

20112204/A

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 23 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 24 (2012) 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. 熱せん妄の病態生理 脳血流シンチを用いた検討 久保田雅也	----- 15
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	----- 19
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	----- 25
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	----- 27
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	----- 31
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	----- 41

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

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、高機能自閉症・アスペルガーなどの精神疾患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した。

- ① アスペルガーを対象とした扁桃体活動のバイオフィードバックの有用性についての検討
アスペルガー患者は、バイオフィードバックにより扁桃体の活動を活性化することができることが明らかになった。また、扁桃体の活動制御には、内側前頭葉(MPFC)、島(insula)も相関して働いていることが必要であることが明らかになった。今後、fMRI によるバイオフィードバックが、精神疾患のリハビリテーションに応用できる可能性が見出された。
- ② バイオフィードバック課題の検討
統合失調症患者において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 の一部と考えられる extrastriate body area (EBA) の活動が上昇した。また、EBA の活動上昇と精神症状の改善との間に相関が認められた。
- ③ 心理評価尺度と fMRI によるバイオフィードバック効果測定
心理学的認知機能評価に加え fMRI 施行時の脳機能の変化を検証することが、器質性精神疾患の補助診断に有用であることが確かめられた。
- ④ 熱せん妄の病態生理 脳血流シンチを用いた検討
脳血流シンチでの後頭部優位の血流低下をデフォルト状態の脳という観点からみると自己意識に関与する系と感覚情報の受容や処理に関する系の遮断が病態に関与する可能性が考えられた。
- ⑤ バイオフィードバックによる特異的脳機能回復を目指す課題の検討
前進と後進の視覚誘導性自己運動感覚(それぞれ forward および backward vection) が損失回避行動に及ぼす影響を検討した。その結果、forward vection は損失回避を増大させる傾向があり、backward vection では一部の例(自己有能感が高い人や過去受容が高い人)で損失回避が低下し、vection が損失回避行動に影響を与えることが明らかとなった。
- ⑥ 認知機能評価
以前に見た映像に対する選好の無意識的な変化や報酬系への感覚刺激の影響をみる実験と、知覚の個人差に注目した実験のデータを蓄積し、認知機能の評価方法としての有用性を確認した。

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症状についても未然に防げる可能性がある。

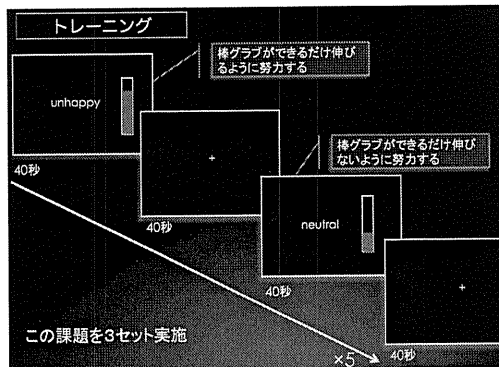
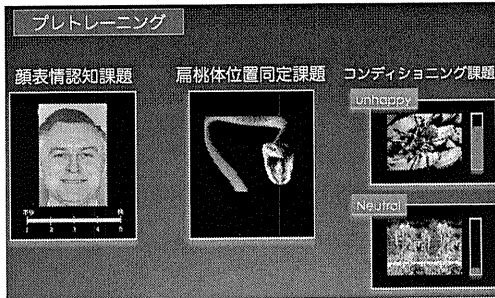
本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行うこととした。

B. 研究方法

リアルタイム fMRI のシステムならびに眼球運動同時計測システムを整備し、バイオフィードバックのトレーニング課題ならびにその効果測定に関わる課題を作成した。

- ① 表情認知課題(pre)
アイカメラによる視線計測と fMRI による脳活動計測。顔写真を5秒間呈示し、その間に顔の表情を5段階で評価する。
- ② 扁桃体位置同定課題 (コントロール1)
情動を惹起する写真を呈示し、その間の脳活動を fMRI にて計測し、扁桃体の位置を同定する。ブロックデザインで20秒間情動を惹起する刺激を呈示し、繰り返しを5回とした(1枚あたり5秒間、1ブロック4枚呈示した)。
- ③ 条件付け課題
被験者の扁桃体の活動と情動を惹起する刺激画像を同時に呈示し、脳活動と情動の関係性を学習させる。ブロックデザインで20秒間情動を惹起する刺激(不快画像)もしくは中立刺激を呈示し、繰り返しをそれぞれ5回とした(1枚あたり5秒間、1ブロック4枚呈示した)。
- ④ バイオフィードバックトレーニング課題
被験者の扁桃体の活動と教示(neutral or unhappy)を被験者に呈示し、情動を惹起する写真刺激なしで、扁桃体の活動をコントロールすることができるようトレーニングを行う。
- ⑤ 扁桃体位置同定課題 (コントロール2)
コントロール1と同様の課題を行い、バイオフィードバックトレーニング前後の情動を惹起する刺激に対する扁桃体の活動変化を検討する。ブロックデザインで1ブロック40秒で繰り返しを10回行った。
- ⑥ 表情認知課題(after)

表情認知課題(pre)と同様の課題を行い、バイオフィードバックトレーニング前後の表情認知時の扁桃体の活動と視線位置の変化について検討した。



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が変化させる。

平成 23 年度は、アスペルガー・自閉症を対象とした実験を行った。うつ病については、予備的実験を行った。

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)

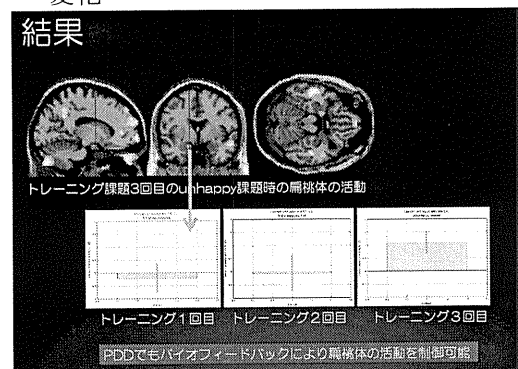
生理指標を用いたバイオフィードバック法の検討を行い、fMRIで行うバイオフィードバックの効果について検討するとともに、fMRIを用いなくても可能な簡易的方法についての検討も行う。

(倫理面への配慮)

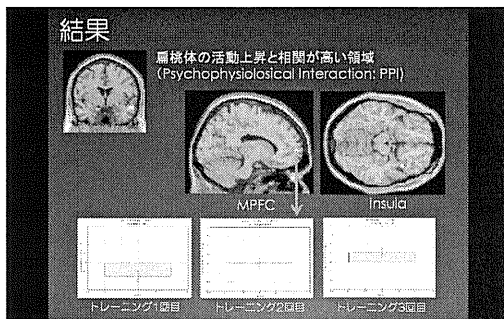
本研究を遂行するにあたり、研究実施機関の倫理委員会の承認をとり、被験者には検査内容や予想される不利益、利益、補償等について、口頭および文章にて十分説明して文書にて同意(インフォームドコンセント)を得る。精神・疾患患者の同意能力については精神科医師(可能な限り精神保健指定医)が確認した。患者が対象となる fMRI 撮像は、主治医もしくは主治医相当の医師が立ち会って行った。

C. 研究結果

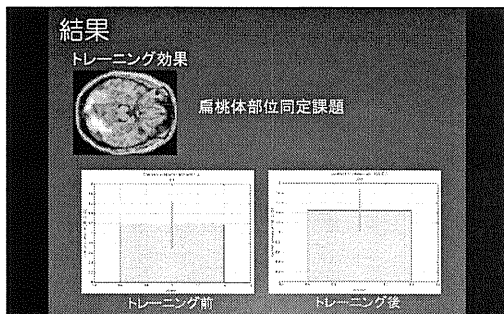
- 1) アスペルガーにおけるバイオフィードバックトレーニングにおける扁桃体活動の変化



アスペルガーの方が扁桃体の活動をバイオフィードバックしたときの活動の変化を示したものである。情動を惹起する刺激がなくても、自分の意思で扁桃体の活動を上昇させることに成功している。



バイオフィードバックで扁桃体の活動を制御できた場合、扁桃体の活動をシードにして Psychophysiological Interaction: PPI を行ったところ、内側前頭葉(MPFC)と島(insula)の有意な活動がみられた。つまり、扁桃体の活動の上場に MPFC と insula が相関して活動している。



バイオフィードバックトレーニングで、情動を惹起する刺激がなくても扁桃体の活動を上昇できた場合、情動を惹起する刺激を見たときの扁桃体の活動が上昇していた。つまり、バイオフィードバックトレーニングで扁桃体の活動を活性化させると、その後同じような情動を惹起刺激に対しても反応が上昇している。

これらの結果から、アスペルガー患者でも、バイオフィードバックにより扁桃体の活動を活性化することができることが明らかになった。また、扁桃体の活動制御には、内側前頭葉(MPFC)、島(insula)も相関して働いていることが必要であることが明らかになった。今後、fMRI によるバイオフィードバックが、精神疾患のリハビリテーションに応用できる可能性が見出された。

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、統合失調症患者において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 の一部と考えられる extrastriate body area (EBA) の活動が上昇した。また、EBA の活動上昇と精神症状の改善との間に相関が認められた。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ことを試みたい。

3) 熱せん妄の病態生理 脳血流シンチを用いた検討 (久保田)

熱せん妄の発症機序は不明であるがこの病態には小児の発達期における睡眠、覚醒、自己意識、感覚受容、自他の区別などに関する系の機能的変容が関与していると考えられる。幻視や脳波上の後頭部優位の高振幅徐波は、視覚連合野や α 律動形成に関する系の障害を示唆、覚醒障害としての夢中遊行からの類推では脳内に機能的に覚醒と睡眠が混在する状態が想定され、脳血流シンチでの後頭部優位の血流低下をデフォルト状態の脳という観点からみると自己意識に関与する系と感覚情報の受容や処理に関する系の遮断が病態に関与する可能性が考えられた。

4) うつ病の認知機能異常に関する研究 (大久保)

交通外傷後の脳震盪症候群の中には、臨床上、認知機能障害の遷延により器質性精神障害と診断された場合でも、頭部 CT や MRI 上で異常所見がはっきりせず、ときに解離性健忘との鑑別が必要になることがある。われわれは、器質性健忘症候群の鑑別に機能的磁気共鳴画像法(fMRI)の施行が有用であった1例を経験したので報告する。本症例は、外傷後、健忘が遷延していたが、CT や MRI で異常所見は認められなかった。一方、作動性記憶課題の fMRI の施行によって、左前頭や両側海馬の機能低下が認められた。さらに、心理検査(COGNISTAT)においても記銘力障害が確認された。これらの結果から、心理学的認知機能評価に加え fMRI 施行時の脳機能の変化を検証することが、器質性精神疾患の補助診断に有用であることが確かめられた。

5) 簡易的バイオフィードバック方法の検討 (松浦)

自己運動感覚 (vection) が時間展望体験 (Mental Time Travel) を引き起こすことが知られているが、vection が意思決定に影響するかどうかは不明である。そこで、前進と後進の視覚誘導性自己運動感覚 (それぞれ forward および backward vection) が損失回避行動に及ぼす影響を検討した。その結果、forward vection は損失回避を増大させる傾向があり、backward vection では一部の例 (自己有能感が高い人や過去受容が高い人) で損失回避が低下し、vection が損失回避行動に影響を与えることが明らかとなった。将来への積極的な予測や、過去の経験が損失回避の意思決定に関与することから、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これらの脳内メカニズムの解明が必要となる。

6) 認知機能評価 (渡邊)

本分担研究では、前年度に選定を進めたリアルタイム 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の実施に向けた課題の中でも、以前に見た映像に対する選好の無意識的な変化や報酬系への感覚刺激の影響をみる実験と、知覚の個人差に注目した実験のデータを蓄積し、認知機能の評価方法としての有用性を確認した。

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

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* Mar 27;3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.

Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M. Eye gaze during observation of static faces in deaf people. *PloS ONE*. 2011, 6(2), 216919.

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

Takahashi H, Sassa S, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y. Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Transl Psychiatry* (2012) 2 e96.

Takahashi H, Takano H., Camerer C, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Honesty mediates the

- relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2012) 109(11):4281-4
- Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* Epub ahead of print
- Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Fujiwara H, Takahashi H, Nakao R, Fukumura T, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with 18F-FE-PE2I. *J Nucl Med* in press
- Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* Mar 27;3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.
- Takahashi H, Yamada M, Suhara T. Functional significance of central D1dopamine receptors in cognition: beyond working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* in press
- Yamada M, Takahashi H. Happiness is a matter of social comparison. *Psychologia* in press
- 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* (2011) 6(5-6): 548-58.
- Koelkebeck K, Hirao K, Kawada R, Miyata J, Saze T, Ubukata S, Itakura S, Kanakogi Y, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Trans-cultural differences of brain activation patterns during Theory of Mind (ToM) task performance in Japanese and Caucasian participants. *Soc Neurosci* (2011) 6(5-6): 615-26
- Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between Presynaptic and Postsynaptic Dopaminergic Functions Measured by Positron Emission Tomography: Implication of Dopaminergic Tone. *J Neurosci.* (2011)31(21):7886-90.
- 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.
- 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-propyl-nora-pomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol.* (2011) 14(1):83-89
- 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]
- Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura 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

松浦雅人

- 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]
- 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]
- 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.
- 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
- Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, UK, 2010, pp.13-25.
- 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.
- 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
- 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- 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

fMRI が診断に有用であった器質性健忘症候群の1症例：肥田道彦、滝沢勇一、皆

川薫、山本正浩、一宮哲哉、館野 周、
大久保善朗；臨床精神医学
40(10):1347-1351, 2011

渡邊克巳

Ono, F., Horii, S., & Watanabe, K. (2011)
Individual differences in
vulnerability to subjective time
distortion. *Japanese Psychological
Research*, 54(2), 195-201

Ogawa, H., & Watanabe, K. (2011).
Implicit learning increases
preference for predictive visual
display. *Attention, Perception, &
Psychophysics*, 73(6), 1815-1822.

2. 学会発表

松田哲也

Ito T, Marutani T, Yamamoto M, Suzuki
H, Shimojo S, Matsuda T. Neural
Basis of Changing Face Preference
Decision by Gaze Manipulation.
*Organization for Human Brain
Mapping 2011*, Canada, July 2011.

Matsuda T, Takahashi S, Nemoto Y,
Suzuki M, Ito T, Yamamoto M,
Marutani T, Takahashi H,
Matsuura M, Matsushima E,
Uchiyama M, Kojima
T. Dysfunction of self-reflection in
schizophrenia: A functional MRI
study. *American Psychiatric
Association 2011*, Hawaii USA,
May 2011.

Ito T, Marutani T, Yamamoto M, Suzuki
H, Shimojo S, Matsuda T. Neural
basis of changing face preference
decision by gaze manipulation.
Society for Neuroscience 2011,
Washington DC, Nov. 2011.

松田哲也「統合失調症のセルフリフレクシ
ョン障害」第33回日本生物学的精神
医学会 シンポジウム、東京 2011年
5月22日発表

久保田雅也

なし

高橋英彦

なし

松浦雅人

なし

大久保善朗

Effect of Caffeine and Placebo on Cerebral
Response to Vocal Emotional Sounds
and Working Memory: An fMRI
Study, Michihiko Koeda, Yukari
Nakano, Yumiko Ikeda, Amane
Tateno, Kim Wuchan, Hidehiko
Takahashi, Hidenori Suzuki, Masato
Matsuura, and Yoshiro Okubo; 17th
Annual Meeting of the Organization
on Human Brain Mapping, Centre
des Congres de Quebec, Quebec City,
Canada

統合失調症患者の音声プロソディー認知に関
する機能的MRI研究：肥田道彦、高橋
英彦、八幡憲明、松浦雅人、浅井邦彦、
大久保善朗 2011年7月 第6回日本統
合失調症学会 札幌コンベンションセ
ンター

渡邊克巳

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

熱せん妄の病態生理 脳血流シンチを用いた検討

研究分担者 久保田雅也

所属機関 国立成育医療研究センター 神経内科 医長

研究要旨

熱せん妄の発症機序は不明であるがこの病態には小児の発達期における睡眠、覚醒、自己意識、感覚受容、自他の区別などに関する系の機能的変容が関与していると考えられる。幻視や脳波上の後頭部優位の高振幅徐波は、視覚連合野や α 律動形成に関する系の障害を示唆、覚醒障害としての夢中遊行からの類推では脳内に機能的に覚醒と睡眠が混在する状態が想定され、脳血流シンチでの後頭部優位の血流低下をデフォルト状態の脳という観点からみると自己意識に関与する系と感覚情報の受容や処理に関する系の遮断が病態に関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

いわゆる熱せん妄とは発熱に伴って一過性の知覚、認知、行動の異常が数分から数時間にわたって出現する意識障害（意識変容）である。小児期の熱せん妄発症頻度は熱性けいれんを上回り、1-5才に多く認めるとされるが、その発症機序は不明である。ネルソン小児科学にも載っておらず日本人に多いかどうかも不確かである。今回、熱せん妄の2例の臨床経過、脳波、脳血流シンチ（SPECT）を検討し、病態につき文献的に考察したので報告する。

B. 研究方法

対象

症例1 7才女児。インフルエンザ感染に

際し、高熱時怯えた表情となり、「光がまぶしい。」と訴え、意味不明の言動が持続した。覚醒時脳波上後頭部高振幅徐波を認めた。抗ウイルス薬は使用せず。けいれん発作は認めず。

症例2 3才女児。熱性けいれんの後に、高熱時に何も無いのに「あのニンジンとって、お人形だっこして。」と言うようになった。意味不明の言動が持続した。覚醒時脳波上後頭部高振幅徐波を認めた。抗ウイルス薬は使用せず。

方法

この2例(症例1：発症4日め、症例2：発症6日め)に覚醒時 SPECT(^{99m}Tc -ECD)を施行し、eZIS(easy Z-score imaging system)を用いて機能解剖学的検討を行った。

C. 研究結果

2例とも後頭葉視覚関連皮質の血流低下(eZISによる)を左側優位に認めた(図)。両者ともに血流低下部位は頭頂後頭溝(矢印)にかかるように認める。

D. 考察

Bassetti C et al.1)は16才の男性で夢中遊行の際のSPECTを施行し、視床-後部帯状回系の活性化と他の視床~前頭-頭頂連合皮質系の不活性化という機能的乖離を報告している。この時患者は恐怖の表情で意味不明の言葉を発し脳波上は瀰漫性高振幅徐波がみられた。今回の熱せん妄の症状や脳波と共通する部分である。前頭-頭頂連合皮質系の不活性化は深睡眠では正常にみられるものでこの意味では患者は眠っているのであるが、同じく正常の深睡眠中に低活性である視床-後部帯状回系の選択的活性化(覚醒)が起こり、2つの系に乖離が生じている。この患者の脳の一部は眠り、一部は起きている特異な状態である。熱せん妄においても睡眠とも覚醒ともつかない状態は夢中遊行に類似した脳内での状態乖離が起こっている可能性がある。

今回の症例1,2のSPECTで血流低下のみられた部位は脳梁膨大部後部でdefault mode networkの一部に含まれる。「デフォルト状態の脳」はある課題遂行時にはその活性を減じ、むしろ安静覚醒時で何の課題も課されていないときに活性が高くなるという特異な状態を示す。前頭葉内側系(前頭連合野)と頭頂葉内側系(後部帯状皮質、楔前部皮質、後部脳

梁膨大部皮質)がこのdefault mode networkを形成する。もともとシステムとして未熟なdefault mode networkの中で頭頂葉内側系が機能低下に陥り、自己意識(self-awareness)の混乱、visual awarenessの低下による幻視、前頭連合野からの抑制も低下し、見当識障害、情動不安定、統制のなくなった発語につながった可能性がある。つまり熱せん妄では自己意識(自己定位)に関与する系と感覚情報の受容や処理に関する系の遮断が病態に関与する可能性が考えられる。熱せん妄自体が10才を過ぎると少なくなることはこの系の発達と密接に関連すると思われる。この現象にはヒトの意識(consciousness)、注意(attention)、気づき(awareness、これが意識と訳されることもある)の違いと相互の関係の発達が深く関わっている。今後脳波(特に高周波振動)、fMRI,SPECT, MEGなどでの病態解析が望まれる。

E. 結論

熱せん妄の発症機序は不明であるがこの病態には小児の発達期における睡眠、覚醒、自己意識、感覚受容、自他の区別などに関する系の機能的変容が関与していると考えられる。幻視や後頭部優位の高振幅徐波は、視覚連合野や α 律動形成に関する系の障害を示唆、覚醒障害としての夢中遊行からの類推では脳内に機能的に覚醒と睡眠が混在する状態が想定され、デフォルト状態の脳という観点からみると自己意識に関与する系と感覚情報の受容や処理に関する系の遮断が病態に関与する可能性が考えられた。

文献

- 1) Bassetti C et al. SPECT during sleepwalking. Lancet. 2000;356(9228):484-5.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

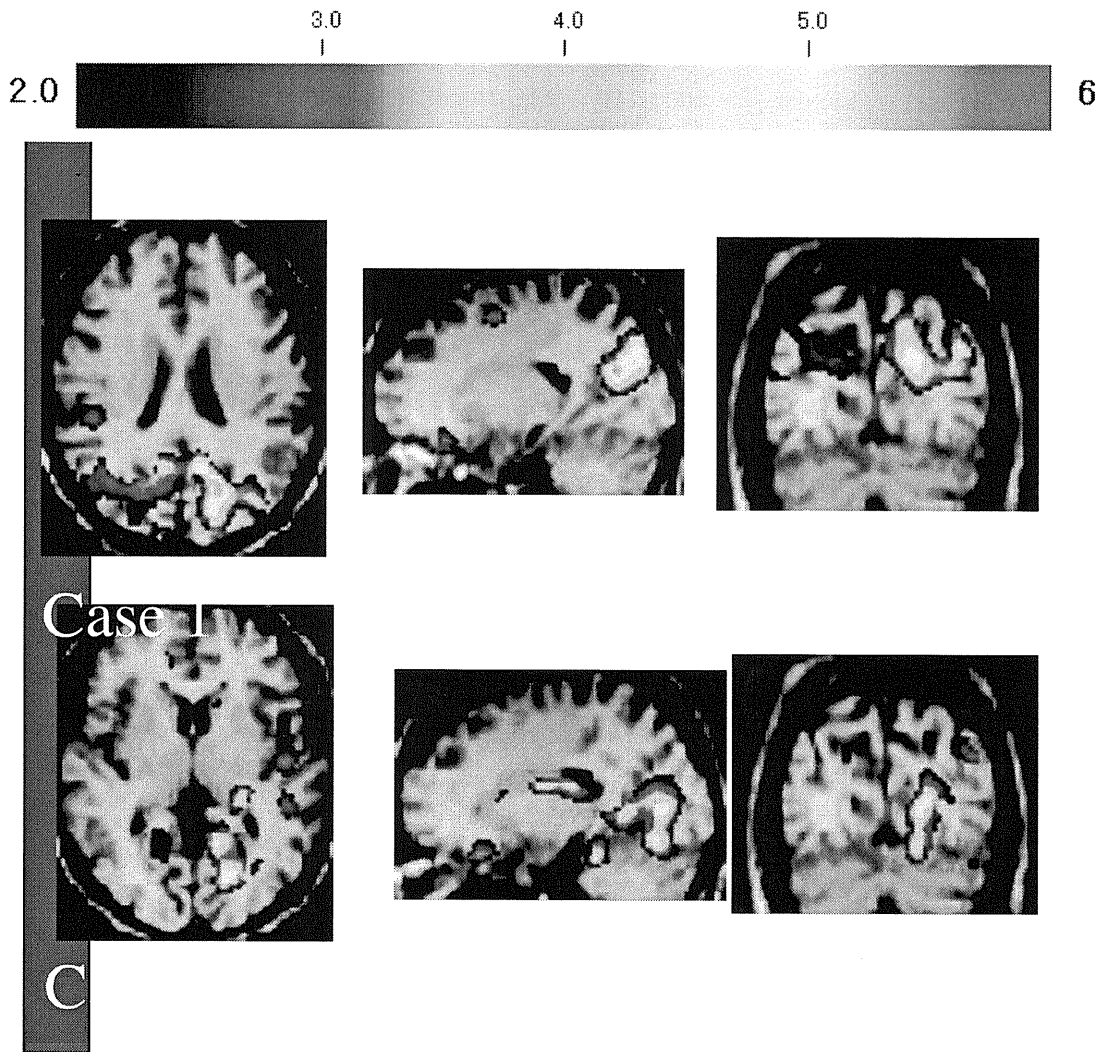


図 症例 1、2 の覚醒時脳血流シンチ
 (SPECT (Single Photon
 Emission CT, ECD)。相対的脳血流低
 下部位(*eZIS*)を示している。後頭部視
 覚連合野の血流低下を左優位に認め
 る。矢印：後頭頭頂溝。

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

所属機関 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、統合失調症患者において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 の一部と考えられる *extrastriate body area*（EBA）の活動が上昇した。また、EBA の活動上昇と精神症状の改善との間に相関が認められた。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ことを試みたい。

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 13 名を対象に、体重減少と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 3 か月施行した。対照群として、プログラムに参加しない統合失調症患者 10 名についても 3 か月の間隔をあけて、プログラム参加群と同様なデータを採取した。

方法

プログラム参加群では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 か月間行った。そ

の間の向精神薬は一定とした。プログラムの前後で Body mass index (BMI)を測定し、精神症状の評価は PANSS を用いた。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。対照群も 3 か月の間、向精神薬は一定として、同様なデータを採取した。

(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受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

運動プログラムに参加することにより、プログラム参加群では BMI が 28.5 ± 4.7 から 27.8 ± 4.3 と有意に減少したのに対して、対照群では 26.3 ± 3.5 から 26.5 ± 4.5 と有意な変化はなかった。プログラム参加群では PANSS Total score が 73.9 ± 15.0 から 70.3 ± 14.8 と有意に減少したのに対して、対照群では 69.3 ± 4.7 から 70.4 ± 5.5 と有意な変化はなかった。

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文脈に一致したスポーツに関連する運動を見た時の脳活動を検討したところ、後部側頭、頭頂移行部の extrastriate body area (EBA) の活動上昇がプログラム参加群で認められたが、対照群では脳活動に変化は認められなかった。プログラム参加群で、PANSS の General psychopathology scale の改善の程度と、EBA の活動の変化との間に相関を認めた。

D. 考察

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、対人能力や身体の活動性の低下の改善を介して、PANSS の General psychopathology scale の改善につながったと考えられた。

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、脳機能や精神症状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

を運動の想像などを通して自己制御する方法
に応用することが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi H, Sassa S, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y. Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Transl Psychiatry* (2012) 2 e96.

Takahashi H, Takano H, Camerer C, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2012) 109(11):4281-4

Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* Epub

ahead of print

Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Fujiwara H, Takahashi H, Nakao R, Fukumura T, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with ¹⁸F-FE-PE2I. *J Nucl Med* in press

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences. *Nature Commun* Mar 27;3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.

Takahashi H, Yamada M, Suhara T. Functional significance of central D1dopamine receptors in cognition: beyond working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* in press

Yamada M, Takahashi H. Happiness is a matter of social comparison. *Psychologia* in press

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* (2011) 6(5-6): 548-58.
- Koelkebeck K, Hirao K, Kawada R, Miyata J, Saze T, Ubukata S, Itakura S, Kanakogi Y, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Trans-cultural differences of brain activation patterns during Theory of Mind (ToM) task performance in Japanese and Caucasian participants. *Soc Neurosci* (2011) 6(5-6): 615-26
- Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between Presynaptic and Postsynaptic Dopaminergic Functions Measured by Positron Emission Tomography: Implication of Dopaminergic Tone. *J Neurosci*. (2011)31(21):7886-90.
- 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.
- 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
- 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]
- Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura 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
- 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