

機関番号： 37104
研究種目： 基盤研究 (C)
研究期間： 2008 ~ 2010
課題番号： 20591425
研究課題名 (和文) 多面的高次脳機能解析システムによる認知機能障害の診断と治療法
研究課題名 (英文) Analyze system of multi higher brain function on impaired patients
of cognitive function in diagnosis and strategy of therapy.
研究代表者
森田 喜一郎 (MORITA KIICHIRO)
久留米大学・高次脳疾患研究所・教授
研究者番号： 20140642

研究成果の概要 (和文)： 認知機能研究の基礎である事象関連電位の P300 成分の解析、視覚認知機能で確立されつつある探索眼球運動の解析および脳血流動態が簡易に解析可能な光トポグラフィ (NIRS) の同時計測システムの構築から得られたデータから、{笑い} という陽性情動認知に歪み (ミスマッチ) が存在することが示唆された。これは精神障害者や高次脳機能障害者の判別診断および治療方針の参考となる客観 (生物学) 的指標となる。これにより今まで目に見えなかった症状の具現化により、診断や症状の把握に優位に働くと考えられる。さらに治療やリハビリの部面での利用においては患者様自身のセルフイメージングが容易となり、治療効果の向上につながる。

研究成果の概要 (英文)： Changes in oxyhemoglobin (oxy-Hb) and the event-related potential during an oddball task were simultaneously measured in patients with schizophrenia and paid healthy volunteers. The changes in oxy-Hb and the P300 amplitude in the left frontal lobe of patients with schizophrenia were lower than those of healthy volunteers. The exploratory eye movements measured simultaneously with the changes in oxyhemoglobin (oxy-Hb), using an eye mark recorder, demonstrated that the total distance of eye movement in patients with schizophrenia was shorter than that in healthy volunteers. Further, a significant increase in oxy-Hb was observed in the left frontal lobe of patients with schizophrenia. These results suggest that the simultaneous measurement of NIRS and cerebral waves or exploratory eye movements may be useful as a psychological and physiological indicator for the evaluation of emotional symptoms of schizophrenia and related disorders. As described below, the results of this study have been reported at meetings of domestic and international scientific societies, and the paper is currently being written. A higher brain function analysis system using 3 types of device is under development. This system should contribute to the society in order to earlier diagnosis of mental disorder as schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学、精神神経科学

キーワード： 認知機能、高次脳機能、事象関連電位、光トポグラフィ、探索眼球運動、情動、統合失調症、統合失調症周辺障害

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の生物学的な補助診断指標は、残念ながら確立にはほど遠く、未だ混沌とした状況にあるといえる。個々の検査においては、事象関連電位の P300 成分、探索眼球運動、さらに最近では光トポグラフィの診断応用が提唱されてきたものの、それぞれに長所・短所があり、明確な診断としての応用には至っていない。我々はこれらの検査機器を多面的に検討し、同時測定を試みるシステムを構築して生物学的診断に応用していくことがこれからの精神疾患等を含めた認知機能障害の診断、治療について重要であると考えます。

2. 研究の目的

認知機能研究の基礎である事象関連電位のである P300 成分、視覚認知機能で確立されつつある探索眼球運動および脳血流動態の測定が比較的簡易で、迅速な解析可能な光トポグラフィ (NIRS) の同時計測可能なシステムを構築する。これにより統合失調症者を初めとする精神障害者や高次脳機能障害者の判別診断および治療方針の参考となる客観 (生物学) 的指標を提供することが「研究の目的」である。

3. 研究の方法

研究実施計画にもとづいて、第一段階とし

て、脳波と NIRS の同時測定および眼球運動と NIRS の同時測定システムを構築した。総ての被験者には、当研究を書面にて説明し同意を得たのち計測した。尚、当研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

平成 20 年度～21 年度では、統合失調症者およびペイド健常ボランティアにおいてオドボール課題中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の変動と事象関連電位を同時に計測した。

対象： 当院に通院中で ICD-10 に基づき統合失調症者と診断された 15 名。病状は陽性陰性評価尺度 (PANSS) を用いて評価した。対称は年齢がマッチした健常ボランティア 15 名である。

方法： 提示課題は、オドボール課題 (目的刺激：泣き写真または笑い写真、非目的刺激：中性写真) を使用し、目的刺激に「できるだけ速くボタンを押して数える」ように指示した。Oxy-Hb は、日立トポグラフィ (EGT4000) を用い左右記録部 (各々 22 チャンネル) から記録、「泣き」課題および「笑い」課題を別のセッションで 4 施行し加算平均をとった。事象関連電位は、日本光電 Neuro Fax を用いて 18 部位から記録し P300 成分の振幅、潜時を解析した。LORETA 解析は LORETA

Explorer を用いて、時間枠は Microstate 法より求めた。結果は、健常群では、oxy-Hb および P300 振幅は、「泣き」提示時が「笑い」提示時より増大した。Oxy-Hb も LORETA 解析も左前頭葉部が賦活された。

統合失調症群では、oxy-Hb および P300 振幅は、「泣き」提示時が「笑い」提示時より増大した。Oxy-Hb も LORETA 解析も左前頭葉部が賦活された。以上から、光トポグラフィー(NIRS)による oxy-Hb 変動および P300 成分の LORETA 解析の同時評価は、統合失調症者の認知機能を反映する有用な指標となりえた。

平成 20 年度～21 年度では、統合失調症患者および統合失調症周辺障害者の情動関連脳血液量変化を健常者と比較検討した。さらに、アイマークレコーダー (EMR) との同時計測・評価を試みた。健常群および統合失調症群、各 18 名であった。課題は、赤ん坊の{笑い}及び{泣き}表情を用い、「覚え」課題 (30 秒)・「確認」課題 (10 秒)・「念押し」課題 (10 秒) を連続して行い、それを交互に 5 回施行した。情動喚起課題「確認」時および「念押し」時の前・側頭部の oxy-Hb の変化量を「覚え」課題をベースラインとして「確認」課題および「念押し」課題時の相対的な脳血流変動を解析した。さらに、眼球運動はアイマークレコーダーを用いて同時計測した。統合失調症群は、健常群に比べて眼球運動の総移動距離は短く、健常群とは逆(ミスマッチ)の表情間差が認められた。健常群では泣きが笑いより移動距離は少なかったが、統合失調症群では、泣きが笑いより移動距離は大きかった。また、統合失調症周辺群では、表情間差は認められず、{笑い}において総移動距離および探索スコアが健常群より有意に低かった。統合失調症群は、左 ROI において健常群と異なる(ミスマッチ)脳血流の増加が認められ

た。Oxy-Hb は、健常群では、泣きが笑いより増大したが、統合失調症群では、泣きが笑いより減少した。{泣き}条件：健常群は全 ROI において、統合失調症周辺群は前左 ROI において統合失調症群に比べて有意な脳血流の増加が認められた。健常群と統合失調症周辺群の間に有意差は認められなかった。多チャンネル NIRS とアイマークレコーダー (EMR) との同時計測は、統合失調症およびその周辺障害における情動関連の病態を探る精神生理学的指標として有用であると考えられる。

以上の結果から、統合失調症患者の情動機能の特性として、{笑い}という陽性情動認知に歪み(ミスマッチ)が存在することが示唆された。また、本課題による多チャンネル NIRS とアイマークレコーダーとの同時計測は、統合失調症患者の対人関係を反映した情動関連認知機能を探る精神生理学的指標として有用であると考えられた。

平成 21 年度～22 年度では、ペイド健常ボランティア数、統合失調症患者数を増すとともに、統合失調症周辺者、感情障害者、外傷後高次脳機能障害者等において同様の研究を遂行した。

4. 研究成果

Baddeley(1974) が提唱する、ワーキングメモリー理論を参考に視覚誘発事象関連電位や NIRS による oxy-Hb 変動を検討した。Lee 等(2008)により、fMRI と NIRS の同時測定・解析は大変興味深く、統合失調症と健常者ではワーキングメモリーのネットワークが異なると報告された。最近では、Fujiwara 等(2010)、Kit 等(2010)により眼球運動と NIRS の同時測定・解析の報告がある。我々も、国際学会で、P300 と oxy-Hb の同時解析を報告、国内学会では、探索眼球運動と oxy-Hb の同時測定・解析を報告した。研究成果は、下に記述するように国際学会、国内学会において

発表し、現在論文を執筆中である。現在、単一刺激による oxy-Hb 解析システムを構築中であり、事象関連電位と oxy-Hb の同時測定・解析を試みている。さらに、新規に購入したアイマークレコーダー(EMR-9)と事象関連電位、NIRS の同時測定による解析システムの構築を試みている。この多面的高次脳機能解析システムの応用により精神障害者や高次脳機能障害者の生物学的診断指標が確立されれば、今まで目に見えなかった症状の具現化により、診断や症状の把握に優位に働くと考えられる。さらに治療やリハビリの部面での利用においては患者様自身のセルフイメージが容易となり、治療効果の向上につながることから、社会的貢献は非常に大きいと確信する。

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 11 件)

- ①. Ishii Y, Morita K, Shouji Y, Nakashima Y, Uchimura N: Effects of emotionally charged sounds in schizophrenia patients using exploratory eye movements: comparison with healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Feb;64(1):10-8.
- ②. Suzuki M, 他 18 名 Morita K(9 番目), : Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia. -A large sample study using a newly developed digital computerized system *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 : 259(3):186-94.
- ③. Egami C, Morita K, Ohya T, Ishii Y, Yamashita Y, Matsuishi T: Developmental characteristics of visual cognitive function during

childhood according to exploratory eye movements. *Brain Dev* 2009;31;750-7.

- ④. Ueno T, Inoue M, Matsuoka T, Abe T, Maeda H, Morita K: Comparizon between a real sequential finger and imagery movements: An fMRI syudy revisited. *Brain Imaging Behav* 2010 Mar;4(1):80-5.

[学会発表] (計 32 件)

- ①. Morita K, Shoji Y, Yamamoto A, Kodama T, Mori K, Uchimura N: Cognitive function during affective charged oddball task evaluated by LORETA analysis and NIRS in patients with schizophrenia: Comparison with healthy subjects. *CINP (International College of Neuropsychopharmacology)*2010 2010. 6. 6-10 (Hong Kong)
- ②. Mori K, Morita K, Shoji Y, Matsuoka T, Uchimura N: Characteristics of emotional charged P300 component in patients with schizophrenia: comparison with healthy controls. *9th World Congress of Biological Psychiatry* 2009. 6. 28-7. 2 (Pari)
- ③. Morita K Shoji Y, Yamamoto H, Uchimura N: Changes in Oxy-hemoglobin during emotionally loaded Shiritori task in Schizophrenic patients evaluation by NIRS. *9th World Congress of Biological Psychiatry* 2009. 6. 28-7. 2 (Pari)
- ④. Kodama T, Shoji Y, Morita K, Yamamoto H, Yamamoto A : Cognitive function during affective charged oddball task evaluated by LORETA analysis and NIRS. *Neuroscience2009* 2009. 10. 17-21 (Chicago, USA)

[図書] (計 1 件)

- ①. 森田喜一郎、小路純央：統合失調症者の精神生理学的情動の評価：多面的検討。精神疾患と認知機能研究会 編 「精神疾患と認知機能」 東京，新興医学出版社 2009. 123-129.

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田 喜一郎 (MORITA KIICHIRO)
久留米大学・高次脳疾患研究所・教授
研究者番号：20140642

(2) 研究分担者

小路 純央 (SHOJI YOSHIHISA)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：50343695
松岡 稔昌 (MATSUOKA TOSHIMASA)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：60441664

(H2008, H2009 まで)

森 圭一郎 (MORI KEIICHIRO)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：20399182
(H2010 より)

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

