

201224067B

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業

# リアルタイムfMRIによる脳機能画像を用いた、 ストレス関連疾患の治療法に関する研究

(H22-精神-若手-019)

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 守口 善也

平成25(2013)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

リアルタイムfMRIによる脳機能画像を用いた、  
ストレス関連疾患の治療法に関する研究

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 守口 善也

平成25（2013）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

リアルタイムfMRIによる脳機能画像を用いた、 ストレス関連疾患の治療法に関する研究 .....	1
---	---

主任研究者 守口善也

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	41
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	43
------------------------	----



# I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
総合研究報告書

リアルタイムfMRIによる脳機能画像を用いた、ストレス関連疾患の治療法に関する研究

研究代表者 守口 善也

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所  
精神生理研究部 臨床病態生理研究室 室長

研究要旨

近年、米国を中心に、リアルタイム fMRI (rtfMRI) と呼ばれる脳活動の自己コントロール法が開発されつつある。これは「ニューロフィードバック」とも呼ばれ、ある脳部位における、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) によって測定された脳活動を、被験者にわかりやすいように同時的にフィードバックし、被験者自身がその脳活動の情報をもとにそれを変化させるように繰り返しトレーニングすると、特定の脳の活動を自律的にコントロールすることが可能になるというものである。この手法は、精神神経疾患に対する、薬物療法に依存しない、非侵襲的な、ニューロサイエンスを応用した革新的なアプローチとなる可能性を持つものとして脚光を浴びつつある。

本研究は、現代社会で急増しつつあるストレス関連疾患の新規治療法として rtfMRI による脳活動の自己コントロール法を用いた非薬物治療プログラムを開発するという国内外通じて初めての試みである。本手法が開発されれば薬物抵抗性の難治症例に対する有力な代替療法になるものと期待される。

H22-23 年度においては、リアルタイム fMRI に必要なフィードバック解析システムを、米 MIT と協力し、Matlab をベースにしたプログラミングによって構築し、動作確認を行った。脳活動の値を、fMRI 撮像中の被験者に視覚的にわかりやすく (バーグラフで) 提示するためのシステムをプログラム作成し、関心領域の脳活動が得られた後、約 0.6 秒で解析を終えることができることを確認した。

MRI システムから脳画像情報を即時に取り取り転送する MRI シークエンスについては、シーメンス社とともにより精度の高い 3T-MRI 用のものを開発した。画像のリアルタイムデータ転送のシステムの契約を交わすための調整期間が予定より大幅に超過したため、セットアップ作業が大幅に遅れたものの、本センターに 4 月に新規導入された高磁場 3T-MRI にシステムをセットアップし、フィードバックとそれに基づくコントロールトレーニングが可能であることを確認した。

H24年度においては、リアルタイムfMRIに必要なフィードバック解析システムが完成し、本システムを用いて、実際のストレス関連疾患群（恐怖症）を対象に、フィードバックトレーニングによる介入を行った。その結果、フィードバックトレーニングによって、恐怖対象に対する恐怖・不安が減少し、単純な曝露群に比べて、恐怖の対象に対する回避傾向が改善し、さらに対処へ自信がついたこと、さらに背外側前頭前野を中心とした脳活動の上昇、全般的注意能力の改善がみられ、臨床応用の可能性が確認された。

#### A. 研究目的

機能的磁気共鳴画像（fMRI）をはじめとする脳機能画像技術の進歩に伴って、ヒトを対象にした精神疾患のfMRI研究が数多くなされてきたが、いまだに、その知見を元にした精神疾患の治療応用がなされているとは言い難い。これまで主に行われていた疾患群とコントロール群における脳活動の比較研究で得られた脳機能画像情報は、病態生理の解明に寄与する可能性はあるが、その結果をどのように実地臨床に、とりわけ治療法の開発に生かしていくのかという視点からの取り組みは不十分であった。

従来、バイオフィードバックと呼ばれる治療技法が心身症や神経症などの治療に一定の成果をあげてきた。これは、本来感知することのできない自己の生理学的な指標(筋電図・皮膚温・皮膚電気抵抗・脳波など)の測定値を、わかりやすいように即時にフィードバックし、自己の生体内情報とその変化を知覚させるとことで、被験者が体内状態を制御しやすくするというものである。ところが近年米国を中心に、脳活動を生理指標としてダイレクト

に用いるという革新的な発想に基づく手法が生まれている。これはリアルタイムfMRI(rt-fMRI)と呼ばれており、ある脳部位における脳活動レベルをfMRIによって計測の上、被験者にわかりやすいように即時にフィードバックし、被験者自身がその脳活動の情報をもとに、その局所の脳活動レベルを意図的に変化させるように繰り返してトレーニングするとことで、特定部位の脳活動を自律的にコントロールすることが可能となるというものである(例：deCharms et. al., 2005 PNAS)。この新たな「ニューロフィードバック」とも呼ぶべき手法は、実際の疾患群(慢性疼痛・言語障害など)への応用も試みられ成果をあげつつあり(deCharms 2008 Nat Rev Neurosci; Rota 2009 Hum Brain Mapp)、手術・薬物・精神療法に次ぐ精神神経疾患に対する第4の治療アプローチとして脚光を浴びつつある。

ストレス関連疾患は、気分障害と並んで一般精神科診療において最も多い診断名であり(H16 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業)、しかも調査期間の3年で受診する患者

が 50%以上も増加しており、ストレス社会といわれる現代においてまさに「国民病」となっている。ところが、薬物療法だけでは治療の難しいケースも多く、症状が遷延する場合も少なくない。そこで本研究では、rtfMRI の手法を米国より新規に導入し、精神疾患に対する新たな非薬物的治療プログラムの開発を行う。本研究では、ストレス関連疾患の患者が、自己の情動関連の脳活動を直接的にコントロールすることで自らのストレス耐性を高める治療パラダイムの開発を目指す。このような視点からのストレス関連疾患の治療研究に関する取り組みは国内外通じて行われていない。

本研究の特色としては、このアプローチが非薬物的であるということである。rtfMRI 技法を用いた非薬物療法は、特に情動に関連した脳内活動を自己コントロールすることによるストレス耐性の向上をもたらす、薬物に依存しない非侵襲的な自己訓練法として、ストレス関連疾患の治療成績の向上に寄与すると期待される。特に、薬物抵抗性の難治症例に対する新たな治療選択肢、薬物療法の効果を増強させる補完療法になるものと期待される。

本法は非薬物療法であるため、向精神薬への依存とそれによる治療経過の遷延を防ぎ、最終的には医療費の拡大をとどめることに貢献するものと考えられる。さらに、rtfMRI によって得られる「脳機能のセルフコントロー

ル」に関する研究データは、とりもなおさずストレス制御メカニズムそのものに密接に関連しており、ストレス関連疾患の病態解明にも寄与すると思われる。

本研究ではストレス関連疾患を対象にするが、この rtfMRI 導入と治療パラダイム開発の成果は、他の精神疾患にも十分応用できるものと考えられる。さらに、疾患の治療そのものに貢献するのみならず、同時に国民全体のメンタルヘルスに寄与することも期待される。特に rtfMRI の研究は、非侵襲的な脳活動の自律コントロール法の開発をめざしているため、将来的には、一般の職場での予防医学や子供の教育といった、国民保健の幅広い場面で成果を還元できる可能性を持っている。

初年度（22 年度）には、まずストレス関連疾患の病理に重要な役割を果たすと思われる脳領域を描出できる機能的磁気共鳴画像（fMRI）の課題を開発した。23 年度においては、MRI システムから脳画像情報を即時に読み取り転送する MRI シークエンスについて、シーメンス社とともにより精度の高い 3T-MRI 用のものを開発した。画像のリアルタイムデータ転送のシステムの契約を交わすための調整期間が予定より大幅に超過したため、セットアップ作業が大幅に遅れたものの、本センターに 4 月に新規導入された高磁場 3T-MRI にシステムをセットアップし、フィードバックとそれに基

づくコントロールトレーニングが可能であることを確認した。

24 年度においては、実際のストレス関連疾患のモデルとして、恐怖症をもった被験者（今回は小動物恐怖（ごきぶり））を対象に、前年度までに開発されたシステムを用いて、ニューロフィードバックトレーニングを施行し、臨床的な効果（持続的効果を含めた）を検証することを目標とした。

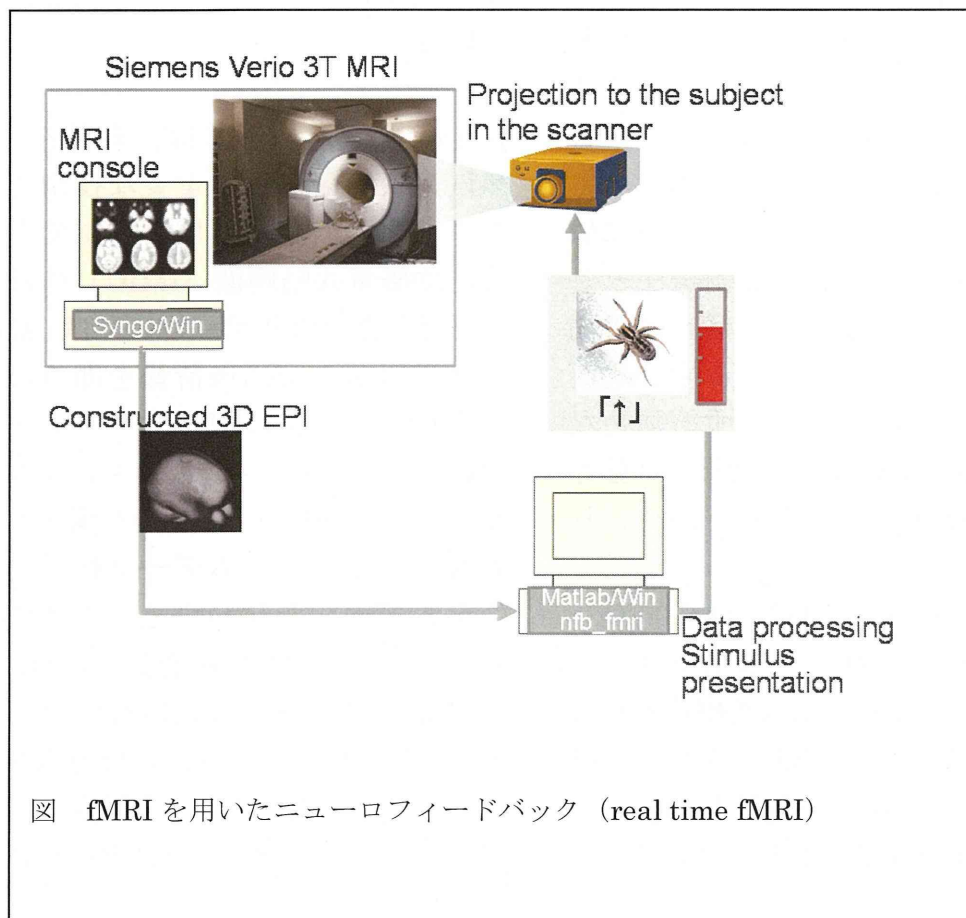
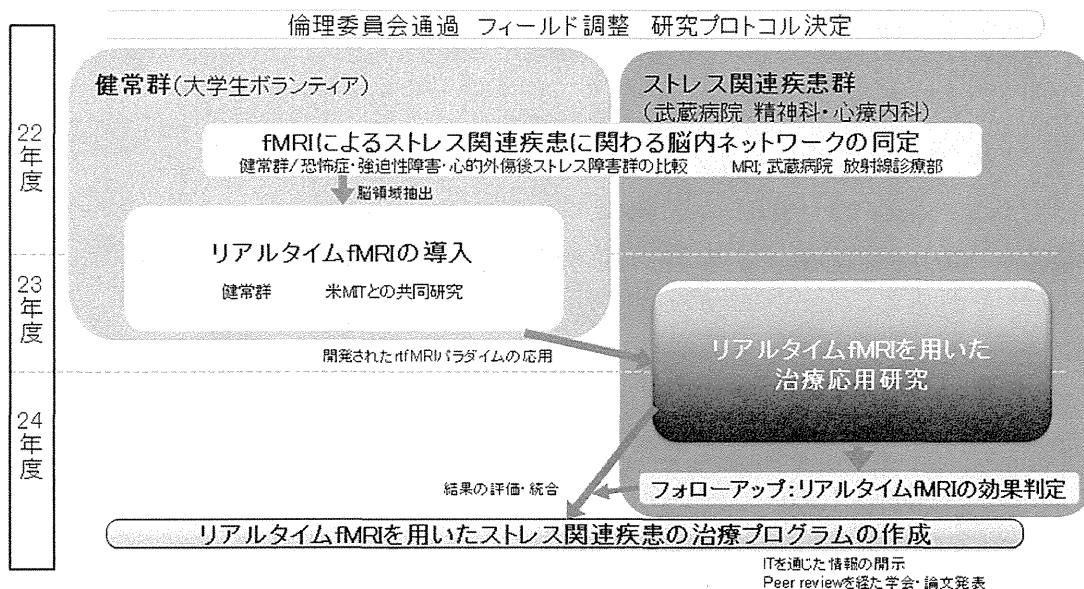


図 fMRI を用いたニューロフィードバック（real time fMRI）





## B. 研究方法

### <リアルタイム fMRI(rt-fMRI)の導入・プログラム開発>

出願者が現在共同研究を行っている Martinos Imaging Center, McGovern Institute for Brain Research, MITのProf. John Gabrieli及び技術者と協力し、本センターのMRI機器にrt-fMRIのシステムをセットアップした。その上で、上記の予備実験で得られた脳領域をターゲットにした、脳活動の自己コントロールのパラダイムを、MITと協同して確立した。

まずは、先にリクルートした健常群を対象に、EPI シークエンスによるfMRI 撮像中に情動刺激を与え、個々

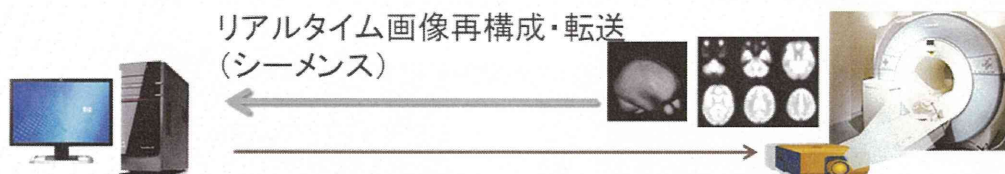
人において、該当する脳活動領域を改めて確認する。次に、同じ課題を与え、その脳領域の BOLD 信号を撮像と同時にその場で抽出、解析し、その脳活動の値を、fMRI 撮像中の被験者に視覚的にわかりやすく提示するためのソフトを開発した。被験者はその自己の脳活動の値の変化の情報を元に、次に情動刺激を受けた時には、その脳活動を自分で変化させるように自己の思考態度を変えるよう試行錯誤する。この繰り返しにより、特定の脳の活動を自律的にコントロールできるようになるまでトレーニングすることを目指す。

< 開発されたリアルタイム fMRI(rt-fMRI)プログラムの疾患群への応用 >

24年度は、上記の rt-fMRI の開発導入を継続しつつも、デザインの妥当性を確認できたトレーニングプログラムに関しては、疾患群をリクルートし応用をはかる。情動刺激としては、疾患の特異性にあわせ、今回は恐怖症を取り上げる。恐怖症においてその引き金となる対象物や状況、その契機となる出来事や場面に関連する刺激を作成・使用する。この外界のストレスに対して、自己の脳がどのように反応したか、という情報を元にした自己コントロールのスキルを習得することにより、ストレス耐性を高めるようなプログラムの開発を行う。

さらに、rt-fMRI によるニューロフィードバックによる治療効果の評価を行う。上記疾患群へのトレーニングの試行ならびに、疾患群の介入後のフォローアップ（3ヶ月後）によって、介入効果を評価する。

リアルタイムフィードバック  
システム概念図



NFB-FMRI (Moriguchi) リアルタイム画像解析・フィードバックシステム

•Win7/MATLAB上で動作(GUI)

•Localizer/関心領域(ROI)決定  
•解剖学的標準化・白質・脳室領域決定

•MRIからの同期トリガパルス読み込み  
•3次元画像データ読み込み  
•脳画像の位置補正(motion correction)  
•空間的フィルタリング(smoothing)  
•ROIの画像情報を抽出

•一般線型モデル(GLM)を用いた統計的モデルフィット  
 $Y = X\beta + N\gamma + \eta$

•時系列データのフィルタリングと現在値の推定係数算出

課題刺激作成

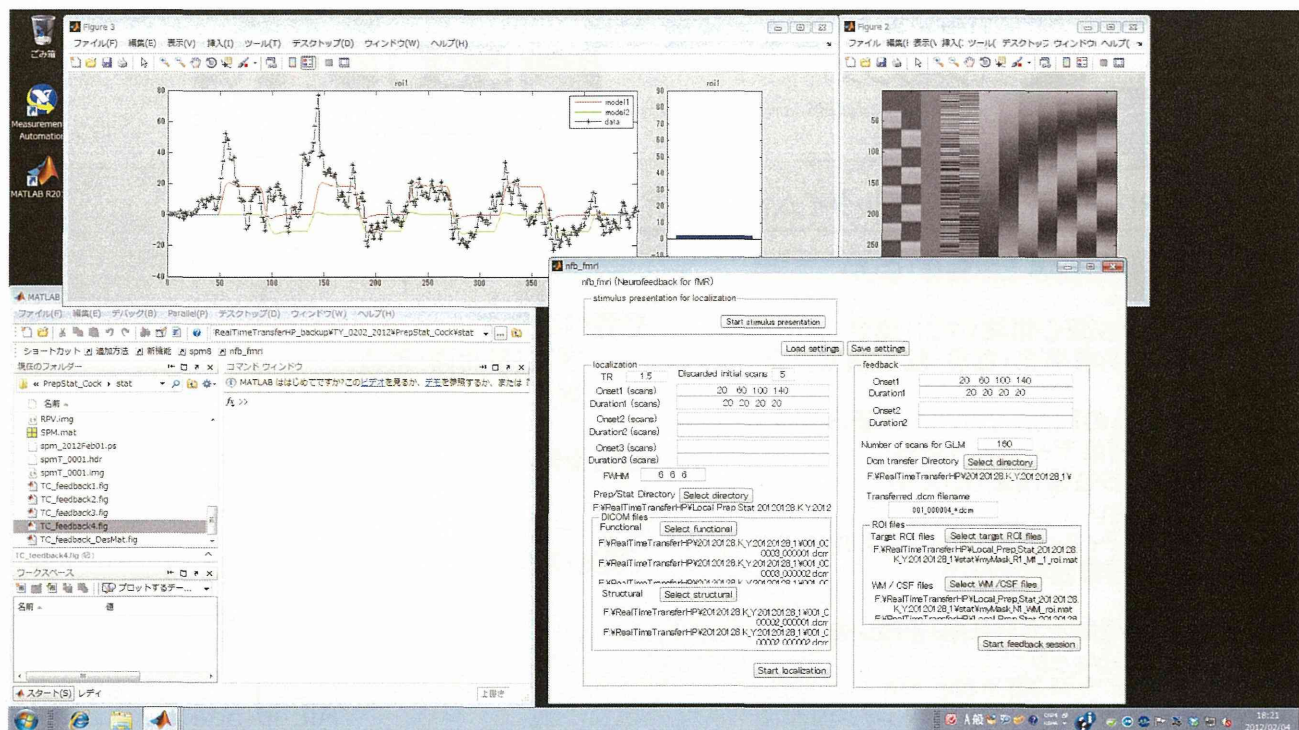
視覚(静止画・動画)  
聴覚

脳画像解析データ

$Y - N\gamma$   
のフィードバック情報の作成  
(視覚・聴覚)・出力

'ALL-in-one' Package  
~0.6/sec

# 実際のシステムの Graphical User Interface



## ① 研究1 聴覚刺激に対する第一次聴覚野のコントロール課題

### B.1. 被験者

ケーススタディとして、1名の健常者（28歳男性）が実験に参加した。被験者には事前に十分な説明を行い、実験参加に関して書面にて同意を得た。

### B.2. 刺激

まず、脳活動のコントロール実験システムの評価の一つとして、一次聴覚野の注意によるコントロール実験を行った。従来、注意によって聴覚野の活動が変化することは知られていたが、意図的に聴覚の入力に関わる脳活動をコントロールした実験は今までにない。

今回用意した刺激は、白色ノイズ音源である。40秒間のファイルを作成した。

### B.3. MRI 撮像

撮像には国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンターの、高磁場 3T MRI 装置 (Siemens MAGNETOM Verio) を用いた。機能画像は EPI 法 (Echo Planner Imaging) を用いて撮像した。撮像パラメータは、TR = 1500 ms, TE = 30ms, number of slices = 26 (Descending order), slice thickness = 4 mm, slice gap = 1 mm, FOV = 192 × 192 mm<sup>2</sup>, matrix size = 64 × 64, flip angle = 90°, Bandwidth 1954Hz/Px であった。Localization セ

ッションに関しては 205 スキャン、フィードバック実験においては、1セッションあたり 331 スキャンを撮像し、最初の5スキャンは検定に加えなかった。さらに、構造画像は、T1 強調 3D MPRAGE 画像を用いた。撮像パラメータは、TR = 1900 ms, TE = 2.52ms, slices per slab = 192, slice thickness = 1 mm, slice gap = 0 mm, FOV = 250 × 250 mm<sup>2</sup>, base resolution = 250 (Voxel size = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup> isovoxel) matrix size = 64 × 64, flip angle = 9°であった。

### B.4. 脳画像解析方法

#### <Localization セッション>

被験者はまず、MRI スキャナの中に入り、MRI のグラジエントによる騒音から保護するために耳栓をした上で、MRI 対応のヘッドフォンを装着する。fMRI 撮像 (5分) の間、40秒間の白色ノイズ、40秒間の無音を、ヘッドフォンから交互に聞かせ、1.5秒おきの全脳の時系列 fMRI データを収集する。この際の音刺激は、Mathworks 社 Matlab 上にて作成された in-house で開発されたソフトウェア (nfb\_fmri) を用いた。また、同時に被験者の脳構造を詳細に反映する T1 強調 3D 画像 (MPRAGE) を撮像する。その機能画像・構造画像データの双方を、MRI 操作室にあるリアルタイム解析システムにすぐさま転送し、nfb\_fmri ソフトウェアにて、まず dicom 画像から nifti 画像へ変換する。さらに、被



験者の撮像中の動きによる 3D の脳画像のずれを検出し、補正する (realignment)。さらに、時系列の機能画像データの最初の画像に、構造画像を空間的に合わせこみ (coregistration)、脳構造の参照画像とする。得られた時系列の機能画像 fMRI データは、voxel-by-voxel の、一般線型モデル (GLM) を用いた検定に持ち込まれ、立体画像の微小構成単位である voxel (2mm 立方) ごとに、音 (白色ノイズ) を聞かされているときと、音を聞かされていないときの脳血流データを、SPM ソフトウェアに装備されている canonical hemodynamic response function (hrf) を用いた畳み込み (convolution) によってモデル化し、実際の BOLD 信号の時系列データを、モデルの脳血流動態によって最小自乗法を用いてフィットさせ、そのフィッティングの Parameter estimate を脳血流の変化率とする。この Parameter estimate から T 値・Z 値を算出し、脳活動マップを作成する。この検定で、第一次聴覚野のうちで、最も活動の高い部位 (最も T 値が高い) で連続した voxel を集めて、そのクラスターを関心領域として設定する。同時に撮像された構造画像は灰白質・白質・脳室に分離され (Segmentation)、そのうち白質と脳室のデータをフィルターによって空間的スムージングし、最も大きな白質と脳室の代表的な領域を約 500voxel 抜き出し、この領域のデータを後の検

定での共変量とする。以上の作業は、nfb\_fmri 上で Graphical User Interface を用いてシームレスに行うことができる。およそ、6 分間でこの関心領域・白質・脳室領域の被験者ごとの同定を終えることができ、被験者が MRI スキャナ内で横になったままのそのままの状態、すぐに localization セッションからフィードバックトレーニングセッションに移ることができる。

<フィードバックトレーニングセッション>

このセッションでは、同じ白色ノイズを用いるが、被験者はずっとこのノイズを聞いたままである。しかし、この時に fMRI の全脳の機能画像データ (1 ボリューム) を 1.5 秒ごとに撮像し、そのデータを撮像後約 0.2~0.4 秒後にそのボリュームデータをリアルタイム解析システムに転送する。その後、nfb\_fmri システムを用いて、脳画像の位置補正、最適化したフィルタリングを行った後、localization セッションで同定した、被験者固有の関心領域 (ここでは第一次聴覚野) と、白質、脳室のデータを抽出する。この時の関心領域の時系列データを従属変数、hemodynamic response function (hrf) を用いた脳血流動態モデルや、白質・脳室のデータを独立変数として GLM デザインに投入し、各変数の Parameter estimate を求める。そして、各データポイントで、実際の BOLD 信号データから、白質・脳室に

よる説明項を共変量として除いた値を算出し、その値をバーグラフにして視覚的に変換し、撮像中の被験者にリアルタイムに提示する。画像が転送されてから、約0.5～0.8秒にて被験者へのフィードバックが完了する。この処理過程を、1.5秒おきに繰り返す。

このとき被験者は、同時に、40秒おきにcueを提示され、この提示された脳活動を、交互に上げたり下げたりするように指示される（上向き・下向きの矢印）。こうして、試行錯誤を通じて一次聴覚野の脳活動を上げたり下げたりする手法をマスターする。このときに、音が初めて聞こえたときや、自分が試行錯誤したときに、脳血流が変化するが、神経活動の変化があってから脳血流が変化するまでに若干の遅れが生ずる（数秒）。この遅れの感覚まで含めて学習してもらう。

一回のセッションで、40秒の「上げる」/「下げる」のサイクルを5回繰り返し、約7分のセッションを、適宜休憩を入れながら繰り返していく。1日に最高6セッションまでを上限とする。各セッションの終了後、被験者に「どのくらい自分が聴覚野の活動をコントロールできたか」を100点満点で回答してもらい、80点に至ったところで終了とする。1日で終わらなければ、次回以降に持ち越す。最高で4日間行う。

②[情動刺激（恐怖対象の動画）に対する、視覚的注意のネットワークのコントロール課題]

ストレス関連疾患（ICD10 F40-48）と呼ばれる疾患群（恐怖症、パニック障害、不安障害、PTSD、OCDなど）は、統合失調症・気分障害と並んで、一般精神科医療の中で重要な位置を占めており、近年患者数が増加している。しかし、薬物治療が奏功せず、精神療法にも反応しないような、治療に難渋するケースも多い。

この神経症圏の治療で、従来とられてきた情動制御のための基本的アプローチの一つは、恐怖条件付けの消去の原理に基づいた「暴露」（exposure）である。ところが、現在台頭している新しいタイプの認知行動療法（「第3の波」）では、「恐怖・不安を抑える」事や「暴露によって消去する」といったことが一義的には強調されなくなり、「マインドフルネス」や「アクセプタンス」といった、（自己を含む）対象に対する態度に重きが置かれるようになった。マインドフルネスとは、ブッダの教えにその起源を發し、感覚・思考に関して「今、ここで」「あるがまま」を知覚し「気づく」注意のあり方とされ、価値判断をせず観察し、思考・感情が現実でないことを知ることが重要とされる。また、回避・心配・反芻・抑制・コントロール・脅威刺激のモニタリング・認知に反応して脅威を最小化しようとする試みは不適応的な対処行動であり、アクセプタンス

(受容)とは、「回避」をやめることである。さらに、注意が特定の出来事には縛り付けられず、柔軟性を持ち、そして、自己と対象の間に距離をとり、巻き込まれないこと(脱フュージョン)で対象に対してメタ認知できること、が重要である。

このように、現在の認知行動療法で強調されるのは、回避的態度をやめ、感覚・思考に関して「今、ここで」「あるがまま」を知覚し、気づき、受け入れることのできる態度、しかも対象との距離を保ったまま縛り付けられない柔軟な「注意」のあり方とされる。この注意機能の向上にフォーカスしたトレーニング(ATT: Attentional Training Technique)も提唱され、臨床的な一定の効果を上げたとの報告がある。

つまり、ストレス関連疾患に対する治療的アプローチとしては、(情動刺激下での)注意のあり方に注目し、その柔軟性を高めるようなアプローチであり、注意のあり方は、予期的ではなく、「知覚したありのまま」であること、不安や恐怖への体験回避をしないようなもので、「慣れる」「抑制すること」に明示的・一義的には着目しないこと(結果的に慣れてもいい)、注意を向けることもできれば、外すこともできる柔軟性を養う、といったものが望ましいだろう。

ここで、注目すべきは、「注意」の脳内ネットワークについては、ニューロイメージングの研究などでエビデンスが蓄積しているということであ

る。そのエビデンスおよび脳がもつ可塑性を元に、脳活動そのものへのアプローチによって、注意のネットワークをトレーニングし、マインドフルで柔軟な注意機能を獲得できないだろうか?

神経活動のフィードバックトレーニング(ニューロフィードバック)の新しい手法として、現在「リアルタイムfMRI」と呼ばれる手法が注目されている。リアルタイムfMRIでは、fMRIのBOLDデータを撮像と同時にオンラインで取得・画像処理解析し、脳血流情報を撮像と同時にリアルタイムに取得するものである。この脳血流変化に関するデータを、さらに視覚や聴覚など被験者がわかりやすいように変換して即座にフィードバックすれば、リアルタイムfMRIを用いたニューロフィードバックということになる。このフィードバック情報をもとに、自己の脳活動をコントロールすることを学習し、何らかの脳機能・それにまつわる行動・認知の変容をもたらそうというトレーニング法が研究されつつある。この方法は、脳波を用いたニューロフィードバックと比べて、1)フィードバックする部位の空間的な精度が圧倒的に高いので、ある脳部位の機能が同定できている状態なら、その機能に特徴的にフォーカスしてトレーニングできる 2)フィードバック信号の頑健性が高い といった利点を有している。さらに 3)全脳の機能データを同時に収集しておけば、コントロールを学習するに至った機

序が（その後の解析で）解明できるという点で、研究リソースとしても優れており、応用が広まりつつある。

そこで本研究では、情動刺激下においても、マインドフルで柔軟な注意機能をトレーニングするために、リアルタイム fMRI によるニューロフィードバックを用いるシステム（Neurofeedback-guided Mindfulness-based Attentional training with RtFMRI : NMARF）を開発する。ここでは、情動刺激（脅威刺激）に対する（視覚的）注意に関わる脳部位の活動をフィードバックし、その脳活動をコントロールすることを学習する。まず、情動を喚起する刺激下でも、その対象をあるがまま受け止め、即時的な注意を向けること、そして対象への回避をしないようにすることを達成するために、情動刺激に対する注意関連の脳活動をまず上昇させることが要求される。さらにそれだけではなく、注意が対象に縛り付けられず、外すこともできる、そして対象に飲み込まれたりしないといった注意の柔軟性や脱フュージョンを高めるために、上昇させた注意関連の脳活動を下げることがもトレーニングする。つまり、情動刺激下での即時的注意を「上げたり」「下げたり」といったコントロールをトレーニングする。その介入後に、果たして、①情動刺激対象への回避的態度や、今後の刺激への対処への自信、といった主観的スケールが改善するか がプライマリエンドポイントである。さらに、②

対象に対する恐怖・不安が改善するかも検討する。そして、③情動刺激に対する脳活動などが改善するか も検討される。ここでは、まず恐怖刺激の代表的なものの一つとして、ゴキブリを選択した。

### B.1. 被験者

19名の subclinical な健常者（男13名、女性6名、年齢20-32歳、平均±SD 22.4±2.5歳）が実験に参加した。被験者は、右利き健常人であるが、ごきぶりに対する強い恐怖を有し、subclinical な恐怖症である。全ての被験者には事前に十分な説明を行い、実験参加に関して書面にて同意を得た。19名の被験者は、10名の NMARF 介入群と、9名のコントロール介入（単純曝露：EXPO）群に振り分けられた。この際に、ごきぶりへの恐怖の程度が両群で同じになるように調整された。

### B.2. 刺激

本実験で使用する動画としては、ゴキブリの生態をビデオ撮像した動画を作成し、40秒間のクリップを10個作成した。

### B.3. MRI 撮像

撮像には国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンターの、高磁場 3T MRI 装置 (Siemens MAGNETOM Verio) を用いた。機能画像は EPI 法 (Echo Planner Imaging) を用いて撮像した。撮像パラメータは、TR = 1500 ms, TE

= 30ms, number of slices = 26 (Descending order), slice thickness = 4 mm, slice gap = 1 mm, FOV = 192 × 192 mm<sup>2</sup>, matrix size = 64 × 64, flip angle = 90°, Bandwidth 1954Hz/Pxであった。Localization セッション、フィードバック実験ともに、1セッションあたり 305 スキャンを撮像し、最初の 5 スキャンは検定に加えなかった。さらに、構造画像は、T1 強調 3D MPRAGE 画像を用いた。撮像パラメータは、TR = 1900 ms, TE = 2.52ms, slices per slab = 192, slice thickness = 1 mm, slice gap = 0 mm, FOV = 250 × 250 mm<sup>2</sup>, base resolution = 250 (Voxel size = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup> isovoxel) matrix size = 64 × 64, flip angle = 9°であった。

#### B.4. 脳画像解析方法

##### <Localization セッション>

作成した 40 秒の動画クリップ 10 個のうち、ここでは 5 個を使用した。1 クリップを 1 ブロックとし、5 ブロック繰り返すブロックデザインによる動画の観察課題を行った。各 block の間には 40s の注視点「+」が呈示された。刺激の提示は、前年度、聴覚刺激提示に用いたものと同じく、Matlab をベースにして開発された nfb\_fmri を用いた。被験者は実験中これらの動画画像を眺めるよう教示された。セッション全体は 7 分 45 秒で、この際の脳活動を fMRI を用いて、一回のセッションで撮像した。

##### <フィードバックトレーニングセッション : NMARF 介入群>

このセッションでは、同じゴキブリの動画を用いるが、10 個すべてを用いる。この動画に対するコントロール課題時には、fMRI の全脳の機能画像データ (1 ボリューム) を 1.5 秒ごとに撮像し、データを撮像後約 0.2~0.4 秒後にそのボリュームデータをリアルタイム解析システムに転送する。その後、nfb\_fmri システムを用いて、脳画像の位置補正、フィルタリングを行った後、localization セッションで同定した、被験者固有の関心領域 (ここでは紡錘回 FG~中側頭回領域 FG-MT+) と、白質、脳室のデータを抽出する。この時の関心領域の時系列データを従属変数、hemodynamic response function (hrf) を用いた脳血流動態モデルや、白質・脳室のデータを独立変数として GLM デザインに投入し、各変数の Parameter estimate を求める。そして、実際の BOLD 信号データから、白質・脳室による説明項を共変量として除いた値を算出し、その値をバーグラフにして視覚的に変換し、撮像中の被験者にリアルタイムに提示する。画像が転送されてから、約 0.6 秒にて被験者へのフィードバックが完了する。この処理過程を、1.5 秒おきに繰り返す。このとき被験者は、10 個の動画を見せられるが、同時に画面の下方に cue を提示され、5 個の動画については、この提示された脳活動を、上げるように、残り 5 個の動画については下げるように指示される



(上向き・下向きの矢印)。この上げ下げのブロックの順番は交互である。上げるときも、下げるときも、視点は必ず画面に固定するようにするように指示され、下げるときだけ目をそらす、といったことのないようにする。被験者の視線は、fMRI 用の眼球モニターで確認される。各ブロックの間には、約 10 秒ほどの注視点 (+) が提示された。こうして、試行錯誤を通じて視覚関連の注意ネットワークの領域の脳活動を上げたり下げたりする手法をマスターする。何かの工夫に伴う神経活動の変化があつてから脳血流が変化するまでに若干の遅れが生ずる(数秒)ので、この遅れの感覚まで含めて学習してもらおう。

一回のセッションで、40 秒の「上げる」/「下げる」のサイクルを 5 回繰り返して、約 8 分のセッションを、適宜休憩を入れながら繰り返していく。1 日に最高 6 セッションまでを上限とする。各セッションの終了後、被験者に「どのくらい自分が脳活動をコントロールできたか」を 100 点満点で回答してもらい、80 点に至ったところで終了とする。1 日で終わらなければ、次回以降に持ち越す。

セッションは一人あたり平均 30 回(±SD4.2 回)を、平均 28.8 (±4.8) 日間の期間にわたり、その期間のうちで平均 6.8 (±2.7) 日来所してもらい、介入を施行した。

<コントロール群 : Exposure 群の設定>

NMARF 介入における、単純な刺激への曝露の効果の影響をみるために、NMARF 群と全く同じ曝露方法と曝露回数だが、フィードバックトレーニングを行わない群を設定し、コントロール群とした。NMARF 群での各被験者に対応するコントロール被験者を用意し、NMARF で一人一人に行ったセッションの回数分だけ、MRI スキャナの外で、対応するコントロール被験者が刺激のみを観察する方式をとった。NMARF 群と同様、眼球モニタリングを行い、眼球が中心からそれていないかどうかを確認した。

(倫理面への配慮)

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日改正)に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持

ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同定ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針 (pp.15-21) 「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。