学雑誌, 54: 785-804.
- 33) Takahashi S, Tanabe E, Yara K, et al (in press) Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings. Psychiatry Research.
- 34) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, et al (2003) Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families. Am J Med Genet 120 B: 11-17.
- 35) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, et al (2003) Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families. Biol Psychiatry 54: 29-135.
- 36) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E, et al (2003) Significant linkage to chromosome 22 q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics) 123 B: 27-32.
- 37) 田辺英一, 高橋 栄, 屋良一夫, 他 (1997) 精神分裂病の異種性に関する研究—探索眼球運動を用いた, 遅発分裂病と若年発症分裂病の相違—日大医学雑誌 56: 580-590.
- 38) 立津政順 (1981) 私の分裂病. 臨床精神医学, 10: 1309-1321.
- 39) 屋良一夫, 高橋 栄, 田辺英一, 他 (1999) 気分障害患者における精神分裂病素因の抽出—探索眼球運動を用いて—. 日大医学雑誌, 58: 499-508.
- 40) Yu S, Takahashi S, Arinami T, et al (2004) Mutation screening and association study of beta-adrenagic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. Psychiatry Research 125: 95-104.



Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks

Tetsuya Matsuda^{a,b,*}, Masato Matsuura^a, Tatsunobu Ohkubo^a, Hiromi Ohkubo^a,
Eisuke Matsushima^b, Kentaro Inoue^c, Masato Taira^c, Takuya Kojima^a

^aDepartment of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

^bSection of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, Japan

^cDepartment of Physiology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Received 18 November 2002; received in revised form 19 October 2003; accepted 5 December 2003

Abstract

Antisaccade tasks require a subject to inhibit a saccade toward a briefly appearing peripheral target and instead to immediately generate a saccade to an equivalent point in the opposite hemifield. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we investigated the neural networks required to inhibit reflexive saccades and to voluntarily generate saccades. The results demonstrated that saccade and antisaccade tasks often bilaterally activate frontal, parietal and supplementary eye fields, lenticular nuclei and occipital cortex. Additional activation of bilateral dorsolateral prefrontal cortices, supramarginal gyri, anterior cingulate cortices and thalamus was observed during antisaccade tasks. These results indicate that fronto-parietal and fronto-striato-thalamo-cortical circuits are involved in antisaccade tasks. The fronto-parietal circuit is thought to be related to the planning of saccadic eye movements that involve attentional control, while the fronto-striato-thalamo-cortical circuits connect to cortical region as a feedback network. We speculate that the abnormalities in spatial attention and eye movement control observed in schizophrenia stem from dysfunctions in the fronto-parietal and fronto-striato-thalamo-cortical circuits.
© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Saccade; Antisaccade; Functional MRI; Eye movements; Fronto-parietal network; Fronto-striato-thalamo-cortical network

1. Introduction

Saccadic eye movements represent the primary mechanism used by primates to visually explore their environment. Saccades serve to focus points of visual interest on the fovea or parafoveal region of the retina. Several processing steps are usually performed before the neural command signals are sent to the oculomotor

nuclei in the brainstem for saccade execution. These processes include disengagement of attention from a fixated target, saccade target selection, reallocation of spatial attention to the saccade target, calculation of spatial information for the saccade target, and the decision of when to give the signal to execute saccade.

Single unit recording studies in animals have revealed contributions from several cortical and sub-cortical regions to the generation of saccades. Knowledge of the human cortical control of saccades has been accumulated from observations of cerebral lesions (Guitton et al., 1985; Evdokimidis et al., 1996; Crevits

* Corresponding author. Tel.: +81-3-3972-8111x2431; fax: +81-3-3974-2920

E-mail address: matsuda.psyc@tmd.ac.jp (T. Matsuda).

et al., 2000), transcranial magnetic stimulation (TMS) (Kapoula et al., 2001; Leff et al., 2001), positron emission tomography (PET) (Anderson et al., 1994; O'Driscoll et al., 2000), and functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Gaymard et al., 1999; Connolly et al., 2000; Nobre et al., 2000; Matsuo et al., 2003). These previous studies have indicated that saccadic eye movements are controlled by a cortical network that includes the parietal eye field (PEF) located in the intraparietal sulcus and superior parietal lobule (SPL), the frontal eye field (FEF) located in the precentral gyrus, and the supplementary eye field (SEF) located in the upper medial wall of the frontal lobe. The PEF is thought to be involved in visuospatial integration, the FEF may be involved in the preparation and triggering of intentional saccades, and the SEF is probably involved in the temporal control of sequences of visually guided saccades and eye-hand coordination (Gaymard et al., 1998; Heide and Kompf, 1998). Saccades and voluntary blinks are associated with similar loci of activation patterns (Bodis-Wollner et al., 1999).

Recent research has revealed an association between some psychiatric and neurological disorders and inability to inhibit unwanted reflexive saccades. One task used to investigate the inhibition of saccades is the antisaccade task (Everling and Fischer, 1998), which requires subjects to inhibit a saccade toward a briefly appearing peripheral target, and instead to generate a saccade to an equivalent point in the opposite hemifield. Inhibitory ability can be examined using the same oculomotor task with visually guided saccades by presenting a visual stimulus at one side and asking the subject to look at the opposite side.

In an experiment comparing reflexive saccade and antisaccade generation, a higher BOLD activation was found in the antisaccade than in the reflexive saccade task (Kimmig et al., 2001). The FEF and IPS were reported to be activated during voluntary eye movements, and FEF activity was related to the suppression of reflexive saccades (Mort et al., 2003). Within frontoparietal networks, the human FEF, but not the IPS, was reported to be critically involved in preparatory set, coding both the readiness and intention to perform a particular movement (Connolly et al., 2002; DeSouza et al., 2003). Curtis and D'Esposito (2003) investigated interactions between voluntary top-down and reflexive bottom-up processes using event-related fMRI, and reported that activity in the pre-SMA and SMA was

higher than in the FEF and IPS during the preparatory period, and that FEF and IPS activity was higher than pre-SMA and SMA activity in the stimulus response period. The rostral portions of the SEF and FEF, as well as the rostral and lateral parts of the PEF, were reported to contribute to the suppression of prepotent responses (Merriam et al., 2001; Cornelissen et al., 2002).

In an animal study, saccade-related neurons in the FEF and superior colliculus (SC) were reported to decrease their rate of firing and those in the SEF were reported to increase their rate of firing before antisaccade (Schlag-Rey et al., 1997). Neural activity in the SC is known to be involved not only in the generation of fast saccades but also in antisaccade generation, and this neural activity is concerned with top-down signals from the frontal cortex (Everling et al., 1999).

A deficit in the inhibition of reflexive responses may result in a high number of saccades towards the visual stimulus. Previous studies have shown that patients with frontal brain lesions (Vilis and Hore, 1986), schizophrenia (Fukushima et al., 1988, 1990), and Alzheimer's disease (Currie et al., 1991) display difficulty generating antisaccades. Some authors have argued that the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is responsible for the correct performance of antisaccade tasks (Pierrot-Deseilligny et al., 1991).

McDowell et al. (1999) reported that poor antisaccade performance is related to genetic risk for schizophrenia. Furthermore prefrontal activity was not found during antisaccade tasks in schizophrenic patients (McDowell et al., 2002). However, Raemaekers et al. (2002) reported that schizophrenic patients did not show a selective dysfunction of the prefrontal region, but that they showed abnormalities of a frontostriatal network that is engaged in the suppression of automatic eye movements.

The aim of this study is to use fMRI to investigate the physiological neural bases of antisaccade performance, suppression of reflexive saccades, and generation of voluntary saccades.

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty-one healthy volunteers (mean age 39.2 ± 10.2) participated in this study. All subjects were free