

氏 名	やまうち よしき 山内 芳樹
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 456 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	（委員長）教授 尾 仲 達 史 （委 員）教授 山 形 崇 倫 准教授 藤 本 健 一

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

前頭前野（Prefrontal cortex: PFC）は、様々な状況に応じ適切な行為を行う際に必要とされる様々な認知機能に深く関連している。近年、認知機能と統合失調症等の精神疾患との関連が注目されており、認知課題を用いた病態把握のステートマーカーへの応用研究も行われている。

認知課題負荷時の PFC 活動性の研究は、精神医学において重要なテーマとなっている。

脳機能は複雑であるため、PFC 活動性の研究にあたっては被験者の脳活動を最も引き出す課題設定と実験デザインを注意深く検討する必要がある。

それゆえ我々はパラメトリックデザインに着目した。同デザインは課題難易度や作業量をパラメトリックに変化させ、脳活動を測定する手法で、脳活動を最も高くする課題負荷を調査可能である。

しかし、作業量負荷の増加に伴い描出される PFC 活動性の様態は先行研究によって異なる。

幾つかの先行研究は、認知課題負荷の増加に伴う PFC 活動性の直線的な増加を報告しているが、他の研究では、課題負荷の増加に伴い脳活動は一旦上昇するが、次第に漸減するといった逆 U 字型の変化を報告している。これらの先行研究では被験者毎の課題正答率は統制されておらず、正答率の違いが、描出された PFC 活動性の様態に違いを生じた一因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だけでなく、適切な行動を円滑に行うための意欲にも影響を及ぼすことが知られている。

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できる後出し負けじゃんけん課題に着目した。

同課題は、じゃんけんでわざと後出しで負けるというステレオタイプ行為の抑制、提示する手を決定する反応選択、ワーキングメモリー、高次運動計画等の認知機能を活性化することで前頭葉を賦活する検査であり、functional magnetic resonance imaging: fMRI や Near-infrared spectroscopy: NIRS（近赤外分光法）を用いた先行研究から、外側前頭前野（背外側前頭前野、腹外側前頭前野を含む）や Brodmann area 6 (BA6) の関連が知られてい

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は、正答率（50%～100%）と外側前頭前野活動性が正の相関を示すことを報告している。しかし、脳活動を最も高くする作業量設定は知られていない。

今回我々は、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」において、被験者が本来の脳活動を最大限に引き出す設定を明らかにする目的で、作業量を 4 段階で変え負荷し NIRS を用いて脳血流量変化を測定し、PFC 活動性の様態を調べた。

## 2 研究方法

対象は健康成人 20 名（男性 11 名，女性 9 名，平均年齢±標準偏差：30.5±6.2 歳）で全員日本人でありじゃんけんに慣れている。除外基準は DSM-IV-TR（精神疾患の診断と統計の手引き第四版）による精神疾患の既往や脳機能に影響のある身体疾患の既往とした。利き手は H.N. 利き手テストを用いて判定し全員右利きであった。対象の全てからインフォームドコンセントが得られた。

機器は NIRS 装置（浜松ホトニクス社製マルチファイバシステム C9866）を用いた。左右合計 8 チャンネル（ch）のプロープをヴァーチャルレジストレーションで同定した外側前頭前野、及び運動前野を含む領域（Brodmann area 6: BA6）へそれぞれ設置し、酸化型ヘモグロビン（oxygenated hemoglobin: oxy-Hb）濃度変化（ $\mu\text{mol/L}$ ）を計測した。

課題は対照ブロックと刺激ブロックを交互に繰り返すブロックデザインとした。各課題ブロックは 24 秒で、1 種の課題につき対照・刺激共に合わせ 11 ブロックあるため計 4 分 24 秒かかる。対照ブロックはコンピュータから提示されたじゃんけんの手に対し、利き手で同じ手を提示し、刺激ブロックは負ける手を提示する後出しじゃんけんを行った。提示される手の刺激間隔（interstimulus interval: ISI）のレベル（Lv）を 11 段階で調整可能とした。

リハーサルを行い、被験者毎に正答率約 100%で実行可能であり、同時に最も ISI が短い最高提示速度（maximal Level: maxLv）を決定した。被験者毎にその最高提示速度（maxLv）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、提示速度（作業量）の異なる 4 種の課題『maxLv-3, maxLv-2, maxLv-1, maxLv』を施行した。

順番による血液量変化の影響を相殺するため、4 種の課題の順番はランダム化した。

解析には MATLAB 2009b（Mathworks Inc., Massachusetts, USA）を用いた。まず、オリジナルデータを独立成分分析にて全てのデータから体動等に起因すると思われるアーチファクトを除去した後バンドパスフィルターを施した。そして、元々の NIRS 信号の振幅が ch・被験者によって異なるので、公正な統計評価のために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わせた上で 20 例の刺激ブロック部分の oxy-Hb 平均波形の面積を求めた。統計解析は、one-way repeated measures ANOVA と Bonferroni 法を用いた多重比較を SPSS Statistics 20（IBM, Tokyo, Japan）を用いて行った。

本研究は、自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（臨 A10-13）の承認を得ている。

## 3 研究成果

平均正答率±標準偏差は maxLv-3; 99.5±0.6%, maxLv-2; 99.5±0.5%, maxLv-1; 99.5

±0.6%, maxLv; 99.1±0.9%であり、ANOVAにて有意差はなかった。

Z変換後の20例の刺激ブロック部分のoxy-Hb平均波形の面積は、左背外側前頭前野、左腹外側前頭前野、そして左BA6の一部と右BA6の一部において課題速度（作業量）の上昇に伴い、有意に増加した。

#### 4 考察

NIRSを用いて、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いて、左外側前頭前野と両側BA6の一部領域の活動性は、パラメトリックな作業量の増加に伴い、有意に増加し、線形を呈することを明らかにした。

認知課題負荷増加に伴うPFC活動性の様態を調べた先行研究では、正答率が統制されてなかったため、誤答が認知的制御や意欲に影響を与えたかもしれないが、本研究は正答率を約100%で統制したので誤答の影響を除去出来たと思われる。

本研究は後出し負けじゃんけん課題において、正答率約100%で、最も多い作業量（最も短いISI）で行う際に、PFCの活動が最も高くなることを新たに解明した。

本研究で右外側前頭前野の活動変化を認めなかったのは、先行研究との課題デザインの違いによることが考えられる。同部位の活動を認めた後出し負けじゃんけんの先行研究は、「あいこ（対照）ー勝ち（刺激）」と「あいこー負け」との比較で、主に行為抑制を反映していた。対して本研究は、「あいこー負け」で統一された作業量（速さ）の異なる課題間の比較であり、行為抑制の活動の強さは変わらず、反応選択、ワーキングメモリー、運動計画の活動変化を反映したと考えられた。

認知課題「後出し負けじゃんけん」の正答率を約100%で統制し、作業量増加に伴うPFC活動性の様態を初めて調査した本研究は、脳機能解明の一助になると共に、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。

#### 5 結論

本研究は、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」において、被験者が本来の脳活動を最大限に引き出す設定を明らかにする目的で、作業量を4段階に変化させて脳血流量変化をNIRSで測定しPFC活動性の様態を調べた初めての報告である。

左外側前頭前野と両側BA6の血液量変化は作業量の増加に伴い、有意に増加し、線形を呈した。

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、最も多い作業量で行う際に、PFCの活動は最も高くなることを解明した。

### 論文審査の結果の要旨

精神疾患患者における前頭前野領域の近赤外分光法を用いた血流測定は、近年、先進医療として承認され、注目を浴びている。本研究は、後だし負けじゃんけんを行っているときに、前頭前野領域に配置されたプローブから測定された血流量が、課題負荷に応じて変化するかを検討した研究である。

本研究においては、各被験者ごとに予め予備試験を行いその遂行成績に合わせて、全てがほぼ正答できる速度で、速度負荷を変えて前頭前野領域の血流を測定した。課題速度負荷を絶対量として定めるのではなく、各被験者の遂行成績に応じて負荷の速度を調節する点において新しさがある。その結果、課題負荷を増やすに従い、左背外側前頭前野、左腹外側前頭前野、左右 Brodmann area 6 の領域の血流が直線的に増加することを見出した。

本研究は、後だし負けじゃんけん課題の神経機構を明らかにする研究で、今後、後だし負けじゃんけん課題を応用する際の基礎的データとなると考えられる。臨床応用にはさらなる検討が必要であるが、主要論文はすでに専門の国際誌に掲載されており、審査員全員、申請論文は学位論文に相応しいと評価した。

## 最終試験の結果の要旨

審査委員から、認知機能の定義、近赤外分光法の限界点(皮膚血流量との区別の困難さ、補足運動野の血流変化をとらえることができない点)、既報との相違点、今後の臨床応用の可能性についての質問があった。これらの質問に対して、申請者は、真摯に回答した。その結果、申請者は本領域に関し十分な見識を有しており学位取得に相応しいと、審査員が一致して判定した。