

氏 名 小林 諭史
こばやし さとし

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富生命博甲第 127 号

学位授与年月日 令和 3 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院生命融合科学教育部 博士課程
認知・情動脳科学 専攻

学位論文題目

Examination of the prefrontal cortex hemodynamic responses
to the Fist-Edge-Palm task in naïve subjects using functional
Near-Infrared Spectroscopy

(未経験被験者の前腕運動課題 (拳・手刀・手掌課題) における
機能的近赤外分光法による前頭前野脳血行動態の解析)

論文審査委員

(主査) 教授 一條 裕之

(副査) 教授 鈴木 道雄

(副査) 教授 奥寺 敬

(副査) 教授 田村 了以

(指導教員) 教授 西条 寿夫

—論文要旨—

Examination of the prefrontal cortex hemodynamic responses to the fist-edge-palm task in naïve subjects using functional near-infrared spectroscopy

(未経験被験者の前腕運動課題 (拳-手刀-手掌課題)における機能的近赤外分光法による前頭前野脳血行動態の解析)

氏名：小林 諭史

【目的】

系列動作課題の一つである Fist-Edge-Palm task (FEP 課題)は、前頭葉の障害による力動性失行 (要素的運動は障害されていないが、その組み合わせからなる連続的行為が障害されている状態) を特異的に検出する検査法として Luria (1966)により考案された課題である。健常者においては、FEP 課題遂行時初期の遂行エラーは徐々に減少してスムーズに遂行できるようになるが、前頭前野を含む前頭葉障害やパーキンソン病などの患者では、正しく遂行できるまでに試行数を多く要する。また統合失調症患者でも同様の課題遂行障害を示し、この障害は前頭前野の実行機能の障害と関連することが示唆されている。このため FEP 課題や同様の系列動作課題は、前頭前野の機能や神経学的徴候を検討する臨床的検査法として広く採用されている。一方、これまでの fMRI による健常者を用いた画像研究では、FEP 課題中に運動関連領域が賦活するが、前頭前野の賦活は認められないことが報告されている。しかし、これら以前の画像研究では、fMRI の撮像前に同課題を学習させていたために撮像中には前頭前野の活動が認められなかった可能性がある。本研究では、機能的近赤外分光法 (fNIRS) 用いて FEP 課題未経験の被験者の前頭前野の脳血行動態を計測し、FEP 課題中の前頭前野の脳血行動態と前頭前野機能との関係を解析した。

【方法】

FEP 課題未経験の健常被験者 19 名(23.0±0.3 歳)を用いた。まず日本語版オックスフォード統合失調型パーソナリティ尺度による質問紙検査 (STA 検査) およびコンピュータ版 Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を実施した。ついで fNIRS 測定用ヘッドキャップおよびプローブを被験者の頭部に装着し、FEP 課題およびコントロール課題 (手掌タッピング課題: PT 課題) に関する説明ビデオを視聴させた。ビデオ視

聴後、上記2課題を遂行中の脳活動（脳血行動態）を測定した。測定は、休息30秒、課題30秒、および休息30秒を1サイクルとし、3サイクル繰り返し、その間の脳血行動態(Oxy-Hb, Deoxy-Hb, Total-Hb 濃度変化)を計測した。また、行動課題実施中はビデオカメラで各被験者の上腕部を撮影し、課題遂行エラーの回数を計測した。脳血行動態の解析は、両側背外側前頭前野（46野）および前頭極（10野）に関心領域（ROI）を設定し、Oxy-Hb 信号波形の主成分分析により、皮膚-頭蓋骨-脳脊髄液-脳における全血行動態から皮膚-頭蓋骨-脳脊髄液成分を除いた脳血行動態を算出した。ついで各 fNIRS チャンネルにおける Oxy-Hb による脳血行動態を効果量に変換してから、各 ROI における効果量を解析した。

【結果】

課題遂行中の脳活動（Oxy-Hb の効果量）を反復測定3元配置分散分析により解析した結果、ROI 間に差が認められなかったため、3領域の平均を前頭前野として解析した。その結果、FEP 課題では第1試行で脳活動が増加したが、第2および3試行では反応が大幅に減少した。一方、PT 課題では、3試行にわたって有意な反応が認められなかった。FEP 課題遂行中の遂行エラー数も、第1試行で最も多く、第2および3試行で有意に減少した。


ついで前頭前野の脳活動および行動心理学的データ間の関係を解析した。まず FEP 課題の第1-2試行間におけるそれぞれ脳活動とエラー数の変化量の関係を解析した結果、両者間に有意な正相関が認められた。この結果は、前頭前野の活動変化量が大きい被験者では、遂行エラー数の減少が大きいことを示している。第2に、WCST における Milner 型保続性エラー数と FEP 課題の第1-2試行間における脳活動の変化量間に有意な負相関が認められた。この結果は、FEP 課題における前頭前野の脳活動変化量が大きい被験者では WCST における保続性エラー数が少ないことを示している。第3に、FEP 課題の第1-2試行間における遂行エラー数の変化量は、WCST における Milner 型保続性エラー数および統合失調型心理特性を反映する STA スコアと有意な負相関を示した。この結果は、FEP 課題の第1-2試行間におけるエラー数の減少量が大きい被験者では、WCST における保続性エラー数が少なく STA スコアも小さいことを示している。

【総括】

本研究では、FEP 課題遂行における前頭前野の役割を調べるため、課題未経験の健常被験者を用いて FEP および PT 課題遂行中の脳活動を解析した。その結果、前頭前野は PT 課題と比較して FEP 課題中に活動が増大し、課題の学習につれて脳活動が減少することが明らかになった。一方、従来の fMRI 研究では、狭い空間内で被験者の頭部を固定して行う等の理由により、FEP 課題の事前学習を行っていた（運動学習後に撮像していた）ために前頭

前野の応答が認められなかったことが推測された。これらのことから、臨床現場とほぼ同様の条件で被験者を検査できる fNIRS の有用性が示唆された。さらに、FEP 課題において学習によりエラー数が減少する被験者は、統合失調型心理特性が低く、また WCST での保続性エラー数（実行機能障害）が少ないことが明らかになった。さらに、FEP 課題初期に前頭前野が賦活される被験者では、課題初期の遂行エラー数が大きく減少し、また WCST における実行機能障害の徴候が低いことが判明した。これらの結果は、FEP 課題の学習には、前頭前野の賦活ならびに WCST の遂行に必要な実行機能が必要とされることを示唆している。以上の結果は、FEP 課題および fNIRS を組み合わせた検査が、前頭前野機能の障害を伴うさまざまな障害の診断法として有用であることを示唆する。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

<p>報 告 番 号</p>	<p>富生命博甲第 号 富生命博乙第 号</p>	<p>氏 名</p>	<p>小林 諭史</p>
<p>論文審査委員</p>	<p>職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授</p>	<p>氏 名 一條 裕之 田村 了以 鈴木 道雄 奥寺 敬</p>	
<p>指導 (紹介) 教員</p>	<p>教授 西条 寿夫</p>		
<p>(論文題目 英文の場合は和訳, 日本文の場合は英訳を付記すること)</p> <p>Examination of the prefrontal cortex hemodynamic responses to the fist-edge-palm task in naïve subjects using functional near-infrared spectroscopy (未経験被験者の前腕運動課題 (拳-手刀-手掌課題) における機能的近赤外分光法による前頭前野脳血行動態の解析)</p> <p>(論文審査の要旨)</p>		<p>(判定)</p> <p>合格</p>	
<p>【目的】要素的運動は障害されないが、要素の組み合わせからなる連続的の行為が損なわれている状態を力動性失行という。系列動作課題の1つであるFist-Edge-Palm task (FEP課題) は、力動性失行の検査法としてLuria (1966) によって考案された課題である。健常者ではFEP課題の初期のエラーは徐々に減少してスムーズに遂行できるようになる。しかしながら、前頭前野を含む前頭葉障害やパーキンソン病・統合失調症患者などの患者ではFEP課題の障害を示し、正しく遂行できるまでに多くの試行を要する。このためFEP課題の障害は前頭葉の実行機能の障害と関連することが示唆され、FEP課題は、前頭葉の機能や神経学的兆候を検討する臨床的な検査法として広く採用されている。健常者を対象としたfMRIによる従来の研究では、FEP課題において運動関連領域が賦活するが、前頭前野の賦活が認められなかったと報告されている。しかし、従来の研究では撮像前に課題を学習させていたために、前頭前野の活動が認められなかった可能性がある。本研究は、FEP課題未経験の被験者を対象として、前頭前野の脳血行動態を機能的近赤外分光法 (fNIRS) によって計測し、系列動作課題における前頭前野の役割を明らかにする事を目的とした。</p> <p>【方法】FEP課題を経験したことのない健常被験者19名 (23.0 ± 0.3歳) を対象として研究を行った。最初に日本語版オックスフォード統合失調型パーソナリティ尺度による質問紙検査 (STA検査) 及びコンピューター版ウイスconsinカード分類課題 (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) を実施した。次にfNIRS測定用ヘッドキャップ及びプローブを被験者の頭部に装着し、FEP課題とコントロール課題 (手掌タッピング課題、Palm Tapping task : PT課</p>			

動画を視聴させ、視聴後にFEP課題とPT課題を行った。課題実施中にビデオカメラで被験者の上腕部を撮影し、課題遂行エラーの回数を計測した。測定は、休息30秒、課題30秒、および休息30秒を1サイクルとし、3サイクル繰り返し、その間のOxy-Hb、Deoxy-HbとTotal-Hbの濃度変化を計測した。前頭前野の役割を調べるために、左右の背外側前頭前野（Brodmann 46野）と前頭極（Brodmann 10野）に関心領域（ROI）を設定し、血行動態の指標としてOxy-Hb信号を用いた。皮膚-頭蓋-脳脊髄液-脳における全血行動態から皮膚-頭蓋-脳脊髄液成分を除くことで脳血行動態を算出し、効果量に変換して、ROIにおける効果量を解析した。

【結果】 課題遂行中のOxy-Hbの効果量を、反復測定3元配置分散分析により解析した結果、ROI間に差が認められなかった。また、FEP課題の第一試行では前頭前野のOxy-Hb濃度が増加したが、第二および第三試行では減少した。FEP課題の遂行エラー数は、第一試行で最も多く、第二および第三試行で有意に減少した。FEP課題の第一から第二試行におけるOxy-Hb濃度の減少と、エラー数の減少の間に有意な正相関が認められた。この結果は、第一試行における前頭前野の活動が大きく、活動減少量が大きい被験者では、エラー数の減少が大きいことを示している。一方、PT課題では、第一から第三試行にわたって前頭前野のOxy-Hb濃度に有意な変化は認められなかった。次いでFEP課題における前頭前野のOxy-Hb濃度変化と、WCSTおよびSTAによる行動心理学的データ間の関係を検討した。FEP課題の第一から第二試行の間におけるOxy-Hb濃度の変化量と、WCSTにおけるMilner型保続性エラー数の間に有意な負相関が認められた。この結果はFEP課題の第一試行における前頭前野の活動が大きく、第一から第二試行の間の活動変化量が大きい被験者では、WCSTにおける保続性エラー数が少ないことを示している。さらに、FEP課題のエラー数の減少量は、WCSTにおける保続性エラー数および統合失調型心理特性を反映するSTAスコアと有意な負相関を示した。この結果は、FEP課題のエラー数の減少量が多い被験者では、WCSTにおける保続性エラー数が少なく、STAスコアも小さいことを示している。

【総括】 小林諭史氏は、系列動作課題における前頭前野の役割を調べるために、課題未経験の健常被験者を対象としてFEP課題遂行中のOxy-Hb濃度をfNIRSで計測し、FEP課題中に前頭前野の脳活動が増大し、学習につれて脳活動が減少することを明らかにした。FEP課題の初期に前頭前野が大きく賦活される被験者は、課題の遂行エラー数の減少が顕著で、WCSTにおける実行機能障害傾向が低いことを明らかにした。さらに、学習によるFEP課題のエラー数減少が大きい被験者は、WCSTでの保続性エラー数で示される実行機能障害傾向が少なく、STAによる統合失調型心理特性が低いことを明らかにした。この結果は、FEP課題の学習は前頭前野の賦活と相関し、WCSTの実行機能と相関することを示している。被験者の頭部を固定して狭い空間内で行う従来のfMRI研究では、FEP課題の運動を事前に学習していたため、前頭前野の活動を見逃していたと推測される。本研究はFEP課題とfNIRSの組み合わせが、前頭前野の機能を検査する方法として臨床においても有用な可能性を示した。以上のことから、系列動作課題における前頭前野の役割を初めて明らかにした点は新規性がある。以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。