

201419029A

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 26 年度 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 27 (2015) 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・松島英介	----- 3
II. 分担研究報告	
音声特異的脳賦活領域に対する利き手と CNTNAP2 遺伝子多型の交互作用 ：機能的 MRI 研究 大久保善朗	----- 13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 17
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 21

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 自他認知機能に関する脳領域に対するニューロフィードバックによる脳活動制御
統合失調症の症状として自分と他人との区別がつきにくくなるがあり、その症状の改善を試みるために自他認知課題を用いた、リアルタイム fMRI によるフィードバックトレーニングを行った。その結果、自己については ACC、他者については PCC の脳活動を高めるように教示したが、1 トライアル 5 回の繰り返して、3 セッション行ったが、脳活動を有意に高めることはできなかった。
- ② 安静時脳活動によるニューロフィードバックの効果測定を目指した検討
トレーニングの効果を評価する方法として安静時脳活動により測定できるかについて検討を行った。強制的に、匂いを使い精神的な状態を変化させて、その変化前後の比較を行った。その結果、自分の好きな匂いを嗅ぐことで自覚的な評価は心地良いと変化していたにも関わらず、安静時脳活動（default mode network）に有意な変化は認められなかった。
- ③ 音声特異的脳賦活領域に対する利き手と CNTNAP2 遺伝子多型の交互作用
統合失調症や自閉症といった精神疾患だけでなく健常人の言語処理時の左半球機能にも影響を与えることを報告している。しかし、音声認知時の右半球機能に対する CNTNAP2 多型の影響についての報告はない。そこで、健常人の言語処理・音声認知時の脳賦活に対する利き手と CNTNAP2 の交互作用を検証することを本研究の目的とした。これらの結果から、CNTNAP2 多型が右利き・非右利きのどちらの健常人においても、言語処理や音声コミュニケーション関連の神経発達に重要な因子の 1 つであることが示唆された。

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。

昨年度までは、リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックの効果について、脳活動、自覚的評価の変化といった観点から情動刺激を用いて検討を行った。本年度は、統合失調症を対象に使用するための課題の作成を行った。課題内容は、統合失調症の症状として自分と他人との区別がつきにくくなるがあり、その症状の改善を試みるために自他認知課題とした。また、トレーニングの効果を測定する方法として安静時脳活動の変化によって、評価できるかについても検討を行った。

B. 研究方法

自他認知課題

自他認知に関連する領域を抽出する課題を作成した。画面に性格を示す形容詞を画面中心の上下に1つ提示し、①自分がその性格にあてはまるか(自己認知)、②母親がその性格にあてはまるか(他者認知)、③自分にとってその単語が良いイメージか悪いイメージか(自分自身の知識)、④世間一般的にその単語が良いイメージか悪いイメージか(社会的知識)の4条件で回答させた。

コントロール課題として、単語が上下どちらに提示されているかを回答させた。主に①と②の条件の比較で行われた研究報告はあるが、自他認知と知識の読み出しの区別がついていないことが考えられるため、③と④の条件を加え検討を行った。

さらに、リアルタイム fMRI でこの領域の脳活動をフィードバックして、自己条件時にはACCの活動を、他者条件時にはPCCの活動を高めるようにトレーニングを行う実験を行った。昨年度行った情動課題で用いた、1ブロック40秒のブロックデザインを用いて5回繰り返し行った。

安静時脳活動課題

心地よい匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、心的状態が穏やかに

なった時に、安静時脳活動を測定することで評価できるかについて予備的な検討をおこなった。

自他認知解析

自他認知課題の ROI 決定の課題の解析は、SPM8 を使用した。

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。

安静時脳活動課題解析

解析は、SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging) を用いて行った。各被験者の条件毎のデータを、統計解析前に、Slice timing による撮像時間補正を行い、その後 realine による体動補正、T1 画像のセグメンテーション後、白質、灰白質のコントラスト補正を行った画像と標準脳と coregistration を行い変換行列を求め、その体動補正後の EPI 画像に適用し標準化を行った。その後、半値幅 8mm の smoothing を行った。その後、EPI 画像の白質部分、脳脊髄液部分の各 volume 毎の平均値を求め、統計解析時の変数とした。

その後、各被験者の課題条件毎に、realign で求められた体動補正データ (6 パラメータ) と白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。F コントラスト uncorrected $p > 0.001$ で VOI の信号を抽出するコントラストを作成した。その後、安静時脳活動 (default mode network) として関連する Medial Prefrontal Cortex (MPFC) を VOI として信号を抽出した。MPFC の座標は、 $x = -10$, $y = 58$, $z = 2$ (Li et al., 2012, *Frontiers in Psychiatry*) とした。その後 VOI で得られた MPFC データ、体動補正データ、白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を repressors として統計検定を行った。MPFC データに対応する脳活動を T コントラストで求めた。

グループ解析として、各被験者の課題条件毎に得られた MPFC 関連の脳活動を、two-sample t-test で解析し、それぞれの条件毎の安静時脳活動とした。それぞれの条件別の脳活動を求める統計値は

corrected $p > 0.05$ とした。快条件 > コントロールを求める統計値は uncorrected $p < 0.001$ とした。

(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

自他認知課題

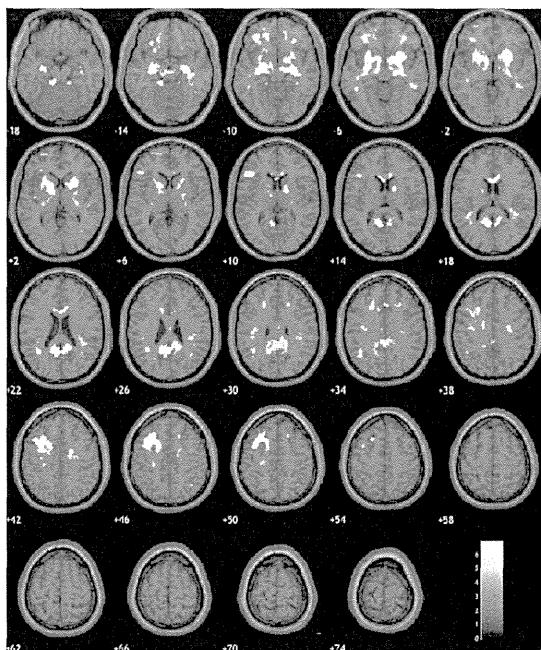
その結果、①自己認知に特異的に活動を示す領域は前部帯状回 (ACC)、②他者認知に特異的に活動を示す領域は後部帯状回 (PCC) であった。その後 ACC と PCC をシードとして、リアルタイム fMRI によるフィードバックトレーニングを行った。自己について考えている時は ACC、他者のことを考えている時は PCC の活動を高めるように教示した。その結果、トレーニングにより有意に脳活動を高めることはできなかった。

安静時脳活動課題

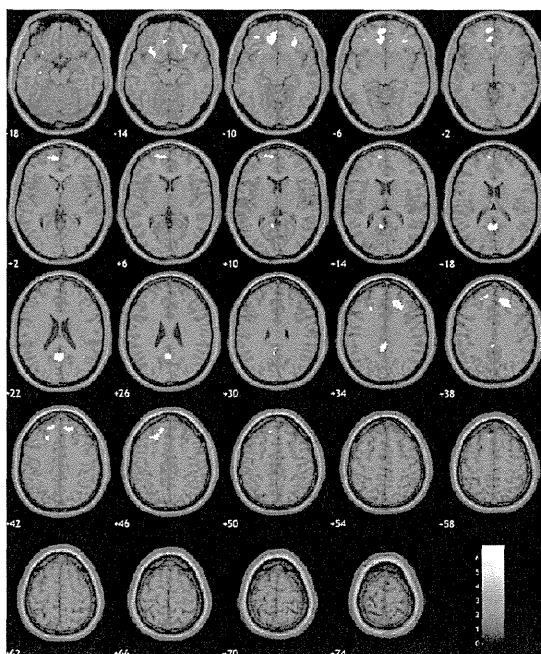
被験者は、自覚的な尺度として快と感じる匂いを嗅いでいる時は、心地よい感じがすると回答していた。

安静時脳活動は、匂いを嗅いでいないコントロール時に内側前頭葉 (MPFC) に加えて、線条体、後部帯状回 (PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFC に加えて、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、統計

的に有意な領域はでてこなかった。今回の解析では、快条件ではコントロール条件と比較して、安静時脳活動に有意な差を認めなかった。



安静時脳活動 (default mode network)
コントロール (uncorrected $p < 0.001$)



安静時脳活動 (default mode network)
快刺激時 (uncorrected $p < 0.001$)

分担研究者結果概要

1) (大久保)

統合失調症や自閉症といった精神疾患だけでなく健常人の言語処理時の左半球機能にも影響を与えることを報告している。しかし、音声認知時の右半球機能に対する *CNTNAP2* 多型の影響についての報告はない。そこで、健常人の言語処理・音声認知時の脳賦活に対する利き手と *CNTNAP2* の交互作用を検証することを本研究の目的とした。

これらの結果から、*CNTNAP2* 多型が右利き・非右利きのどちらの健常人においても、言語処理や音声コミュニケーション関連の神経発達に重要な因子の1つであることが示唆された。

D. 結論

統合失調症の症状として自分と他人との区別がつきにくくなるがあり、その症状の改善を試みるために自他認知課題を用いた、リアルタイム fMRI によるフィードバックトレーニングを行った。その結果、自己については ACC、他者については PCC の脳活動を高めるように教示したが、1 トライアル 5 回の繰り返しで、3 セッション行ったが、脳活動を有意に高めることはできなかった。これは、繰り返し回数を増やす、さらにトレーニングを数日かけて行うなどの必要があると考えられる。昨年度まで行っていた情動課題より高次な機能の制御になるので、脳活動の制御についても十分な時間をかけて行う必要が示唆された。

また、トレーニングの効果を評価する方法として安静時脳活動により測定できるかについて検討を行った。強制的に、匂いを使い精神的な状態を変化させて、その変化前後の比較を行った。その結果、自分の好きな匂いを嗅ぐことで自覚的な評価は心地良いと変化していたにも関わらず、安静時脳活動 (default mode network) に有意な変化は認められなかった。今回は、MPFC にシードを置き、解析を起こしたが、今後 ICA などの解析を行うことで違いが見いだされる可能性はあるのではないかと考えている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

松田哲也・松島英介

1. Okada R, Nakagawa J, Takahashi M, Kanaka N, Fukamauchi F, Watanabe K, Namatame M, Matsuda T. The deaf phonological representations in visually presented verbal memory tasks. *Neurosci. Res.* 90:83-89.2015
2. Ito T, Matsuda T, Shimojo S. Functional Connectivity of the Striatum in Experts of Stenography. *Brain and Behavior.* 2015 Accepted.
3. Takahashi H, Matsuda T. A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior. *Neurosci, Res.* 90:1-2. 2015.
4. Kanero J, Imai M, Okuda J, Okada H, Matsuda T. How sound symbolism is processed in the Brain: A study on Japanese Mimetic words. *PLoS ONE.* 2014, 9(5), e97905.

大久保善朗

なし

5. 学会発表

松田哲也

1. 高橋宗良, 岡田理恵子, 中川潤, 須恵明音, 渡辺光咲, 高田藤代, 鈴木春香, 下條信輔, 松田哲也. 魅力度評価に親近性が及ぼす潜在的な影響. 平成 26 年度生理研研究会

「第 4 回社会神経科学研究会」. 岡崎,

2014 年 10 月 30 日

2. 中川潤, 高橋宗良, 岡田理恵子, 須恵明音, 渡辺光咲, 松島英介, 松田哲也. ポジティブな感情は社会的認知と判断に潜在的に影響する. 平成 26 年度生理研研究会「第 4 回社会神経科学研究会」岡崎, 2014 年 10 月 30 日
3. Okada, R., Takahashi, M., Nakagawa, J., Kanaka, N., Fukamauchi, F., Watanabe, K., Namatame, M., & Matsuda, T. Deaf utilize phonological representation in verbal memory tasks. 平成 26 年度生理研研究会「第 4 回社会神経科学研究会」. 岡崎, 2014 年 10 月 30 日
4. 中川潤, 高橋宗良, 岡田理恵子, 須恵明音, 渡辺光咲, 松島英介, 松田哲也. 送り手の魅力判断がプレゼントの価値を修飾する. 第 37 回日本神経科学大会. 横浜, 2014 年 9 月 12 日
5. Okada, R., Nakagawa, J., Miyauchi, C. M., Fan, H., Takahashi, M., Kanaka, N., Fukamauchi, F., Watanabe, K., Namatame, M., & Matsuda, T. The deaf utilize phonological representation in verbal memory tasks. The 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Hamburg, Germany, 2014 年 6 月 11 日
6. Nakagawa, J., Miyauchi, C. M., Fan, H., Takahashi, M., Okada, R., Matsushima, E., & Matsuda, T. The value of a gift is modulated by a sender's attractiveness. The 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain

Mapping. Hamburg, Germany, 2014年 なし
6月9日

7. Kambara, T., Imai, M., Haji, T., Okada, H., Matsuda, T. “Neural Changes of Linguistic Learning for a Word form and Referents”, 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Hamburg, Germany, June 11, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

II. 分担研究報告

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））

分担研究報告書

音声特異的脳賦活領域に対する利き手と CNTNAP2 遺伝子多型の交互作用
：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

【背景】近年の脳機能画像研究は、Contactin-associated protein-like2 (CNTNAP2) 多型が、統合失調症や自閉症といった精神疾患だけでなく健常人の言語処理時の左半球機能にも影響を与えることを報告している。しかし、音声認知時の右半球機能に対する CNTNAP2 多型の影響についての報告はない。さらに近年の知見では、利き手の決定は遺伝要因によって影響を受けるというが、言語処理と音声認知時の脳機能に対する利き手と CNTNAP2 多型の交互作用は明らかになっていない。【目的】我々は、健常人の言語処理・音声認知時の脳賦活に対する利き手と CNTNAP2 の交互作用を検証することを本研究の目的とした。【方法】108名の健常被験者の脳機能（右利き74名、非右利き34名）に受動的に非音声、名前の同定できる環境音、文章を聴取させ、言語認知時及び音声認知時の脳賦活に対する利き手と CNTNAP2 多型の交互作用を検証した。【結果】統合失調症や自閉症のとして知られる2つのリスクアレル（①rs7794745 (A/A 又は A/T)と②rs2710102 (G/G 又は A 保有者 (A/G か A/A))と③音声認知時の脳賦活（非音声又は環境音）の3要因による分散分析の結果、rs7794745 (A/A 又は A/T)による主効果を右中前頭回と両側上側頭回で有意に認めた。さらに、1) 音声認知に対する右中前頭回と両側上側頭回の賦活、2) rs7794745 (A/A もしくは A/T)、3) 利き手（右利きか非右利き）の3要因の間で有意な交互作用を認めた。【まとめ】これらの結果から、CNTNAP2 多型が右利き・非右利きのどちらの健常人においても、言語処理や音声コミュニケーション関連の神経発達に重要な因子の1つであることが示唆された。

A. 研究目的

殆どの人々は言語を左半球有意に処理すると信じられているが、生物学な分子メカニズムについては不明である。機能的 MRI を用いて、健常人の言語処理によって左前頭・側頭・頭頂皮質の脳賦活が明らかになっている。一方、近年の遺伝的脳機能画像研究では、脳構造や脳機能に関連して一遺伝子多型 (single nucleotide polymorphisms (SNPs) による影響を検証している。中でも Contactin-associated protein-like2 遺伝子 (以下 CNTNAP2) は、forkhead box P2 (FOXP2) 遺伝子によって制御された転写因子として知られている。近

年の研究によると、CNTNAP2 の遺伝型は健常人の脳機能に影響を与えるという。1つの報告は、CNTNAP2 の SNPs の1つ rs7794745 の遺伝型 A/T は、A/A 群に比べて言語流暢性課題施行時の右下前頭回と右側頭葉で賦活が亢進することを報告している (Whalley ら 2011)。もう1つの報告は、事象関連電位に関する研究で、rs7794745 の遺伝型 A/T は、A/A 群に比べて P600 の波形が有意に変化するという (Kos ら 2012)。CNTNAP2 多型は、健常人だけでなく自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder (ASD)) や注意欠陥性多動障害 (attention-deficit hyperactivity

disorder (ADHD))で言語障害の病因を区別するために重要な遺伝要因であると報告されている(Sizooら2010)。Liら(2010)の研究では、rs7794745の遺伝型A/Tは、A/A群に比べて発症危険度が高いという。このリスクアレルは、ASDの白質体積の減少と密接に関連しているという(Tanら2010)。また、小脳や前頭側頭皮質の神経走行の乱れ(異等放散の減少)とも関連している(Tanら2010)。さらにrs2710102は、早期言語発達時の言語獲得や言語発達障害に関与するという(Whitehouseら2011)。この2つのSNPs(rs7794745とrs2710102)は、ASD、てんかん、精神発達遅滞、統合失調症、認知障害の危険因子として知られている(Friedmanら2008、Jiら2013、Sampathら2013)。

言語は殆どの人で主に左半球で処理される。以前の報告では95%の右利き被験者と非右利き被験者の75%は左優位に言語を処理しているという(Springerら1999、Szaflarskiら2002)。言語の左半球優位性の比率は右利きより非右利きで有意に減少している。さらに、非右利きの被験者で、非右利きの家族歴がある左半球言語有意性の割合は、家族歴がない人に比べて有意に減少している。これらの結果は、言語発達の段階で遺伝要因が影響している可能性を示唆している(Szaflarskiら2002)。

近年の研究によると、言語発達に関するいくつかのSNPsが脳体積や脳機能に影響するという(Geschwindら2002)。とくにCNTNAP2のSNPsは、言語理解時の脳機能に関連するという(Whalleyら2011)。しかしながら、我々の知見では、利き手と言語処理時の脳活動に対するCNTNAP2のSNPsの相互作用を検証した研究はない。さらに言語処理だけでなく音声認知時の右半球の脳賦活に対する影響も明らかではない。

そこで我々は、機能的MRIを用いて言語処理時の語彙・意味処理と音声認知時の脳活動に対するCNTNAP2遺伝型の影響を検証し、これらの言語や音声に対する脳機能に対する遺伝要因と利き手の影響について検証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108名の健常被験者(男/女53/55名、26.3±6.9才(平均±SD))に対し研究を行った。利き手については、エジンバラの利き手試験を用いて評価した。右利きの平均±SDは88.5±11.1、非右利きの平均±SDは-39.6±38.3であった。

ゲノムDNAは、標準的な手法で末梢血から抽出され、SNPsの遺伝型の決定にはsmall amplicon genotyping (SAG)法が用いられ、CNTNAP2の2つのSNPsについて(rs7794745とrs2710102)の遺伝型が決定された。

機能的MRI、以前に確立されたプロトコル(Koedaら2006a, b)に基づいて受動的に文章の逆回し(rSEN)、環境音(SND)、文章(SEN)を各被験者に20秒間ずつ6回ランダムな順番で聴取させ、そのときの脳機能を検証した。機能的MRIの撮像には、Philips 3テスラスキャナーを用いた。TRは1.6秒、TEは23秒、Matrixは52×30×64、field of viewは208×120×256であった。画像解析にはstatistical parametric mapping (SPM8)を用いた。

C. 研究結果

本研究に用いた2つのSNPsの遺伝型の頻度はrs7794745 A/Aが57名、A/Tが48名であり、rs2710102 G/Gが54名、A保有者(G/A又はA/A)は51名であった。これらの値は、日本人のSNPsのアレル頻度を調べたHapMapプロジェクトの結果との比較でも有意差を認めなかった。

fMRI撮像後の正答率を表1に示す。rSEN, SND, SENの正答率の2×3(遺伝型×3条件)分散分析では、被験者間に有意差は認めなかった(rs7794745: $F(1, 103)=0.36, p>0.05$; rs2710102: $F(1, 103)=0.23, p>0.05$)。また交互作用も認めなかった。

		SEN	SND	SEN
rs7794745	A/A	95.1±1.3	95.2±1.5	93.0±1.4
	A/T	96.3±1.3	91.5±2.0	93.8±1.4
rs2710102	G/G	96.3±1.2	93.5±1.6	93.3±1.3
	G/A and A/A	94.9±1.4	93.1±1.9	93.4±1.5

表1：fMRI撮像後の正答率

[fMRI のデータ解析]

fMRI の撮像条件から、音声特異的な脳賦活部位に対する *CNTNAP2* の影響を 2 つのリスクアレル (①rs7794745 (A/A 又は A/T) と②rs2710102(G/G 又は A 保有者(A/G か A/A))と③音声認知時の脳賦活(非音声又は環境音)の 3 要因による 2×2×3 の分散分

析を使用して検証したところ、両側上側頭回と右中前頭回で有意な賦活を認め、どの領域も A/A 群は非音声 (SND) に比し音声 (rSEN) による賦活が有意に強かったのに対し、A/T 群では、音声・非音声の賦活に有意差を認めなかった (図 1)。

Main effect of *CNTNAP2* (rs7794745) on cerebral response to Human Voice Perception

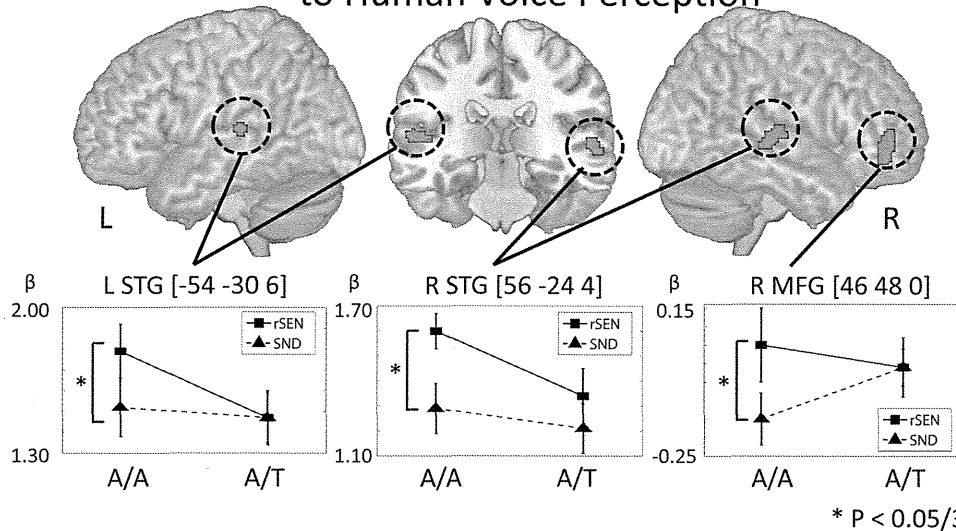


図 1 : 音声特異的な脳賦活領域に対する rs7794745 (A/A 群又は A/T 群) の主効果

言語処理特異的な脳賦活部位に対する *CNTNAP2* の影響を 2 つのリスクアレル (① rs7794745 (A/A 又は A/T) と② rs2710102(G/G 又は A 保有者(A/G か A/A))と③言語処理時の脳賦活(文章 (SEN) 又は音声 (rSEN)) の 3 要因による 2×2×3 の分散分析を使用して検証したところ、右中前頭回のみ有意な賦活を認めた。この結果では、A/A 群では、rSEN の賦活が SEN の賦活より強い傾向が観察されたが、A/A 群、A/T 群とも有意差は認めなかった (図 2)。

利き手 (右利き、非右利き) と音声特異的な脳賦活部位 (両側上側頭回・右前頭回)・rs7794745(A/A 又は A/T) の交互作用に関する図を示す (図 3)。利き手の家族歴の有無も含めた 4 要因で分散分析を行ったところ、音声特異的な脳賦活部位と rs7794745(A/A 又は A/T)、利き手(右利き、左利き)の間に有意な交互作用が観察された ($F(1, 97)=9.94, p=0.002 < 0.05$)。左上側頭回の賦活に関して、非右利きでは A/A 群より A/T 群の賦活が大きかったが、右利きでは A/T 群より A/A

Main effect of *CNTNAP2* (rs7794745) on cerebral response to Language Processing

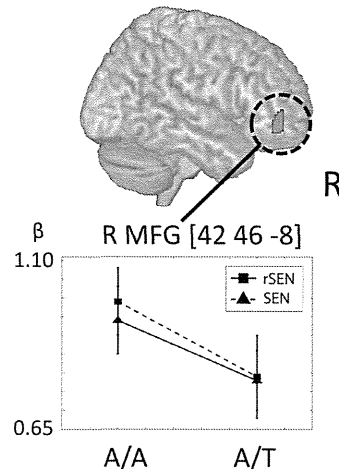


図 2 : 言語処理時の脳賦活に対する rs7794745(A/A 群又は A/T 群) の主効果
A/A 群の賦活が大きく、右上側頭回の賦活は、右利きの A/A 群は賦活が高いが非右利きでは低下していた。右中前頭回の賦活は、右

利きの A/A 群は陰性化していたが、非右利きの A/A 群では賦活が亢進していた。

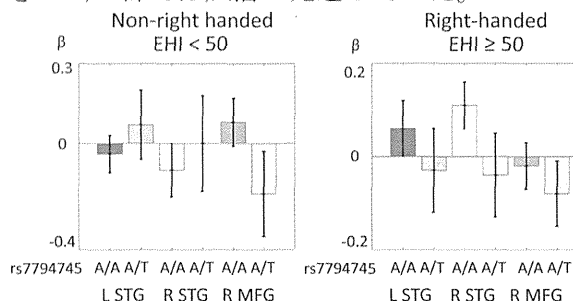


図3 音声特異的脳賦活に対する rs7794745 と利き手の交互作用 (EHI<50: 非右利き、EHI≥50右利き) STG:上側頭回、MFG:中前頭回

D. 考察・まとめ

本研究は、健常人における言語処理もしくは音声認知時の脳賦活に対する *CNTNAP2* 及び利き手に対する影響を検証することを目的として行われた。音声特異的脳賦活領域である両側上側頭回と右中前頭回の賦活に対して右利き・非右利き群、及び rs7794745 (A/A 群と A/T 群)の間で有意差な交互作用を認め、利き手の違いに対する脳機能と *CNTNAP2* の影響が確認された。過去の知見では、音声分離聴取課題 (dichotic listening task) 施行時の脳機能に対して *FOXP2* 遺伝子の 2 つの SNPs が影響を与えるという報告 (Ocklenburg ら 2013) や、音読課題施行時の前頭側頭皮質の脳機能に *FOXP2* 遺伝子が関与するという報告 (Pinel ら 2012) があるが、我々の知見では、聴覚認知時の脳活動と利き手の認知に対する交互作用に関する検証をされた報告はない。近年の報告で、rs7794745 のアレル (A/A 又は A/T) 頻度は、自閉症と健常人で異なるという (Li ら 2010)。さらに、自閉症や統合失調症患者の研究で、右上側頭回の音声特異的脳賦活は障害されるという (Ocklenburg ら 2013)。これらの結果を考慮すると、精神疾患における音声特異的脳賦活評価時に疾患に影響を与えるリスクとして rs7794745 の遺伝型 (A/A 又は A/T) や利き手の評価を評価をすることが重要であるものと推察された。*CNTNAP2* は、精神疾患だけでなく健常人の右利き・非右利き双方の音声コミュニケーションに関連した脳機能にも重要な要因であることが推察された。

<文献>

- Friedmann, JI. et al. (2008), *Mol Psychiatry* 13, 261-266.
 Geschwind DH (2002), *PNAS* 99, 3176-3181.
 Ji, W. et al. (2013), *Psychiatry Res.* 207, 225-228.
 Koeda, M et.al (2006 a), *Am. J. Neuroradiol.* 27, 1472-1479
 Koeda, M et.al (2006 b), *Biol. Psychiatry* 59, 948-957
 Kos, M. et al. (2012), *PLoS ONE* 7:e46995.
 Li X. et al. (2010), *Psychiatr. Genet* 20, 113-117
 Ocklenburg, S et.al (2013), *Brain Lang.* 126, 279-284
 Pinel, P et.al (2012), *J. Neurosci.* 32, 817-825
 Sampath, S et.al (2013), *PLoS ONE* 8:e77906
 Sizoo, B et.al (2010), *World J. Biol. Psychiatry* 11, 699-708.
 Springer, JA et.al (1999), *Brain* 122 (Pt11), 2033-2046.
 Szaflarski, JP (2002), *Neurology* 59, 238-244.
 Tan, GC (2010), *Neuroimage* 53, 1030-1042.
 Whalley, HC et.al (2011), *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 156B, 941-456.
 Whitehouse, AJ et.al (2011), *Genes Brain Behav.* 10, 451-456.

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

肥田道彦、渡辺淳、池田裕美子、キムウーチャン、舘野周、苅部洋行、鈴木秀典、松浦雅人、大久保善朗 人の声に選択的な脳賦活部位に対する *CNTNAP2* 遺伝子多型の影響:機能的MRI研究 第36回日本生物学的精神医学会

Koeda M, Watanabe A, Ikeda Y, Tateno A, Suzuki H, and Okubo Y Genetic Variation in *CNTNAP2* and Cerebral Response to Human Voice Perception, OHBM 2014 Hamburg, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし m x

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

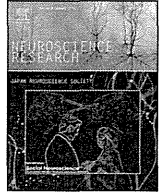
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada R, Nakagawa J, Takahashi M, Kanaka N, Fukamauchi F, Watanabe K, Namatame M, Matsuda T.	The deaf phonological representations in visually presented verbal memory tasks.	Neurosci. Res.	90	83-89	2015
Ito T, Matsuda T, Shimojo S.	Functional Connectivity of the Striatum in Experts of Stenography.	Brain and Behavior. Accepted.			2015 Accepted.
Takahashi H, Matsuda T.	A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior.	Neurosci, Res.	90	1-2	2015
Kanero J, Imai M, Okuda J, Okada H, Matsuda T.	How sound symbolism is processed in the Brain: A study on Japanese Mimetic words.	PLoS ONE.	9(5)	e97905.	2014,

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



Editorial

A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior



With advancements in non-invasive human neuroimaging techniques, such as fMRI, social neuroscience (i.e., the study of emotions and social cognition) has been gaining momentum since the late 1990s. In 2006, two journals, *Social Neuroscience* (<http://www.psypress.com/journals/details/1747-0919/>) and *Social Cognitive and Affective Neuroscience* (<http://scan.oxfordjournals.org/>), were founded. Both journals welcome animal and human research; they accept articles from broad fields of neuroscience, including neuroimaging, neuropsychology, pharmacology, genetics, neuroendocrinology and clinical studies. The research fields of empathy, social cognition, theory of mind, mirror neuron, self, morality, fairness/equality, and (social) decision-making have been widely investigated. However, given their interdisciplinary natures, there are some inconsistencies, miscommunications, and misinterpretations among the fields. In this issue, four review articles critically reviewed the current knowledge of empathy (Lamm and Majdandžić, 2014), self-face recognition (Sugiura, 2014), fairness (Aoki et al., 2014), reward and decision-making (Wiehler and Peters, 2014). Four additional review articles focused on new directions in social neuroscience. Koike et al. (2014) reviewed a hyper-scanning technique to simultaneously record brain activity from two subjects, and Kasai et al. (2014) emphasized the necessity of two-subject imaging for understanding brain dynamics during natural social situations. Tsuda et al. (2014) reviewed the emerging field of neural information science for communication, and Asada (2014) proposed a new approach for cognitive developmental robotics to model artificial empathy.

This field represents a relatively young area, but social neuroscience is never unrelated to traditional behavioral and neuroscientific topics. Four research reports using relatively traditional approaches appear in this special issue. Using tool-use tasks, Wakusawa et al. (2014) reported the neural correlates of adaptive ability in novel situations, which are required in social situations. Okada et al. (2014) reported that deaf individuals recruited the left superior temporal gyrus when memorizing finger alphabets, suggesting that deaf individuals utilized phonological representation. Matsumoto et al. (2014) demonstrated that eye movement during biological motion perception is associated with the capacity for empathy in schizophrenic patients. Hattori et al. (2014) reported that oxytocin receptor-null mice showed equal levels of territorial aggressive behavior toward their own strain, as well as different strains, indicating interstrain social recognition impairment.

We have organized Japanese social neuroscience meetings over the past 5 years, with the aim of facilitating interdisciplinary collaborations and encouraging young researchers and students to participate in the field. The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan is funding some interdisciplinary Grants-in-Aid for Scientific Research in Innovative Areas, such as prediction and decision-making, neural information science for communication, adolescent mind and self-regulation, empathic systems, science of mental time, face perception and recognition, etc. These projects are related to social neuroscience, a field in which many contributors to this issue are involved. These projects have also been encouraging young researchers to gain knowledge and skills from specialists in fields other than their own. Innovative technical advancements are being rapidly achieved. We hope that young researchers will utilize innovative methods to help mature the field of social neuroscience.

References

- Aoki, R., Yomogida, Y., Matsumoto, K., 2014. The neural bases for valuing social equality. *Neurosci. Res.*
- Asada, M., 2014. Development of artificial empathy. *Neurosci. Res.*
- Okada, R., Nakagawa, J., Takahashi, M., Kanaka, N., Fukamauchi, F., Watanabe, K., Namatame, M., 2014. The deaf utilize phonological representations in visually presented verbal memory tasks. *Neurosci. Res.*
- Hattori, T., Kanno, K., Nagasawa, M., Nishimori, K., Mogi, K., Kikusui, T., 2014. Impairment of interstrain social recognition during territorial aggressive behavior in oxytocin receptor-null mice. *Neurosci. Res.*
- Kasai, K., Fukuda, M., Yahata, N., Morita, K., Fujii, N., 2014. The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci. Res.*
- Koike, T., Tanabe, H., Sadato, N., 2014. Hyperscanning neuroimaging technique to reveal the two-in-one system in social interactions. *Neurosci. Res.*
- Lamm, C., Majdandžić, J., 2014. The role of shared neural activations, mirror neurons, and morality in empathy – a critical comment. *Neurosci. Res.*
- Matsumoto, Y., Takahashi, H., Murai, T., Takahashi, H., 2014. Visual processing and social cognition in schizophrenia: relationships among eye movements, biological motion perception, and empathy. *Neurosci. Res.*
- Sugiura, M., 2014. Three faces of self-face recognition: potential for a multi-dimensional diagnostic tool. *Neurosci. Res.*
- Tsuda, I., Yamaguchi, Y., Hashimoto, T., Okuda, J., Kawasaki, M., Nagasawa, Y., 2014. Study of the neural dynamics for understanding communication in terms of complex hetero systems. *Neurosci. Res.*
- Wakusawa, K., Sugiura, M., Sassa, Y., Jeong, H., Yomogida, Y., Horie, K., Sato, S., Yokoyama, H., Kure, S., Takei, N., Mori, N., Kawashima, R., 2014. Adaptive ability to cope with atypical or novel situations involving tool use: an fMRI approach. *Neurosci. Res.*

Wiehler, A., Peters, J., 2014. Reward-based decision making in pathological gambling: the roles of risk and delay. *Neurosci. Res.*

Hidehiko Takahashi^{*}
*Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate
School of Medicine, 54 Shogoin-Kawara-cho,
Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan*

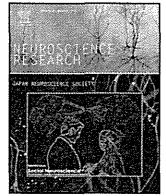
Tetsuya Matsuda¹
*Brain Science Institute, Tamagawa University, 6-1-1
Tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8610, Japan*

^{*} Corresponding author. Tel.: +81 75 751 3386;
fax: +81 75 751 3246.

E-mail addresses: hidehiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(H. Takahashi), tetsuya@lab.tamagawa.ac.jp
(T. Matsuda).

¹ Tel.: +81 42 739 8265; fax: +81 42 739 8265.

Available online 3 January 2015



The deaf utilize phonological representations in visually presented verbal memory tasks



Rieko Okada^a, Jun Nakagawa^{a,b}, Muneyoshi Takahashi^a, Noriko Kanaka^a,
Fumihiko Fukamauchi^{c,d}, Katsumi Watanabe^e, Miki Namatame^c, Tetsuya Matsuda^{a,*}

^a Tamagawa University Brain Science Institute, 6-1-1 Tamagawa Gakuen, Machida City, Tokyo 194-8610, Japan

^b Section of Liaison Psychiatry & Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical & Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

^c Faculty of Industrial Technology, National University Corporation Tsukuba University of Technology, 4-12-7 Kasuga, Tsukuba City, Ibaraki 305-8521, Japan

^d Enomoto Clinic, 1-2-5 Nishi-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-0021, Japan

^e Research Center for Advanced Science and Technology, University of Tokyo, 4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8904, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 September 2014

Received in revised form 27 October 2014

Accepted 10 November 2014

Available online 10 December 2014

Keywords:

Deaf

Phonological representation

Visual processing

Hearing

ABSTRACT

The phonological abilities of congenitally deaf individuals are inferior to those of people who can hear. However, deaf individuals can acquire spoken languages by utilizing orthography and lip-reading. The present study used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to show that deaf individuals utilize phonological representations via a mnemonic process. We compared the brain activation of deaf and hearing participants while they memorized serially visually presented Japanese *kana* letters (Kana), finger alphabets (Finger), and Arabic letters (Arabic). Hearing participants did not know which finger alphabets corresponded to which language sounds, whereas deaf participants did. All of the participants understood the correspondence between Kana and their language sounds. None of the participants knew the correspondence between Arabic and their language sounds, so this condition was used as a baseline. We found that the left superior temporal gyrus (STG) was activated by phonological representations in the deaf group when memorizing both Kana and Finger. Additionally, the brain areas associated with phonological representations for Finger in the deaf group were the same as the areas for Kana in the hearing group. Overall, despite the fact that they are superior in visual information processing, deaf individuals utilize phonological rather than visual representations in visually presented verbal memory.

© 2014 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

Individuals who are congenitally deaf do not acquire spoken languages in the same way as hearing individuals. It has been shown that deaf individuals acquire spoken languages using methods that are different from hearing individuals, such as by orthography or lip-reading (Aparicio et al., 2007; Beal-Alvarez et al., 2012). However, other studies provided evidence that it is difficult for deaf individuals to acquire phonological units. They have also been shown to be inferior in their phonological abilities compared

to hearing individuals (Dodd, 1979; Leybaert and Alegria, 1995; Montgomery et al., 1987).

The term “phonological unit” refers to sound information that functions in a particular language, and a phonological representation is a mental representation of the information of the sounds in the brain. Concretely, sound information that comprises words and sentences is represented in the brain when listening to words and sentences. Phonological representations reportedly occur not only when one listens to words/sentences, but also when reading them (Aparicio et al., 2007; Baddeley et al., 1981).

A number of behavioral experiments have shown that phonological representations play an important role in facilitating language processing and memorization. For instance, it has long been reported that phonological representations contribute to verbal short-term memory (Baddeley, 1986; Burgess and Hitch, 1996), especially the memory of the order of serially presented words (Nairne and Kelley, 2004; Watkins et al., 1974; Wickelgren, 1965). According to these studies, when one recalls serially presented

Abbreviations: STG, superior temporal gyrus; MTG, middle temporal gyrus; SPM, Statistical Parametric Mapping; EPI, echo planar imaging; MNI, Montreal Neurological Institute; BA, Brodmann area; MOG, middle occipital gyrus; MFG, middle frontal gyrus.

* Corresponding author. Tel.: +81 42739 8265; fax: +81 42739 8265.

E-mail address: tetsuya@lab.tamagawa.ac.jp (T. Matsuda).