

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21591532

研究課題名(和文) functional MRIと脳波の同時計測による統合失調症の認知機能障害の検討

研究課題名(英文) Simultaneous fMRI-EEG-DTI Recording of MMN in Schizophrenia.

研究代表者

桐野 衛二 (Kirino, Eiji)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90276460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症のMismatch Negativity (MMN)をfMRI(functional MRI)脳波同時計測し、更に拡散テンソルを用いた画像的評価を行った。

左帯状回前部・右海馬鉤のfractional anisotropy(FA)値とMMN・fMRIデータに有意な相関を得た。MMN異常に反映される統合失調症の認知機能障害はACCおよび側頭葉の機能障害と関連を持つ可能性が示唆された。右帯状回前部・左脳梁・右島のBOLD活性は臨床症状評価と有意に相関した。特に島・海馬鉤・脳梁の機能異常がMMN障害に関連を持つ可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： We simultaneously recorded Mismatch Negativity (MMN) during event-related functional MRI (fMRI) followed by diffusion tensor imaging (DTI) in healthy volunteers and schizophrenic patients. The correlation analysis on SPM revealed significant correlation between FA of the right uncinata fasciculus and BOLD activity in the left Insula. BOLD activity of the right anterior cingulate, the right corpus callosum and right insula significantly correlated with PANSS scores.

The dysfunction of Insula, the uncinata fasciculus and the corpus callosum, as well as the temporal lobe and the anterior cingulate gyrus, may specifically contribute to MMN aberration of schizophrenic patients and clinical manifestations reflecting their impaired MMN generation.

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：functional MRI 事象関連電位 統合失調症 同時計測 拡散テンソルイメージング 精神生理学

## 1. 研究開始当初の背景

neuroimagingにおいては空間解像度、時間解像度、侵襲性、経済性などを総合すれば functional MRI (fMRI) は他の方法に比べ強力な方法である。しかし時間解像度においては脳磁図や事象関連電位 (event-related potentials: ERP) のレベルには追いついていないのが現状である。fMRIの利点と弱点を併せて考慮すれば、fMRIとERPまたはMEGを組み合わせた方法論が脳の「function」の抽出という意味においては最も合理的である。複数の方法論を組み合わせた場合、結果を包括的に解釈するには、条件などの違いなどを考慮しなければならず、同時計測が理想とされてきた。fMRIと脳波 (ERP, MEGなど) の同時計測は、お互いの方論の時間解像度と空間解像度の乖離を埋めるという意味でも有意義である。従来まではfMRIと脳波の同時計測は、ノイズの発生などの技術的困難のためほとんどなされてこなかった。しかし近年、同時測定に伴う諸問題の解決とともに実用化が進んでいる。fMRIと脳波の同時計測においては傾斜磁場による誘導電流、Ballistocardiogram (心臓の拍動により頭皮上の電極が高磁場中で振動することによって発生する誘導電流)、MRI内の液体ヘリウムを冷却するためのコンプレッサの振動による誘導電流、頭部の動きによる誘導電流などのアーチファクトが発生する。我々が使用する予定のBRAINAMP®システムは独自のアルゴリズムによりこれらのアーチファクトを除去することを可能にした (Laufs H. et al. 2003, Moosmann M. et al. 2003)。

従来、統合失調症の認知機能障害の検討においては、hypofrontalityやworking memoryの障害など主に前頭前野機能との関連で論じられることが多かったが、視覚早期段階の処理から高度な判断に至るまでの包括的な検討は少ないと考えられる。特にneuroimagingを用いた統合失調症の視覚早

期段階の評価に関する報告は筆者らの知る限り殆どなされていない。更にneuroimagingの複数のモダリティを用いた統合失調症の認知機能障害の包括的検討は国内外問わず初めてのものである。また従来、fMRIと脳波の同時計測はノイズの発生などの技術的困難のためほとんどなされてこなかった。しかし複数の方法論を組み合わせた場合、sessionを換えて収集したデータの結果を包括的に解釈する場合には、条件などの違いを考慮しなければならず、同時計測が理想とされてきた。技術的には同時計測による報告が萌芽的に見られるが実用化の端緒についたばかりであると言わざるをえない。さらに統合失調症患者を対象とした検討は国内外ともになされていない。

## 2. 研究の目的

今回我々はfMRIと脳波の同時計測を行い包括的に統合失調症の認知機能障害の検討をおこなう。統合失調症の病態生理は脳内の特定部位のみの検討では全体像を把握することは困難である。脳波データはERPとして処理する。fMRI, ERPそれぞれの空間解像度と時間解像度の利点を生かし、各方法論を双補的に用い、健常人を比較対照として統合失調症の認知機能障害の統合的評価を行うことを目的とする。また、拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging: DTI) は、水分子の拡散方向から白質における軸策の方向を画像化し繊維連絡 (connectivity) を描出する手法である。fMRIのデータを用いたconnectivityの解析には解剖学的なモデルの裏付けが必須である。fMRIと脳波の同時計測にDTIを組み合わせることによって、fMRIと脳波によるfunctionalなモデルとDTIによる解剖学的なモデルを融合することが可能となる。fMRI・脳波・DTIの同時測定はそれぞれのニューロイメージング手法の持つ利点を最大に生かせる組み合わせと考

えられる。検討する認知機能は「Mismatch Negativity(MMN)課題」を予定している。また各課題の結果から統合失調症の認知過程について早期知覚段階から高次の判断にいたるまでの各処理段階の特徴を詳細に検討する。また各部位間、各過程間、各課題間の相互的な関係も明らかにする。

### 3. 研究の方法

統合失調症の認知機能障害を反映する MMN を fMRI 脳波同時計測し、更に DTI を用いた画像的評価を行った。統合失調症群および対照群において omission MMN を測定した。

[聴覚刺激]聴覚 oddball 課題を用いた。コンピュータ制御された聴覚刺激がエアチューブを通して一定音量で両耳に提示された。聴覚刺激には純音を用いた。刺激の欠如自体が偏倚刺激となる Omission MMN paradigm を用いた。SOA (Stimulus Onset Asynchrony) は TWI (the temporal window of integration) 以内となるよう 136ms とした。被験者は MRI システム内において、頭部を固定された状態でヘッドコイルに取り付けられた鏡を通して LCD (半透明) パネル上の無声映画を見るよう指示された。終了後映画の内容について質問された。

[脳波測定]AgCl 電極と iron free の銅導線を用い、国際 10/20 法の Fz と Cz の中間点を基準電極とし、30 部位より記録した。脳波記録は Brain Vision 社製 Vision Recorder<sup>®</sup>を用い、sampling rate を 5000Hz として記録した。電極の抵抗は 10k 以下とし、On-line lowpass filter は 250Hz とした。Off-line lowpass filter は 50Hz とした。

[アーチファクト除去]波形解析およびアーチファクト除去には Brain Vision 社製 Vision Analyzer<sup>®</sup>を用いた。

[ERP 波形解析] アーチファクト除去後、刺激カテゴリー毎に 600ms (刺激前 100ms と刺激後 500ms) の epoch を刺激前の平均電位を基

準とした。視察にて不良な epoch を除去した後、加算平均した。逸脱刺激の波形から標準刺激の波形を引き算して引き算波形を得た。その後心電図 (EOG)、眼電図 (ECG) 以外の全電極の平均電位を基準電位とした。

[fMRI 撮像プロトコール] event-related デザインを用いた。MRI システムは 3.0T PHILIPS 製 Achieva Quaser Dual システムを使用した。functional イメージは a gradient-echo echoplanar sequence (TR = 2992 ms, TE = 35 ms, FOV = 24 × 24 cm, Slice Thickness = 6 mm, Gap = 0 mm, Matrix = 96 × 96, Slice # = 22, Flip angle = 90°, EPI factor = 95, Band Width in EPI = 3037.3 Hz, Voxel size = 2.5 × 2.5 × 6mm) を用いた。解剖学的イメージは T1-weighted (FFE -3D) sequence (TFE factor 119, NSA = 1, TR = 15 ms, TE = 3.3 ms (shortest), Flip angle = 10°, slice thickness = 1.0 mm, Slice # = 180, Matrix 256 × 232, direction sagittal, Voxel size = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm) を用いた。

[データ解析]Off-line データ処理は SPM08 package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。

[ROI 解析] Region of interest (ROI) 解析用ソフトウェア MarsBaR を用いて各 ROI の blood oxygenation level dependent signals (BOLD) 信号を算出した。

[臨床症状評価] 患者群の臨床症状評価は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を用いた。

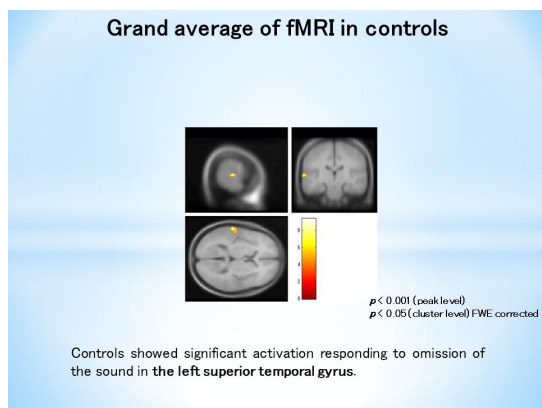
[DTI] 画像データは tract-based spatial statistics を行い、患者群において対照群に比し fractional anisotropy (FA) が有意に低下している領域を検出した。各領域と関連する白質線維路に対しては tract-specific analysis を併用した。fMRI は SPM08 上で解析した後 Region of interest (ROI) 解析用ソフトウェア MarsBaR を用いて各 ROI の blood oxygenation level dependent signals (BOLD)

信号を算出した。

#### 4. 研究成果

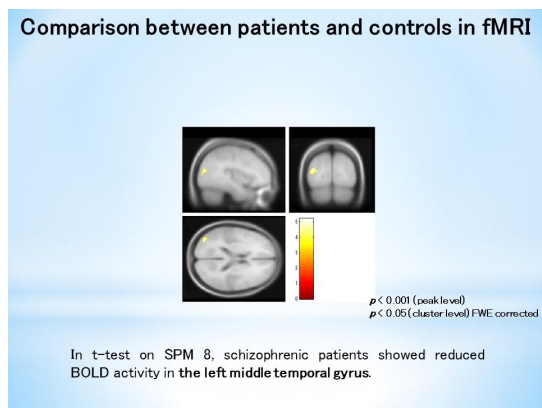
統合失調患者群および健常対照群における MMN の検討をおこなった。

結果として、fMRI では健常対照群においては MMN 発生源とされる左上側頭回において有意な活性を得られた。



(図1)

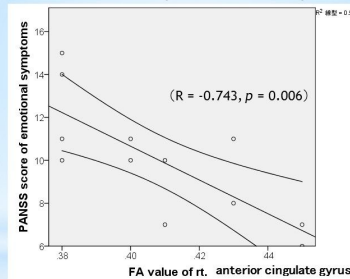
SPM 解析・ROI 解析いずれにおいても MMN 発生源とされる領域(上側頭回および中側頭回)において有意差を認め、従来の報告を支持した。



(図2)

MMN 課題下の ERP・fMRI・DTI 同時計測において各計測 modality データ間に有意な相関を得た。特に左 ACC の FA 値と ERP・fMRI データに有意な相関を得た。

#### Correlation between PANSS score (emotional discomfort) and FA values of the right anterior cingulate gyrus

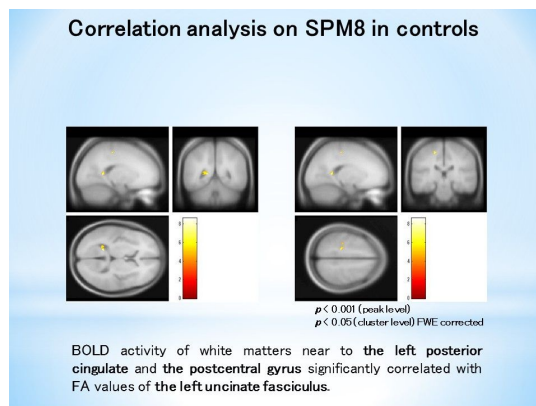


FA values of the right anterior cingulate significantly correlated with PANSS scores of positive symptoms classified by Bell's classification.

Fig. j

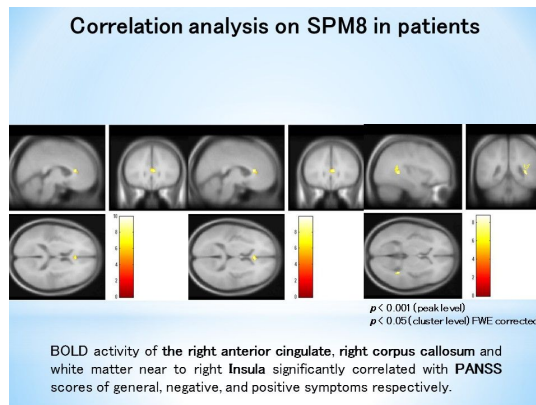
(図3)

SPM 上での correlation analysis においても右海馬鉤の FA 値は、左島の BOLD 活性と有意に相関していた。



(図4)

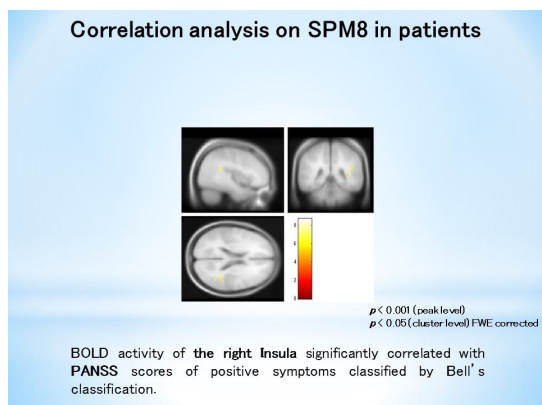
MMN 異常に反映される統合失調症の認知機能障害は ACC および側頭葉の機能障害と関連を持つ可能性が示唆された。右帯状回前部・左脳梁・右島の BOLD 活性は臨床症状評価(PANSS)と有意に相関した。



(図5)

特に島・海馬鉤・脳梁の機能異常が統合失調症の MMN 障害に特異的な関連を持つ可能性が

示唆された。



(図6)

## 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. Ikeda C, Kirino E, Inoue R, Arai H: ERP study of illusory contour perception in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 64(4): 231-238, 2011
2. Tanaka S, Maezawa Y, Kirino E: Classification of schizophrenia patients and healthy controls using P100 event-related potentials for visual processing. *Neuropsychobiology*. 68 (2): 71-78, 2013 (DOI: 10.1159/000350962)
3. Hayakawa Y, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Aoki S: Anterior cingulate abnormality as a neural correlate of mismatch negativity in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 68 (4): 197-204, 2013 (DOI:10.1159/000355296)
4. Fukuta M, Kirino E, Inoue R, Arai H: Schizophrenic patients' recognition of movements in facial expressions: an ERP study: *Neuropsychobiology* (in press)
5. Kawata Y, Kirino E, Mizuno M, Hirotsawa M: Mind reading through the eyes: an fMRI study. *Work: A Journal of Prevention, Assessment and Rehabilitation* 41 (Suppl 1): 5785-5787, 2012 (DOI: 10.3233/WOR-2012-0951-5785)
6. Kirino E, Fukuta M, Inami R, Inoue R, Arai H: Simultaneous EEG-fMRI recording of MMN in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 121 (S1): S45, 2010
7. Kirino E, Hayakawa Y, Fukuta M, Inami R, Shimoji K, Hori M, Abe O, Inoue R, Aoki S, Arai H: Simultaneous fMRI-EEG-DTI Recording of MMN in Schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 123 (9): e100, 2012
8. Kirino E, Hayakawa Y, Fukuta M, Inami R, Inoue R, Aoki S, Arai H: Simultaneous fMRI-EEG-DTI Recording of MMN in Schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 124 (8): e25, 2013
9. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: fMRI と脳波の同時計測による統合失調患者の MMN の検討. *臨床脳波* 51(6) :332-940, 2009
10. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: fMRI と脳波の同時計測による統合失調患者の MMN の検討. *日本薬物脳波学会雑誌*, 10(1):49-56, 2009
11. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: MRI と脳波の同時計測による聴覚 MMN 等価物抽出の試み. *日本薬物脳波学会雑誌* 12 (1): 3-9, 2011

[学会発表](計7件)

1. 第11回日本薬物脳波学会学術集会. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: fMRI と脳波の同時計測による統合失調患者の MMN の検討.
2. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: fMRI における聴覚 MMN 等価物抽出の試み
3. 第13回日本薬物脳波学会学術集会. 桐野衛二, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: MRI と脳波の同時計測による聴覚 MMN 等価物抽出の試み
4. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Symposium 'Mismatch negativity'. Eiji Kirino, Mayuko Fukuta, Rie Inami, Reiichi Inoue,

Heii Arai : Simultaneous EEG-fMRI  
Recording of MMN in Schizophrenia

5. 第 39 回磁気共鳴学会. 早川弥生、下地啓五、鎌形康司、堀正明、伊藤賢司、阿部修、**桐野衛二**、青木茂樹：統合失調症における mismatch negativity(MMN)と拡散テンソルに関する解析

6. 第 41 回日本臨床神経生理学会・学術集会. **桐野衛二**、早川弥生、福田麻由子、稲見理絵、下地啓五、堀正明、阿部修、井上令一、青木茂樹、新井平伊：functional MRI (fMRI)・脳波・拡散テンソル同時計測による統合失調症患者の mismatch negativity (MMN)の検討

7. 第42回日本臨床神経生理学会・学術集会シンポジウム12「ミスマッチ陰性電位研究の展望」.**桐野衛二**、早川弥生、福田麻由子、稲見理絵、井上令一、青木茂樹、新井平伊：fMRI・脳波・拡散テンソルイメージング同時計測による統合失調症におけるMMNの検討。

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

桐野 衛二 (KIRINO Eiji)

順天堂大学・医学部 准教授

研究者番号：90276460