OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Information Processing Flow and Neural Activations in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Stroop Task in Schizophrenic Patients
Author(s)	川口, 俊介
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46206
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏名	川口俊介（かわぐちしゅんすけ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 19801 号
学位授与年月日	平成17年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Information Processing Flow and Neural Activations in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Stroop Task in Schizophrenic Patients （ストループ課題遂行時における統合失調症患者の脳内情報処理の流れと背外側前頭前野の活動）
論文審査委員	（主査） 教授 武田 雅俊 （副査） 教授 杉田 義郎　教授 井上 洋一

論文内容の要旨

［目的］

統合失調症の中核症状の一つである幻聴の発生に、左側の前頭葉と側頭葉を中心とする脳内の神経ネットワークの機能不全が関与すると、最近の脳機能画像や脳波・誘発電位を用いた研究で指摘されている。両者の関連をより詳細に検討するには、ある課題の入力から出力の間に生じる脳内各部位の神経活動を時間軸に沿ってリアルタイムに近い時間分解能で脳機能画像化して捉えることが有効であるが、PET、fMRI では時間分解能が、脳波・誘発電位では空間分解能が不十分である。これに対し、脳磁図は高い時間・空間分解能を持つ。神経活動の推定には、多くの場合、等価電流双極子法を用いるが、この方法は狭い領域で同時に神経活動が生じることを仮定するので、複数の脳部位が時間的に重なりを持って活動すると想定される神経ネットワーク内の神経活動の推定には適さない。これに対し、空間フィルタ解析の一つである SAM（Synthetic Aperture Magnetometry）は、神経活動を広がりをもつ領域として推定し、時間分解能も高いので、このような活動の推定に適している。

前頭葉を中心とした神経ネットワークを賦活する課題のひとつにストループ課題がある。この課題では、色を意味する文字をその意味とは異なる色で次々に提示し、文字の色を回答させるが、刺激提示後約 1000 ms の反応までの間に、入力系－組織制御系－出力系にかかわる各脳部位が、時間のずれと重なりを持ちながら活動すると想定される。本研究では、統合失調症の幻聴の発生機序を明らかにするために、統合失調症患者で幻聴を持つ患者、持たない患者の2群と健常者群に、ストループ課題を遂行させた。課題遂行中の脳磁図を SAM を用いて高い時間分解能で脳機能画像化し、前頭葉を中心とした神経ネットワークの脳内情報処理の流れと活動脳部位の差異について検討した。

［方法ならびに成績］

（方法）

統合失調症患者 12 名（幻聴群6名、非幻聴群6名）と健常被験者6名を用いた。赤、青、黄、緑の4色を用い、色と意味の一致しない 12 の不適合刺激と一致する4つの適合刺激を漢字1文字で偽ランダムに 1250 ms の間、500

ms の固視点を挟みながら連続して被験者の眼前約 2 m に提示した。被験者には、刺激提示後できるだけ早くかつ正確に小声で文字の色を回答するように指示した。脳磁図の測定には 64 ch 全頭型脳磁計を用いた。サンプリング周波数は 250 Hz、60 Hz のノッチフィルタと 80 Hz の低域通過フィルタで処理後、ディスクに記録し、オフラインで解析した。解析にはアーチファクトの少ない、加算平均しない 100 回の不適合刺激の記録を用いた。

SAM は脳内の各領域の電流源密度分布（current source density, CSD）を推定し、3 次元イメージとして生成する。さらに 2 つの状態間で脳内の各ボクセルごとの CSD の変化を Student の t 検定により比較し、その結果を MRI 画像に重ね合わせて、特定の領域の注目する周波数帯域での CSD の増減を推定する。本研究では、不適合刺激提示後の 850 ms の区間について、200 ms の時間窓を 50 ms ずつ移動させて 14 の active state、刺激提示直前の 200 ms の区間を control state として 14 の時間窓ごとに CSD の増減を推定した。また、ボクセルの解像度は 1 辺 5 mm、周波数帯域は、健常者による先行研究の結果から 25−60 Hz とした。

（結果）

すべての被験者において、限局したいくつかの皮質領域に 25−60 Hz 帯域の有意な CSD の低下が推定された。CSD の低下は、事象関連脱同期（event-related desynchronization, ERD）に対応し、神経活動の増加を示すと考えられる。

健常者群では、左側の parietal-occipital area（POA）（3/6 例）、両側の dorsolateral prefrontal cortex（DLPFC）（左 6/6 例、右 3/6 例）、両側の M1（primary motor area）（左 3/6 例、右 2/6 例）で複数の被験者に有意な ERD が推定された。各部位の ERD の出現時間は被験者ごとに異なるものの、各被験者内では、おおむねこの順序を保ちながら、時間的なずれと重なりを持って出現した。統合失調症の非幻聴群では、左の temporal area から inferior parietal area の領域（4/5 例）、左側の DLPFC（4/5 例）、左側の M1（3/5 例）において、幻聴群では、右側の DLPFC（3/4 例）、両側の M1（左 4/4 例、右 2/4 例）において同様の有意な ERD が推定され各被験者内ではおおむねこの順序を保って出現した。

［総括］

健常者群、統合失調症の 2 群ともに、入力系－組織制御系－出力系に対応する脳部位が、時間のずれと重なりを持ちながら、各被験者内ではおおむねこの順序で活動することが示され、統合失調症の 2 群においても基本的な脳内情報処理の流れは保たれていることを示唆している。また、DLPFC の活動は、健常者群では左側優位に両側性に、非幻聴群では左側に活動が認められたのに対し、幻聴群では右側でのみ認められ、これは神経ネットワークの中心として活動する左側の DLPFC の機能不全が、幻聴の発生に関与する可能性を示唆している。これらの知見は、高い時間・空間分解能で神経ネットワーク内の神経活動を推定可能な SAM を用いた脳磁図の解析によって初めて得ることができたものである。

論文審査の結果の要旨

近年、統合失調症における脳内神経ネットワークの機能異常が注目され、PET・fMRI を用いて脳内の領域間の機能的な connection 障害を示唆する報告が散見される。しかし、従来の機能画像の手法では時間分解能が低く、入力－組織制御－出力という脳内神経ネットワーク上の基本的な情報処理過程の流れを、高い時間分解能を持つ機能画像を作成することによって検討することは困難であった。これに対し、本研究では、前頭葉機能検査のひとつである Stroop 課題遂行中の前頭葉を中心とする脳内神経ネットワーク上の皮質での神経活動の時間的推移を、MEG の空間フィルタ解析のひとつである SAM 法を用いて高い時間・空間分解能で機能画像化して解析し、統合失調症、健常者ともに脳内神経ネットワーク上の基本的な情報処理過程の流れは共通であることを示した。解析手法の限界から、機能画像化される神経活動は皮質領域に限られるという制限はあるものの、本研究の結果は、統合失調症の脳内神経ネットワーク機能について新たな知見を加え、統合失調症の病態解明に大きく貢献した。

さらに、本研究は、統合失調症における脳内神経ネットワーク上の皮質の神経活動の時間的推移を高い時間・空間

分解能で詳細に検討し、左 DLPFC（背外側前頭前野）の機能低下が幻聴の発生に関与する可能性を示した。本研究は、左 DLPFC の機能低下が幻聴の発生に関与するとの従来からの仮説を初めて機能画像を用いて支持したものであり、統合失調症の中核症状である幻聴の発生機序に新たな知見を付け加えた意義深いものである。

このように、本研究は、精神疾患の中で最も病態の解明が強く望まれる疾患のひとつである統合失調症の理解に大きく貢献し、学位の授与に値すると考えられる。