

2013/7063A

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)

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  
統合失調症の認知リハビリテーション

平成 25 年度 **研** 総括研究報告書

研究代表者：松田 哲也

分担研究者：松島 英介

大久保善朗

平成 26 (2014) 年 5 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. 統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴 松島英介	----- 13
2. 統合失調症の幻聴出現時の魅力的な声に対する脳病態：機能的 MRI 研究 大久保善朗	----- 17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 25

## 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（精神障害分野））  
総括研究報告書

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  
統合失調症の認知リハビリテーション

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**

統合失調症の、認知機能障害は、認知トレーニングや認知リハビリテーションによって改善可能な側面があり、統合失調症の治療は薬物療法に加え認知機能改善のためのプログラム（認知行動療法等）が積極的に取り入れられるようになってきた。近年、新しい認知機能改善法として、バイオフィードバック法が注目されてきている。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、その活動を自分の意思で変化させていく方法である。最近では、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、かつ脳の高次機能に関連する限局した領域の脳活動を直接モニタリングできるようになった。リアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法は、被験者本人に自分の脳活動をフィードバックさせることで、脳活動を通じて思考の変化を可視化させることができる。そのため、被験者にとって、それが客観的な目安となるため、より効率的に認知機能の改善トレーニングができるものとして期待できる。そこで、本研究では、統合失調症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認知機能改善プログラムを作成し、統合失調症の症状の改善・回復への有用性を調べることを目的とする。

- ① ニューロフィードバックトレーニングの認知機能への効果に関する研究  
ニューロフィードバックトレーニングにより、認知機能が改善させることができることが示唆された。トレーニング行う際に、複数の機能関連領域の脳活動をモニターすることが必要である。ただし、あまりに複数箇所設けてしまうと複雑すぎてトレーニングができなくなってしまう可能性が高い。単一領域のみのモニターで、脳活動を高めるトレーニングをしてしまうと単に脳全体の覚醒度を高めてしまう可能性があるため、統合失調症の症状を悪化させてしまうこともあるので、注意が必要と思われる。
- ② 統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴  
統合失調症の基本的な認知機能を検討するため、統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、これまで様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があり、さらに統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。また統合失調症との鑑別に苦慮するアスペルガー症候群の患者群は、全員非統合失調症と診断された。これらにより、統合失調症の中核群の認知障害が一番特異的で重篤であることがわかり、認知リハビリテーションを一層工夫する必要があることがわかった。
- ③ 統合失調症の幻聴出現時の魅力的な声に対する脳病態：機能的 MRI 研究  
統合失調症群は、魅力的な声を聴取した時、左上側頭回の機能が障害されることが示唆された。さらに、右中前頭回と右側頭-頭頂接合部の賦活亢進の所見から、統合失調症患者は、認知バイアスの異常に伴い他人の行動を読み取る能力が障害される可能性が示唆された。

## 分担研究者

松島英介

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

大久保善朗

(日本医科大学医学部精神神経科・教授)

## A. 研究目的

これまで統合失調症の治療は主に薬物療法が中心に行われてきた。近年では、認知行動療法などの心理療法の併用の必要性も取り沙汰されている。しかしながら、心理療法は患者がどのように思考パターンを変化させ、その結果どのように脳の働きが改善されれば症状改善につながるかについて、客観的に可視化できる指標がないため効率的に行うことは難しい。その中、その思考パターンや脳の働きの変化を可視化させ、患者がリアルタイムで確認できる方法としてバイオフィードバック法がある。バイオフィードバックとは、自らの脳活動や生理的指標の変化を被験者本人にリアルタイムで提示し、自らその脳活動や生理的指標を自分の思い通りに変化させることである。これまでに脳波や皮膚電位を指標にしたてんかん患者に適応した例が報告されているが、これらの手法では脳の限局した活動をモニタリングすることが難しかったため、特定の脳高次機能改善に応用することは難しかった。

しかし近年、fMRI を撮像しながら特定の脳部位の活動をリアルタイムで計算できる、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、特定の機能に限局した脳領域の活動をリアルタイムにモニターすることができるようになった。さらに、このリアルタイム fMRI で得られた活動を患者に提示することで、リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックも可能となった。それにより、感情・情動・社会認知といった脳高次機能に障害をもつ精神疾患にも、バイオフィードバックを用いた治療(トレーニング)を行える可能性がでてきた。本研究では、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統合失調症の認知機能改善プログラムを作成し、統合失調症の症状の改善・回復への有用性

を調べ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て、精神科疾患の症状改善を目指した研究は世界的にみても報告されておらず、非常に独創性の強い、チャレンジングな研究である。

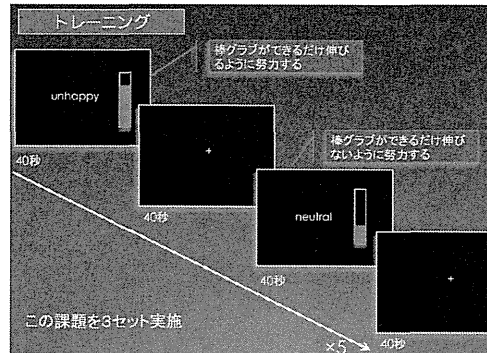
本年度は、統合失調症適用した実験を開始する前に、バイオフィードバックの精神機能への効果を十分検討する必要があると判断し、fMRI によるバイオフィードバックによる扁桃体の活動制御が、自覚的情動評価にどのような影響を及ぼすかを調べるために、トレーニング前後の情動刺激に対する扁桃体の活動と情報評価を測定した。

## B. 研究方法

### 課題

1. 情動刺激呈示課題① (localizer)  
情動を惹起する写真 (IAPS: International Affective Picture System) 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)。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。また、提示される写真の不快感を 7 段階で評価してもらった。
2. コンディショニング課題 (neutral 刺激・unhappy 刺激)  
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)。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。
3. トレーニング課題 (フィードバックあり)  
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にトレーニングを行った。被験者に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。



#### 4. 情動刺激呈示課題②

情動刺激呈示課題①と同様の課題を行い、①と同じ刺激に対する脳活動と不快度を測定した。トレーニング前後で扁桃体の感受性と認知機能の変化を調べた。

この4課題とした。

#### 解析

リアルタイム fMRI の解析には、Turbo-Brain Voyager を使用した。Off-line 解析では、SPM8 と Brain Voyager を使用した。

トレーニング課題で、脳活動を2セット目、3セット目に上昇させることができた被験者とできなかった被験者の2群に分類した。その後、トレーニングに成功した被験者の中で課題1、課題4の情動を惹起する刺激に対する不快指数の平均を被験者毎に算出した。

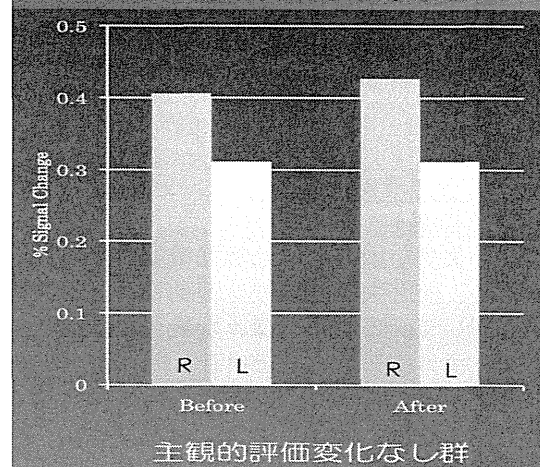
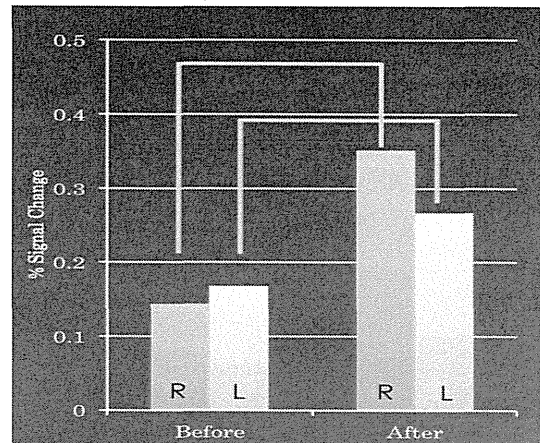
#### (倫理面への配慮)

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 Consent)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)が確認することとしている。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う。

#### C. 研究結果

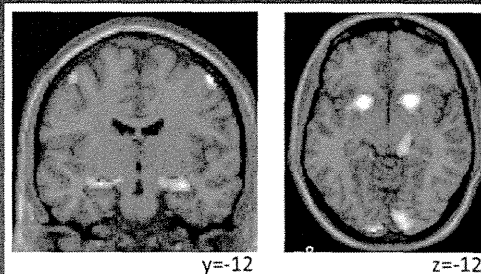
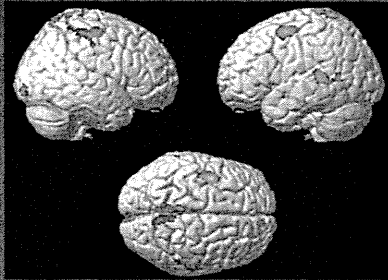
その結果、トレーニングに成功した被験者は16名、失敗した被験者は16名であった。さらに成功した被験者に対して、トレーニング前後に行った情動刺激に対する評課題を行ったところ、6名はトレーニング前(before)と比べ後(after)で主観的評価が上がり、10名は下がっていた。この評価が高くなった6名と下がった10名の扁桃体の活動を調べたところ、評価が高くなったグループのみ、扁桃体の活動がトレーニング前と比較し後で高くなっていた。一方、評価が下がったグループではトレーニング前後を比較し扁桃体の活動に変化はみられなかった。



課題1、課題4における不快画像に対

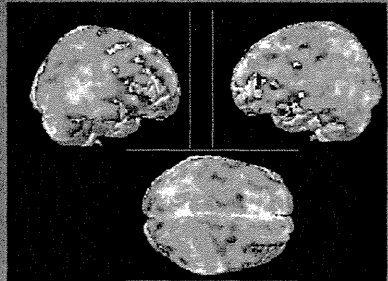
する扁桃体の脳活動

### 主観的評価変化あり群



p<0.001 (uncorrected); cluster level FWE p<0.05

### 主観的評価変化なし群



主観的評価変化あり群と、なし群それぞれの扁桃体の活動をシードにとって PPI 解析を行った結果

## 分担研究者結果概要

### 1) (松島)

統合失調症の基本的な認知機能を検討するため、統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、これまで様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症

まで診断に幅があり、さらに統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。また統合失調症との鑑別に苦慮するアスペルガー症候群の患者群は、全員非統合失調症と診断された。これらにより、統合失調症の中核群の認知障害が一番特異的で重篤であることがわかり、認知リハビリテーションを一層工夫する必要があることがわかった。

### 2) (大久保)

機能的 MRI を用いて統合失調症患者が魅力的な声を聴取したときの脳機能を検証した。これらの結果から、統合失調症群は、魅力的な声を聴取した時、左上側頭回の機能が障害されることが示唆された。さらに、右中前頭回と右側頭-頭頂接合部の賦活亢進の所見から、統合失調症患者は、認知バイアスの異常に伴い他人の行動を読み取る能力が障害される可能性が示唆された。

## D. 結論

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法による局所脳活動の制御トレーニングにより、脳の活動を制御することが可能であることが示された。ニューロフィードバックトレーニングにより脳活動を制御できると情動を惹起する刺激に対する感受性（主観的評価がより不快になる）が変化した（5/15名）。

また、不快画像に対する感受性が高まった場合、海馬、尾状核下頭頂小葉、前中心回などが扁桃体と協調して働いていた。つまり情動（不快）に関連する脳領域を協調的に働かせることで、情動機能も変化することが明らかになった。

つまり、本研究結果からリアルタイム fMRI で扁桃体の活動を制御でき、かつ自覚的な評定も変化した被験者は、情動刺激に対する扁桃体の感受性が高まっていることが確認された。今後の課題として、PPI などのネットワーク解析を用いて扁桃体の感受性の変化と関連する脳領域を抽出することで、扁桃体の感受性を高めるトレーニングを行う際に、どの脳領域の活動をモニターすることがよいか明らかにすることができるようになるとと思われる。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 松田哲也

・ Ito T, Wu DA, Marutani T, Yamamoto M, Suzuki H, Shimojo S, Matsuda T. Changing the mind? Not really activity and connectivity in the caudate correlates with changes of choice. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013 Oct 7. [Epub ahead of print]

・ Kanero J, Imai M, Okuda J, Matsuda T. How sound symbolism is processed in the brain: a study on Japanese mimetic words. PLOS One. 2014; 9(5): e97905.

#### 松島英介

・ Watanabe S, Hara K, Ohta K, Iino H, Miyajima M, Matsuda A, Hara M, Maehara T, Matsuura M, Matsushima E. Aroma helps to preserve information processing resources of the brain in healthy subjects but not in temporal lobe epilepsy. Seizure 22(1): 59-63, 2013.

・ Hara K, Maehara T, Miyajima M, Ohta K, Iino H, Inaji M, Matsuda A, Matsushima E, Hara M, Matsuura M. Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma. Clin Neurol Neurosurg 115(6): 756-759, 2013.

・ Matsuda A, Hara K, Miyajima M, Matsushima E, Ohta K, Matsuura M. Distinct pre-attentive responses to non-scale notes: An auditory mismatchnegativity (MMN) study. Clin Neurophysiol 124(6): 1115-1121, 2013.

・ Matsuda A, Hara K, Watanabe S, Matsuura M, Ohta K, Matsushima E. Pre-attentive

auditory processing of non-scale pitch in absolute pitch possessors.

Neuroscience Letters, 2013.

・ 広瀬有香、原 恵子、宮島美穂、渡邊さつき、松田綾沙、太田克也、松島英介、松浦雅人：検知閾値濃度のラベンダーの香りが聴覚事象関連電位P300に与える影響。日本薬物脳波学会雑誌 14:35-43, 2013.

・ 宮島美穂、原 恵子、渡邊さつき、松田綾沙、廣瀬有香、太田克也、前原健寿、原 實、松浦雅人、松島英介：抗てんかん薬と事象関連電位(ERP)。日本薬物脳波誌 14: 11-18, 2013.

#### 大久保善朗

・ Koeda M, Takahashi H, Matsuura M, Asai K, Okubo Y. Cerebral Responses to Vocal Attractiveness and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Functional MRI Study. Front Hum Neurosci 2013;7:221.

### 2. 学会発表

・ Matsuda T, Haji T. Neural activity modulation employing real-time fMRI-based neuro-feedback. ICCN2014, 2104. 3. ベルリン.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## II. 分担研究報告

統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴

研究分担者 松島英介 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

統合失調症の基本的な認知機能を検討するため、統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、これまで様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があり、さらに統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。また統合失調症との鑑別に苦慮するアスペルガー症候群の患者群は、全員非統合失調症と診断された。これらにより、統合失調症の中核群の認知障害が一番特異的で重篤であることがわかり、認知リハビリテーションを一層工夫する必要があることがわかった。

A. 研究目的

統合失調症患者に重篤な認知機能の障害が見られることは指摘されてきたが、近年は統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。すなわち、統合失調症の成因は遺伝要因、環境要因、心理社会的要因など多要因が考えられるが、これらが出産後から思春期にかけての神経発達に影響を与え、その結果として神経細胞間の結合・伝達の機能的、解剖学的障害を来すようになり、そこで一定の基本的な認知過程の障害が生じる。さらに、臨床的にもはっきりわかるような認知過程の障害へと発展し、やがては統合失調症の精神症状を来すようになる。この中で重要なことは、臨床的に認められるような認知過程の障害や精神症状ではなく、その基底により成因レベルに近い認知障害があることで、こうした障害を発見することこそが統合失調症の基本的な病態を把握する上で意味があることと思われる。

こうした認知機能の障害を客観的に評価するための手段として、探索眼球運動がとくに統合失調症患者について盛んに研究されてきた。今回は統合失調症との鑑別が臨床的には難しいアスペルガー症候群の患者を対象に、探索眼球運動を用いて認知障害

を調べ、統合失調症との異同について検討してみた。

B. 研究方法

対象

精神科外来あるいは入院中の患者で、DSM-IV-TR の診断基準で「アスペルガー障害」と診断された患者 4 名（平均年齢 29.8 歳；男性 2 名、女性 2 名）を対象とした。また年齢および性別をマッチさせた統合失調症スペクトラムの患者 30 名（解体、緊張、残遺型 7 名、妄想型 19 名、統合失調型障害および妄想性障害 4 名）を対照とした。

方法

（株）ナック・イメージテクノロジーの協力により、統合失調症診断補助装置の普及版が開発され、すでに妥当性の検討がおこなわれた装置を用いて、横 S 字型図形を見ているときの眼の動きを測定した。そして、この装置から得られたデータから統合失調症と診断された患者の割合を、亜型ごとに調べた。

C. 研究結果

眼球運動補助装置によって診断された結果をみると、アスペルガー障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。また、統合失調症型障害および妄想性障害の患者群

も全員非統合失調症と診断された。これに対して、統合失調症でも解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断されたが、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があることがわかった。

#### D. 考察

そもそもこの診断補助装置で診断される患者は統合失調症でも中核群と言われる患者であり、今回もそのような傾向が認められた。また、アスペルガー障害の患者は認知機能の面では少なくとも統合失調症の中核群とは異なることがわかった。以上より、同じ統合失調症のスペクトラムに入る患者でも、その認知障害には大きな差があり、こうした異種性に合わせて認知リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

#### E. 結論

探索眼球運動にみられる認知機能障害は、統合失調症スペクトラムのなかでも中核群の特徴を示すものであり、これらの異種性に合わせて認知リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe S, Hara K, Ohta K, Iino H, Miyajima M, Matsuda A, Hara M, Maehara T, Matsuura M, Matsushima M. Aroma helps to preserve information processing resources of the brain in healthy subjects but not in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 22(1): 59-63, 2013.

Hara K, Maehara T, Miyajima M, Ohta K, Iino H, Inaji M, Matsuda A, Matsushima E, Hara M, Matsuura M.

Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma. *Clin Neurol Neurosurg* 115(6): 756-759, 2013.

Matsuda A, Hara K, Miyajima M, Matsushima E, Ohta K, Matsuura M. Distinct pre-attentive responses to non-scale notes: An auditory mismatch negativity (MMN) study. *Clin Neurophysiol* 124(6): 1115-1121, 2013.

Matsuda A, Hara K, Watanabe S, Matsuura M, Ohta K, Matsushima E. Pre-attentive auditory processing of non-scale pitch in absolute pitch possessors. *Neuroscience Letters*, 2013.

広瀬有香、原 恵子、宮島美穂、渡邊さつき、松田綾沙、太田克也、松島英介、松浦雅人：検知閾値濃度のラベンダーの香りが聴覚事象関連電位 P300 に与える影響。日本薬物脳波学会雑誌 14:35-43, 2013.

宮島美穂、原 恵子、渡邊さつき、松田綾沙、廣瀬有香、太田克也、前原健寿、原 實、松浦雅人、松島英介：抗てんかん薬と事象関連電位(ERP)。日本薬物脳波誌 14: 11-18, 2013.

##### 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

統合失調症の幻聴出現時の魅力的な声に対する脳病態：機能的 MRI 研究

分担研究者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

研究要旨

自己モニタリングの障害や認知バイアスの異常は、幻聴発生のメカニズムに深く関与すると言われている。これらの障害により、幻聴出現時に左下前頭回・両側上側頭回を含む言語関連部位の賦活が亢進するという。近年の報告によると、左下前頭回・両側上側頭回は、魅力的な声を認識したとき賦活されるという。しかし、統合失調症患者が魅力的な声を聴取したときの脳病態は、未だ検証されていない。我々は、機能的 MRI を用いて統合失調症患者が魅力的な声を聴取したときの脳機能を検証した。18名の統合失調症患者と18名の健常対照群に対し、挨拶の好意度と性別判断をした時の脳機能を検証した。画像解析の結果、健常対照群・統合失調症群ともに、魅力的な挨拶かどうかを判断した時、左下前頭回と両側上側頭回に有意な賦活を認めた。群間比較では、健常対照群に比し統合失調症群で、左上側頭回の有意な賦活低下を認めた。一方、左中前頭回、右側頭-頭頂接合部、右後頭皮質、右扁桃体では、統合失調症群で有意な賦活亢進を認めた ( $p < 0.05$ , FDR-corrected)。統合失調症の幻聴の重症度は、挨拶の好意度判断時の右中前頭回・右側頭-頭頂接合部の賦活と正の相関を示した ( $p < 0.0001$ )。これらの結果から、統合失調症群は、魅力的な声を聴取した時、左上側頭回の機能が障害されることが示唆された。さらに、右中前頭回と右側頭-頭頂接合部の賦活亢進の所見から、統合失調症患者は、認知バイアスの異常に伴い他人の行動を読み取る能力が障害される可能性が示唆された。

A. 研究目的

幻聴や思考障害は統合失調症の主症状であり、これらの症状は行動だけでなく社会コミュニケーションの神経基盤に深刻な影響を与える。幻聴や思考障害の病態を理解するため、聴覚コミュニケーション時の脳機能を検証することは重要である。健常な人にとって挨拶は、家族や友人・地域社会と意思疎通を図るための重要な手段である。特に好意的な挨拶は、心地よさを相手に与え、仲間との関係をより円滑にする役割を持つ。

統合失調症の幻聴の病態に関する主要な認知モデルとして、自己モニタリング仮説や認知バイアスの異常が存在する (Allen ら 2004)。幻聴の機序に関しては、患者の自己モニタリングの障害によって内声と外界か

らの音声を混同するために生じるという説 (Morrison 1997, Stein 1999) や、内声に対する注意の障害と聴覚音声処理の両方を伴い幻聴が生じるという説 (Kompus 2011) がある。もし統合失調症患者が幻聴の出現によって好意的な挨拶を非好意的な挨拶と誤解するならば、統合失調症患者の社会的孤立が生じる可能性がある。しかしながら、我々の知る限り、統合失調症において、好意的・非好意的な挨拶を判断している時の脳機能が幻聴の発症とどのように関係しているかを考察した報告はない。そこで我々は、機能的 MRI を用いて、1) 統合失調症患者が挨拶を聞いて好意的か非好意的かを判断した時の脳活動を健常対照群と比較検証すること、2) 幻聴や精神症状の重症度と好意的な挨拶に反応する脳部位との相関を明ら

かにすることを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### <対象>

日本医科大学倫理委員会で承認の得られたプロトコルに基づき、同意の得られた18名の健常被験者(男/女 9/9名、35.5±8.6才(平均±SD))と統合失調症患者(男/女 10/8名、35.7±8.4才)に対し研究を行った。統合失調症患者の抗精神病薬の服薬量は、リスペリドン当量換算で4.7mg±2.2mgでICD-10の診断基準を満たしアルコール依存や器質性疾患を除外できる症例に対して検査を行った。臨床症状評価は、陽性症状・陰性症状尺度(PANSS)を用いた。PANSSの合計点の平均は32.4±10.4であった。

### <ブレ実験>

実験に先立ち、男女各3名によって表現された10種類のあいさつ(おはよう、やあ、こんにちは、こんばんは、どうも、いらっしゃい、ありがとう、久しぶり、どうぞ、元気?)を32人の健常被験者(男/女 16/16)に10段階評価してもらった。評点の平均が6.5以上の音声(7.5±0.6)を好意的な挨拶、3.5以下の音声(2.3±0.6)を非好意的な挨拶、4.5-5.5を中性の挨拶(4.9±0.3)と定義しfMRI施行時の音声として使用した。

### <fMRI研究>

図1

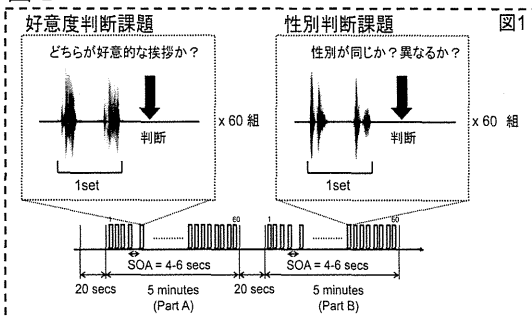


図1. fMRI実験デザイン

### <実験デザイン>

被験者には、頭部MRI撮像中にヘッドホンを用いて10分20秒間音声を聴取してもらい、我々は、その間のEPI(Echo-Planar Imaging)を撮像した。20秒の安静条件の後10分間、好意度判断課題(Part A)を行い、さらに20秒の安静条件後、10分間の性別

判断課題(Part B)を行った。Part Aでは中性の挨拶と好意的な挨拶のペア、もしくは中性の挨拶と非好意的な挨拶のペアを各30個作成し、被験者に計60個の挨拶のペアのうち、どちらの挨拶がより好意的かを(前=1、後=2)で評価してもらった。Part Bでは、同性の声の挨拶のペア(男性-男性、女性-女性)各15個・計30個と異性の挨拶のペア(男性-女性、女性-男性)各15個・計30個を用いて、性別の相違を判断してもらった。(性別が同じ=1、性別が異なる=2) Part Bでは、Part Aと全く同じ音声を用い、聴取順をランダムに変更し提示した。

### <撮像条件>

MRIの撮像条件は以下のとおりである：fMRI acquisition：MRI, GE scanner (1.5T), Flip Angle: 90deg, TE/TR: 50/2500 msec, slice: 20 slices, 264 EPI sequences, slice thickness: 6 mm, slice gap 0 mm, Matrix: 64×64, FOV: 24×24 cm, Stimulus onset asynchrony (SOA) 5.0±1.0 secs

### <画像解析>

画像解析にはSPM8を用い、各被験者のEPIの整列化、標準化、平滑化、一般線形モデルを用いた血流変化のモデルと実際の血流変化のマッチングを行い、Blood oxygen level dependency (BOLD)に関する統計量から脳賦活領域を検証した。画像標準化の過程で、各被験者のT1強調画像を基に白質と灰白質の区分化をDARTEL (diffeomorphic anatomical registration through an exponentiated Lie algebra)法で行い、全36名の脳形態画像から共通の脳画像テンプレートを用いて健常対照群と統合失調症群の脳活動の比較を行った。

## C. 研究結果

		好意的/中性 非好意的/中性 性別判断 同性) 性別判断 異性)			
		好意的/中性	非好意的/中性	性別判断 同性)	性別判断 異性)
正答率(%)	健常対照群	93.5±7.6	94.7±6.1	98.3±2.4	97.2±3.8
	統合失調症群	94.1±6.2	90.9±6.0	95.7±5.6	95.0±4.2
反応時間(秒)	健常対照群	2.41±0.78	2.01±0.13	2.15±0.78	1.99±0.53
	統合失調症群	2.17±0.17	1.99±0.15	1.93±0.14	2.07±0.13

表1：fMRI撮像中の正答率と反応時間

fMRI撮像中の正答率と反応時間を表1に示す。好意度判断、性別判断の正答率の2元配置分散分析(実験課題間×被験者群間)では、被験者間に有意差は認めなかった(F(1, 34)=2.33, p>0.05)が、実験課題間

に有意差を認めた ( $F(1, 34)=11.5$ ,  $p<0.001$ )。反応時間の分散分析でも、被験者間に有意差は認めず ( $F(1, 34)=2.29$ ,  $p>0.05$ )、実験課題間に有意差を認めた ( $F(1, 34)=33.7$ ,  $p<0.001$ )。

図 2

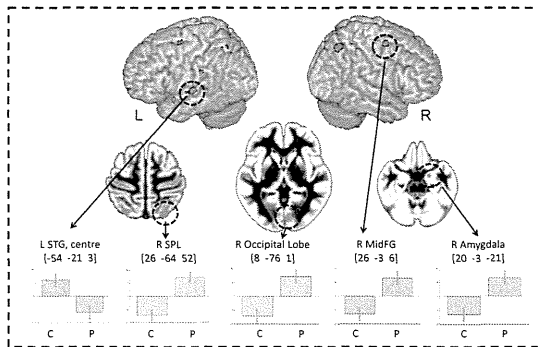


図 2: 分散分析 (full factorial design 解析) で健常対照群と統合失調症群の群間主効果を示す部位 ( $p<0.05$ , FDR-corrected)。C: 健常対照群, P: 疾患群, L: 左, R: 右

健常対照群に比し統合失調症群で脳賦活が低下していた部位は左上側頭回であり、統合失調症群で活動が増加していた部位は、両側中前頭回、右頭頂側頭接合部、右後頭皮質、右扁桃体であった (図 2:  $p<0.05$ , FDR-corrected)。

図 3

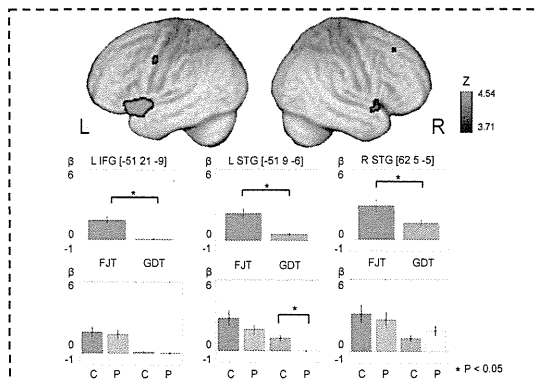


図 3: 分散分析 (full factorial design 解析) で fMRI 課題 (好意度/性別判断) 間の主効果を示す部位 ( $p<0.05$ , FDR-corrected)

好意度判断と性別判断課題間では、左下前頭回、両側上側頭回で主効果を認め、これらの部位で性別判断に比べ好意度判断時の脳賦活が優位な増加を示した (図 3:  $p<0.05$ , FDR-corrected)。

性別判断に比べ好意度判断時に強い脳賦

活部位と統合失調症の陽性症状・陰性症状との相関について図 4 に示す。両側上前頭回、右中前頭回、左上側頭回、右下頭頂葉で有意な相関を認めた ( $p<0.0001$ , uncorrected;  $p<0.25$ , FDR-corrected)。さらに、幻聴の重症度と好意度判断時の脳機能の相関について図 5 に示す。右中心前回・右中心後回・右中前頭回・右下頭頂皮質で有意な正の相関を認めた ( $p<0.0001$ , uncorrected;  $p<0.25$ , FDR-corrected)。

図 4

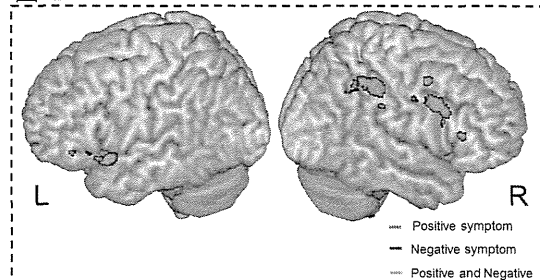


図 4: 統合失調症の臨床症状と好意度判断時の脳機能相関 (赤: 陽性症状, 青: 陰性症状, 紫: 陽性症状+陰性症状)

図 5

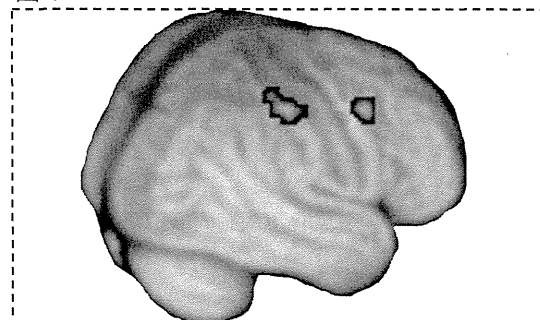


図 5: 統合失調症の幻聴の重症度と好意度判断時の脳機能の間で正の相関を示す脳部位 (右中前頭回、右中心前回、右中心後回、右下頭頂回)

## D. 考察

本研究では、統合失調症患者における挨拶に含まれる魅力的な声を認識したときの脳機能を明らかにするため、好意度判断課題・性別判断課題を施行している時の脳機能を統合失調症と健常対照群で比較した。本研究では、1) 健常対照群・統合失調症群共に、挨拶の好意度判断時に左下前頭回・上側頭回が賦活された。2) 健常対照群と比較して統合失調症群では左上側頭回の賦活が減少し、右中前頭回・右下頭頂回・右扁桃体で賦活が亢進した。さらに、3)

左上側頭回・右中前頭回・右下頭頂回では、統合失調症の陽性症状・陰性症状の重症度と挨拶の好意度判断時の脳賦活がそれぞれ正の相関を示した。

近年の聴覚認知・機能的 MRI 研究では、両側上側頭回は、社会的な合図を把握するために重要な脳部位であることを示している(Saarela ら 2008)。さらに、近年の脳機能画像研究では、左下前頭回と両側上側頭回との機能的結合が魅力的な声の認識に重要であるという(Bestelmeyer ら 2012)。これらの結果に一致して、今回の我々の結果は、健常対照群・統合失調症群双方において、社会的コミュニケーションを含む好意的な挨拶を認識するとき、左下前頭回－両側上側頭回が賦活されることを示した。一方、群間比較の結果から、統合失調症群は健常対照群と比べ、挨拶の社会的コミュニケーションに関わる下前頭回と左上側頭回の機能が障害される可能性が示唆された。

統合失調症の幻聴の発症機序に関連して、近年の報告の1つに、内声に対する認知バイアスの異常で、音声聴取時の脳機能が減少し、安静時の脳機能が亢進するという説：パラドキシカル仮説がある(Jardri ら 2011、Kompus ら 2011)。この仮説を踏まえると、我々の結果は、音声聴取時に健常対照群に比し左上側頭回の賦活が低下した一方で、健常人では音声聴取時に賦活が見られない右中前頭回や右下頭頂回の賦活が安静時の脳機能亢進によって認められた可能性があるものと考えた。

好意度判断時の右中前頭－右下頭頂領域の脳活動は統合失調症の幻聴の重症度と相関していた。近年の報告では、同領域は自己内省時に賦活されると考えられている(Fossati ら 2003、Canessa ら 2005、Uddin ら 2005)。これらの報告を考慮すると、今回の我々の結果からは、右中前頭回－右下頭頂回領域の機能が障害によって自己モニタリングの障害が生じ、統合失調症群において幻聴が生じた可能性が推察された。

#### E. 結論

本研究の知見から、魅力的な声：挨拶の好意度を判断した時、統合失調症群における左上側頭回の賦活低下、右中前頭回・右

下頭頂回の賦活亢進を認め、右中前頭回と右下頭頂回の賦活は、幻聴の重症度と正の相関を示した。これらの所見から、統合失調症患者の左側頭の賦活低下は、魅力的な声の認識に関わる機能障害を反映し、右前頭頂回の賦活亢進は、社会的コミュニケーションに関わる機能障害を反映している可能性が推察された。

#### <文献>

Allen, P. et al. (2004), *Schizophr Res.* 69, 277-287.

Bestelmeyer, P. E. (2012), *Cereb. Cortex* 22, 1263-1270.

Canessa, N. et al. (2005), *Hum. Brain Mapp.* 26,30-43.

Fossati, P. et al. (2003), *Am.J.Psychiatry* 160, 1938-1945.

Jardri, R. et al. (2011), *PLoS ONE* 6:e17500.doi:10.1371/journal.pone.0017500

Kompus, K. et al. (2011), *Neuropsychologia* 49, 3361-3369.

Morrison, A.P. et al. (1997), *Psychol. Med* 27, 669-679.

Saarela, M.V. (2008), *Soc. Neurosci.* 3, 401-409.

Stein, J. et al. (1999), *Curr. Biol.* 9, R374-R376.

Uddin, L.Q., et al. (2005), *Neuroimage* 25 926-935.

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koeda, M., Takahashi, H., Matsuura M., Asai, K., & Okubo, Y. (2013). Cerebral responses to vocal attractiveness and auditory hallucinations in schizophrenia: a functional MRI study. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 221.

##### 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



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito T, Wu DA, Marutani T, Yamamoto M, Suzuki H, Shimojo S, <u>Matsuda T</u>	Changing the mind? Not really activity and connectivity in the caudate correlates with changes of choice.	Soc Cogn Affect Neurosci.		印刷中	2014
Kanero J, Imai M, Okuda J, <u>Matsuda T.</u>	How sound symbolism is processed in the brain: a study on Japanese mimetic	Plos One	9(5)	e97905	2014
Watanabe S, Hara K, Ohta K, Iino H, Miyajima M, <u>Matsuda A, Hara M, Maehara T, Matsuura M, Matsushima M.</u>	Aroma helps to preserve information processing resources of the brain in healthy subjects but not in temporal lobe epilepsy.	Seizure	22(1)	59-63	2013
Hara K, Maehara T, Miyajima M, Ohta K, Iino H, Inaji M, <u>Matsuda A, Matsushima E, Hara M, Matsuura M.</u>	Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma.	Clin Neurol Neurosurg	115(6)	756-759	2013
<u>Matsuda A, Hara K, Miyajima M, Matsushima E, Ohta K, Matsuura M.</u>	Distinct pre-attentive responses to non-scale notes: An auditory mismatch negativity (MMN) study.	Clin Neurophysiol	124(6)	1115-1121	2013

広瀬有香、原恵子、宮島美穂、渡邊さつき、松田綾沙、太田克也、松島英介、松浦雅人	検知閾値濃度のラベンダーの香りが聴覚事象関連電位P300に与える影響	日本薬物脳波学会雑誌	14	35-43	2013
宮島美穂、原恵子、渡邊さつき、松田綾沙、廣瀬有香、太田克也、前原健寿、原 實、松浦雅人、松島英介	抗てんかん薬と事象関連電位(ERP)	日本薬物脳波誌	14	11-18	2013
Koeda M, Takahashi H, Matsuura M, Asai K, Okubo Y.	Cerebral Responses to Vocal Attractiveness and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Functional MRI Study.	Front Hum Neurosci	7	221	2013

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷