

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2012

課題番号：20330141

研究課題名（和文）前頭前野機能障害における病態解明に関する神経心理学的研究

研究課題名（英文）A neuropsychological study for resolution of pathology in the prefrontal dysfunction

研究代表者

松井 三枝（MATSUI MIE）

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号：70209485

研究成果の概要（和文）：

統合失調症を中心とした前頭前野機能障害の病態解明および前頭前野機能の役割とその神経基盤を明らかにすることを目標とした。健常者の記憶の意味組織化が左下前頭回の脳体積と関連しているが、統合失調症患者では異なることが明らかになった。脳機能画像によって、背外側前頭前野と内側前頭前野の機能の差異が、記憶機能や抑制機能から明らかになった。全般的に、前頭葉損傷患者における成績がより低下していることがうかがえるが、損傷部位によって低下する機能が異なることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

It aimed at clarifying the neural base of pathology of prefrontal dysfunction centering on schizophrenia and the role of prefrontal function. This study suggests failure to use a semantic organization strategy for memory in schizophrenia might be related to reduced volume in the inferior frontal gyrus. The difference of function between dorso-lateral and medial prefrontal area became more clear from memory function or control function using functional neuroimaging. Although patients with frontal lobe damage showed worse performance in neuropsychological tests, it was suggested that the functions to fall by damaged area differ.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2012年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：臨床神経心理学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：認知障害・統合失調症・脳画像・神経心理学・前頭葉

1. 研究開始当初の背景

臨床場面における統合失調症患者のような機能性精神障害は最近の生物学的研究の進展によって、その病態の神経基盤に関する知見が徐々に積み重ねられてきた。すなわち、遺伝学的、神経病理学的、生化学的、薬理学的

的および脳画像的研究から、今日、統合失調症の病因には多かれ少なかれ何らかの生物学的機構の問題が背景にあることが想定されている。神経心理学的観点から脳画像研究が着目されるが、統合失調症においては、とくに前頭前野の低活性や形態変化がいくつ

かの研究によって報告されるようになってきた。しかしながら、そのような統合失調症の脳画像研究による知見と認知機能障害との関連はまだ十分に明らかになっていない。

2. 研究の目的

統合失調症を中心とした前頭前野機能障害の病態解明および前頭前野機能の役割とその神経基盤を明らかにすることを目標として、第1に、脳磁気共鳴画像(MRI)と神経心理検査双方を同一被験者に行い、前頭前野の下位領域の体積と遂行成績との関連を検討する。第2に、脳機能画像によって、前頭葉課題による前頭前野の脳活性部位を明らかにする。第3に局在病変のある前頭葉損傷患者、統合失調症および健常者に神経心理学的検査バッテリーを施行し、比較検討する。

3. 研究の方法

(1) 脳形態学的特徴と神経心理機能(とくに記憶方略)との関連

記憶方略(記憶の組織化)と前頭前野の形態学的特徴(脳体積)との関連の検討として、三次元MRI スキャンと単語記憶学習検査を行い、統合失調症患者、統合失調型障害患者および健常者のデータを収集する。得られた脳画像から、上前頭回、中前頭回、下前頭回、腹内側前頭皮質、眼窩前頭回、直回および全脳の体積測定を関心領域法によって行い、これらの体積と記憶の組織化指標との関連を検討する。

(2) 前頭前野関連課題における脳機能画像研究

①神経心理課題(記憶方略、メタ記憶、系列的動作および反応抑制)についてのNIRS研究

神経心理課題実施中の脳活動の計測(脳機能画像研究)として、近赤外線スペクトロスコピー:NIRSを用いて、酸素化ヘモグロビン(oxyHb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)の変化量の測定を行なう。

②前頭前野関連課題(心の理論課題、注意課題)における機能的脳磁気共鳴画像(fMRI)研究

fMRIを用いて、前頭前野慣例課題実施中の脳活動の検討を行なう。1.5テスラのMRIスキャナー(Siemens, Magnetom Vision)で課題提示中のfMRIの撮像を行い、得られた画像をstatistical parametric mapping (SPM)を用いて解析する。

(3) 神経心理検査バッテリーによる健常者、統合失調症患者および前頭前野損傷患者の比較検討

局在病変のある前頭損傷患者、統合失調症

および健常者に記憶の組織化、文脈理解と社会的知識構造および認知的コントロールを含む前頭前野の機能に関する神経心理学的検査バッテリーを実際に施行し検討を行なう。

4. 研究成果

(1) 脳形態学的特徴と神経心理機能(とくに記憶方略)との関連

健常者では左下前頭回の灰白質体積と意味的クラスタリングとが正に相関していた。統合失調症患者では左眼窩前頭回の灰白質体積と意味的クラスタリングとが正に相関していた。統合失調型障害患者では、左下前頭回の白質体積と意味的クラスタリングとが負に相関し、系列的クラスタリングとが正に相関していた。このことから、健常者の意味組織化が左下前頭回の脳体積と関連しているが、患者では異なることが明らかになった。

(2) 前頭前野関連課題における脳機能画像研究

記憶学習課題実施中の脳活動の計測(脳機能画像研究)として、NIRSを用いて、酸素化ヘモグロビン(oxyHb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)の変化量の測定を行なった。結果、左下前頭部周辺の酸素化ヘモグロビンの変化量と記憶組織化指標との関連が認められ、単語を意味的に処理し、効率的に記憶するためにこの領域が重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、メタ記憶と記憶方略の関連を検討し、記憶課題施行中のoxyHb濃度の変化量を調べた。その結果、メタ記憶は効果的な記憶方略を選択する過程に関与し、その脳内機構の特徴として、両側外側前頭前野の機能がメタ認知的コントロールに、両側内側前頭前野の機能がメタ認知的モニタリングに関与している可能性が示唆された。また、系列動作課題(Fist Edge Palm task)を用いてNIRSを実施したところ、前頭前野のoxyHb濃度がコントロール課題時よりも増加したことから、前頭前野の機能は系列動作課題遂行に強く関与していることが示唆された。抑制機能について詳細にみるために、表情刺激を用いたhappy-sad課題(EST)と文字刺激を用いた典型的なStroop課題(LST)を実施し、両者の認知的抑制時における前頭前野の賦活パターンについての検討を行った。NIRSにおいて、左側前頭前野(1PFC)、前頭極(FP)、右側前頭前野(rPFC)を関心領域として設定した。また、ESTにおける刺激の感情価の影響を皮膚コンダクタンス反応(SCR)を用いて検討した。結果、両課題ともすべての関心領域で、不一致条件は一致条件よりもoxyHb濃度変化量の増加が認められ、1PFCを除く関心領域ではDeoxy-Hbの

濃度変化量の減少が認められた。また、1PFCにおける不一致条件でのoxyHb濃度変化量は、ESTでLSTよりも大きかった。左側前頭前野下部領域は他者の行動や表情の理解・認識や感情抑制にも関わることが示唆された。

fMRIを用いて、心の理論課題施行中の健常者の脳活動の検討を試みた。その結果、内側前頭回、右中前頭回の賦活が認められた。また、情動処理系を抑制する前頭前野の脳活動を検出することが仮定される注意課題を作成し、この課題施行中のfMRIを実施した。結果、情動処理系に対して抑制的に作用するとされる左前頭前野の活動が、不安得点が高いほど強くなることが示された。

(3) 神経心理検査バッテリーによる検討

実行機能、作動記憶、処理スピード、言語、記憶、および空間統合の認知領域に対する神経心理検査バッテリーとさらに詳細な前頭前野機能に関する神経心理検査を施行し、プロフィール特徴を明らかにした。統合失調症患者では記憶機能および処理スピードの低下が認められた。ついで、実行機能や作動記憶での障害が著しかった。統合失調症患者と同様に前頭葉損傷患者に神経心理学的検査バッテリーを施行してきた結果、一般的に、前頭葉損傷患者における成績がより低下していることがうかがえるが、損傷部位によって低下する機能が異なることが示唆された。さらに、アパシーや脱抑制を示す側面が前頭葉損傷患者で顕著に認められたが、損傷部位による差異が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

- ① Tanaka C, Matsui M, Uematsu A, Noguchi K, Miyawaki T: Developmental trajectories of the fronto-temporal lobes from infancy to early adulthood in healthy individuals. *Developmental Neuroscience*, 34, 477-487, 2012、査読有
- ② 宮崎淳、松井三枝、奈良原光隆、小林恒之、西条寿夫: メタ記憶過程における記憶方略選択と脳活動、*人間環境学研究*、8, 55-65, 2010、査読有
- ③ 高宮千枝子、松井三枝、小林恒之、川崎康弘、鈴木道雄、西条寿夫、中澤潤、野口京、瀬戸光、倉知正佳: 心の理論に関連した脳活動—脳機能画像研究—、*人間環境学研究*、7, 129-135, 2009、査読有
- ④ Matsui M, Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Kawasaki Y, Yuuki H, Kato K, Kurachi M: The relationship between prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in*

- Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1854-1862, 2008、査読有
- ⑤ Matsui M, Sumiyoshi T, Arai H, Higuchi Y, Kurachi M: Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 280-287, 2008、査読有
- ⑥ 松井三枝、三村将、田淵肇、加藤奏、鈴木道雄、葛野洋一: 日本版前頭葉性行動質問紙 Frontal Behavioral Inventory (FBI) の作成. *高次脳機能研究*、28, 373-382, 2008、査読有

[学会発表] (計 94 件)

- ① Matsui M, Takeuchi A, Katagiri M, Matsuda Y, Suzuki M: Deficit in shifts of attention to different levels of global-local stimuli in patients with schizophrenia. *Cognition in Schizophrenia 2012: A Satellite Meeting of the Schizophrenia International Research Society*, 2012, 4, 14, Florence, Italy
- ② 松井三枝: 神経心理機能からみた統合失調症、第 11 回日本音楽療法学会、2011, 9, 9, 富山
- ③ Matsui M, Miyazaki A, Nishijo H: Selection of memory strategy and brain activity during metamemory process: a near-infrared spectroscopy study. 2011 International Neuropsychological Society Mid-year Meeting, 2011, 7, 6-9, Auckland, New Zealand
- ④ 松井三枝: 人間らしさと精神—脳の健康をめざして—、日本学術会議中部地区会議学術講演会、2011, 6, 24, 富山
- ⑤ 松井三枝、竹内あゆみ、片桐正敏、松田幸久: 統合失調症患者の Global-Local 処理における注意移動の障害、日本認知心理学会第 9 回大会、2011, 5, 28-29, 東京
- ⑥ 小林諭史、松井三枝、浦川将、高本考一、石川亮宏、西条寿夫: Prefrontal cortex plays a key role undertaking fist-edge-palm task: fNIRS study, 第 33 回日本神経科学学会、2010, 9, 2-4, 神戸
- ⑦ Matsui M, Miyazaki A, Narahara M, Kobayashi T, Nishijo H: Brain activation related to memory organization: a near-infrared spectroscopy. International Neuropsychological Society Mid Year Meeting 2010, 2010, 6, 30-7, 3, Krakow, Poland.
- ⑧ Matsui M, Ha-nyu Y, Suzuki M, Matsuoka T, Takashima S, Tanaka K: Explicit and implicit memory in patients with Alzheimer's disease in early stage. International Neuropsychological Society Mid Year Meeting 2010, 2010, 6, 30-7, 3, Krakow, Poland.
- ⑨ Matsui M., Tanaka C., Niu L., Matsuzawa J., Noguchi K., Miyawaki T., Bilker W.B. ,

Wierzbicki, M., Gur, R.C. : Age-related volumetric changes of prefrontal gray and white matter from healthy infants to adults. The 20th Annual Rotman Research Institute Conference- "Frontal Lobes", 2010.3.22-26, Toronto

- ⑩ Matsui M, Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Kawasaki Y, Yuuki H, Kato K, Kurachi M: Characteristics of memory strategy and prefrontal brain volume in schizophrenia spectrum disorders. 37th Annual Meeting of International Neuropsychological Society, 2009,2.11-15, Atlanta.

[図書] (計 8 件)

- ① 松井三枝 : 認知発達の脳科学的基盤、根ヶ山光一・仲真紀子(編)発達科学ハンドブック 4 「発達の基盤：身体、認知、情動」、Pp105-118, 新曜社、東京、2012
- ② 松井三枝 : 神経心理学的方法、精神疾患と認知機能研究会 (編)、山内俊雄(総編)、「精神疾患と認知機能」、Pp96-102, 新興医学出版社、東京、2009
- ③ 松井三枝 : 統合失調症と注意障害、加藤元一郎・鹿島晴雄 (編)、「専門医のための精神科リュミエール 10 注意障害」、Pp.96-106, 中山書店、東京、2009

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://kaken.nii.ac.jp/ja/p/20330141>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井 三枝 (MATSUI MIE)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授

研究者番号 : 70209485

(2) 連携研究者

野口 京 (NOGUCHI KYO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授

研究者番号 : 102424297

鈴木 道雄 (SUZUKI MICHIO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
教授

研究者番号 : 40236013