

201027115A

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業  
(精神障害/~~神経・筋疾患~~分野)

---

---

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・  
高次脳機能障害に対する効果に関する研究

---

---

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23 (2011) 年 5月

研究代表者 高橋 英彦  
分担研究者 大久保 善朗  
加藤 元一郎  
松浦 雅人

# 目 次

## I. 総括研究報告

- スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に  
対する効果に関する研究  
高橋 英彦（放射線医学総合研究所・京都大学大学院医学研究科 精神医学） …… 1

## II. 分担研究報告

1. スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に  
対する効果に関する研究  
大久保 善朗（日本医科大学精神神経科） …… 11
2. スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に  
対する効果に関する研究  
松浦 雅人（東京医科歯科大学保健衛生学科） …… 16
3. スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に  
対する効果に関する研究  
加藤 元一郎（慶應義塾大学精神神経科） …… 20

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 33

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 37



総括研究報告書

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に対する効果に関する研究

研究代表者 高橋 英彦 放射線医学総合研究所 客員研究員

京都大学大学院 医学研究科 精神医学 准教授

研究要旨

20年度は統合失調症のスポーツ関連動作を認知している時の脳活動を fMRI にて測定し、健常者と比較して、統合失調症患者では、ミラーニューロンシステムに関連する、superior temporal sulcus (STS; 上側頭溝)や体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) の活動低下を認めた。さらに患者における EBA の活動の程度と PANSS の陰性症状点、一般的精神病理点との間に負の相関を認めた。そのため、21年度は統合失調症患者対象に医師・臨床心理士・作業療法士らによる 3 カ月にわたる運動プログラムを実施し、特にバスケットボールを参加することが、スポーツ関連動作を見ている際の脳活動にどのような影響を与えるか縦断的検討をした。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。本年度、この EBA の活動の程度が増大と認知機能や精神症状の変化との関係を検討した。EBA の活動の程度が増大は PANSS の一般精神病理尺度の改善と相関が認められた。EBA の活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANSS の一般精神病理尺度の改善という形で症状の改善にもつながったとも考えられた。

統合失調症患者における運動療法の脳活動と精神症状への影響（高橋）

前年度に統合失調症患者 13 名を対象に医師・臨床心理士・作業療法士らによる 3 カ月にわたる運動プログラムを実施し、特にバスケットボールを参加することが、スポーツ関連動作を見ている際の脳活動にどのような影響を与えるか検討した。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。本年度はその EBA の活動の程度が増大と認知機能や精神症状の変化との関係を検討した。EBA の活動の程度が増大は PANSS の一般精神病理尺度の改善と相関が認められた。

fMRI による自己認知に関する脳活動の検討（大久保）

安静状態では脳が活動していないわけではなく、default mode network (DMN) と呼ばれる神経回路が活動しており、自己の内面的なモニタリング、すなわち無意識的な自己認知を行っているといわれる。一方、外的刺激と自己とを関連づける課題で活性化する self referential network (SRN) は意識的な自己認知を行っていると考えられる。今回、MRI 装置を用いて、意識的な自己関連付け課題を遂行中の機能的 MRI を撮像して SRN を明らかに

し、安静状態で活性化する DMN との関連を検討した。その結果、意識的な自己認知の際には内側前頭前皮質 (MPFC) を中心とした皮質・皮質下の神経回路が活性化し、これが SRN と考えられた。MPFC と機能的結合のある脳領域は、主に左半球の前頭・頭頂皮質など、意味処理に関与する神経回路であった。一方、無意識的な自己認知の際には楔前部／後部帯状回 (precuneus/ PCC) の活動が見られ、DMN の存在が確認された。

### 調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討 (松浦)

スポーツや運動の前には呼吸を整えて集中力を高めようと試みるが、このような調節呼吸は認知機能だけでなく筋活動にも影響を与えられ考えられる。近赤外分光法を用いて調節呼吸が健常成人の脳血流と筋血流に及ぼす影響を検討した。前腕部と前額部にプローブを置いて調節呼吸施行中の血流量変化を計測したところ、前腕筋群の酸素化ヘモグロビンは増加したが、前頭部では減少傾向がみられた。ついで、前腕と下腿にプローブを置いて、徐呼吸を施行させたところ、前腕筋群では酸素化ヘモグロビンが増加したが、腓腹筋では変化しなかった。さらに、呼気終末 CO<sub>2</sub> 濃度を測定し、パルスオキシメータを用いて酸素飽和度を観察したが、呼吸回数や筋血流との相関はみられなかった。調節呼吸によって 1 回換気量がふえて胸腔内陰圧が強くなり、静脈環流量が増えることによって心拍出量が増え、脳血流と筋血流に良い影響を与えるという仮説は支持されなかった。

### 統合失調症の意志作用感ないしは自他帰属性に関する検討 (加藤)

スポーツおよび運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するためには、まず、その基礎的研究として、統合失調症例における意図的運動の特徴を抽出することが重要である。本年度は、指で物を動かす際に感じる触覚の喪失が意思作用感ないしは agency 判断にどのような影響をもたらすかを、新しい課題を作成し検討した。今回の触覚提示デバイスを用いた仮想空間上での物体移動課題では、物体の動き出しのタイミングに変化を与えない場合には、行為の最中における触覚の有無は自己帰属性に有意な影響を与えなかったが、一方、物体の動き出しのタイミングに遅れがある場合には、目標に向かった行為中における触覚の存在の有無は、Sense of Agency に明らかな影響を与えた。これらの結果は、様々な現われをする統合失調症の自我障害の形成機構を随意運動障害という側面から検討する上で興味深い結果である。

### 研究分担者

松浦雅人

東京医科歯科大学 保健衛生学科  
生命機能情報解析学分野 教授

大久保善朗

日本医科大学精神神経科 教授

加藤元一郎

慶應義塾大学精神神経科 准教授

### A. 研究目的

20 年度は統合失調症のスポーツ関連動作を認知している時の脳活動を fMRI にて測定し、健常者と比較して、統合失調症患者では、ミラーニューロンシステムに関連する、superior temporal sulcus (STS; 上側頭溝) や体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) の活動低下を認めた。さらに患者における EBA の活動

の程度と PANSS の陰性症状点、一般的精神病理点との間に負の相関を認めた。

21 年度は、統合失調症患者対象に医師・臨床心理士・作業療法士らによる 3 カ月にわたる運動プログラムを実施し、特にバスケットボールを参加することが、スポーツ関連動作を見ている際の脳活動にどのような影響を与えるか検討した。本年度はそのプログラム（あるいはそれによってもたらされた脳活動の変化）の認知機能や精神症状への効果を検討した。さらに運動実行系と運動認知系の交互作用のメカニズムを考える上での運動生理学的研究や運動の自己作用感に関する検討も行った。

## B. 研究方法

### 統合失調症患者における運動療法の脳活動と精神症状への影響（高橋）

慢性期の統合失調症患者 13 名（平均年齢 43.4 歳）を対象に 3 カ月の縦断的研究を行った。患者はすべて抗精神病薬（chlorpromazine 換算平均一日量 = 506.8mg）を服用しており、この間は処方は一一定とした。患者に対して医師・臨床心理士・作業療法士らによる 3 カ月にわたる運動プログラムを実施した。プログラムは週 3 回の身体測定、ストレッチから汗ばむ程度の軽度な運動で構成され、特にスポーツとしては普段なじみの薄いバスケットボールを用いた。プログラムの前後で fMRI の撮像は GE 社製 1.5 テスラ MRI 装置（Signa System）を用いて、昨年度使用したバスケットボール関連動作（フリースロー、ドリブル、ディフェンス）とバスケットボール無関連動作の動画を見ている最中の脳活動を測定した。fMRI のデータの解析には SPM2（Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK）を使用し、前処理と統計解析を行った。プログラムの認知機能および精神症状への効果も検討する目的でプログラムの前後で一般的な神経心理テ

ストと PANSS による症状評価を行った。

### fMRI による自己認知に関する脳活動の検討（大久保）

**無意識的自己認知（DMN）** 安静状態の脳活動を 10 分間撮像した。その際、画面に「+」を映し出し、何も考えずに画面を見続けるように指示した。

### 意識的自己認知（SRN）

課題の内容は自己関連付け課題、他者関連付け課題、言語関連付け課題の 3 種類である。自己関連付け課題（Yourself task）は、「あなたは〇〇だ」という文章を見せ、自分に当てはまるなら左示指で、当てはまらないのなら右示指でボタン押しをさせた。他者関連付け課題（Other task）では、他者を現在の総理大臣とし、「総理大臣は〇〇だ」という文章を見せ、当てはまるかどうかをボタン押しさせた。言語関連付け課題（Control task）では、自己の関連付けと他者の関連付けで使われた言葉自体がポジティブなのか、そうでないのかを尋ねた。脳活動について、臨床用 PHILIPS 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用いて撮像し、データの解析には SPM8（Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK）を使用した。

### 調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討（松浦）

健常成人の計 45 名（ $36 \pm 15$  歳）を対象とした。

#### （調節呼吸法）

被験者には安静座位をとらせ、前腕は心臓よりもやや低い肘掛において測定を行った。まず、通常呼吸を 2 分間、ついでゆっくりとしたリズムで徐呼吸するように指示して、前額部と前腕の血流量の変化を計測した。さらに、通常呼吸を 2 分間行った後、6 回/分、10 回/分、15 回/分の徐呼吸をそれぞれ 1 分間行い、上肢と下肢の血流量変化を計測した。

(計測法)

血流変化の計測には携帯型の近赤外分光装置 (Poket NIRS Duo、ダイナセンス KK) を用いた。

調節呼吸開始時を基準として、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの相対変化度を経時的に計測した。呼気終末 CO<sub>2</sub> 濃度は CO<sub>2</sub> モニターを用い、動脈血酸素飽和度はパルスオキシメータを装着して測定した。

### 意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築 (加藤)

対象は、14 人の健常男性 (平均年齢 21.3 ± 0.7 才)。

本実験では、仮想空間上の物体に触れるためにデバイスとして PHANToM 1.0 (Sensable, Inc) を用いた。PHANToM は DC モータを用いた力覚ディスプレイであり、3 自由度の入力と 6 自由度の出力をもつ。デバイスのアーム部先端を動かすことによって、位置座標の入力が可能である。また、これらによって、描写されたオブジェクトとデバイスの位置が一致したときに DC モータを起動させ、被験者は物体に触れている感覚を得られる。実験参加者は PHANToM の指サックに右手人差し指を差し入れた状態で、ディスプレイ上に表示される合図と同時に指の屈曲運動を行い、仮想空間上の物体を動かした。次に、運動している物体を観察して、それを動かした主体が誰であるかを答えた。

仮想空間には以下の三つの物体が存在した (Box, Cursor, Start)。Box は一辺が 3cm の立方体だった。最初は黒色だが、色が赤く変化することによって合図としての役割を果たした。動き出しのタイミングに関しては、指が触れた直後に動き出す場合と触れてから 500 ミリ秒後に動き出す二つの場合が存在した。

被験者は以下の trial を複数回繰り返した。まず、被験者は PAHNToM を装着した指を Start の下部に触れさせ、その位置を保

持する。その後準備ができれば、逆の手でキーボードのキーを押す。キー押し後、ランダムな時間に (250ms~1500ms) 表示される合図がでたら、できるだけ早く指を動かし、Box に触れるまで指 (Cursor) を動かすことが要求された。正常条件 (normal task) では、被験者の指が Box に触れた時に、被験者は必ず触感覚を感じ、それと同時に Box は下に動き出す。被験者には、Box は指によってのみ動くということを事前に教示した。Box が動いたあと、自分が Box を動かしたか (Sense of Agency を感じたか)、Box が自然に動いて落ちたかをキー押しで判断した。はじめに、タスクに慣れることを目的として、100 回の normal task を施行した。

次に、normal task を含む 4 種類の条件をそれぞれ 20trial ずつ、合計で 80trials の検査が施行された。他の 60trial 中では、normal task とは異なる次の 1) と 2) の 2 種類の感覚フィードバックが引き起こされた。

- 1) Box に触れた際に感じる触覚の存在の損失
- 2) Box に触れた際に物体が運動するタイミングの遅れ

Cursor が物体に触れてから Box が落ちるまでの間の視覚刺激の時間遅れは、500ms に固定した。それぞれの条件において、被験者には、自分が Box を動かしたかどうかをキー押しで yes/no 判断するように要求された。

### (倫理面への配慮)

本研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000 年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成した。脳画像を扱う際は、関係機関の倫理委員会で審査をうけ承認されたうえで研究を開始した。実際の研究は、口頭および文書による説明と同意

というインフォームドコンセントに基づいて実施した。原則として本研究で得られたデータは匿名化された後、解析を行った。

## C. 研究結果

### 統合失調症患者における運動療法の脳活動と精神症状への影響（高橋）

対象の統合失調症患者は処方も変更せずに3ヶ月間の運動プログラムを最後まで参加した。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際のEBAの活動の程度が増大した。3ヶ月間の運動プログラムに参加した後にPANSSの一般精神病理尺度の改善（減少）とtrail making test Bの完遂時間が短縮した。EBAの活動の増大の程度とPANSSの一般精神病理尺度の改善（減少）に相関が認められたが、一般神経心理検査の変化とは相関は認められなかった。

### fMRIによる自己認知に関する脳活動の検討（大久保）

自己関連付け課題（Yourself task）を遂行中に両側の一次視覚野と二次視覚野（Bradman 17, 18, 19野）が賦活された。また、中心前回から頭頂皮質にかけての活動を広範に認めた（ $p=0.001$ , FWE-Corrected, cluster level）。内側領域の賦活部位では、内側前頭前皮質／前部帯状回（MPFC/ ACC）を中心に、淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部、小脳上部が賦活された（ $p=0.001$ , FWE-Corrected, cluster level）。課題を遂行中の脳活動（Act）と比較して、安静時（Rest）に有意に活動した脳領域は、後部帯状回／楔前部（PCC/ precuneus）を中心とした領域であった。

### 調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討（松浦）

前腕筋群の酸素化ヘモグロビンは、通常呼吸に比べて調節呼吸で約4～8%増加し、

脱酸素化ヘモグロビンは約3%減少した。一方、前頭葉の血流に有意な変化はなかったが、酸素化ヘモグロビンは減少傾向、脱酸素化ヘモグロビンは増加傾向がみられた。

調節呼吸による前腕筋群の酸素化ヘモグロビンの増加は、6回/10回/15回の徐呼吸の回数による差はみられなかった。脈拍数、終末呼気CO<sub>2</sub>濃度、動脈血酸素飽和度は、酸素化ヘモグロビン濃度変化との相関はなかった。また、下肢の腓腹筋では有意な血流変化はみられなかった。

### 意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築（加藤）

結果を分散分析によって統計的に評価したところ、時間遅れに関しても触覚の有無に関しても、統計的に有意な差が見られ

た（ $F(1, 9)=73.96$ ,  $p<.005$ ;  $F(1, 13)=29.45$ ,  $p<.005$ ）。また、二つの要因の交互作用に関しても有意な差が見られ（ $F(1, 13) = 11.06$ ,  $p<.01$ ）。また、単純主効果を計測した結果、Boxが動き出すのに500msの時間遅れがある場合には触覚の有無に関して有意な差があったにも関わらず（ $F(1, 18) = 37.815$ ,  $p<.001$ ）、物体の動きに時間遅れがない場合は、触覚の有無に関して有意な差が見られなかった（ $F(1, 18) = 1.766$ ,  $p=0.2$ ）。実際、時間遅れが無い場合には、触覚の有無に関わらず自己帰属性は高い水準を維持したことに対し（ $M=94.4\pm 7.1\%$ ,  $M=85.8\pm 15.1\%$ ）、時間遅れがある場合には触覚の有無によって自己帰属性に大きな違いが観察された（ $M=60.0\pm 21.1\%$ ,  $M=20.2\pm 17.6\%$ ）。

## D. 考察

前年度までに報告したように、統合失調症患者が3か月の運動プログラムに参加する前は、あまり馴染みのないバスケットボール関連動作を見ている際の体の部分に反応するextrastriate body area（EBA）が活

動が健常者と比べて低い状態であった。それが運動プログラムを3カ月継続し、バスケットボール関連動作が馴染みの深い動作となるにつれてバスケットボール関連動作を見ている際のEBAの活動の程度が増大した。本年度は、EBAの活動の程度が増大とPANS Sの一般精神病理尺度の改善に相関を認めた。

近年、ミラーニューロンの発見以来、運動実行系と運動認知系とは互いに影響し合い、オーバーラップする面も多いことがわかってきている。運動の習熟度や経験が深まるとその習熟した動作を見ている際のミラーニューロンシステムの脳活動が高まることが報告されている。ミラーニューロンシステムは運動の模倣や学習に重要であるばかりでなく、相手の意図の理解など対人コミュニケーションにも重要な役割を担っているとも考えられており、精神疾患の対人コミュニケーション障害の背景にミラーニューロンシステムの障害を想定する考え方もある。EBAは元来、静的な体の部分に反応する脳部位として特定されたが、その後、EBAが一連の体の動きを直接、動的なものとしてまとめてとらえ、動きをシュミレーションしたり、相手の意図を読み取るシステム、つまりミラーニューロンシステムの入り口あるいは一部であることを示唆する所見も報告されている。昨年度までの所見を踏まえるとEBAの活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANS Sの一般精神病理尺度の改善という形となって現れたとも考えられる。一方、一般的な認知機能の改善とEBAの活動増大とは相関がないことから、EBAが介したメカニズムが認知機能全般を改善に関与しているわけではないことも示唆された。

運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するうえで、加藤分担研究者の意志作用感ないしは自他帰属性に関する実験は今後の、運動療法や認知リハビリテーションを

考える際に新たな視点を与えるものと期待される。さらに循環や呼吸といった基本的な生理学的指標と脳活動や運動・認知機能との関連についても並行して検討を継続していきたい。

## E. 結論

運動プログラムを3カ月継続し、バスケットボール関連動作が馴染みの深い動作となるにつれてバスケットボール関連動作を見ている際のEBAの活動の程度が増大した。EBAがミラーニューロンシステムの入り口あるいは一部であることを示唆する所見も報告され、昨年度までのわれわれの、統合失調症患者においてEBAの活動が低い患者ほど陰性症状などが重症であるという結果を踏まえるとEBAの活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANS Sの一般精神病理尺度の改善という形で症状の改善にもつながるとも考えられる。一方、一般的な認知機能の改善とEBAの活動増大とは相関がないことから、EBAを介したメカニズムが認知機能全般の改善に関与しているわけではないことも示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 高橋英彦

1. 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-CH3O-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 Y, 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]FMeNER-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 [<sup>11</sup>C]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

## 2. 学会発表

### 高橋英彦

1. 第一回メンタルヘルスリーダーシップ研究会 認知神経科学的アプローチによる精神疾患のスティグマ研究 特別講演 千葉 2011年2月19日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

分担研究報告書

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に対する効果に関する研究

分担研究者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教室

研究要旨

安静状態では脳が活動していないわけではなく、default mode network (DMN)と呼ばれる神経回路が活性化しており、自己の内面的なモニタリング、すなわち無意識的な自己認知を行っているといわれる。一方、外的刺激と自己とを関連づける課題で活性化する self referential network (SRN) は意識的な自己認知を行っていると考えられる。無意識下の自己認知に関与する DMN と、意識下の自己認知に係る SRN との関連ははまだ十分に分かっていない。そこで今回、MRI 装置を用いて、自己関連付け、他者関連付け、言語関連付けの3種類の視覚課題を遂行中の機能的MRIを撮像してSRNを明らかにし、安静状態で活性化するDMNとの関連を検討した。その結果、意識的な自己認知の際には内側前頭前皮質 (MPFC) を中心とした皮質・皮質下の神経回路が活性化し、これがSRNと考えられた。MPFCと機能的結合のある脳領域は、主に左半球の前頭・頭頂皮質など、意味処理に関与する神経回路であった。一方、無意識的な自己認知の際には楔前部/後部帯状回 (precuneus/ PCC) の活動が見られ、DMNの存在が確認された。機能的結合のある脳部位は両側側頭・頭頂・後頭接合部で、各種の感覚が統合される連合野であった。今回の結果から、SRNとDMNでは脳の賦活部位が異なり、前者はMPFC、後者はprecuneus/ PCCが主体であった。意識的自己認知と無意識的自己認知の神経回路は異なり、前者は左半球の意味ネットワークが関与し、後者は感覚統合連合野が関与すると考えられた。

研究協力者

松浦雅人 東京医科歯科大学大学院 教授

肥田道彦 日本医科大学精神医学教室 助教

**A. 研究目的**

中野圭 東京医科歯科大学保健衛生学科

安静状態では脳が活動していないわけでは

月村佳純 東京医科歯科大学保健衛生学科

なく、default mode network(DMN)と呼ばれる

神経回路が活性化しており、自己の内面的なモニタリング、すなわち無意識的な自己認知を行っている。認知症や統合失調症では、安静時においてもこの DMN が活性化せず、課題遂行時においては本来抑制されるべき DMN の活動が十分に低下しないことが知られている(1)。

一方、外的刺激と自己とを関連づける課題で活性化する self referential network (SRN) は意識的な自己認知を行っていると考えられる(2)。しかし、無意識下の自己認知に関与する DMN と、意識下の自己認知に係る SRN との関連はいまだ十分に解明されていない。また、各種精神疾患では DMN や SRN の機能障害が存在すると考えられるが(3)、未だ標準化された検査法は確立していない。そこで、健常人において自己関連付け課題を、他者関連付け課題や言語関連付け課題と比較することにより、意識的な自己認知の際に活性化する脳部位 (SRN) を明らかにし、安静時の無意識的な自己認知の際に活性化する脳部位 (DMN) との関連性を比較・検討した。

## B. 研究方法

### 2) 視覚課題

#### 2-1) 無意識的自己認知 (DMN)

安静状態の脳活動を 10 分間撮像した。その際、画面に「+」を映し出し、何も考えずに画面を見続けるように指示した。

#### 2-2) 意識的自己認知 (SRN)

課題の内容は自己関連付け課題、他者関連付け課題、言語関連付け課題の 3 種類である。

自己関連付け課題 (Yourself task) は、「あなたは〇〇だ」という文章を見せ、自分に当てはまるなら左示指で、当てはまらないのなら右示指でボタン押しをさせた。

他者関連付け課題 (Other task) では、他者を現在の総理大臣とし、「総理大臣は〇〇だ」という文章を見せ、当てはまるかどうかをボタン押しさせた。

言語関連付け課題 (Control task) では、自己の関連付けと他者の関連付けで使われた言葉自体がポジティブなのか、そうでないのかを尋ねた。

脳活動について、臨床用 PHILIPS 社製 3.0 テスラー MRI 装置を用いて撮像し、データの解析には SPM8 (Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき倫理面について十分な配慮の上で倫理委員会で承認された説明文書、同意書を用いて文書による説明と同意を得たうえで実施された。本研究で得られたデータは匿名化し、解析を行った。

## C. 研究結果

### 1) 視覚課題

視覚課題の回答の一致率と平均回答時間



(Response Time: RT)を表1に示す。

	一致率 (%)	回答時間 (sec)
Yourself task	92.9±7.0	1.6±0.4
Other task	90.9±10.0*	1.7±0.4*
Control task	97.3±2.8	1.4±0.4

一致率：平均一致率±SD(%）、回答時間(Response time)：刺激提示から回答までの平均時間±SD(sec)

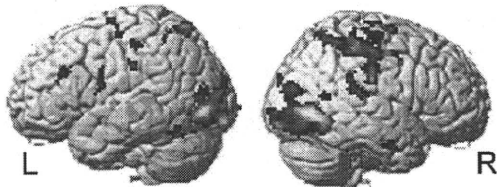
表1 視覚課題の条件別一致率と回答時間

回答の一致率に有意差 ( $F(2, 45) = 3.3, p = 0.046$ ) を認め、多重比較検定では自己関連付け課題には差がなかったが、他者関連付け課題の一致率は、言語関連付け課題よりも低かった。回答時間にも有意差 ( $F(2, 45) = 6.1, p = 0.004$ ) があり、自己関連付け課題には差がなかったが、他者関連付け課題の回答時間は、言語関連付け課題よりも長かった。

## 2) fMRI 結果

### 2-1) 意識的自己認知 (SRN)

Yourself > Control



Yourself > Other

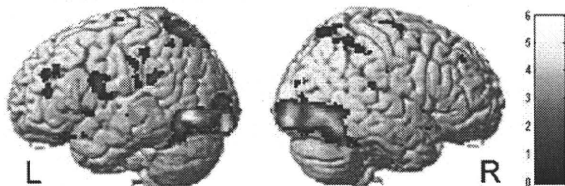


図2 意識的自己認知に関与するSRN

(外側皮質領域)

自己関連付け課題 (Yourself task) を遂行中に有意に活性化した脳領域を図2と図3に示す。

図2は外側皮質領域の活性化部位で、両側の一次視覚野と二次視覚野(Bradman 17, 18, 19野)が賦活された。また、中心前回から頭頂皮質にかけての活動を広範に認めた ( $p = 0.001$ , FWE-Corrected, cluster level)。

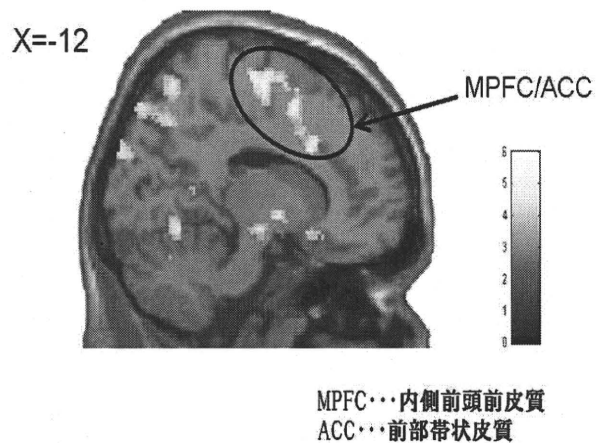


図3 意識的自己認知に関するSRN  
(内側皮質領域)

図3は内側領域の活性化部位で、内側前頭前皮質/前部帯状回 (MPFC/ ACC) を中心に、淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部、小脳上部が賦活された ( $p = 0.001$ , FWE-Corrected, cluster level)。

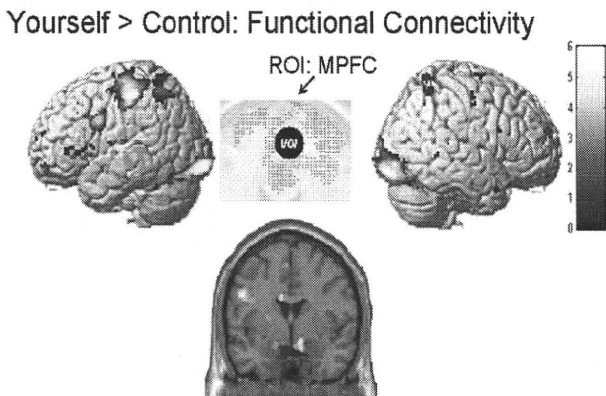


図4 内側皮質領域と関連する脳領域

図4は、内側前頭前皮質／前部帯状回(MPFC/ ACC)と機能的結合のある脳部位である。左半球の皮質・皮質下領域の広範な脳領域(視覚野、中心前回、楔状部、淡蒼球・被殻、海馬傍回、鈎部、小脳上部、背側被蓋部)であった( $p < 0.05$ )。

### 2-2) 無意識的自己認知 (DMN)

安静時に活性化した脳部位と、機能的結合をもつ脳領域を図5に示す。

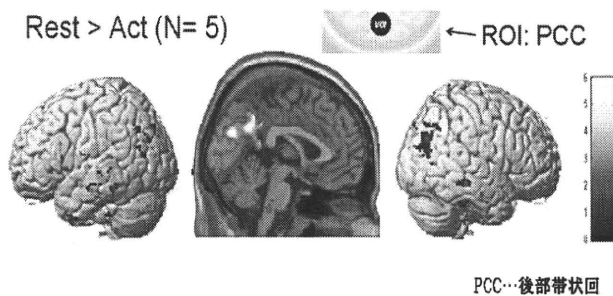


図5 無意識的自己認知に関するDMNと関連する脳領域

課題を遂行中の脳活動(Act)と比較して、安静時(Rest)に有意に活性化した脳領域は、後部帯状回／楔前部(PCC/ precuneus)を中心とした

領域であった。また、機能的結合がみられた脳部位は、両側の側頭・頭頂・後頭接合部(temporo-parieto-occipital junction)であった。

### C. 考察

本研究は、意識的に自己の内面を認識しているときの脳活動を、他者の行動を判断しているとき、言語の意味を判断しているときの脳活動と比較して、意識的自己認知に關与する神経回路(SRN)を明らかにした。その結果は、異なった方法を用いた最近の脳機能画像研究の報告と一致した所見であった(5)。すなわちSRNの活動の主体は内側前頭皮質であり、加えて機能的結合の結果より、左半球の広範な皮質・皮質下領域が關与していることが明らかとなった。一般に、視覚的に言語の意味をイメージしようとするとき、左半球の意味ネットワークが關連すると考えられている(6)。本研究でも、右利きの健常対照者を被験者としたため、意識的自己認知時には言語処理に關連した左半球ネットワークが密接に關係していると考えられた。

無意識的な自己認知をしているときの脳活動を調べるために、課題遂行時に比べて安静時に強く賦活された神経回路(DMN)を検討したところ、後部帯状回／楔前部が賦活された。過去の報告でも、目的をもった行動をやめた時に後部帯状回／楔状部が活性化し、身体の内部

環境をモニタリングしているのではないかと考えられている(7)。本研究では、さらに機能的結合が得られた脳領域は側頭・頭頂・後頭接合部 (temporo- parieto- occipital junction、TPOJ) であることが明らかとなった。TPOJは、視覚、聴覚、触覚など、すべての感覚が統合される連合野である(8)。われわれは安静時に、自らの内面をモニタリングし、無意識的な自己認知を行っていると考えられた。

本研究では、意識的および無意識的自己認知課題を比較することにより、SRN と DMN を別個に的確に評価することができた。この方法を用いることにより、SRN や DMN といった自己認知神経回路に機能障害をもつ各種精神疾患の早期発見につながる知見と考えられた。

#### E. 結論

意識的に自己の認知をしているときと無意識的に自己の認知をしているときでは活性化する神経回路が異なり、前者は内側前頭前皮質、後者は後部帯状回が優勢に賦活された。また、意識的自己認知は左半球の意味ネットワークと関連し、無意識的自己認知は感覚統合連合野と関連することが明らかとなった。自己認知に障害をもつ各種精神疾患の早期発見につながる所見と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

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MR I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、館野周、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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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

スポーツ・運動の認知機能・高次脳機能に対する効果

分担研究者 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

**【研究要旨】** スポーツや運動の前には呼吸を整えて集中力を高めようと試みるが、このような調節呼吸は認知機能だけでなく筋活動にも影響を与えられられる。近赤外分光法（near-infrared spectroscopy : NIRS）は、非侵襲的にリアルタイムに血流情報が得られるため、これを用いて調節呼吸が健常成人の脳血流と筋血流に及ぼす影響を検討した。まず、前腕部と前額部にプローブを置いて調節呼吸施行中の血流量変化を計測したところ、前腕筋群の酸素化ヘモグロビンは増加したが、前頭部では減少傾向がみられた。ついで、前腕と下腿にプローブを置いて、毎分 15 回、10 回、6 回の徐呼吸を施行させたところ、前腕筋群では酸素化ヘモグロビンが増加したが、腓腹筋では変化しなかった。さらに、CO<sub>2</sub> モニターを用いて呼気終末 CO<sub>2</sub> 濃度を測定し、パルスオキシメータを用いて酸素飽和度を観察したが、呼吸回数や筋血流との相関はみられなかった。調節呼吸によって 1 回換気量がふえて胸腔内陰圧が強くなり、静脈環流量が増えることによって心拍出量が増え、脳血流と筋血流に良い影響を与えるという仮説は支持されなかった。意識して調節呼吸を行うという行為そのものの影響が大きいと考えられた。

A. 研究目的

スポーツや運動の前に、呼吸を整えることで心身ともに落ち着いた状態になり、集中力が増して好成績につながるものが経験的に知られている。このような調節呼吸によって認知機能だけでなく、筋活動にも良い影響を与える可能性がある。NIRS（near-infrared spectroscopy : 近赤外分光法）は、非侵襲的に酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化をリアルタイムに計測できるため、これを用いて調節呼吸が脳血流や筋血流に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

（対象）

健常成人の計 45 名（36±15 歳）を対象とした。被験者には前日の過度な飲酒は控え、

2 時間前から食事、カフェイン摂取、喫煙、運動を控えてもらった。

研究に参加する被験者には、あらかじめ実施される内容とその意義、報酬について、十分な説明を行い、書面による同意を得た。

（調節呼吸法）

被験者には安静座位をとらせ、前腕は心臓よりもやや低い肘掛において測定を行った。まず、通常呼吸を 2 分間、ついでゆっくりとしたリズムで徐呼吸するように指示して、前額部と前腕の血流量の変化を計測した。さらに、通常呼吸を 2 分間行った後、6 回/分、10 回/分、15 回/分の徐呼吸をそれぞれ 1 分間行い、上肢と下肢の血流量変化を計測した。

（計測法）

血流変化の計測には携帯型の近赤外分光装置（Poket NIRS Duo、ダイナセンス KK）を用

いた。これは3波長(735nm、810nm、850nm)の近赤外線(735nm、810nm、850nm)の近赤外線の吸光度により、酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化(任意単位、arbitrary unit; au)を計測するものである。プローブは大きい血管の上を避けて装着し、遮光した。プローブの送受光間距離は3cm、測定可能な深度は約1.5~2cmである。データはサンプリング周期100msで記録・保存した。

調節呼吸開始時を基準として、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの相対変化度を経時的に計測した。呼気終末CO<sub>2</sub>濃度はCO<sub>2</sub>モニターを用い、動脈血酸素飽和度はパルスオキシメータを装着して測定した。

(統計解析)

正規分布は $\chi^2$ 適合度により、等分散はバートレット検定により確認した上で、通常呼吸と調節呼吸との多重比較をダネット法で行った。

## C. 結果

前腕筋群の酸素化ヘモグロビンは、通常呼吸に比べて調節呼吸で約4~8%増加し、脱酸素化ヘモグロビンは約3%減少した。一方、前頭葉の血流に有意な変化はなかったが、酸素化ヘモグロビンは減少傾向、脱酸素化ヘモグロビンは増加傾向がみられた。

調節呼吸による前腕筋群の酸素化ヘモグロビンの増加は、6回/10回/15回の徐呼吸の回数による差はみられなかった。脈拍数、終末呼気CO<sub>2</sub>濃度、動脈血酸素飽和度は、酸素化ヘモグロビン濃度変化との相関はなかった。また、下肢の腓腹筋では有意な血流変化はみられなかった。

## D. 考察

調節呼吸は、心血管疾患の補完・代替療

法の心身療法のひとつとしても行われている。調節呼吸を行うことで、前腕筋の酸素化ヘモグロビンは増加し、脱酸素化ヘモグロビンは減少した。しかし、その変化は小さいものであった。また、腓腹筋ではこのような変化がみられず、下肢の筋ポンプ効果が安定していなかったのかもしれない。

深呼吸では1回観気量が増え、胸空内圧が強くなり、静脈還流は増えるものの、左室後負荷が増えて心拍出量が減る。しかし徐呼吸を繰り返す調節呼吸では、呼気時に後負荷が軽減されて心拍出量が増え、末梢血流が増える可能性がある。しかし、呼気終末CO<sub>2</sub>濃度が酸素化ヘモグロビン濃度と相関しなかったことから、この仮説は裏付けられなかった。

脳血流については、調節呼吸を繰り返すことで過換気に近い状態となり、脳の血流が減少傾向を示したのではないかと思われる。今回の検討では、調節呼吸が前頭葉機能を活性化させる所見は得られなかった。意識して調節呼吸を行うという行為そのものが良い影響を与えているのかもしれない。

## E. 結論

調節呼吸は上腕の筋血流をふやす可能性があるが、下肢ではそのような現象がみられず、前頭葉血流はむしろ減少すると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし