

201027112A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

(身体・知的等障害分野)

リアルタイムfMRIを用いた
バイオフィードバック法による
精神科ニューロリハビリテーションへの応用

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者：松田哲也

分担研究者：久保田雅也

高橋英彦

松浦雅人

大久保善朗

渡邊克巳

平成 23 (2011) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 松田哲也	----- 3
II. 分担研究報告	
1. 前頭葉は P300 発生に関与するか？ -前頭前野孔脳症の患者での検討 久保田雅也	----- 17
2. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 高橋英彦	----- 23
3. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 松浦雅人	----- 27
4. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 大久保善朗	----- 31
5. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 渡邊克巳	----- 35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 47

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業 (身体・知的等障害分野))
総括研究報告書

リアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック法による
精神科ニューロリハビリテーションへの応用

研究者代表者 松田哲也
玉川大学脳科学研究所 准教授

研究要旨

本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いてのトレーニングを行い、感情機能や社会認知機能の改善・回復へのその有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することが目的である。本年度は、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバックの有用性に関する基礎研究を行った。

① 扁桃体を対象としたバイオフィードバックの有用性についての検討

扁桃体の活動をリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを行うことで、情動を惹起する刺激なしに、被験者の意識的な働きかけのみで扁桃体の活動を調節することが可能であることが明らかにされた。

② バイオフィードバック課題の検討

精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法に参加することで理学療法において実際に体験した体の動きを眺めた時の MNS の活動が上昇することが明らかになった。

③ うつ病の認知機能異常に関する研究

感情を含む声の記憶では、聴覚皮質と扁桃体とともに、帯状回を含む回路によって情報が処理されていることが確かめられた。

④ 自閉症・アスペルガーの認知機能異常に関する研究

前頭前野に先天的な欠損 (孔脳症) を有する患者で視覚、聴覚オドボール課題を施行し脳波脳磁図同時記録で P300 電流源とその意義を検討し、左前頭弁蓋部 (島) および正中前部帯状回に共通して位置することが明らかにされた。

⑤ 簡易的バイオフィードバック方法の検討

意識的な自他の識別だけでなく、無意識的な自己モニタリングや選好判断変化には両側半球内側面の機能が重要であると考えられた。

⑥ 認知機能評価

静止画像での表情の識別課題、動画での表情識別課題などの視覚的課題、社会的共同注意を自動的に引き起こす刺激を用いた検出・反応時間課題、身体的共感課題 (他人の指や腕に針のようなものが刺さる動画を見せた時の反応) の3種類のそれぞれ課題がバイオフィードバックとして使用することが十分に可能であることを確認した。

分担研究者

久保田雅也

(国立成育医療研究センター・神経内科・
医長)

高橋英彦

(京都大学大学院医学研究科・脳病態生理
学講座・准教授)

松浦雅人

(東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究
科・教授)

大久保善朗

(日本医科大学精神医学教室・教授)

渡邊克巳

(東京大学先端科学技術研究センター・准
教授)

A. 研究目的

バイオフィードバックとは、被験者が自らの脳活動をモニタリングしながら、自らその活動を思い通りに変化させていく方法である。近年、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含めリアルタイムに脳活動をモニターできかつ脳の高次機能に関連する領域の活動を直接モニタリングできるようになった。そこで本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いたトレーニングによってえられる感情機能や社会認知機能の改善・回復の有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することを目的とする。これまでにリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを用いたトレーニングにより、うつ病や高機能自閉症・アスペルガーなどの精神科治療を行った報告はまだほとんどなく、非常に独創性の強い研究である。

本研究の成果として、脳の機能が一時的もしくは慢性的に低下した状態から、患者が自ら意識的に神経に直接働きかけることでその機能を改善させることができ、薬物療法だけでは難しかった脳の機能的回復・改善に結びつけることができるようになる。

また薬物療法だけでは治療効果が得られにくかったうつ病や高機能自閉症やアスペルガーの治療に結びつけ、これまで問題になっていたうつ病の環境の変化による再発や自閉症児の社会認知機能の低下が原因とされる学校生活の不応症候群についても未然に防げる可能性がある。

本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行うこととした。

B. 研究方法

リアルタイム fMRI のシステムを整備し、1) 情動機能に関連する課題、2) 社会認知に関連する課題を作成する。課題実行中の脳活動をリアルタイム fMRI でモニタリングし、その信号をもとにそれぞれの脳機能に関連する脳部位の活動を被験者自らに変化させる。その効果を心理テストや認知機能テストで評価する。またトレーニングの持続効果と反復効果を測定し、臨床応用の可能性についても検討する。また、簡易的バイオフィードバック方法の開発についても検討する。

被験者：健常成人

実験施設：玉川大学脳科学研究所

課題の作成：(松田・高橋)

- 1) バイオフィードバックを用いることで扁桃体の活動を調節できる課題を作成
- 2) 社会認知機能に関する課題を作成

認知機能評価 (渡邊)

バイオフィードバックによる認知機能の改善度の評価尺度の検討

バイオフィードバック実験の実施：(松田・高橋)

作成した課題を用いて、バイオフィードバックの効果について検討

バイオフィードバック課題の対象となる患者のリクルート (大久保・久保田)

患者の症状評価等を行い、バイオフィードバック課題に適応できる患者のリクルートを実施

簡易的バイオフィードバック法の開発とバイオフィードバック効果の検討:(松浦)

生理指標を用いたバイオフィードバック法の検討を行い、fMRIで行うバイオフィードバックの効果について検討するとともに、fMRIを用いなくても可能な簡易的方法についての検討も行う。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究実施機関の倫理委員会の承認をとり、被験者には検査内容や予想される不利益、利益、補償等について、口頭および文章にて十分説明して文書にて同意(インフォームドコンセント)を得る。精神・疾患患者の同意能力については精神科医師(可能な限り精神保健指定医)が確認した。患者が対象となるfMRI撮像は、主治医もしくは主治医相当の医師が立ち会って行った。

C. 研究結果

1) 扁桃体を対象としたバイオフィードバックの有用性についての検討(松田)

扁桃体へのリアルタイムfMRIによるバイオフィードバックにより、被験者が意識的に扁桃体の活動を調節できることができるかを検討した。

課題は

1. 扁桃体の部位同定課題(localizer)
2. コンディショニング課題(neutral刺激・unhappy刺激)
3. Test課題(文字刺激、図形刺激、fakeフィードバック課題、ノンフィードバック課題)

の3課題とした。

課題は、ブロックデザインを使用し1ブロック20秒で部位同定課題は5回繰り返し、コンディショニング課題ならびにTest課題は10回繰り返しとした。

被験者は4グループに分けた。

1. BF(Biofeedback)グループ
Localizer課題
コンディショニング課題
Test課題(文字刺激)(図形刺激)
2. nonFBグループ
Localizer課題
コンディショニング課題(FBなし)
Test課題(FBなし)

3. Fakeグループ

- Localizer課題
- コンディショニング課題(fake feedback)
- Test課題(fake feedback)

4. Oppositeグループ

- Localizer課題
- コンディショニング課題
- Test課題
(unhappy刺激、neutral刺激)

被験者は健常成人16名であり、口頭ならびに文章で実験内容を説明し、同意のとれた方を被験者とした。本研究は玉川学園脳活動・心理実験安全倫理委員会の承認を受けている。

BF(Biofeedback)グループの被験者は、部位同定課題、コンディショニング課題では、IAPS(International Affective Picture System)を使用し、部位同定課題では、unhappy刺激を1ブロックで5枚、合計25名提示し、コンディショニング課題では、unhappy刺激、neutral刺激をそれぞれ1ブロック5枚、合計50枚提示した。被験者は、部位同定課題時はじっと写真を見ているように教示した。コンディショニング課題時は、刺激画像と同時に提示される扁桃体の活動を示す棒グラフが刺激画面上に提示され、unhappy刺激時はその棒グラフの目盛りを少しでも高くするように、neutral刺激時は、少しでも低くなるように教示した。その後Test課題では、刺激画面に文字でunhappyもしくはneutralと提示し、被験者は同時に提示される棒グラフの目盛りをunhappyでは高くするように、neutralでは低くするように教示した。

Fakeグループは、BKグループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、棒グラフの目盛りは、被験者本人の脳活動ではなく、予め実験者が作り込んだグラフを提示した。

nonFBグループは、BKグループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、脳活動を示す棒グラフを提示しなかった。

Oppositeグループ、BKグループ同様に部

位同定課題、コンディショニング課題をおこない、Test 課題ではコンディショニング課題と同じく unhappy 刺激と neutral 刺激を提示し、被験者は unhappy 刺激を見ている時は脳活動を示す棒グラフをできるだけ低く内容に、neutral 刺激を見ている時は棒グラフをできるだけ高くするように教示した。

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックのシステムは昨年度完成させたものを使用した。Off-line での解析には SPM8 を使用した。

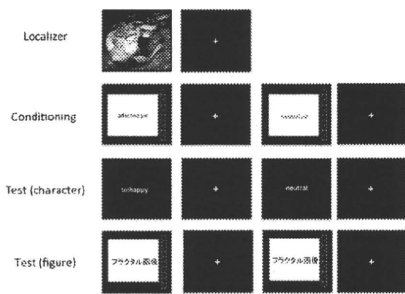


図1 課題に使用した提示画面例

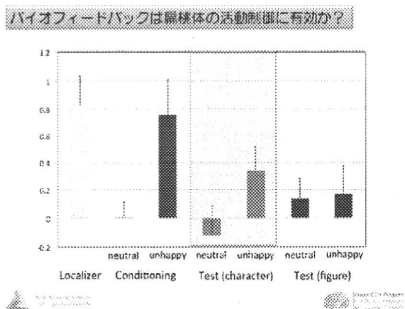


図2 グループ1の結果

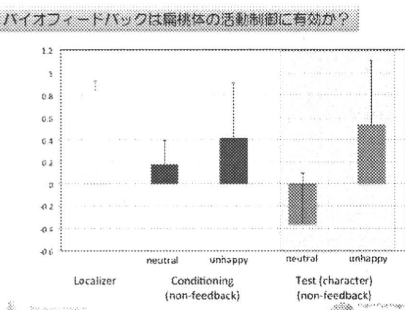


図3 グループ2の結果

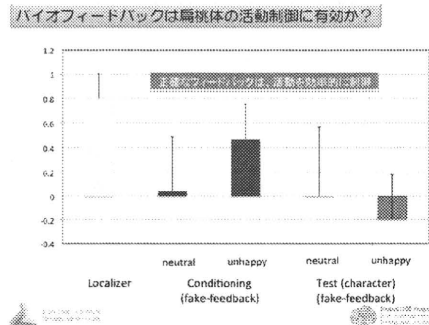


図4 グループ3の結果

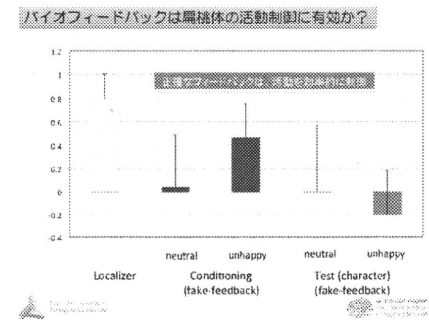


図5 グループ4の結果

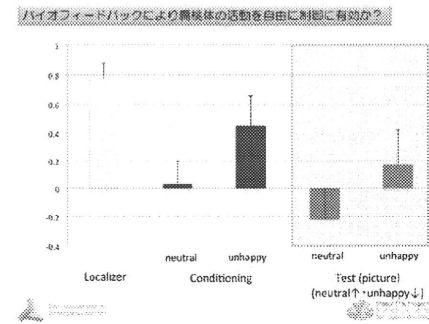


図6 グループ5の結果

グループ1の結果

情動を惹起する刺激がなくても扁桃体の活動をあげることができることが明らかにされた。ただし、フラクタル図形で行った場合は unhappy 条件で有意に活動を高くすることはできなかった。

グループ2の結果

feedback モニターがないと unhappy 条件で活動を高くすることはできるが、ばらつきが非常に大きくなってしまった。

グループ3の結果

fake feedback グループでは、Test 課題

で扁桃体の活動を高めることができなかつた。

グループ4の結果

Test 課題の unhappy 条件では、被験者が活動を下げようとする努力すると conditioning 課題の unhappy 条件の活動と比較しても、脳活動を低くすることができている。しかし、neutral 条件では活動をあげることができなかつた。

これらの結果から、扁桃体の活動をリアルタイム fMRI で計測された脳活動を被験者本人に見せるバイオフィードバックにより、被験者の意思により活動を調節することができるということが明らかにされた。また、その調節には正確な脳活動をモニターした feedback 信号が必要であることも同時に明らかにされた。

今後は、脳活動の変化と精神症状、心理尺度の変化の関連性等を明らかにし、精神疾患の患者の症状回復との関係性について検討する予定である。

2) バイオフィードバック効果の評価に関する検討 (高橋)

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションの評価系構築のため、精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法などの身体を使った精神科リハビリテーションの効果を検討した。その結果、理学療法に参加することで理学療法において実際に体験した体の動きを眺めた時の MNS の活動が上昇した。今後、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションを実施し、MNS の活動を自己制御するための基礎的知見を得た。

3) 自閉症・アスペルガーの認知機能異常に関する研究 (久保田)

前頭前野に先天的な欠損 (孔脳症) を有する患者で視覚、聴覚オドボール課題を施行し脳波脳磁図同時記録で P300 電流源とその意義を検討した。両課題の P300m 電流源を解析すると左前頭弁蓋部 (島) および

正中部前部帯状回に共通して位置した。本患者は context updating の戦略として前部帯状回の conflict monitor function と島 (特に前部) の anticipatory related function を駆使して課題の差異を検出したことが推測される。system integrator としての前頭前野がないためより難易度の高い差異の検出は日常的に困難をきたすのであろう。

4) うつ病の認知機能異常に関する研究 (大久保)

ヒトの声には、話題や話し手の個性・感情といった情報を運ぶ役割があり、これらの認識は意思疎通をとる上で重要であり、これらは主に聴覚皮質や扁桃体が働いていることが明らかになっている。一方、うつ病については、感情を含む声の認識に対する感受性が強いと考えられる。今回は、機能的 MRI を用いて、過去に聞き覚えのある感情を含む声を記憶し想起するときの脳の活動が、感情そのものを判断している時や、声の性別を判断している時の脳の活動と比較してどのように異なるかを検討した。健康成人 12 人を対象に、Montreal Affective Voices (MAV) の中から喜びの声、悲しみの声、感情を含まない声を MRI 撮像の 24 時間前と 45 分前に覚えてもらい、MRI 撮像中に記憶した声と記憶していない声をランダムに再生し、記憶判断課題、感情判断課題、性別判断課題を被験者に遂行してもらった。その結果、記憶課題時・感情課題時・性別課題時ともに、両側上側頭回・中側頭回と左運動前野の活動が認められた。さらに感情課題時には、左海馬傍回と右扁桃体が賦活され、記憶課題時には、前部帯状回と右側海馬傍回・左扁桃体の賦活が認められた。今回の結果から、全く同じ声を聴取したときでも、記憶・感情・性別といった異なる判断を遂行するとき、脳活動が変化することが確認された。とくに、感情を含む声の記憶では、聴覚皮質と扁桃体とともに、帯状回を含む回路によって情報が処理されていることが確かめられた。現在、健常者のみのデータとなっているが、今後うつ病患者のデータを集めていく予定である。

5) 簡易的バイオフィードバック方法の検討 (松浦)

認知症、統合失調症、注意欠陥多動性障害などの各種精神神経疾患では、脳の初期状態（デフォルト・モード）の機能異常があるとされる。デフォルト・モード回路は自己の内面をモニターし、その情報をフィードバックすることにより、外部環境への注意配分を適切に行っていると考えられる。今回、健常者を対象に自他の識別を行う課題を負荷し、課題終了後に10分間の安静状態をとらせ、それぞれの機能的MRIを撮像した。その結果、意識的に自他を識別する課題では内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、無意識的な自己モニタリングでは内側頭頂葉と後部帯状回が活性化した。また、他者の顔写真を提示して選好判断させ、選好結果を操作してフィードバックし、二度目の判断で選好が変化した際には内側前頭前野が活性化した。すなわち、意識的な自他の識別だけでなく、無意識的な自己モニタリングや選好判断変化には両側半球内側面の機能が重要であると考えられた。

6) 認知機能評価 (渡邊)

本分担研究における研究目的は、リアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック法の開発の要素として必要とされる心理課題・認知科学課題を選定し、それらの有効性を確認することであった。平成21年度に選択した課題(1)静止画像での表情の識別課題、動画での表情識別課題などの視覚的課題、(2)社会認知に関する課題には、社会的共同注意を自動的に引き起こす刺激を用いた検出・反応時間課題、(3)身体的共感課題(他人の指や腕に針のようなものが刺さる動画を見せた時の反応)の3種類の有効性を予備的に調べるとともに、さらに基礎的な認知課題と報酬系の関係も調査した。課題(1)静止画像・動画での表情の識別課題、(2)社会的共同注意課題、(3)身体的共感課題に関しては、それぞれ課題が十分に可能であることを確認した。また、新しく調査した視覚探索課題に関しては、特定の背景刺激に対する好み、無意識的に変化する可能性を示唆する結果を得た。

D. 結論

本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、

うつ病のリアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行ってきた。本年度にリアルタイムfMRIによるバイオフィードバックシステムが完成した。また、モニタリングする脳領域については、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病ともに、扁桃体をターゲットに行うことが決定した。また、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病の認知機能障害についても今後も検討を続け、よりフィードバック課題の最適化を目指す必要がある。簡易的バイオフィードバック法については、十分可能性が見いだされた。今後、fMRIデータとの付け合わせを含め、fMRIで行うバイオフィードバックの効果と簡易型のバイオフィードバック法で同じような効果を起こすことができるかという点についても検討をする必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

松田哲也

- 1) Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M. Eye gaze during observation of static faces in deaf people. PLoS ONE. 2011, 6(2), 216919.
- 2) Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. Psychiatry and Clin. Neurosci. 2011, 65(2), 191-198.

久保田雅也

なし

高橋英彦

- Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography:

- implication of dopaminergic tone. *J Neurosci* in press
- 2) Sasamoto A, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T: Social impairment in schizophrenia revealed by Autistic Quotient correlated with gray matter reduction. *Soc Neurosci*. in press.
 - 3) Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Abnormal Asymmetry of White Matter Integrity in Schizophrenia Revealed by Voxelwise Diffusion Tensor Imaging. *Hum Brain Mapp*. in press.
 - 4) Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Effect of risperidone on high-affinity state of dopamine D2 receptors: a PET study with agonist ligand [11C] (R)-2-CH30-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol*. (2011) 14(1):83-89
 - 5) Kubota M, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia. *Neurosci Res*. 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]
 - 6) Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura Md Phd M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [(11)C]DASB and [(11)C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* (2011) 65(7):624-33
 - 7) Takahashi H, Matsui H, Camerer CF, Takano H, Kodaka F, Ideno T, S Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci* (2010) 30(49):16567-16572.
 - 8) Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koeda K, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull* (2010) 36:65-71
 - 9) Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci* (2010) 30(8):3043-7
 - 10) Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: preliminary L-[β -11C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. (2010) 64(6):659-662
 - 11) Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D(2) receptors in living human brain using [(11)C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol*. (2010) ;37(7):831-835.
 - 12) Matsumoto R, Ito H, Takahashi H, Ando T, Fujimura Y, Nakayama K, Okubo Y, Obata T, Fukui K, Suhara T. Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 64(5):541-547
 - 13) Kodaka F, Ito H, Shidahara M, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Nakayama K, Suhara T. Positron emission tomography inter-scanner differences in dopamine D(2) receptor binding measured with [(11)C]FLB457. *Ann Nucl Med*. (2010) 24(9):671-677
 - 14) Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [(11)C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference

- tissue models. *Ann Nucl Med.* (2010) 24(4):249-260
- 15) Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [(11)C]NNC112 and [(11)C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci.* (2010) 86(21-22):814-818
 - 16) Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol.* (2010) 13(7):943-950
 - 17) Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[(18)F]FMENR-D (2). *Psychopharmacology (Berl).* (2010) 210(3):331-6
 - 18) Ikeda Y, Yahata N, Takahashi H, Koeda M, Asai K, Okubo Y, Suzuki H. Cerebral activation associated with speech sound discrimination during the diotic listening task: An fMRI study. *Neurosci Res.* (2010) 67(1):65-71
 - 19) Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, Takahashi H, Ikoma Y, Kosaka J, Arakawa R, Fujimura Y, Ota M, Takano A, Fukui K, Nakayama K, Suhara T: Reduced Serotonin Transporter Binding in the Insular Cortex in Patients with Obsessive Compulsive Disorder: A [(11)C]DASB PET Study. *Neuroimage.* (2010) 49(1):121-126
 - 20) Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano T, Kimura Y, Ichise M, Suhara T: A New Graphic Plot Analysis for Determination of Neuroreceptor Binding in Positron Emission Tomography Studies *Neuroimage* (2010) 49(1):578-586
 - 21) Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T: Dopamine D2 receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology* (2010) 209(4):285-90
 - 22) Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T: Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11)C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2010) 30(1):187-195
 - 23) Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T: Extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2010) 260(4):345-350
 - 24) Arakawa R, Ito H, Okumura M, Morimoto T, Seki C, Takahashi H, Takano A, Suhara T. No inhibitory effect on P-glycoprotein function at blood-brain barrier by clinical dose of clarithromycin: a human PET study with [11C]verapamil *Ann Nucl Med* (2010) 24(2):83-87.
 - 25) Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T: PET measurement of dopamine D2 receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry* (2010) 71:1131-1137

松浦雅人

- 1) Miyajima M, Ohta K, Hara K, Iino H, Maehara T, Hara M, Matsuura M, Matsushima E: Abnormal mismatch negativity for pure-tone sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2011 Feb 28 [Epub ahead of print]
- 2) Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol* 2011 Apr 21 [Epub ahead of print]
- 3) Sasai T, Inoue Y, Masuo M, Matsuura M,

- Matsushima E: Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA. *Respiology* 16: 116-123, 2011.
- 4) Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T: An fMRI study of the effects of acute single administration of paroxetine on motivation related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 191-198, 2011
 - 5) Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, UK, 2010, pp.13-25.
 - 6) Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T: Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. *Br J Psychiatry* 196: 212-216, 2010.
 - 7) Adachi N, Akanuma N, Ito M, Adachi T, Takekawa Y, Adachi Y, Matsuura M, Kanemoto K, Kato M: Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy. *Epi Behav* 18: 218-222, 2010
 - 8) Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 68 : 225-231, 2010
 - 9) Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. *Gen Hosp Psychiatry* 32: 276-283, 2010
 - 10) Kawara T, Narumi J, Hirao K, Kasuya K, Kawabata K, Tojo N, Isobe M, Matsuura M: Symptoms of atrial fibrillation in patients with and without subsequent permanent atrial fibrillation based on retrospective questionnaire survey by. *Int Heart J* 51: 242-246, 2010
 - 11) Komata J, Kawara T, Tanaka K, Hirota S, Nishi S, Cho Y, Sato K, Matsuura M, Miyazato I: Ultrasonic anisotropy measured in 2-dimensional echocardiograms in vitro and verified by histology. *J Med Dent Sci* 57: 185-192, 2010
 - 12) Sasai T, Inoue Y, komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E: Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med* 11: 452-457, 2010
 - 13) Seki Y, Akanmu MA, Matsuura M, Yanai K, Honda K: Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats. *Behavioral Brain Res* 207 : 151-154, 2010.
 - 14) Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36: 642-647, 2010
- 大久保善朗**
なし
- 渡邊克巳**
- 1) Ogawa, H., & Watanabe, K (in press). Implicit learning increases preference for predictive visual display. *Attention, Perception, & Psychophysics*.
2. 学会発表
- 松田哲也**
- 1) Matsuda T. Eye movement and attention in patients of schizophrenia. *Neurotalk2010* Singapore. (2010).
- 久保田雅也**
なし
- 高橋英彦**
なし
- 松浦雅人**
なし
- 大久保善朗**

- 1) 聴覚作動性記憶時の脳活動に対するカフェインの効果：機能的MRI研究： 肥田道彦、渡部友香理、金禹瓚、池田裕美子、鈴木秀典、田中 博、大久保善朗： 第40回日本臨床神経生理学会学術大会、神戸国際会議場 11月1日-2日、2010年
- 2) 感情を含む音声認知時の脳活動に対するプラセボ・ロラゼパムの効果： 肥田道彦、舘野周、小川耕平、新貝慈利、八幡憲明、濱 智子、高橋英彦、松浦雅人、鈴木秀典、大久保善朗： fMRI研究 第32回日本生物学的精神医学会 リーガロイヤル小倉 10月7日-10日、2010年

渡邊克巳

- 1) Ogawa, H., & Watanabe, K. (2010) Task-irrelevant simple auditory feedback can reinforce saccadic eye movements. 33rd European Conference on Visual Perception, Lausanne, Switzerland.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II. 分担研究報告

前頭葉は P300 発生に関与するか？ -前頭前野孔脳症の患者での検討

研究分担者 国立成育医療研究センター 神経内科 久保田雅也

研究要旨

前頭前野に先天的な欠損（孔脳症）を有する患者で視覚、聴覚オドボール課題を施行し脳波脳磁図同時記録で P300 電流源とその意義を検討した。両課題の P300m 電流源を解析すると左前頭弁蓋部（島）および正中前部帯状回に共通して位置した。本患者は context updating の戦略として前部帯状回の conflict monitor function と島（特に前部）の anticipatory related function を駆使して課題の差異を検出したことが推測される。system integrator としての前頭前野がないためより難易度の高い差異の検出は日常的に困難をきたすのであろう。

A. 研究目的

オドボール課題で誘発される事象関連電位 P300 は context updating に関連し、working memory の基礎的機能をみていると思われるがその発生源は不明である。前頭葉を含む複数の領域が関わると思われるが、今回前頭葉に先天的な欠損（孔脳症）を有する患者でオドボール課題を施行し P300 電流源とその意義を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象 症例

19 才男性、在胎 40 週、出生時体重 3110g にて仮死なく出生。歩行開始 1 才 6 か月、発語 2 才とやや発達の遅れはあった。6 才の時無熱性全身強直性けいれんを発症し脳波異常がありてんかんの診断で抗けいれん剤服用を開始した。その時頭部 CT 上前頭部孔脳症と診断された。12 才で普通小学校を卒業したが、算数は小 1 レベルであった。15 才で中学校（特別クラス）を卒業し、18 才で養護学校（高等部）を卒業、その後ファミレスに就職し現在にいたっている。性格的には穏やかでユーモアを解し、接客はしないが厨房での作業をこなしている。19 才での WISC-III では VIQ 48, PIQ 57, FIQ 47 であり絵画完成における相違点の認知は飛び抜けて良好だが類似問題における共通項の抽出・抽象は極めて困難という結果であった。脳波上前頭部正中に弧発性棘波を認めるが、phenobarbital 服用により年 1 回数分の全身性強直性けいれんに抑えられている。

方法

頭部 MRI

図 1 に示すように両側前頭前野孔脳症があり、Brodmann' s area 8, 9, 10, 46 は欠損し、脳梁前半はやや薄い、帯状回を含む正中前部と眼窩回は保たれている。その他の皮質、脳幹、小脳に形成異常は認めず。出生前要因による両側前頭前野孔脳症と診断した。SPECT では欠損部の血流は認めないが他に異常はない。

誘発磁場 P300m の測定方法

誘発脳磁図記録は全頭型脳磁図測定装置 Neuromag204 (Neuromag Inc, Finland) を用い、磁気遮蔽室にて行い、脳波も同時記録した。バンドパスフィルターは 0.10Hz-200Hz、サンプル周波数は 591Hz とした。本検査は東京大学附属病院倫理委員会に承認され、検査の内容、意義につき説明し、書面による同意を患者、家族から得ている。

A 聴覚：二つの純音 C4(80%)と A4(20%)でオドボール課題を作り標的課題である A4 をカウントする。各音の周波数は C4:262Hz, A4:440Hz でありハ長調のドとソにあたる。プラスチック製のイヤークラスターを通じ 70dB SPL, 刺激間隔 100ms、間隔は 1.0±0.1s でランダムに与えた。rise and fall time はそれぞれ 10ms に設定した。

B 視覚：1.5m 離れたスクリーン上に O(80%)と X(20%)でオドボール課題を作り標的課題である X をカウントする。

それぞれ刺激前後、50ms、600ms を 100 回（非標的：標的=80：20）加算平均した。解析は、low-pass filter45Hz、high-pass filter2Hz の条件で行った。等磁場線図を参考に dipole pattern を呈している部分を計算に供する場所として選び、単一等価電流双

極子の仮定のもとに、電流源の座標、方向、強度を計算した。Goodness of fit 85%以上かつ Confidence Volume 400mm³以下の等価電流双極子を採用した。以上の結果を頭部 MRI にのせ、機能解剖学的な検討を加えた。

C. 研究結果

図 2, 3 に示すように視覚、聴覚オドボール課題ともに前頭部優位に脳波上 P300 を認めた。同時記録した視覚、聴覚オドボール課題における脳磁図記録で P300 とほぼ同じ潜時で P300m を認めた。両課題の P300m 電流源を解析すると左前頭弁蓋部（島）および正中前部帯状回に共通して位置した（図 2, 3）。頭頂部、側頭部には有意な電流源は計算されなかった。

D. 考察

これまで P300 の発生源としては海馬を初めとする側頭葉、前頭葉、頭頂葉と様々な報告があるが、一定の見解を得ていない。Smith ら 1) は硬膜外電極を設置した患者において聴覚オドボール課題を施行し、頭皮上脳波の P300 に相当する電位が前頭葉、下頭頂小葉、海馬から発生したが、頭頂葉の下頭頂小葉が主たる発生源であろうと結論している。fMRI を用いた研究も既になされ Linden ら 2) は聴覚および視覚オドボール課題施行中の fMRI を検討し、標的刺激においては両側縁上回、前頭弁蓋、島および前頭、頭頂部の周縁が活性化されたと報告し、Menon ら 3) は聴覚オドボール課題において fMRI と誘発電位を比較し、標的刺激での両側側頭頭頂葉の活性化を報告している。聴覚オドボール課題において側頭頭頂接合部の障害のある患者で N100, P300 の振幅の減少が報告され、同部の本課題遂行における重要性は疑いがないと思われる。Yoshiura ら 4) は聴覚オドボール課題施行中の fMRI により横側頭回と上側頭回が特異的に関与しているとした。脳磁図と fMRI はその時間解像度に差があり脳磁図の P300m と fMRI における活性化が同じ現象を見ているとは限らず、むしろ fMRI は脳磁図における早期成分まで含めた過程をみている可能性がある。総合すると聴覚オドボール課題での稀少刺激の計数では初期には聴覚野を中心に選択的注意が担われ、後期には両側側頭頭頂葉を中心とした複数の部位の活性化でいわゆる context updating が執り行われるといえる。

本例の P300 電流源は視覚、聴覚オドボール

課題ともに左前頭弁蓋部および正中前部帯状回に認めた。このことはこの患者にとって context updating を行う場合、この領域は modality non-specific な機能を担っているといえる。本患者の mentality の特徴と本結果を総合すると差異の検出の段階では前頭前野がほとんどなくとも P300 は出現するがさらに高次の認知処理にとっては system integrator としての前頭前野が必要となると思われる。

P300 は前頭部の P3a と頭頂側頭部の P3b に分けられるが、本例で高振幅の P3a が出現したにも関わらず P3b が乏しいのは frontoparietal circuit の機能不全が関係している可能性もある。Working memory の機能維持（いつでも取りだせるようにしておくことと取り出すことそのもの）には前頭前野-頭頂葉の連携が必要である。今回 P300 の電流源としてとらえられた前部帯状回は conflict monitor に関わる部位として知られる。また島を含む前頭弁蓋部は anticipatory related activation がある部位として知られる。本患者は context updating の戦略として前部帯状回の conflict monitor function と島（特に前部）の anticipatory related function を駆使して課題の差異を検出したことが推測される。frontoparietal circuit の機能不全があるためより難易度の高い差異の検出は日常的に困難をきたすのであろう。

E. 結論

前頭前野はなくとも P300 は出現するが通常の P300 とは異なる電流源を有する。本患者は戦略として前部帯状回の conflict monitor function と島（特に前部）の anticipatory related function を駆使して課題の差異を検出したことが推測される。高次の認知処理にとっては system integrator としての前頭前野が必要となる。

文献

- 1) Smith ME, Halgren E, Sokolik M et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:235-48, 1990.
- 2) Linden DE, Prvulovic D, Formisano E et al. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* 9:815-23, 1999.
- 3) Menon V, Ford JM, Lim KO et al. Combined event-related fMRI and EEG evidence for

temporal-parietal cortex activation during target detection. Neuroreport 8:3029-37, 1997.

4) Yoshiura T, Zhong J, Shibata DK et al. Functional MRI study of auditory and visual oddball tasks. Neuroreport 10:1683-8, 1999.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
発表予定

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

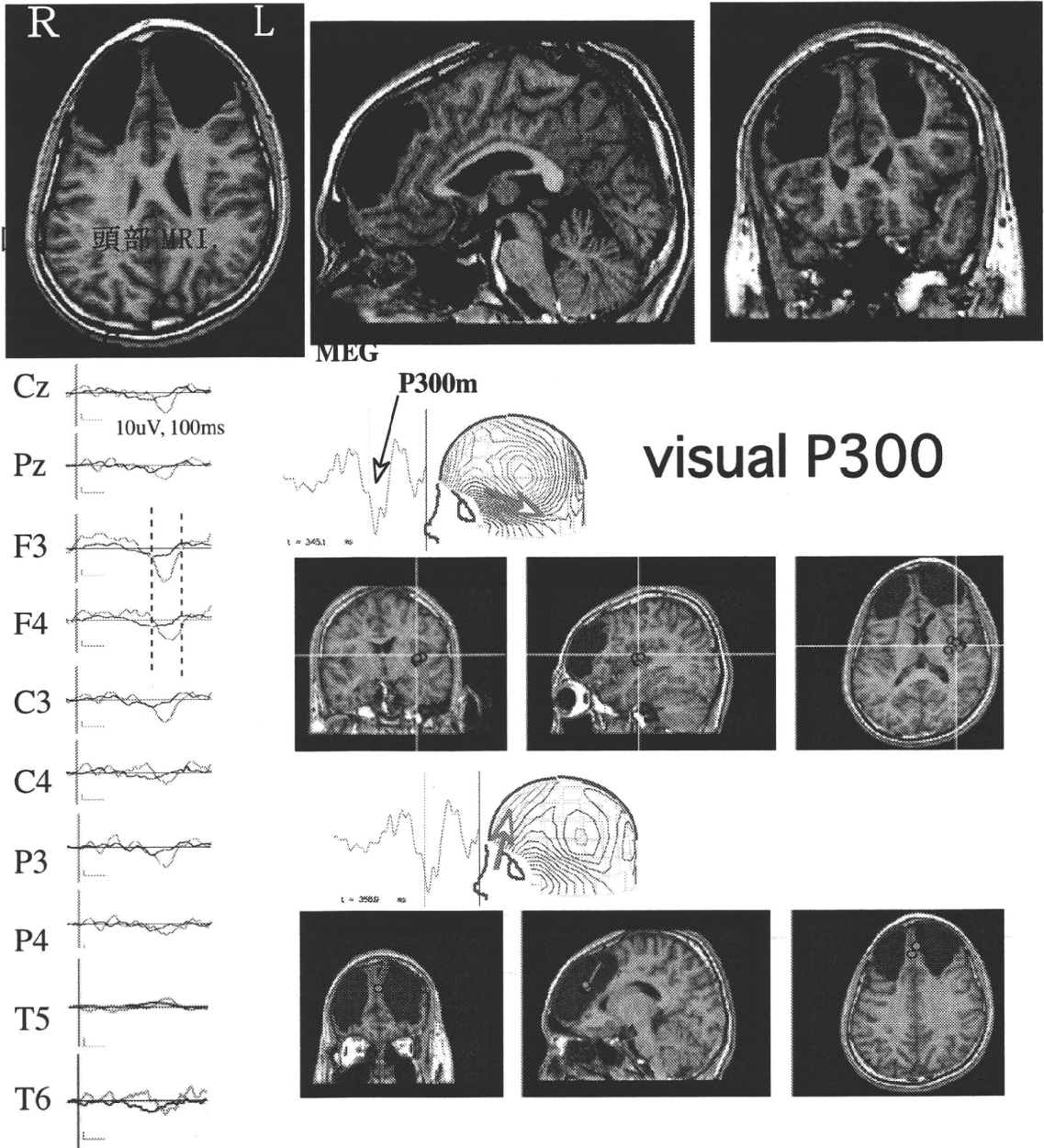


図2 視覚オドボール課題の結果。前頭部優位に P300 を認め、その電流源は前頭弁蓋部（島）と前部帯状回に位置した。

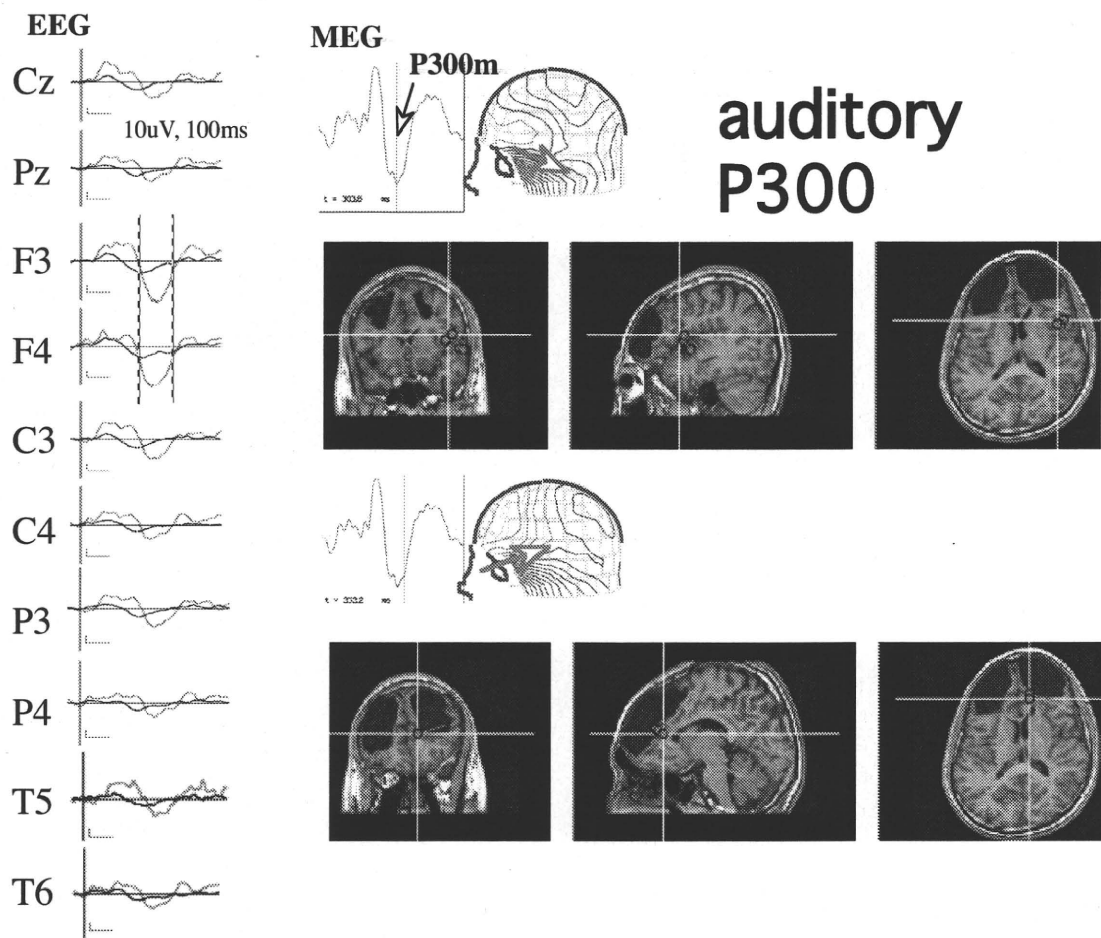


図3 聴覚オドボール課題の結果。視覚オドボール課題と同様に前頭部優位に P300 を認め、その電流源は前頭弁蓋部（島）と前部帯状回に位置した。

リアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用

分担研究者 高橋英彦 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 准教授

研究要旨

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションの評価系構築のため、精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法などの身体を使った精神科リハビリテーションの効果を検討した。その結果、理学療法に参加することで理学療法において実際に体験した体の動きを眺めた時の MNS の活動が上昇した。今後、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションを実施し、MNS の活動を自己制御するための基礎的知見を得た。

A. 研究目的

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションの評価系構築のため、精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法などの身体を使った精神科リハビリテーションの効果を検討し、その効果の脳内機構を明らかにすることを目的にする。

B. 研究方法

対象

精神科デイケアに通所している慢性期の統合失調症患者を対象に、認知リハビリテーションを主な目的とした運動プログラムを施行した。

方法

精神症状の評価は PANSS を用いた。通常の運動プログラムに加えて、新規な運動の習得を目的にバスケットボールのトレーニングをプログラムに加えた。運動プログラムは 3 カ月間行った。その間の向精神薬は一定とした。運動プログラムの前後で神経心理学テストによる一般認知機能評価を行った。また、バスケットボール関連動作と無関連動作の動画を眺めている時の脳活動も fMRI によって測定した。

撮像は 1.5T の MRI を使用し、脳画像解析には SPM5 を使用した。バスケットボール関連動作条件から対照条件である無関連動作条件を引いたコントラストを群解析に使用した。

C. 研究結果

運動プログラムに参加することにより神経心理学テストによる一般認知機能評価の中では、Trail Making B の完遂に要する時間が短縮する予備的な結果が得られた。

fMRI の結果は文脈に一致したスポーツに関連する運動を見た時の後部側頭、頭頂移行部の extrastriate body area (EBA) の機能低下が統合失調症患者群で認められた。さらに EBA 機能が低い患者ほど陰性症状などが強いことが示された。次に運動プログラムを実施前後で EBA の活動を検討したところ、EBA の活動が高まった。

EBA の活動の改善と Trail Making B の完遂に要する時間が短縮との間には相関はなかった。

D. 考察

体の認知にかかわる EBA の機能異常が、対人能力や身体の活動性の低下にもつながると考えられた。運動プログラムによって運動の観察、模倣、学習を繰り返すことで、EBA の活動が高まり、認知機能の改善に貢献する可能性があることが示唆された。

E. 結論

精神科リハビリテーションに参加することで MNS の一部とも考えられる EBA の機能異常が、改善したことは高まり、認知機能の改善に貢献する可能性があることが示唆された。今後はリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションを実施し、MNS の活動を運動の想像