

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790838

研究課題名（和文）

機能的MRIを用いた統合失調症の注意に関わるネットワークの障害に関する研究

研究課題名（英文）

Studies of attention dysfunction of patients with schizophrenia using fMRI

研究代表者

松田 哲也（MATSUDA TETSUYA）

玉川大学・脳科学研究所・助教

研究者番号：30384720

研究成果の概要：

本研究では、機能的MRIを用い、多感覚情報（視聴覚情報）入力時における注意の配分と注意の切り替えによる脳部位間の結びつきの変化を、健常者ならびに統合失調症患者で求め、その違いを調べることで統合失調症の構えの障害の詳細を「注意の配分」「注意の切り替え」というレベルで明らかにすることを目的とした。その結果、統合失調症は課題内容に応じた注意機能に関する脳賦活を示さず、また賦活が健常者と比較し強い賦活を示した。つまり、統合失調症では、状況に合わせた注意のコントロール機能に障害があることが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	360,000	3,560,000

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：①神経科学 ②脳・神経 ③精神疾患 ④統合失調症 ⑤脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに統合失調症の注意機能の中でも課題遂行前の準備期間の特徴を、視聴覚ターゲット検出課題を用いて明らかにしている。この課題は、標的刺激を課題実行前に被験者に提示し、予めその標的刺激に対する構え(task set)をつくっておくものである。この構えは、その情報処理を行うにあたり必要とされる神経回路の選択と注意配分を含むものである。つまりこの課題では、標的刺激を呈示した時点で、その関連領域の賦活が認められることになる。例えば視聴覚同

時呈示課題を行い、構え(set)を聴覚につくった時には、実際には聴覚刺激の入力がなくとも構えだけで聴覚関連領域の賦活がみとめられる。その課題を用いて健常群と統合失調症を比較すると、健常者では課題に対する構え(task set)がつくられた時点で、視覚に注意がむいているときには視覚関連領域、聴覚に注意が向いているときには実際に聴覚刺激がなくても聴覚関連領域の活動が認められるが、統合失調症では、聴覚に対する構えをつくり、注意が聴覚に向いているときでも聴覚関連領域(STS)の活動が認められなく、

STS 以外の皮質に強い賦活を認めた。この結果から統合失調症では課題に応じて、それに対応するネットワークを使って構えをつくることができていることが明らかになっている。

これまでの結果から、統合失調症患者は課題遂行前の準備期間に異常を示し、合目的な構えをつくることができないということを明らかにした。

注意機能は、その機能をもって注意の分配、注意の切り替え、注意の維持など細分化できるが、これまでに統合失調症の「構えの切り替え」「構えの維持」といった注意機能の異常の詳細については、未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的

統合失調症は外部や内部の環境の変化に伴って、神経ネットワークの脳部位間の結びつきを変化させる機能が障害され、構えを作り上げる際に必要とされるネットワーク結合強度の動的制御機構の異常があるのではないかと考えられる。そこで本研究では、機能的MRIを用い、多感覚情報（視聴覚情報）入力時における注意の配分と注意の切り替えによる脳部位間の結びつきの変化を健常者ならびに統合失調症患者で求め、その違いを調べることで統合失調症の構えの障害の詳細を「注意の分配」「注意の切り替え」というレベルで明らかにする。

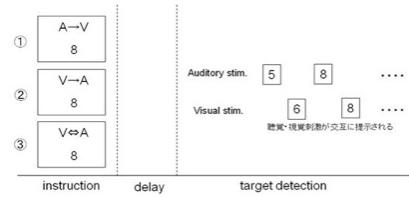
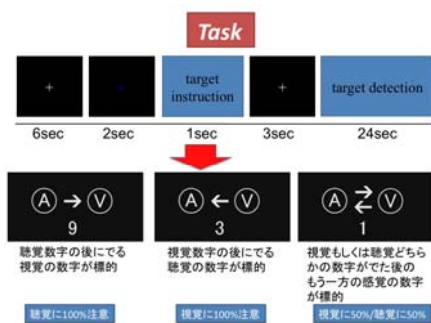
3. 研究の方法

(1) 被験者

健常被験者 10名（平均年齢 25 歳）
 統合失調症 5名（平均年齢 27 歳）
 実験前に口答で研究目的、内容等を説明し、書面で同意のとれた方を被験者とした。また、本実験は、倫理委員会の承認を得た上で行っている。

(2) 実験方法

注意の構え、注意の持続、注意の切り替えに機能を健闘できる課題を作成した。



- ① 聴覚刺激でターゲットの8がでた直後に視覚刺激で8がでたときにボタンを押す。
- ② 視覚刺激でターゲットの8がでた直後に聴覚刺激で8がでたときにボタンを押す。
- ③ 視覚刺激、聴覚刺激どちらが先でもターゲットの8が連続ででたときにボタンを押す

①は聴覚刺激でターゲットが提示されるまで注意を聴覚に向け、聴覚ターゲットが提示された時点で視覚に注意の向きを変える。つまり、注意分配は聴覚ターゲットが提示されるまでは 100%聴覚に注意が向けられ、聴覚ターゲット提示後は 100%視覚に注意が向けられる。また聴覚ターゲットが提示された時点で、注意の変換が行われ視覚へと注意の方向が変えられる。②は①と理論的には同じであり、視覚と聴覚が入れ替わる。③はターゲットがでるまで視覚刺激、聴覚刺激両方に注意が向けられ、ある一方の感覚刺激にターゲットがでた時点で注意の向きを変える。つまり、注意分配はターゲットが提示されるまでは、50%聴覚に 50%視覚に向けられる。ターゲットが提示後は、初めにターゲットが提示された感覚刺激に 100%注意が向けられる。この課題により注意分配が 100%視覚、100%聴覚、視覚・聴覚それぞれに 50%の条件を作り、さらに各感覚刺激に連続してターゲットがでたときに被験者に反応させることで、課題遂行中に注意の転換を必要とさせるように構成されている。

(3) MRI 撮像条件

1.5 テスラ MRI (シーメンス Sonata) を用いた。fMRI 撮像は Echo planner Imaging (EPI) 法で行い、撮像条件は repetition time (TR) = 2000ms、echo time (TE) = 50ms、flip angle (FA) = 90deg、field of view (FOV) = 192mm、Matrix=64×64 とし、AC-PC line に平行な角度でスライス厚 6mm の計 20 枚のマルチスライスを撮像し、ほぼ全脳を観察した。

(4) 解析

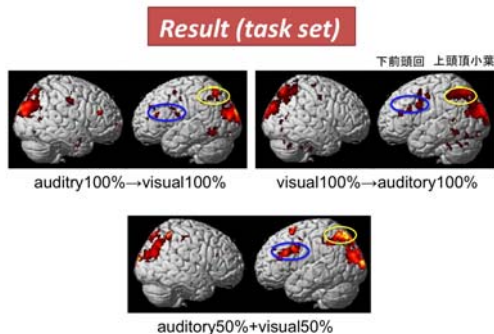
MRI データの解析には SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、前処理と統計解析を行った。前処理は動きの補正のため、各画像をセッション最初のスキンの画像に位置合わせ (realign) をし、次に全スキンの平均画

像を SPM2 のテンプレート EPI 画像に標準化 (normalize) させるパラメータを求め、そのパラメータを使用し全画像の標準化を行い、最後に標準化した画像を 3 次元 Gaussian フィルター (FWHM 8mm) による平滑化 (smoothing) を行った。統計解析は血行動態反応関数 (hemodynamic response function: HRF) を convolve した box-car 関数によって、一般線形モデルに基づく統計的推定を行った。統計的推定の際には、低周波成分を取り除くための high-pass フィルター、および自己相関除去のための AR1 による low-pass フィルターを用いた。

4. 研究成果

(1) Task set (構え) に関わる脳部位

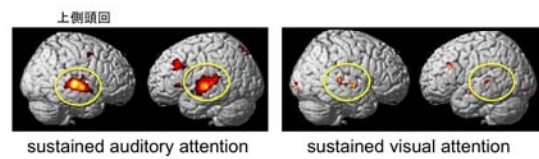
構えによって変化する賦活を調べるために、A. 100% に聴覚に向けた後、その後 100% 視覚に向けるように構えをつくった場合、B. 100% に視覚に向けた後、その後 100% 聴覚に向けるように構えをつくった場合、C. 50% ずつ視覚と聴覚に注意を向けるように構えをつくった場合の 3 条件とした。それぞれの条件で共通して、下前頭回、上頭頂小葉の活動が認められ、注意の割合に応じて賦活の強さも変化した。一方、統合失調症では下前頭回、上頭頂小葉に加え、前頭前野の賦活も認められ、さらに下前頭回、上頭頂小葉の活動も健常者に比べ強い活動が認められた。



(2) Sustained attention (持続的注意) に関わる脳部位

課題実行中に、聴覚に注意を向けている時と、視覚に注意を向けている時の賦活を調べた。注意を聴覚に向けている時は上側頭回の賦活が強く、注意を視覚に向けている時は視覚野の賦活が認められた。一方、統合失調症では上側頭回に加え、前頭前野、上頭頂小葉の賦活も認められた。また上側頭回の賦活は聴覚に注意を向けている時と、視覚に向けている時で健常者ほど違いが認められなかった。

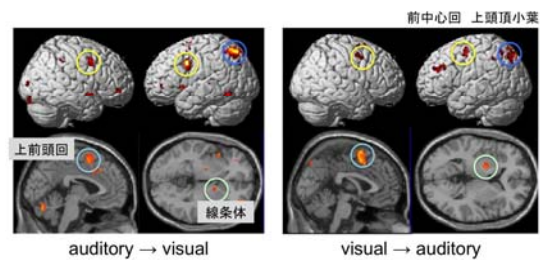
Result (sustained attention)



(3) Attention shift (注意の転導) に関わる脳部位

注意の切り替えに関する賦活については、A. 聴覚から視覚へと切り替える時、B. 視覚から聴覚へと切り替える時の 2 条件とした。その結果健常者では、注意の転導の方向に関わらず注意の転導時に前中心回、上頭頂小葉、線条体、上前頭回の賦活が認められた。一方、統合失調症では健常者で認められた賦活部位に加え前頭前野の賦活も認められた。また、全体的に健常者に比べ非常に強い賦活を認めた。

Result (attention shift)



(4) まとめ

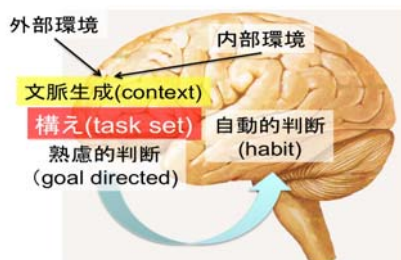
注意の構え (task set)、持続的注意 (sustained attention)、注意の切り替え (attention shift) に関連する脳活動を健常者と統合失調症で比較を行った。その結果、構えに関する脳賦活では視覚と聴覚に対する注意の強さにより下前頭回、上頭頂小葉の活動の変化認められたが、統合失調症では、注意の強さに応じた賦活の違いが認められなかった。また持続的注意については、健常者では、聴覚に注意を向けている時には上側頭回、視覚に注意を向けている時には視覚野の賦活が認められた。しかし統合失調症では、これらの違いが認められなかった。さらに注意の切り替えに関する脳部位については、前中心回、上頭頂小葉、線条体、上前頭回の賦活が認められたが、統合失調症では前頭前野も含めた広い皮質の活動が認められた。つまり、統合失調症は健常者に比べ非常に強い賦活を示し、かつ課題内容に応じた注意機能を働かせることができないということが明らかになった。

これまでに、統合失調症の注意分配機能について、実際の課題遂行前の構え(set)時に健常者とどのような違った情報処理を示すかについて調べた研究は皆無である。また、統合失調症の注意切り替え機能について、詳細に検討した研究も皆無であった。統合失調症の認知障害を注意機能という面から考察してみると、注意の調節には、外部からの刺激を正確に読み取ることが必要である。ここでは、その機能を外部刺激受容器と呼ぶことにする。次にその受容器からの信号をもとに注意分配方針を決定する。これを連続的に行って注意の方向、強度の調節をおこなっていく。また、注意の方向、強度の調節は注意分配方針により、注意の制御(持続・選択など)をおこなっていく。これらの現象の背景には自己監視機能として抽出されるような自己を中心とした構えの維持が重要になってくる。統合失調症患者の認知障害はこれの注意制御システムの障害と関連があると考えられる。

また、我々は課題を実行する前、予め注意の強度、方向、コントロールについて計算し、構え(set)として保持する。この構えは、実行を繰り返す度にフィードバック信号を受けて必要に応じて修正を繰り返す。この構えの修正を繰り返すことで、次のパフォーマンスを改善させ、より洗練した行動を引き起こす。この構えが頑強になると、その行動を目的的思考(goal directed)から習慣化(habit)させ、意識的な情報処理から無意識的な情報処理に向ける。つまり、無意識的な情報処理になるほど脳の活動もパターン化したネットワークを用いることになるので、神経も活動領域が小さくなり、より少ない活動で制御できるようになる。これらの注意機能の障害により、統合失調症では課題に対する頑強な構えを作ることができないため、パフォーマンスが洗練されにくく、脳活動の過剰賦活が見られる場合もある。

このように、注意はいくつかの機能がすべて正しく機能することではじめて、我々の思考、行動を洗練させることができるのである。

今後、統合失調症の注意機能の異常について、このように系統的に理解していくことで、統合失調症の遺伝研究などへも貢献すると予想され、統合失調症の本質的な理解へつながるのではないかと考えられる。



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 5 件)

(査読有)

- ① Mai Motoshita, Masato Matsuura, Tatsunobu Ohkubo, Hiromi Ohkubo, Noriko Kanaka, Eisuke Matsushima, Masato Taira, Takuya Kojima, Tetsuya Matsuda. Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry and Clin. Neurosci.* 2009, 63(2), 209-217.
- ② Abe N, Okuda J, Suzuki M, Sasaki H, Matsuda T, Mori E, Tsukada M, Fujii T. Neural correlates of true memory, false memory, and deception. *Cerebral Cortex*, 2008, 18(12), 2811-2819.
- ③ Noriko Kanaka, Tetsuya Matsuda, Yasushi Tomimoto, Yuji Noda, Eisuke Matsushima, Masato Matsuura, Takuya Kojima. Measurement of development of cognitive and attention functions in children using continuous performance test. *Psychiatry and Clin. Neurosci.* 2008, 62, 135-141.
- ④ 松田哲也. fMRI でみる心の世界-基礎と応用. *臨床精神医学* 37(6): 745-749, 2008.
- ⑤ 小島卓也, 高橋栄, 泰羅雅登, 酒谷薫, 横田正夫, 坂井禎一郎, 大久保起延, 大久保博美, 鈴木正泰, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介. 統合失調症の認知機能、中枢神経回路、感受性遺伝子を基盤にした新しい診断装置の開発. *精神医学* 49(3): 245-252, 2007.

[学会発表] (計 5 件)

- ① 松田哲也. 統合失調症の Task set に関わる神経回路異常. 第 38 回日本臨床神経生理学会 シンポジウム「精神医疾患の脳機能画像研究」(神戸). 2008 年 11 月. 丸谷俊之, 本下真衣, 松浦雅人, 松島英介, 松田哲也. 注意の分配・持続・転導に関わる神経回路. 第 38 回臨床神経生理学会学術大会、神戸 2008 年 11 月 13 日
- ② 荒田真実子・今井むつみ・奥田次郎・岡田浩之・松田哲也. 擬態語は前言語(プロト・ランゲージ)か? : 脳機能イメージング研究からの示唆. 日本認知言語学会第 9 回全国大会. 名古屋 2008 年 9 月 14
- ③ 荒田真実子・松田哲也・奥田次郎・岡田浩之・今井むつみ. 擬態語の意味処理に関わる神経基盤-fMRI による検討. 日本認知科学会第 25 回大会、京都 2008 年

9月5日

- ④ Tetsuya Matsuda. Studies of cognitive dysfunction of patients with schizophrenia using fMRI. The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Symposium: Pathophysiology of psychiatric disorders: From bench to bed. (March, 25th, 2008) (Tokyo)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 哲也 (MATSUDA TETSUYA)
玉川大学・脳科学研究所・助教
研究者番号：30384720