

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 16 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390286

研究課題名(和文) NIRSによるreal-world脳機能画像にもとづく精神疾患の生活障害の解明

研究課題名(英文) Investigation of brain substrates for daily living dysfunction in psychiatric disorders through real-world functional neuroimaging using near-infrared spectroscopy

研究代表者

福田 正人 (Fukuda, Masato)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20221533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患における生活障害の脳機構を解明するために、実生活における対人行動としての会話をとりあげ、その最中の脳機能を近赤外線スペクトロスコピーNIRSを用いて検討した。統合失調症においては、生活障害に関連する陰性症状や不統合症状が右下前頭部の賦活低下と、うつ病においては生活機能レベルが左前頭部の賦活低下と関連していた。このように、実生活real-worldにおける脳機能を評価する脳画像法を確立し、その低下が精神疾患の生活障害と関連することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Brain substrates of social behavior were investigated using near-infrared spectroscopy (NIRS) just during the conversation. Frontal and temporal activations during the conversation were negatively correlated with negative symptoms assessed using PANSS in schizophrenia and were also negatively correlated with functional level assessed using GAF in major depressive disorder. These results demonstrate successful establishment of functional neuroimaging examination just during social behaviors, which can be called as "real-world neuroimaging" and will be available in elucidating brain mechanisms of daily living dysfunction in psychiatric disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 気分障害 精神疾患 対人関係 生活障害 近赤外線スペクトロスコピー 脳機能画像

様式C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症や気分障害などいずれの精神疾患においても、診断と治療のいずれにおいても精神症状だけでなく社会生活障害が重要である。この社会生活障害の脳基盤について、fMRIをはじめとする脳機能画像研究が行なわれてきており、「感情脳」「社会脳」における障害が明らかとなってきた。

しかしこうした従来の研究における検査は、検査室で仰臥位となりガントリーの中で頭部を不動にしておくという、実際の生活場面とはかけ離れた不自然な状況での脳機能画像検査を余儀なくされている。したがって得られる結果も、状況や姿勢によらず一貫する脳機能に限定されたものであると解釈すべきで、例えば気分や意欲などの検査の場面に依存して大きく変化すると考えられる脳機能については、こうした検査法での解明には限界がある。

2. 研究の目的

本研究は、自然な状態において簡便に脳機能を測定できるという近赤外線スペクトロスコピー NIRS の特色を生かして、統合失調症や気分障害などの精神疾患における脳機能の特徴を実際の生活場面で明らかにし（「real-world 脳機能画像」）、社会生活障害の脳基盤をこれまでの脳機能画像検査よりもはるかに実際の生活場面に即して検討することを目的とした。

3. 研究の方法

研究は4年間計画で行った。第1年度はNIRSによるreal-world脳機能検査法の確立、第2年度は精神疾患における社会生活障害の脳基盤の解明、第3年度は精神疾患における社会生活障害の定量評価の実現、第4年度は社会生活障害の背景をなす脳機能障害の自己改善法の検討である。

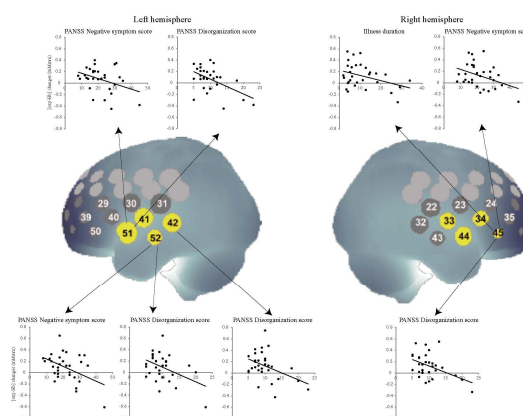
4. 研究成果

(1) 統合失調症を対象とした検討

この会話課題を用いて、統合失調症（男性

20例・女性11例、 35.1 ± 12.4 歳、罹病期間 11.2 ± 8.7 年）を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、会話による脳機能の賦活は背外側前頭前野においては健常者と差を認めず、腹外側前頭前野において賦活が減衰を示すという結果であった。

統合失調症における実行機能の低下と、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。また、発話/聴取相に応じた賦活の変動が明瞭でなく、情報の受信・送信の切替え機能が十分でない可能性が考えられた。この会話によるNIRSデータは、ほとんどのチャンネルにおいて言語流暢性課題におけるNIRSデータとは相関を示さなかった。



統合失調症群において、この会話による賦活は課題における会話の量や質、抗精神病薬服用量とは関係せず、PANSSで評価した陰性症状（N得点）と右半球の下前頭部と左半球の上中側頭部において負の相関を認めた。

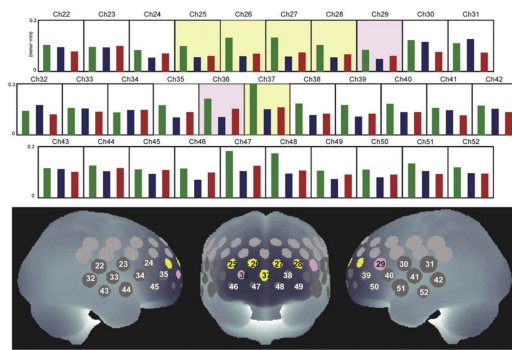
(2) 気分障害を対象とした検討

大うつ病性障害（男性14例・女性15例、 34.5 ± 9.0 歳、罹病期間 4.1 ± 3.6 年）、双極性障害（男性14例・女性17例、 34.9 ± 6.6 歳、罹病期間 9.7 ± 7.0 年）を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較した。

うつ病性障害と双極性障害のいずれについても、会話による脳機能の全体的な賦活は左半球の背外側前頭前野から前頭極にかけて低下を示し、また発話相による賦活は前頭極で低下を示した。

大うつ病性障害群においては、全体的な賦活がGAF得点と正の相関を、双極性障害群においては発話相による賦活が発症年齢と

負の相関を示した。



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)(英文原著のみ)(計15件)

- [1] Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M (2015) Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate + glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge gambling task. *NeuroImage* 109:102-108 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.014] [査読有]
- [2] Kasai K, Fukuda M, Yahata N, Morita K, Fujii N (2015) The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res* 90:65-71 [DOI: 10.1016/j.neures.2014.11.007] [査読有]
- [3] Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M (2015) Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophotonics* 2:015003 [査読有]
- [4] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 57:74-83 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.06.009] [査読有]
- [5] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126] [査読有]
- [6] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050]. [査読有]
- [7] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2013) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 150:459-467 [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026] [査読有]
- [8] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043] [査読有]
- [9] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 47:1581-9. [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029] [査読有]
- [10] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050]. [査読有]

- [11] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x] [査読有]
- [12] Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2012) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum Brain Mapp* 33:2211-2223. [DOI: 10.1002/hbm.21354] [査読有]
- [13] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE* 6:e20021. [DOI: 10.1371/journal.pone.0020021] [査読有]
- [14] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132:54-61. [DOI: 10.1016/j.schres.2011.07.014] [査読有]
- [15] Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2011) Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35:439-445. [DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.030] [査読有]
- [学会発表] (国際学会のみ) (計 12 件)
- [1] Ono H, Imai H, Miyawaki S, Miyata S, Nakatomi H, Mikuni M, Fukuda M, Saito N : Development of the rat depression model related to selective white matter injury: Possible aspect of depression related to selective white matter injury. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
- [2] Miyata S, Kurachi, M, Sakurai N, Takahashi K, Yamagata H, Matsuo K, Narita K, Fukuda M, Ishizaki Y, Mikuni M : Identical blood biomarkers in late-onset major depressive disorder patients and model mice. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
- [3] Tagawa M, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Sakurai N, Kasagi M, Yamaguchi M, Motegi T, Aoyama Y, Narita K, Hironaga N, Ujita K, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during resting state : a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.
- [4] Motegi T, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Yamaguchi M, Narita K, Hironaga S, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.
- [5] Fukuda M, Takei Y, Suda M : Interactive brains in real-world: near-infrared studies of conversation (Session: Real-world application). *BESETO 2014*, Tokyo , 2014.7.25.
- [6] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, Tokyo, 2013.10.27.
- [7] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, 2013.10.25.
- [8] Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai

- N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [9] Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [10] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [11] Fukuda M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.25.
- [12] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Noriko S, Fukuda M, Mikuni M : Near-infrared spectroscopy study on frontal and temporal lobe activation in bipolar disorder patients during a face-to-face conversation task. *European Brain and Behavior Society 43rd Meeting*, Barcelona, 2011.9.9-12
- 〔図書〕(計 19 件)
- [1] 福田正人 (2015) 統合失調症の薬物療法の精神病理学的意義. In: 石郷岡純・加藤敏編 『薬物療法を精神病理学的視点から考える』(精神医学の基盤 1), pp95-103.
- [2] 福田正人, 青山義之 (2014) 診断概念の変遷 - DSM-III 以降 (統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害). In: 村井俊哉・宮田久嗣 編 『DSM-5 を読み解く: 伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断 - 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害, 物質関連障害および嗜癮性障害群』, 中山書店, 東京, pp.20-29.
- [3] 福田正人 [監修], 笠井清登・鈴木道雄・三村将・村井俊哉 [編集] (2014) 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ』, 中山書店, 東京, pp.348
- [4] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介 (2014) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) から見た双極性障害. In: Bipolar Disorder 研究会 『Bipolar Disorder 12』, アルタ出版, 東京, pp.131-143.
- [5] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.753
- [6] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症 - 脳と生活と言葉. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.59-66.
- [7] 福田正人 (2013) 統合失調症の基礎知識 - 診断と治療についての説明用資料. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.25-36.
- [8] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS. In: 山内俊雄・松田博史 『脳画像でみる精神疾患』, 新興医学出版社, 東京, pp. 91-110.
- [9] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. In: 宇田川健, 寺尾直尚, 高橋清久 監修 『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』, 精神・神経科学振興財団, pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
- [10] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2012) 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In: 酒谷薫 監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集 『NIRS - 基礎と臨床』, 新興医学出版社, 東京, pp.148-160.
- [11] 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 (2012) 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, 東京, pp230 .
- [12] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 光トポグラフィ検査によるうつ状態の鑑別. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.34-45.
- [13] 武井雄一, 管心, 栗田澄江, 笠井清登, 福田正人, 三國雅彦 (2012) 脳磁図 (MEG) の精神疾患診断への応用. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 『精神疾患診断

のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.161-174.

- [14] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2012) 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In: 酒谷薫 監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集『NIRS - 基礎と臨床』, 新興医学出版社, 東京, pp.148-160.
- [15] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. In: 宇田川健, 寺尾直尚, 高橋清久 監修『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』, 精神・神経科学振興財団, pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
- [16] 福田正人 (2012) 『精神科の専門家をめざす』(改訂新版). 星和書店, 東京, pp.301.
- [17] 福田正人, 滝沢龍 (2011) 気分障害の診断・治療に近赤外線スペクトロスコピーは有力か? 上島国利・三村将・中込和幸・平島奈津子 編『EBM 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, p.114-121.
- [18] 福田正人 (2011) 『NIRS 波形の臨床判読 - 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』, 中山書店, 東京, pp.116.
- [19] 福田正人 (2011) 光トポグラフィー. 笠井清登, 村井俊哉, 三村将, 岡本泰昌, 大島紀人『精神科研修ノート』, 診断と治療社, 東京, pp.170-172.

〔産業財産権〕 出願・取得ともなし

〔その他〕(メディアでの報道など)

- [1] 保険適用拡大「光トポグラフィー検査 - 抑うつ状態の鑑別診断補助に使用するもの」(D236-2の2) 2014.4.1.
- [2] サイエメディカル朝日: 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める. 2014年2月号: 22-23.
- [3] サイエンスチャンネル(科学技術振興機構 JST): 脳の疾患を可視化する. 2014年1月31日
- [4] 日経メディカル: 精神疾患を客観的に評価 - NIRS でうつ症状を鑑別. 2013年10月号・特別編集版
- [5] 読売新聞: 光トポグラフィー検査 - 精神疾患 血液量で診断. 2013年9月5日・

夕刊.

- [6] 日経産業新聞: うつ症状、高精度で特定 - 群馬大など 光トポグラフィーで. 2013.6.21.
- [7] 信濃毎日新聞: 問診主体の診断を補助 - 前頭葉の血流量を調べる検査(シリーズ: 現代を映すころの病 第2章「従来型」うつ病の今) 2012.6.8.
- [8] NHK 総合放送: 番組・NHK スペシャル「ここまで来た! うつ病治療」 2012.2.12.
- [9] 日本経済新聞: 協調性のない人は「努力して」会話 - 脳の血液量変化で推測. 2011.2.9.朝刊.

6. 研究組織

(1)研究代表者

福田 正人 (FUKUDA, Masato)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 20221533

(2)研究分担者

三國 雅彦 (MIKUNI, Masahiko)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00125353

亀山 正樹 (KAMEYAMA, Masaki)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 00455982

武井 雄一 (TAKEI, Yuichi)
群馬大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 30455985

上原 徹 (UEHARA, Toru)
群馬大学・健康支援総合センター・准教授
研究者番号: 60303145

成田 耕介 (NARITA, Kosuke)
群馬大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 70345677

青山 義之 (AOYAMA, Yoshiyuki)
群馬大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60568351

須田 真史 (SUDA, Masashi)
群馬大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 30553747

藤平 和吉 (FUJIHIRA, Kazuyoshi)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 70625582