

表 題 Near-infrared spectroscopy: NIRS(近赤外分
光法)を用いた後出し負けじゃんけん課題中
の作業量変化と前頭前野活動性との関連性に
関する研究

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 山内 芳樹

担当指導教員氏名 加藤 敏 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系専攻
精神・神経・筋骨格疾患学分野
精神医学

2014年1月10日申請の学位論文

目次

1	はじめに	．．．．．3
1.1	前頭前野の構造と機能	
1.2	前頭前野と認知機能	
1.3	精神疾患と認知機能	
1.4	近赤外分光法(NIRS, 別名：光トポグラフィー検査)と精神疾患	
1.5	前頭前野活動性の評価における実験デザイン	
1.6	認知課題と実験デザイン設定の重要性	
1.7	パラメトリックデザインによる脳活動評価の利点と問題点	
1.8	後出し負けじゃんけん課題による前頭前野活動性の評価	
1.9	本研究の目的	
2	研究の方法	．．．．．15
2.1	対象	
2.2	近赤外分光法（NIRS）について	
2.3	機器	
2.4	課題	
2.5	データ解析	

3	結果	．．．．．27
3.1	各課題における正解率並びに被験者の maxLv について	
3.2	各課題間における脳活動について	
4	考察	．．．．．31
5	本研究の限界	．．．．．35
6	結論	．．．．．37
7	引用文献	．．．．．39

1. はじめに

1.1 前頭前野の構造と機能

前頭前野とは、運動前野より前方に広がる皮質部位のことで、上・中・下前頭回の前方部を占める。前頭前野は前頭連合野であり、視床内側核から直接投射を受ける領野であることが知られている。

前頭前野のさらに詳細な区分としては、いくつかの区分を機能単位として用いることが多く、それらは外側前頭前野 (lateral prefrontal cortex: LPFC)、前頭葉眼窩部 (orbitofrontal cortex: OFC)、前頭前野内側部 (medial prefrontal cortex: MPFC) に分けられる¹⁾。

ここでは、前頭葉機能の代表格ともいえる遂行機能 (executive function) を担う重要部であると考えられている外側前頭前野の更なる区分と機能の概略について述べる。一般に遂行機能には①目標の設定、②計画の立案、③目標に向かっての計画の実行、④行動の効果的遂行という 4 つの要素が含まれている²⁾。なお、遂行機能とは、内的なゴールに従って思考や行動を調整・統合する能力であり、認知的制御 (cognitive control) ともいわれている³⁾。

この外側前頭前野は背側部と腹側部に分けられ、背側部にあたる背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) は、視床背

内側核を介して空間的処理を担う頭頂葉からの入力を受けている。

DLPFC は、遂行機能の中心機能ともいえる目的志向型プランニング、概念の転換、空間性および言語性ワーキングメモリーの中核⁴⁾⁵⁾⁶⁾であるとともに、エピソード記憶の記銘段階における精緻化⁷⁾や体制化⁸⁾、画像や言語の意味処理⁹⁾、作業遂行の自己モニタリング⁴⁾¹⁰⁾、サッカーボール抑制¹¹⁾、抑制機能¹²⁾の他、意識的に行う複雑な処理のほとんどに関与すると考えられている¹³⁾。腹側部にあたる腹外側前頭前野

(ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC) は、物体表象に関するワーキングメモリー⁶⁾¹³⁾と長期記憶の意識的検索¹⁰⁾を主に担うと考えられている。また近年は、ミラー・システム¹⁴⁾や感情統制¹⁵⁾などの社会的機能、遂行機能、反応抑制¹⁶⁾などに関与があるともいわれている。

DLPFC と VLPFC の両者は、前頭前野が線維連絡を有する他の大脳皮質や皮質下構造の機能調整と密接に関わっており、遂行機能やワーキングメモリーにとどまらず、記憶、判断、選択を要するほとんどの認知処理に関与すると考えられている¹⁷⁾。

1.2 前頭前野と認知機能

それゆえ前頭前野は、知覚や注意、判断、記憶、学習、さらには性

格、意欲、行動といった高次脳機能と広く関連しており、人間存在における最高次の統合の座であるとも言われている¹⁸⁾。

例えば日常生活で状況に適した行動を行う際には、様々な認知機能が要求される。その中で前頭前野は、感覚刺激（入力）と運動領域（出力）のインターフェイス（接続装置）として活動し、数多くの認知機能において重要な役割を演じていることが広く知られている¹⁹⁾。

1.3 精神疾患と認知機能

近年では近赤外分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS、別名：光トポグラフィー検査）の登場や、機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）の発展により、覚醒し精神機能を働かせている状態の脳機能を明らかにできるようになり、精神疾患と認知機能との関連が注目されている。

ここでは、後述する先進医療の適応となっており、また二大精神疾患である統合失調症と気分障害（大うつ病性障害・双極性障害）における認知機能障害の研究の現状について簡潔に述べる。

統合失調症は、思春期から 30 歳位が好発年齢であり、幻覚・妄想等の陽性症状や、意欲低下および感情鈍麻などの陰性症状に加えて、認

知機能低下を伴い、患者に精神面のみならず社会生活においても多大な苦痛をもたらす深刻な精神疾患である。統合失調症では広範囲な認知障害がみられるが、特に記憶障害や遂行機能、あるいはワーキングメモリーの障害などが健常者と比べ、相対的に顕著であり、それらは初回エピソード患者に既に認められている²⁰⁾。このような遂行機能やワーキングメモリーの中枢は、前頭前野のなかでも DLPFC とされ、思考や行動のトップダウン調節を行っていると考えられている²¹⁾。

大うつ病性障害は、抑うつ気分や不安・焦燥、強い罪責感、精神活動の低下、食欲不振、睡眠障害などを特徴とする精神疾患である。

大うつ病性障害における fMRI 研究に関しては、言語流暢性課題を用いた研究では左前頭前野の賦活が健常者と比較して有意に低く、寛解後も十分回復しないことを報告している²²⁾²³⁾。また神経認知機能の低下はうつの重症度と相関するという報告もある²⁴⁾。

双極性障害は気分が異常に高揚し、陽気になり、活発で多弁になる躁状態と、うつ状態という病相を繰り返す精神疾患である。

双極性障害のメタ解析²⁵⁾では、特に言語記憶や遂行機能における成績低下が示唆されている。また経過の良否と関連があり、過去の躁病相が多いほど、認知機能障害の程度が強まるという報告がある²⁶⁾。

1.4 近赤外分光法(NIRS, 別名: 光トポグラフィー検査)と精神疾患

言語流暢性課題という認知課題を用いた「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」は、2009年4月に厚生労働省から先進医療としての承認を受けた。国際疾病分類（ICD-10）における統合失調症（F2）と気分障害圏（F3）によると考えられるうつ状態について、鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたものであり、精神医療分野での初めての先進医療となった。具体的には、言語流暢性課題施行時における前頭葉の賦活反応性が、うつ病（大うつ病性障害）では減衰し、双極性障害（躁うつ病）では遅延し、統合失調症では非効率化しているとされるものであり、精神疾患の鑑別診断補助目的のトレイトマーカー（trait marker）として用いられている（図1）²⁷⁾。また統合失調症におけるNIRS研究では、go/no go課題中、右前頭前皮質の活動は陽性・陰性症状評価尺度での興奮の評価点と正の相関を示すという報告²⁸⁾もあり、病勢把握のステートマーカー（state marker）としての可能性が示唆されている。

このように現在、精神疾患においても認知機能が深く関連していることが明らかになりつつあり、前頭前野の活動性と認知課題負荷との間の関係が注目されている。

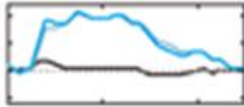
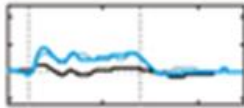
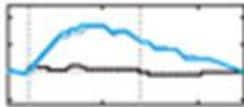
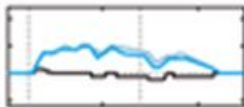
	NIRS 波形	賦活反応性
健 常 者		明瞭（賦活に応じて）
う つ 病		減衰（初期以降）
双極性障害		遅延（大きさは保存）
統合失調症		非効率（タイミング）

図 1． NIRS でとらえた精神疾患の前頭葉賦活反応性の図 ²⁷⁾

1.5 前頭前野活動性の評価における実験デザイン

それゆえに認知課題負荷時の前頭前野活動性の研究は、神経科学・精神医学において重要なテーマとなっている。

前頭前野活動の測定には、使用する実験デザインが重要となる。

また、脳機能は複雑であり、未だ完全には解明されていないために、様々な実験デザインを用いて検討する必要がある。

NIRS や fMRI におけるデータ解析方法に基づく分類では主に、カテゴリカルデザイン（categorical design）、ファクトリアルデザイン（factorial design）、そしてパラメトリックデザイン（parametric

design) が用いられる。カテゴリーカルデザインは、課題遂行時と安静状態などの異なる 2 つの状態における脳活動の差を調べる方法であり、ファクトリアルデザインは、認知的構成要素の組み合わせが異なる課題を用いて、特定の認知的構成要素に対する脳活動や要素の交互作用を調べる方法である。またパラメトリックデザインは、課題難易度などの変化に対する脳活動を特定する方法である²⁹⁾。

1.6 認知課題と実験デザイン設定の重要性

これらの実験デザインを採用し、実際に課題遂行中の脳活動を求めた時、解析により得られた結果のうち、活動が低い場合は鑑別が必要になる。つまり、活動が低いのは、本来の脳活動が低い可能性もあるが、課題を十分に遂行できなかったために本来の活動量に達していない可能性も考慮しなくてはならない。これは、ウェクスラー成人知能検査 (WAIS; Wechsler Adult Intelligence Scale) などの知能検査で、意識混濁状態、うつ状態などによる認知機能低下がみられた場合、成績が低下し、IQ が実際より低く算出されてしまう状況に似ている。知能検査が行われた被験者の精神状態を把握する必要があるのと同様に、我々は脳機能イメージング検査が行われた被験者の精神状態を把握す

る必要がある。そのためには、課題の十分な説明を行い、リハーサルをして被験者が課題を理解しているかどうかを確認して検査を行う必要がある³⁰⁾。これらの配慮に加えて、脳機能イメージングの場合は、刺激課題が十分に被験者の能力を引き出している設定になっているかを確認する必要もある。課題が優しすぎても十分に活動を引き出せず、課題が難しすぎても十分に遂行できないために、本来の活動が得られないかもしれない。また、課題がある程度忙しくないで被験者の注意を持続させることが難しくなるかもしれない。

したがって我々は、もっとも被験者の脳活動を引き出す課題と実験デザインを注意深く検討していく必要がある。

1.7 パラメトリックデザインによる脳活動評価の利点と問題点

以上の背景を考慮して、我々は、パラメトリックデザインに着目した。パラメトリックデザインとは、課題難易度や作業量をパラメトリックに変化させて、脳活動を測定する手法である。この手法では、認知過程に関連した脳内の賦活部位をより選択的に同定することが出来ると共に、パラメトリックに作業量が増加した際の、前頭前野の活動性の様態を調べることが出来る³¹⁾。そのため、脳活動を最も高くする

課題負荷も調査可能である。

しかし、作業量負荷の増加によって示される前頭前野活動性の様態は、パラメトリックデザインを用いた先行研究の中で異なっている。

幾つかの先行研究³¹⁾³²⁾³³⁾は、前頭前野の活動性は、課題負荷の増加に伴い、直線的に増加すると報告しているけれども、他の先行研究³⁴⁾³⁵⁾では、前頭前野は、課題負荷の増加に伴い、活動性は増加し、中等度の作業量で活動性がもっとも高くなり、より作業量が増加すると活動性は漸減していくといった逆U字を呈すると報告している。

これらの先行研究³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾において、各々の被験者の正解率は統制されておらず、課題の正答率の違いが、前頭前野の活動性のパターンに違いを生じた要因の1つであるかもしれないと我々は考えた。

先行研究でも誤答は、内的なゴールに従って思考や行動を調整・統合する能力である認知的制御や注意、そして適切な行動を円滑に行おうとする意欲にも影響を及ぼすことが知られている³⁶⁾。

それゆえ、各々の被験者の正解率を約100%で統制・均質化することが出来る認知課題を用い、作業量変化と前頭前野活動性との間の関係を調べることが求められている。

1.8 後出し負けじゃんけん課題による前頭前野活動性の評価

以上の背景から、被験者毎に最適な課題難易度を設定可能であり、被験者間の正答率を統制・均質化できる「後出し負けじゃんけん課題」に着目した。後出し負けじゃんけん課題は、簡単簡便な検査であり、特別な道具を必要としない。また被験者毎に適切な難易度を設定できるため、各被験者の正解率を100%で統制・均質化することが可能である。更には作業量をパラメトリックに変えることができる。

それゆえ、後出し負けじゃんけん課題は、前頭前野活動性を評価するのに有用であると思われる。

後出し負けじゃんけん課題では、コンピュータが先にじゃんけんの手を提示し、被験者がそれに続く。後出し負けじゃんけん課題は、コンピュータが提示する手に、故意に負けるように行われる為、勝とうとしてしまうステレオタイプ行為の抑制、反応選択の意思決定、視覚からの情報処理に関連したワーキングメモリー、そして提示する手を出すといった高次運動計画などの認知機能を活性化し、前頭前野の活動性を測定する課題であることが知られている³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。

さらに、親しみ易く、簡便である後出し負けじゃんけん課題を行う際は、精神的ストレスは低いものと考えられる。従って、後出し負け

じゃんけん課題は、精神障害を持つ患者の前頭前野活動性を調べるのに有用であるかもしれない。

後出し負けじゃんけん課題を用いた先行研究は、後出し負けじゃんけん課題において、勝つことよりも故意に負けることがより難しいことを示唆している³⁷⁾⁴¹⁾。実際、数多くの研究が、後出し負けじゃんけん課題中に活性化される認知機能に関連した神経学的機構を調べるために行われてきた³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴²⁾⁴³⁾。fMRI 研究は、両側外側前頭前野、並びに Brodmann area 6(BA6)の関連⁴²⁾や、BA6 内の左補足運動野(supplementary motor area: SMA)の関与⁴³⁾を報告している。

NIRS 研究は、「後出しじゃんけん」の脳活動は、後出しで「勝つ」よりも「負ける」じゃんけんの方が、反応が外側前頭前野領域で大きいことを報告している³⁸⁾。以上の研究結果から、外側前頭前野(DLPFC、VLPFC を含む)、並びに BA6 の関連が考えられる。

また、被験者間の刺激間隔を一定とした後出し負けじゃんけんの先行研究⁴²⁾は、正答率(50%~100%)と外側前頭前野の活動性が正の相関を示すことを報告している。

しかしながら、後出し負けじゃんけん課題中における作業量変化と前頭前野の活動性の関係を、調べた先行研究は見当たらない。加えて、

後出し負けじゃんけんは、本邦の認知リハビリテーションにおいて広く用いられているが⁴⁴⁾、後出し負けじゃんけん課題中に、どの程度の作業量が脳活動を最も高くするかは知られていない。

1.9 本研究の目的

本研究の目的は、第1に各被験者の正答率を約100%で統制した認知課題「後出し負けじゃんけん」において、被験者が本来の脳活動を引き出すために最大限の設定を明らかにすることである。

第2に、認知課題作業量の増加によって引き起こされる前頭前野活動の様態を明らかにすることを目指した。

そのために課題の作業量を4段階で変え負荷しNIRSを用いて脳血液量変化を測定した。

この手法により、後出し負けじゃんけん課題による脳機能の評価法を確立することは、前頭前野活動の様態解明の一助になると同時に、精神・神経医学の認知機能測定法の発展に寄与するものとする。

2. 研究の方法

2.1 対象

対象は健常成人 20 名 [男性 11 名、女性 9 名、平均年齢±標準偏差 (standard deviation: SD): 30.5 ± 6.2 歳] で、全員日本人である。

利き手は日本人になじみが深い質問が多い HN 利き手テスト⁴⁵⁾を用いて決定し全員右利きであった。除外基準は質問・問診により、既往歴または現病歴における DSM-IV-TR (精神疾患の診断と統計マニュアル第四版)⁴⁶⁾の I 軸 (精神的診療疾患)、II 軸 (パーソナリティ障害・知的障害) を満たす精神科疾患の既往がある場合と、神経疾患・脳機能に影響のある身体疾患の既往のある場合とした。全ての対象から本研究に対しての説明を行い、同意を得た。

なお、本研究は研究計画書を自治医科大学臨床研究倫理委員会 (臨 A10-13) の承認を得ている。

2.2 近赤外分光法 (NIRS) について

近赤外光は生体のある程度は通過する一方で、ヘモグロビンにより吸収されやすいという特徴がある。パルスオキシメーターは指についての透過光を利用することで、動脈血の酸素飽和度を測定している。

頭部について散乱光を利用すると、頭表から 2~3cm の範囲の血液量（近似的には血流量）が測定できるので、大脳皮質の活動をとらえることができる。これを近赤外分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）と呼ぶ。NIRS を fMRI や Positron Emission Tomography (PET) などの他の脳機能画像法と比較すると、測定の対象が大脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない、空間分解能が 1~3cm 程度と低く、脳構造との対応は脳回程度である、という短所がある反面で、光を用いるため非侵襲的である、座位など自然な状況で検査ができる、時間分解能（0.1 秒）が高く、脳機能の時間的な変化をとらえることができる、装置が小型で移動可能である、という長所がある⁴⁷⁾。

以上より、NIRS は「自然な状態の被験者の大脳皮質の賦活反応性の時間経過を、非侵襲的で簡便に全体としてとらえることのできる検査」であると言える。

2.3 機器

NIRS 装置（浜松ホトニクス社製マルチファイバアダプタシステム C9866）で、近赤線は 775nm と 810nm と 850nm の 3 波長を用いて 8 つのチャンネルにおける酸化型ヘモグロビン変化量 $\Delta \text{oxy-Hb}$

[oxygenated hemoglobin change, $\mu\text{M}(\text{mol/L})$]と還元型ヘモグロビン変化量 $\Delta\text{ deoxy-Hb}$ [deoxygenated hemoglobin change, $\mu\text{M}(\text{mol/L})$]、そして全ヘモグロビン変化量 $\Delta\text{ total-Hb}$ [total hemoglobin change, $\mu\text{M}(\text{mol/L})$]を求めた。この機器は 1 辺が $3\sqrt{2}\text{cm}$ の正方形の各頂点に受光器が左右 4 つずつあり、対角線の交点に射光器がある。その受光器と射光器の距離は 3cm で、その中点が各チャンネルとなる。外側前頭前野を含む部位を、バーチャルレジストレーション（頭部のプローブ位置を、標準脳座標系に変換し脳表へと投影することにより、脳表から脳部位を予測する方法）を使用することで同定した⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。

背外側前頭前野（DLPFC）と腹外側前頭前野（VLPFC）の部位に左右 1 チャンネルずつ配置した。残りの左右 2 チャンネルずつは、運動前野を含む Brodmann area 6（BA6）においた（図 2、表 1）。

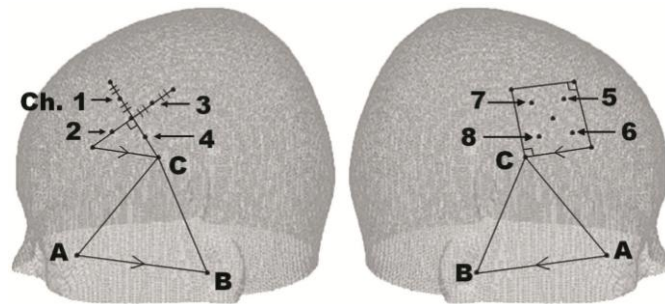


図2 チャンネルの位置

外眼角（A）と外耳孔（B）を底辺とする正三角形の頂点（C）を目安に、図2のようにチャンネル1（Ch.1）からCh.8まで配置した。

Ch.1とCh.5が背外側前頭前野（DLPFC）で、Ch.2とCh.6が腹外側前頭前野（VLPFC）である。残りのCh.3、4、7、8は運動前野を含む領域である Brodmann area 6（BA6）に相当する（表1）。

表 1 ヴァーチャルレジストレーションによるブロードマンエリアの同定

Ch	Brodmann area estimation by MRlcro *	Probability (%)
1	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	72.5
	8 - Includes frontal eye fields	27.5
2	45 - Ventrolateral prefrontal cortex	38.2
	44 - Ventrolateral prefrontal cortex	37.4
	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	21.1
	46 - Dorsolateral prefrontal cortex	3.3
3	6 - Pre-Motor and Supplementary Motor Cortex	98.2
	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	1.8
4	6 - Pre-Motor and Supplementary Motor Cortex	60.3
	44 - Ventrolateral prefrontal cortex	31.8
	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	7.8
5	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	86.2
	8 - Includes frontal eye fields	13.8
6	44 - Ventrolateral prefrontal cortex	51.6
	45 - Ventrolateral prefrontal cortex	39.6
	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	8.3
	46 - Dorsolateral prefrontal cortex	0.5
7	6 - Pre-Motor and Supplementary Motor Cortex	92.6
	9 - Dorsolateral prefrontal cortex	7.4
8	6 - Pre-Motor and Supplementary Motor Cortex	70.2
	44 - Ventrolateral prefrontal cortex	25.5
	4 - Primary Motor Cortex	4.3

40)から引用。Channel 1 (ch.1) と ch.5 は、dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)。Ch.2 と ch.6 は、ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC)。Ch.3, ch.4, ch.7, そして ch.8 は、pre-motor and supplementary motor cortex に相当する。* MRlcro は、neuroimaging visualization のためのプログラムである 51)。

2.4 課題

当精神医学教室菊地が開発した「後出し負けじゃんけん課題 deceitful reverse Rock, Paper, Scissors(drRPS)³⁸⁾」を採用した。

課題設定は、課題指示が負けで変化しない課題を作成し施行した。

具体的には刺激課題として「負け課題」(LOS)：通常は提示された手に勝つ手を出そうとする行為(ステレオタイプ行為)をあえて抑制して、出された手に負ける手を提示するもの(ステレオタイプ行為の抑制)、という課題を作成した。また、対照課題は出された手に同じ手を提示してもらう「あいこ(tie)」とした。

課題は、対照課題と刺激課題を繰り返す1コンディションのブロックデザイン(ABABABABABA、A=対照課題、B=刺激課題)であり、各ブロックは24秒であり、課題は11ブロックで構成されているため1つの課題に4分24秒かかる。コンピュータから提示されたじゃんけんの手に対し、画面下部に表示される指示に沿った手を利き手で提示する。コンピュータが提示する手の間隔、すなわち刺激間時間間隔(interstimulus interval:ISI)は可変式であり、そのレベル(Lv)をLv1からLv11まで細やかに調整することができる。レベルが上がる

と ISI は短縮し、作業量は増加する（図 3、表 2）。

One-condition block design

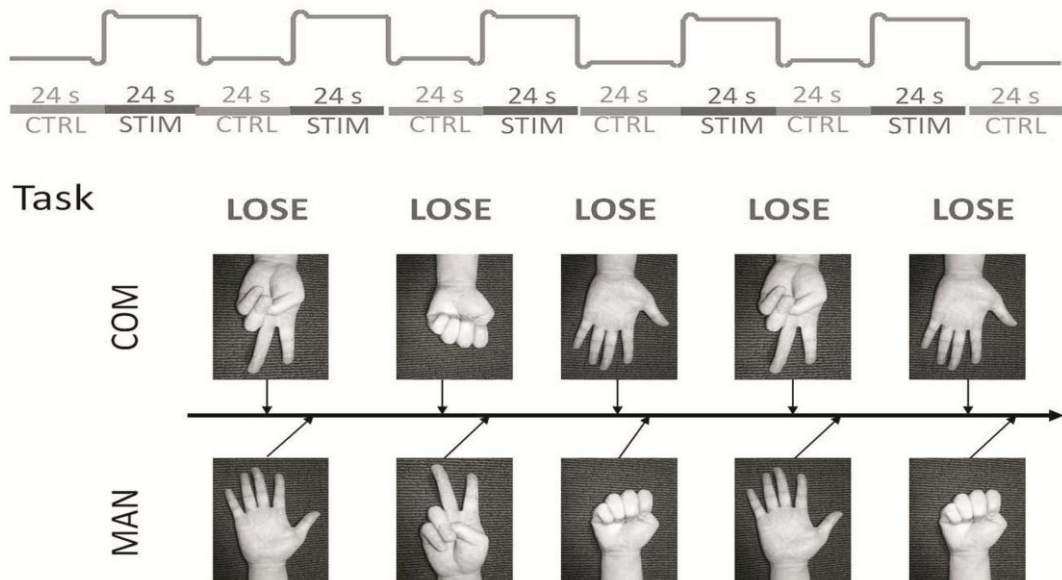


図 3 タスクデザイン

Lv	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ISI (sec)	6	4.8	4	3	2.4	2	1.5	1.2	1	0.8	0.6
Stim (time/24sec)	4	5	6	8	10	12	16	20	24	30	40
Speed (time/sec)	0.17	0.21	0.25	0.33	0.42	0.5	0.67	0.83	1	1.25	1.67
Lv: level, ISI: interstimulus interval, stim: stimulus											

表 2 後出しじゃんけん課題の作業量レベルに関する設定

なお、課題は、Hot Soup Processor 3.0 software program, a text-based interpreter system for Windows (ONION software, http://www.onionsoft.net/index_e.html, Japan) を用いて作成した。

本番前にリハーサルを行い、被験者毎に、ほぼ正解率 100%で施行することが可能であり、同時にもっとも ISI が短い最高提示速度 (maximal Level: maxLv) を決定した。更に maxLv から Lv を下げ、ISI を延長することで、相対的に易しい 3 つの課題を段階的に設定した。各被験者の maxLv : 最高提示速度を 100%とし、その提示速度の約 83%を maxLv-1、約 67%を maxLv-2、約 50%を maxLv-3 とし、4 種の課題『maxLv-3, maxLv-2, maxLv-1, maxLv』を被験者毎に施行した。例えば、maxLv が Lv9 の被験者では、Lv6(maxLv-3), Lv7(maxLv-2), Lv8(maxLv-1), Lv9(maxLv)の 4 つの課題が施行される。Lv9 では、ISI は 1 秒、刺激は 24 回であり、Lv8 では、ISI は 1.2 秒、刺激は 20 回であり、Lv7 では、ISI は 1.5 秒、刺激は 16 回であり、Lv6 では、ISI は 2 秒、刺激は 12 回である。なお、順番による血液量変化の影響を相殺するために、各レベルの異なる 4 つの課題負荷の順番はランダム化して、被験者毎に変えて施行した。

2.5 データ解析

解析には MATLAB 2009b (Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を用いた。まず、独立成分分析 (Independent Component Analysis: ICA) をオリジナルデータ (図 4) に使用し [by EEGLAB Version 8.0.3.5b (Swartz Center for Computational Neuroscience, Institute for Neural Computation, University of California San Diego, <http://sccn.ucsd.edu/>).], 全てのデータから体動などに起因すると思われるアーチファクトを除去した (図 5)。

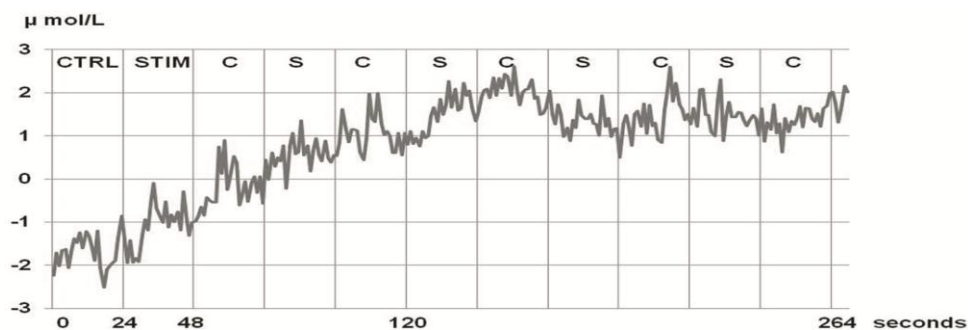


図 4 オリジナルの oxy-Hb(oxygenated hemoglobin) 信号の例

ブロックデザインで得られた第一被験者の課題中の Ch.1(DLPFC)における oxy-Hb 信号の例を示す。“CTRL”と“C”は対照ブロック、“STIM”と“S”は刺激ブロックである。縦軸は oxy-Hb 濃度変化量を示す (単位は $\mu\text{mol/L}$)。横軸は時間を示す (単位は秒)。

対照ブロックと刺激ブロックは各 24 秒間であり、この時間を半周期とする変動が課題に起因するものと考え、この変動は周波数に直すと $F=1/T=1/48=0.0208\text{Hz}$ となり、この周波数の値を中心に $\pm 0.01\text{Hz}$ の幅でバンドパスフィルターを施行した（図 5）。

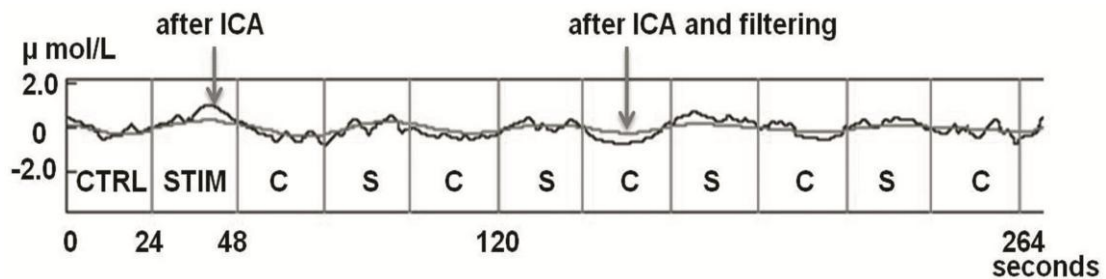


図 5 [図 4 のデータ]に ICA とフィルタリングを行った後の oxy-Hb 信号の例

軸・単位、略語は[図 4]と同様。

その後、刺激課題遂行中の oxy-Hb 波形を加算平均した例を示す（図 6、7）。

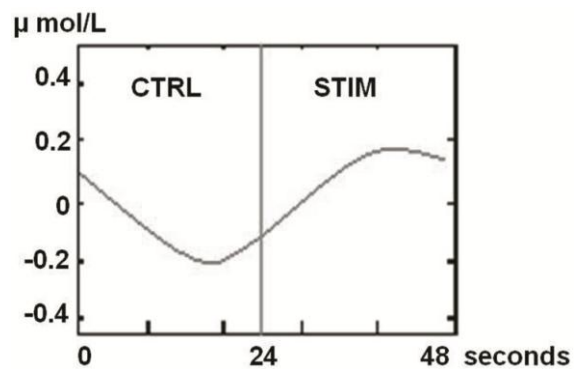


図 6 加算平均した oxy-Hb 波形の例

[図 5]における oxy-Hb 波形を一つのエポックで加算平均したもの。対照ブロックは 0～24 秒で、刺激ブロックは 24～48 秒。軸・単位、略語は[図 4]と同様。

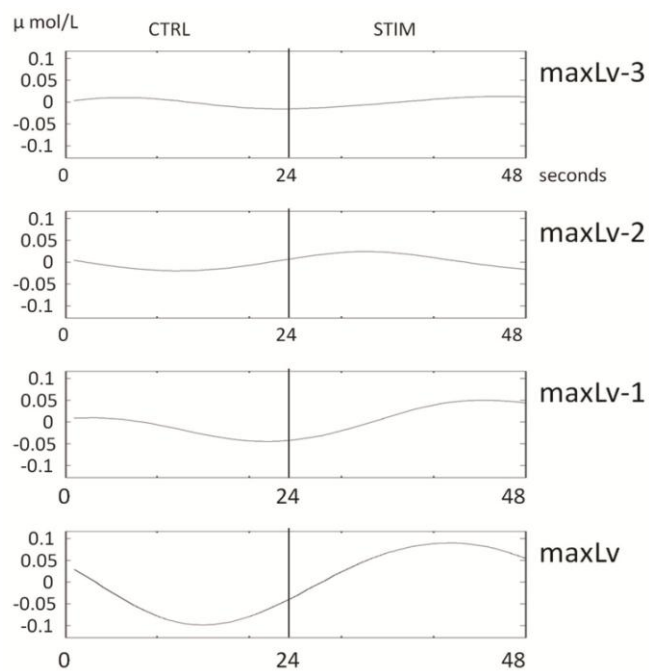


図 7 全被験者における Ch.1 の oxy-Hb 波形の 4 つの課題別の加算平

均例。軸・単位、略語は[図 4]と同様。

オリジナルデータに ICA とフィルタリングを行ったが、元々の NIRS 信号の振幅がチャンネル・被験者によって異なるので、公正な統計評価のために各々の対照ブロックでの平均値を 0 レベルとして標準偏差を用いデータ全体に Z 変換を施し振幅レベルを合せた。そして 20 例の刺激ブロック部分の平均波形の面積を比較した。その面積を課題難易度（一定時間内の作業量）順に並べたものが図 8 である。Z 変換を行ったため、濃度は無次元となる。そのため、その積分値も無次元に変わる。よって縦軸の単位は arbitrary unit (arb.unit) である。

4 種の課題設定における脳活動の把握のため課題と oxy-Hb 値での反復測定による 1 元配置分散分析 (one-way repeated measures ANOVA) を SPSS Statistics 20 (IBM, Tokyo, Japan) により行った。また比較方法は Bonferroni 補正を用いた paired t 検定により行った。

脳活動の増加はその部位の酸素消費量を増加し、それを上回る血液量増加を伴うため oxy-Hb に過剰が生じてその濃度が増加する⁵²⁾。

deoxy-Hb は静脈血の酸素化状態のみならず血液量によっても変化するため、脳血液量増加が大きい場合は細静脈も拡張して deoxy-Hb が増加し、静脈血の酸素化による deoxy-Hb の減少を相殺あるいはそ

れを上回って増加を示すことがある。このため、oxy-Hb が脳血液量変化の鋭敏な指標とされる⁵³⁾。また、近年の神経認知学的 NIRS 研究では oxy-Hb の活動が hemodynamic response のマーカーとして用いられており⁵⁴⁾⁵⁵⁾、本実験でも oxy-Hb を脳血液量変化の指標とした。

3. 結果

3.1 各課題における正解率並びに被験者の maxLv について

平均正解率±標準偏差は、maxLv=3; $99.5 \pm 0.6\%$, maxLv=2; $99.5 \pm 0.5\%$, maxLv=1; $99.5 \pm 0.6\%$, maxLv; $99.1 \pm 0.9\%$ であり、これらの間に ANOVA にて統計学的な有意差は無かった。リハーサルによって決定されたコンピュータの手の提示速度は、0.67 回/秒(maxLv=7)が 2 名、0.83 回/秒(maxLv=8)が 1 名、1 回/秒(maxLv=9)が 12 名、1.25 回/秒(maxLv=10)が 5 名であった。

3.2 各課題間における脳活動について

オリジナルデータを ICA 後、フィルタリングを行い、各々のタスクの対照ブロックでの平均値と標準偏差を用いてデータ全体に Z 変換を

施し振幅レベルを合せた。そして 20 例の刺激ブロック部分の oxy-Hb 平均波形の面積を求め比較した。その面積を課題レベル順に並べたものが図 8 である。

4 種の課題設定における脳活動の把握のため、課題と oxy-Hb 値での反復測定による 1 元配置分散分析 (one-way repeated measures ANOVA) を SPSS Statistics 20(IBM, Tokyo, Japan)により、行ったところ ($p < 0.05$)、チャンネル 1 (左 DLPFC)、2 (左 VLPFC)、3 (左 BA6)、そして 8 (右 BA6) において有意差がみられた：

ch.1: $F(3,57)=4.981$, $p=0.004$; ch.2: $F(3,57)=4.148$, $p=0.01$;

ch.3: $F(3,57)=4.745$, $p=0.005$; ch.8: $F(3,57)=5.102$, $p=0.003$.

更に、有意差を認めたチャンネル 1、2、3、8 において、傾向分析 (trend analysis) を行ったところ ($p < 0.05$)、上向き線形傾向を認めた：ch.1 [$F(1,19)=12.07$, $p=0.003$], ch.2 [$F(1,19)=20.32$, $p < 0.001$], ch.3 [$F(1,19)=15.47$, $p=0.001$], ch.8 [$F(1,19)=18.31$, $p < 0.001$].

また、Bonferroni 補正を用いた paired t 検定 [$p_{\text{corrected}} < 0.05$; $p_{\text{corrected}} = 6(\text{組み合わせの数}) \times p$] を、各課題間で行ったところ、ch.1、2、3、8 において maxLv と maxLv-3 との間で有意差がみられた：

ch.1: $p_{\text{corrected}}=0.027$, ch.2: $p_{\text{corrected}}=0.006$, ch.3: $p_{\text{corrected}}=0.009$,

ch.8: $p_{\text{corrected}}=0.007$.

ch.1、8 では、 maxLv と $\text{maxLv}-2$ の間でも有意差がみられた :

ch.1: $p_{\text{corrected}}=0.046$, ch.8: $p_{\text{corrected}}=0.019$.

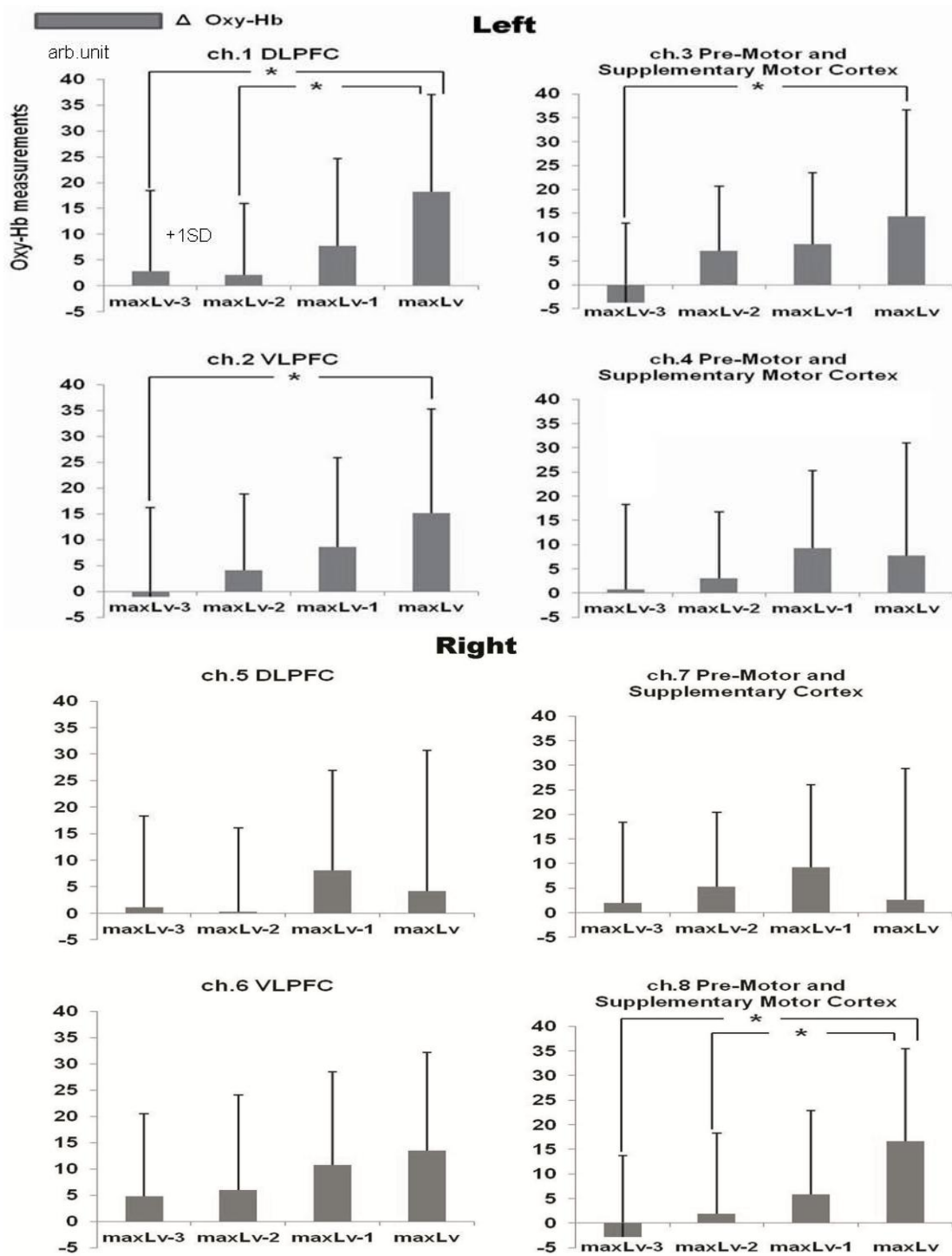


図 8. 各チャンネルにおける各課題の脳血液変化量

縦軸は oxy-Hb measurements (units are arbitrary)、横軸は課題の種類。エラーバーは

+1SD。(* $p_{\text{corrected}} < 0.05$, 課題間におけるボンフェローニ補正を用いた paired t 検定)

4. 考察

本研究にて我々は、各被験者の正答率を約 100%で統制した認知課題「後出し負けじゃんけん」を用いて、被験者が本来の脳活動を引き出す最大限の設定を明らかにするために、作業量をパラメトリックに増減させて、前頭前野活動性の様態を調べた。

その結果、前頭前野、特に左側の外側前頭前野（左 DLPFC: ch.1, 左 VLPFC: ch.2）と、両側 BA6 の一部（左 BA6: ch.3, 右 BA6: ch.8）の血行動態は、パラメトリックな作業量増加による課題難易度の上昇に伴い、有意に増加し、傾向分析で上向き線形を呈した。

右側の外側前頭前野（右 DLPFC: ch.5, 右 VLPFC: ch.6）と、両側 BA6 の一部（左: ch.4, 右: ch.7）の血行動態と、パラメトリックな作業量増加による課題難易度の上昇との間には有意差はみられなかった。

作業量を増加に伴い描出される前頭前野活動性の様態を調べた先行研究³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾においては、上向き線形傾向³¹⁾³²⁾³³⁾と逆 U 字型³⁴⁾³⁵⁾を描出するといったように異なる結果が認められている。

作業量を増加によって示される前頭前野活動性の様態を調べた先行研究³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾においては、正答率は統制されておらず、それが認知

負荷増加に伴う前頭前野活動性の描出パターンに違いがみられた一因と考えられた。被験者間の正答率の違いは、誤答が被験者の認知的制御や意欲に与える影響を含んでいるのかもしれない。

それゆえ、今回我々は各被験者の正答率が約 100%で統制された条件下で作業量をパラメトリックに増加させて活動を調べた。

その結果、左外側前頭前野及び BA6 において、作業量の増加に伴い、血液量変化が線形に増加した。一方で右外側前頭前野および BA6 の一部領域では、作業量に伴う変化が認められなかった。

前頭前野活動性は作業量の増加に伴い有意に増加し、線形傾向を呈する部位が複数存在した。したがって、正答率を約 100%で統制した条件下での後出し負けじゃんけん課題では、被験者が課題を正確に遂行できる範囲で、最も多い作業量（最も短い刺激間時間間隔）で施行する際に最も前頭前野が活動すると考えられた。

NIRS や fMRI による先行研究では後出しじゃんけんの「負け課題」時では、両側の外側前頭前野³⁸⁾⁴²⁾、左補足運動野⁴³⁾、左下前頭回³⁷⁾、左背外側前頭前野³⁹⁾、そして右腹外側前頭前野⁴⁰⁾の賦活が指摘されている。左右差や正確な部位に違いはあるものの、本研究で作業量増加

に伴い、脳活動が上向き線形を呈した部位は上述の先行研究の結果と一致しており、作業量増加に伴い脳活動が上昇したものと考えられる。

なお、脳の左半球は高次運動計画や反応選択³⁷⁾⁵⁶⁾、やり慣れた動作の実行⁵⁷⁾⁵⁸⁾に関連があることが報告されており、それは右手を用いても左手を用いても同様であることが明らかになっている⁵⁹⁾。本研究の結果はこれらの先行研究³⁷⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾の結果と一致しており、高次運動計画や反応選択に関連した左外側前頭前野の賦活を示唆している。

右外側前頭前野に作業量の変化に伴う活動量の変化が認められなかった理由は不明であるが、課題デザインの違いや後出し負けじゃんけん課題の特性によるものであるかもしれない。

『あいこ（対照）－勝ち（刺激）』と『あいこ－負け』の2つの課題を比較した先行研究⁴⁰⁾は、右 VLPFC の関連を報告している。これは「勝つというステレオタイプ行為とその抑制の比較」であり、ステレオタイプ行為の抑制を強く反映したものと考えられる。

その一方、本研究は『あいこ－負け』といった同じ課題デザインの作業量（提示速度）が異なる4つの課題間の比較であった。そのため行為抑制に関係ある右外側前頭前野は作業量に関係なく常に活動を要

求されたため課題間で変化がみられなかったのかもしれない。したがって本研究における作業量の増加は、意思決定中の反応選択、視覚からの情報処理に関連するワーキングメモリー、そして高次運動計画を、より賦活したのかもしれないと考えられた。先行研究⁶⁰⁾⁶¹⁾は、両側の BA6 が、反応選択に関連する領域であることを示唆している。後出し負けじゃんけん課題においても本研究を含め、両側 BA6 が賦活化されることが同様であることが示されている⁴²⁾。

認知課題の正答率を約 100%で統制し、作業量増加に伴う前頭前野活動の様態を初めて調査した本研究は、誤答が認知制御や意欲に与える影響を除去することが出来たものと考えられ、精神疾患の認知機能測定の改善すべき点の解決法への示唆や、現在注目されている前頭前野の機能解明の一助になると思われる。さらに本研究の成果は、後出し負けじゃんけん課題の効果的な使用方法確立に貢献すると考える。

なお、本研究で得られた結果、特に右外側前頭前野において有意差がみられなかった等の傾向を再確認するために被験者を更に 8 名増やし合計 28 名（男性 14 名、女性 14 名）で追加研究を行ったが、有意差がみられたチャンネルは同様であり、且つ傾向分析でも同様に、作

作業量の増加に伴う前頭前野活動性の上向き線形傾向が認められた。

本研究で得られた、各被験者の正答率を約 100%で統制した後出し負けじゃんけん課題における作業量増加に伴う脳機能賦活特性は、臨床的にも当教室の本グループによる後出し負けじゃんけんの課題とハミルトンうつ病評価尺度との相関研究や、反復経頭蓋磁気刺激法 (Repetitive trans-cranial magnetic stimulation: rTMS) 前後での後出し負けじゃんけん課題による病態評価へと広がりを見せている。

5. 本研究の限界

本研究の、いくつかの限界について述べる。それらは主に NIRS の技術的課題に由来するもので NIRS 信号が脳活動以外の信号をとらえている可能性である。

1 つ目は、NIRS 装置で測定される NIRS 信号は、光路長を含んでいるということである。NIRS 信号は modified Beer-Lambert 則の原理から、Hb 濃度変化と光路長の積で表される。多チャンネル NIRS 計測装置は、各計測部位で照射－受光間距離を一定とすれば、光路長は同じとみなすことができるという仮定のもとに、脳の活動領域を画

像化している⁶²⁾。そのため、得られるデータは Hb 濃度の変化量を表しており、連続光を用いる市販の計測装置で測定できるのは Hb 濃度のベースラインからの変化量であり、ベースライン値そのものは測定できない。その特性を理解した解釈が必要となる。

2 つ目は、測定部位における皮膚血流の問題である。言語流暢性課題で前額部から得られる NIRS データの大半が皮膚血流の寄与によるとする指摘がある⁶³⁾。本研究の NIRS データも、程度は不明であるが、皮膚血流の影響を含んでいる可能性が否定できない。

しかしながら本研究で用いた認知課題は、言語流暢性課題でなく、測定部位も異なる。また脳賦活信号の抽出のため、体動等に起因するアーチファクトを除去するため独立成分分析を用いたこと、更には加算平均やバンドパスフィルターを施行したため、脳賦活に伴う血流変化以外の成分を、かなり除去することができたものと思われる。

現在、fMRI と NIRS の同時測定といった手法の研究や、従来の光源－検出器配置と異なる距離に新たに検出器を付加して同時計測を行うことにより、皮膚血流の影響を除去する手法が研究中であり、今後の発展が期待される⁶⁴⁾。

6. 結論

各被験者の正答率を約 100%で統制した認知課題「後出し負けじゃんけん」において、被験者が本来の脳活動を引き出す最大限の設定を明らかにするために、作業量をパラメトリックに 4 段階に変化させて脳血液量変化を NIRS で測定し、前頭前野活動性の様態を調べた。

その結果、左外側前頭前野と両側 BA6 の活動性は認知課題の作業量の増加に伴い、有意に増加し上向きの線形を呈した。誤答は認知機構や意欲にも影響を及ぼすことが知られているが、正答率を約 100%で統制した本研究は、誤答による脳活動への影響を除去出来たと考えられ、前頭前野の活動性は、正答率が約 100%で統制された認知課題において作業量増加に伴い、上向き線形傾向を示す可能性が示唆された。

後出し負けじゃんけん課題では、被験者が課題を正確に遂行できる範囲で、最も多い作業量（最も短い刺激間時間間隔）で行う際に、前頭前野、特に外側前頭前野及び BA6 を、もっとも賦活することを解明することが出来た。

本研究の成果は、精神疾患の脳機能測定における改善すべき点への示唆となると共に、病態把握のステートマーカーへの応用が期待され

る後出し負けじゃんけんの効果的な使用方法確立に貢献するものと考えられた。

7. 引用文献

- 1)十一元三：広汎性発達障害と前頭葉. *臨床精神医学*. 32(4):395-404, 2003.
- 2)Lezak MD: The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*. 17:281-297, 1982.
- 3)Miller EK, Cohen JD.: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 24:167-202, 2001.
- 4)Robbins TW.: Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 351(1346):1463-1470; discussion 1470-1471, 1996.
- 5)Smith EE, Jonides J, Marshuetz C, Koeppe RA.: Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(3):876-882, 1998.
- 6)Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV.: A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(3):883-890, 1998.
- 7)Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM.:

- Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory:
levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
91(6):2008-2011, 1994.
- 8)Fletcher PC, Henson RN.: Frontal lobes and human memory:
insights from functional neuroimaging. *Brain*. 124:849-881,
2001.
- 9)Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE.: The role of left
prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U
S A*. 95(3):906-913.1998.
- 10)Petrides M.: Specialized systems for the processing of mnemonic
information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R
Soc Lond B Biol Sci*. 351(1346):1455-1461; discussion 1461-1462,
1996.
- 11)Pierrot-Deseilligny Ch, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B,
Rivaud-Pechoux S.: Effects of cortical lesions on saccadic eye
movements in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 956:216-229, 2002.
- 12)Konishi S, Jimura K, Asari T, Miyashita Y.: Transient activation

- of superior prefrontal cortex during inhibition of cognitive set. *J Neurosci.* 23(21):7776-7782, 2003.
- 13)Hartley AA, Speer NK.: Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microsc Res Tech.* 51(1):45-53, 2000.
- 14)Iacoboni M, Dapretto M.: The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 7(12):942-951, 2006.
- 15)Ochsner KN, Gross JJ.: The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci.* 9(5):242-249, 2005.
- 16)Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Sekihara K, Miyashita Y.: No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci.* 10(3):1209-1213, 1998.
- 17)Duncan J, Owen AM.: Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.* 23:475-483, 2000.

- 18)田川皓一，佐藤睦子：神経心理学を理解するための10章．新興医学出版，東京，166-171, 2004.
- 19)Miller EK.: The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci.* 1:59-65, 2000.
- 20)Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, Roth B, Isler E, Zimmer A, Umbricht D.: Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull.* 33(3):761-771, 2007.
- 21)三村將：Ⅱ．人間の前頭葉の構造と機能－背外側前頭前野 (DLPFC) の構造と機能－．福田正人，鹿島晴雄 編：前頭葉でわかる精神疾患の臨床．中山書店，東京，22-31, 2010.
- 22)Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N.: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology.* 47(1):21-26, 2003.
- 23)Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, Ueda K, Takami H, Yamawaki S.: Attenuated prefrontal activation during a verbal

- fluency task in remitted major depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 63(3):423-425, 2009.
- 24)McDermott LM, Ebmeier KP.: A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord.* 119:1-8, 2009.
- 25)Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J.: Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 38(6):771-785, 2008.
- 26)Robinson LJ, Ferrier IN.: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 8(2):103-116, 2006.
- 27)福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 : IV. 全体としてとらえる前頭葉機能－NIRS でとらえる自然な状態の前頭葉機能－. 福田正人, 鹿島晴雄 編 : *前頭葉でわかる精神疾患の臨床*. 中山書店, 東京, 241-253, 2010.
- 28) Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K.: Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain*

Res. 1370:194-203, 2011.

29)星詳子：2．実験デザイン．酒谷薫（監），岡田英史，星詳子，宮井一郎，渡辺英寿（編）：*NIRS－基礎と臨床－*．新興医学出版社，東京，45-48, 2012.

30)菊地千一郎：近赤外線スペクトロスコピーを用いた後だし負けじゃんけん課題遂行中の前頭前野活動．*認知神経科学*．15(1):33-39, 2013.

31)Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC: A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*. 5:49-62, 1997.

32)Veltman DJ, Rombouts SA, Dolan RJ: Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*. 18:247-256, 2003.

33)de Zubizaray GI, Andrew C, Zelaya FO, Williams SC, Dumanoir C: Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: a parametric fMRI study. *Neuropsychologia*. 38:1280-1291, 2000.

- 34)Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR: Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*. 9:20-26, 1999.
- 35)Kirschen MP, Chen SH, Schraedley-Desmond P, Desmond JE: Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*. 24:462-472, 2005.
- 36)Pourtois G, Vocat R, N'diaye K, Spinelli L, Seeck M, Vuilleumier P.: Errors recruit both cognitive and emotional monitoring systems: simultaneous intracranial recordings in the dorsal anterior cingulate gyrus and amygdale combined with fMRI. *Neuropsychologia*, 48(4):1144-1159, 2010.
- 37)Matsubara M, Yamaguchi S, Xu J, Kobayashi S: Neural correlates for the suppression of habitual behavior: a functional MRI study. *J Cogn Neurosci*. 16:944-954, 2004.
- 38)Kikuchi S, Iwata K, Onishi Y, Kubota F, Nisijima K, Tamai H,

- Koizumi Y, Watanabe E, Kato S: Prefrontal cerebral activity during a simple "rock, paper, scissors" task measured by the noninvasive near-infrared spectroscopy method. *Psychiatry Res.* 156:199-208, 2007.
- 39)Kadota H, Sekiguchi H, Takeuchi S, Miyazaki M, Kohno Y, Nakajima Y: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in the inhibition of stereotyped responses. *Exp Brain Res.* 203:593-600, 2010.
- 40)Matsumoto K, Kikuchi S, Miwakeichi F, Yamauchi Y, Ishiguro M, Watanabe E, Kato S: A Sensitive Indicator of Hemodynamic Changes in the Lateral Prefrontal Cortex using a Modified Version of "Rock, Paper, Scissors" as a Task Load. *J Med Biol Eng.* 33(1):87-94, 2013.
- 41)鹿島晴雄，加藤元一郎：前頭葉機能検査－障害の形式と評価法．*神経研究の進歩*. 37:93-109, 1993.
- 42)Kadota H, Nakajima Y, Miyazaki M, Sekiguchi H, Kohno Y, Kansaku K: Anterior prefrontal cortex activities during the

inhibition of stereotyped responses in a neuropsychological
rock-paper-scissors task. *Neurosci Lett.* 453:1-5, 2009.

43)福永篤志，大平貴之，加藤元一郎，鹿島晴雄，河瀬斌．：後出し負けじゃんけん時の補足運動野の役割．*高次脳機能研究*.
25(3):242-250, 2005.

44)大塚裕一，宮本恵美：高次脳機能障害のグループゲーム集．東京，金原出版，8-9, 2003.

45)Hatta T, Kawakami A: Patterns of handedness in modern
Japanese: a cohort effect shown by re-administration of the H.N.
Handedness Inventory after 20 years. *Can J Exp Psychol.*
49:505-512, 1995.

46)American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical
Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision: DSM
–IV–TR*. American Psychiatric Association, Washington, DC,
–London, 2000. [高橋三郎、大野裕、染矢俊幸（訳）：*DSM–IV–
TR（精神疾患の診断と統計マニュアル第四版）*．東京，医学書院，
2002.]

- 47) 福田正人, 須田真史, 亀山正樹, 上原徹: 精神疾患における NIRS の意義. 福田正人 (編): *精神疾患と NIRS—光トポグラフィ—検査による脳機能イメージング*. 東京, 中山書店, 40-51, 2009.
- 48) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15:273-289, 2002.
- 49) Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V, Dan I: Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage*. 27:842-851, 2005.
- 50) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I: Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage*. 34:1506-1518, 2007.
- 51) Rorden C, Brett M: Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*. 12:191-200, 2000.
- 52) Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral

blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 83:1140-1144, 1986.

- 53)Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M: Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol*. 90:1657-1662, 2001.
- 54)Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato T, Uehara T, Ito M, Suto T, Mikuni M: Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*. 29:172-184, 2006.
- 55)Kubota Y, Toichi M, Shimizu M, Mason RA, Findling RL, Yamamoto K, Calabrese JR: Prefrontal hemodynamic activity predicts false memory — a near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*. 31:1783-1789, 2006.
- 56)Rushworth MF, Nixon PD, Renowden S, Wade DT, Passingham RE: The left parietal cortex and motor attention.

Neuropsychologia. 35:1261-1273, 1997.

57)Geschwind N: The apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movement. *American Scientist*. 63:188-195, 1975.

58)Rushworth MF, Nixon PD, Wade DT, Renowden S, Passingham RE: The left hemisphere and the selection of learned actions. *Neuropsychologia*. 36:11-24, 1998.

59)Schluter ND, Krams M, Rushworth MF, Passingham RE: Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia*. 39:105-113, 2001.

60)Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M: The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. *Adv Neurol*. 70:45-56, 1996.

61)Tabu H, Mima T, Aso T, Takahashi R, Fukuyama H: Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task. *Neurosci Res*. 70:277-284, 2011.

62)Yamashita Y, Maki A, Koizumi H: Wavelength dependence of the precision of noninvasive optical measurement of oxy-, deoxy-,

and total-hemoglobin concentration. *Med Phys.* 28:1108-1114, 2001.

63)Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T,

Kitazawa S: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage.* 57:991-1002, 2011.

64)山田 享：6．新しいアーチファクト除去法．酒谷 薫（監），岡田 英史，

星 詳子，宮井 一郎，渡辺 英寿（編）：*NIRS－基礎と臨床－*．新興医学出版社，東京，78-81, 2012.