

氏 名 (本籍)	中 ^{なか} 村 ^{むら} 真 ^{まさ} 樹 ^き
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1 9 8 0 号
学位授与年月日	平 成 1 5 年 3 月 2 4 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	直接プライミングと精神分裂病におけるその障害 LORETA (Low-Resolution Electromagnetic Tomography) による脳機能画像解析

(主 査)

論文審査委員	教授 松 岡 洋 夫	教授 山 鳥 重
	教授 高 橋 昭 喜	

論文内容要旨

研究目的

単語課題および反復課題を用いて潜在記憶の一つである直接プライミング（反復効果）の特性、特にそれが生じる潜時と脳局在について健常群において検討し、更に同一の課題を精神分裂病群に対して行うことで精神分裂病における潜在記憶の障害について検討した。

方法

対象は病状の安定した精神分裂病患者 19 名、および年齢と性別を一致させた健常者 19 名。あるカテゴリに属する単語を標的的刺激とし（頻度 10%）、非標的的刺激に有意かな単語、無意味かな単語、非読外国文字を用いた単語課題と、同様な標的的刺激を用い、初回提示刺激、直後反復刺激および遅延反復刺激すべてに有意かな単語を用いた反復課題を遂行中の事象関連電位を測定した。頭皮上電位分布に有意差が出現する潜時を検定する TANOVA（Topographic Analysis of Variance）の結果について、頭皮上から記録された電位データをもとにその電位発生源を三次元的に推定する LORETA（Low-Resolution Electromagnetic Tomography）により活動部位を推定し、それに対して SnPM（Statistical Non-Parametric Map）を用いることで反復刺激に対する大脳灰白質での電位活動に有意差の生じる潜時およびその局在を検討した。

結果

健常群に対して原波形では直後反復語に対して刺激提示後 300~420 ms にかけて左後頭頭頂領域（Brodmann's Area 19：以下 BA 19 と記載）と左前頭前野（BA 8）において電位活動が有意に減弱した。また 420~540 ms にかけては左後頭側頭領域（BA 19）における有意な電位活動の減弱と、両側側頭葉（左 BA 20, 右 BA 21, 30）で有意な増強を示した。初期の視覚処理とボタン押しの判断に関わる電位成分の影響を取り除くことを目的とした引算波形では初回提示語に対して両側側頭葉および左前頭前野に電位活動が認められ、直後反復提示により刺激提示後 306~540 ms にかけて左前頭前野（BA 8, 47）の活動が有意に減弱した。一方、精神分裂病群においては、原波形では直後反復提示に対して刺激提示後 300~540 ms にかけて左側頭葉（BA 20）の活動が有意に減弱し、引算波形においては左側頭葉前方部（BA 38）および左下前頭葉（BA 47）の活動が有意に減弱した。また、初回提示語に対しては、健常群に比べ精神分裂病群は両側前頭前野（BA 6, 8, 9, 45, 46）および両側側頭葉前方部（BA 22, 38）を中心に広範囲にわたり活動が有意に低下していた。

結 論

直接プライミングに関わる脳部位は、健常群においては刺激提示後 300～540 ms における左前頭前野の活動の減弱，両側側頭葉の活動の増強として認められた。これはいわゆる“意味作動記憶”の役割が左前頭前野にあり，左前頭前野が意味情報が蓄えられているとされる側頭葉に対して意味検索照合を行い，反復提示により照合に対する負荷が軽減したことでその活動が減弱し，また側頭葉においては反復提示により意味情報の検索過程の促進によりその活動が増強したと考えられた。一方，精神分裂病群では反復提示により左側頭葉および左下前頭葉の活動が減弱したことから健常群とは違う意味検索照合が行なわれていると考えられた。また，初回提示語に対する解析の結果，精神分裂病において高次脳機能を担うとされる両側前頭前野を含む広範囲の領域に活動低下が認められた。

このことから，反復効果に関わる処理が精神分裂病群においては健常群とは違う領域で行われており，左前頭前野が意味符号化に関わり，反復効果が先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから，精神分裂病群ではこういった先行情報の効率的な利用に障害があり，また健常群とは違う視覚性言語情報処理が行われていることが示唆された。

研究の意義・独創的な点

従来の画像研究では脳内の情報処理の経時的変化を追跡することは不可能であったが，TANOVA と LORETA を用いることで事象関連電位のデータをもとに高い時間解像能を持ち合わせた脳機能画像解析を行ったことは独創的と言える。そして有意義かな単語に対する直接プライミングに対して左前頭前野が重要な役割を果たしており，反復提示によりその活動が減弱したことが意味符号化処理の負荷の軽減によると考えられた点が全く新しい知見である。さらに精神分裂病群では前頭前野を含め広範に活動が低下しているだけでなく，直接プライミングという内的情報を手がかりとした情報処理の自動的な効率化に対して障害があり，健常群とは違う視覚性言語情報処理が行われていることが示唆されたことに本研究の意義がある。

審査結果の要旨

記憶障害が精神分裂病（現 統合失調症）の認知障害の中でも突出した異常であることが指摘されているが、記憶の中でも潜在記憶に関してはその障害と脳機能の障害部位の関連は明らかにされていない。精神分裂病に突出した異常の生物学的特徴を明らかにすることは、その病態の把握、診断を進歩させる上で重要である。近年、事象関連電位（ERP）を用いることで脳内の神経活動を頭皮上から電位活動として記録し、LORETAを用いることでその電位発生源を標準脳アトラス上に推定することが可能となった。そこで、潜在記憶の中でも最も単純な直接プライミング（反復効果）に関して、健常群におけるその特徴を脳局在剖立を中心に検討し、それをもとに精神分裂病における潜在記憶、言語処理の障害を明らかにすることが本研究の目的である。

書面で同意の得られた健常者 19 名と、ICD-10 により精神分裂病と診断され、服薬により病状の安定した患者 19 名に対し、① あるカテゴリに属する単語を標的刺激とし、非標的刺激に有意味かな単語、無意味かな単語、非読外国文字を用いた単語課題と、② 非標的刺激に有意味かな単語を用いるが、その半数は同一単語が直後に反復提示される反復課題を遂行中の脳波を測定した。刺激別に加算平均した波形をもとに、頭皮上電位分布の特徴を数値化し統計検定を行なう TANOVA (Topographic Analysis of Variance) により電位分布に有意差が出現する潜時を求め、その潜時区間に対して LORETA により電位発生源を推定し、SnPM を用いて画像解析を行なった。

健常群では刺激後 300～420 ミリ秒にかけて左前頭前野での電位活動の減弱、420～540 ミリ秒にかけて両側側頭葉での電位活動の増強というように、反復効果に時間的に区別できる 2 成分があることが認められた。一方、精神分裂病群では同潜時区間において短時間有意な反復効果が認められ、主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみが認められた。意味処理過程を強調するために非読外国文字刺激に対する反応をベースラインとした引算波形を解析した結果、初回提示語に対して精神分裂病では両側前頭葉、両側側頭葉前方部、左頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。以上の結果から、直接プライミングが先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから、精神分裂病では先行情報の効率的な自動処理に障害があり、その責任領域として左前頭前野が考えられ、また健常者とは違う視覚性の言語の意味情報処理が行なわれている可能性がある結論付けられた。

本研究では、潜在記憶や言語に関わる認知障害を電気生理学的手法によりその局在と経時的な特徴をとらえた点で独創性に富み、精神分裂病の病態の生物学的特徴をとらえたことで臨床的な評価・診断に寄与するものと認められ、学位論文にふさわしいと評価された。