

氏 名（本籍）	わた 渡 なべ 邊 じょう 丈 ぶ 夫
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 2 0 1 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	機能的磁気共鳴画像法を用いた NO-GO 反応に関 わる大脳領域の同定

(主 査)

論文審査委員	教授 福 田 寛	教授 川 島 隆 太
	教授 丹 治 順	教授 山 鳥 重

論文内容要旨

イヌやサルなどの動物脳の破壊実験や、電気生理学的実験、脳波、脳磁図、陽電子画像法 (PET) などの先行研究により、運動抑制は前頭前野の重要な役割の一つであることが解明されてきた。「GO/NO-GO 課題」とは、「実験動物や被験者に GO 信号または NO-GO 信号を提示し、GO 信号に対しては何らかの運動 (レバーを引く、ボタンを押すなど) によって即座に反応し、NO-GO 信号であれば動いてはいけない」という課題である。この課題では NO-GO 信号を提示されたときに前頭前野の運動抑制機能が深く関係していると考えられている。川島らは以前陽電子断層画像法 (PET) を用いて、両側前頭前野が GO/NO-GO 弁別課題に関係して特異的に活性化 (特に右半球で優位) され、右前頭前野が NO-GO 反応の生成に特異的に関係していることを示したが、PET の低い時間解像度のために GO と NO-GO の活動を分離することはできなかった。事象関連機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は時間解像度が比較的高く、GO/NO-GO 反応の分離が可能になった。これまでの事象関連 fMRI の先行研究は存在するものの、GO/NO-GO 課題による脳活動部位を明らかにしてはいても NO-GO 反応に特異的な活動部位を分離していなかったり、NO-GO 反応を分離してはいても前頭葉以外の大脳の活動はあまり考慮されていなかったりした。そこで我々は、事象関連 fMRI を健常被験者に適用して、GO/NO-GO 課題の最中の全脳の活動を記録し、準備過程・GO 過程・NO-GO 過程を個別に解析した。

本研究の GO/NO-GO 課題は、ランダムに提示される 30 の「GO 信号」、30 の「NO-GO 信号」に対し、「GO 信号の提示で直ちにマウスのボタンをクリックし、一方 NO-GO 信号ではマウスをクリックせず動いてはいけない」というものである。事象関連 fMRI によって得られた画像にプリ・プロセッシングを施した後、各被験者内で準備過程・GO 反応時・NO-GO 反応時に関連した MR 信号の統計的に有意な変化を探知することにより、各過程に関係して賦活化される機能部位を別々に同定した。その後被験者内解析の結果の画像に一標本 t 検定を行って被験者間解析を行った。

GO 試行での正答率は NO-GO 試行よりも有意に高かった。GO 試行での平均反応時間は 315.0ms であった。

NO-GO 反応に関連した活動部位は両側中前頭回、左背側運動前野、左頭頂間溝後部の皮質、右後頭側頭葉であった。GO 反応に関連した活動は左一次感覚運動野、右小脳前葉、両側視床、補足運動野から前部帯状回にかけての領域に見られた。準備段階に関連した脳活動は左背側運動前野、左外側後頭葉、右腹側運動前野、右紡錘回、補足運動野から前部帯状回にかけての領域に認められた。

本研究の結果は、両側前頭前野のみならず左背側運動前野、左頭頂間溝後部の皮質、右後頭側

頭葉が NO-GO 反応に関与していることを示唆しており、NO-GO 反応は単一の運動抑制過程というよりむしろ複数の皮質部位での処理の連鎖から構成される、と考えられる。本研究では NO-GO 試行に関与して両側中前頭回の活性化が見られた。この結果は先行研究と一致しており、左右と正確な位置の違いはあるものの、計測手法・解析方法・課題のデザインの違いに帰することができるだろう。本研究での左運動前野の特異的な活動部位は先行研究でも GO/NO-GO 課題で観測されており、左運動前野は行動制御に関係していると解釈されている。また左頭頂間溝後部の皮質は本研究の NO-GO 過程で有意に活性化されており、これは運動抑制過程に関与しているかもしれないという報告がある。先行研究と併せて、本研究の結果は左背側運動前野と左頭頂間溝後部の皮質の運動抑制を含む行動制御への関与を示唆している。右後頭側頭葉は本研究において NO-GO 課題の間にのみ特異的に有意な活動を示した。この部位はヒト視覚野の色覚中枢と考えられている V4・V4 α に位置していると考えられる。この部位が NO-GO 課題でのみ特異的に活動し、GO 課題では活動が見られなかった理由は、おそらく NO-GO 課題では、被験者は色の弁別のために GO 課題に比してより長い持続時間、より高い水準の視覚的注意を払っていたからであろう。準備過程では両側運動前野、前部帯状回から補足運動野にかけての領域の活性化が見られ、補足運動野と中心前運動野は運動の開始または抑制の準備過程に重要な役割を果たしているという報告を支持する。また左外側後頭葉と右紡錘回は準備信号から変化する信号の色に対する注意の上昇を反映して、視覚（色覚）分別そのものやその準備に特異的に関わっている可能性がある。よって本研究の準備過程で活性化した部位は、視覚弁別・運動実行のための準備に関係していると考えられる。

審査結果の要旨

本研究は健常成人における GO/NO-GO 課題中の NO-GO 反応に関係する全脳領域を明らかにするために、事象関連機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた脳賦活検査を行っている。この課題では NO-GO 反応を行ったときに、前頭前野の運動抑制機能が深く関係していると考えられている。このため本課題遂行時の脳内メカニズムについては脳損傷、動物実験、また近年発達の著しいヒト脳イメージング等でも様々な研究が行われてきた。これまでの健常人における陽電子断層画像法 (PET) を用いた脳賦活研究により、両側前頭前野が本課題遂行に特異的に関係していることが示されているが、PET の低時間解像度のために GO と NO-GO 活動を分離することは不可能であった。近年登場した事象関連 fMRI 技術は時間解像度が数秒程度と比較的高く、GO/NO-GO 反応の分離が可能になったが、これまでの先行研究は NO-GO 反応に特異的な活動部位を分離していないものや NO-GO 反応を分離してはいても前頭葉以外の大脳の活動はあまり考慮されていないものであった。本研究では事象関連 fMRI を用いて GO/NO-GO 課題遂行中の全脳の活動を記録し、準備過程・GO 過程・NO-GO 過程の脳活動を個別に解析したところに大きな特徴がある。

結果として、両側中前頭回、左背側運動前野、左頭頂間溝後部、右後頭側頭葉が、運動抑制や行動制御、色覚弁別等を含む NO-GO 反応に関連していることが明らかとなり、これらの領域を含む神経回路網の NO-GO 反応への関与が示唆された。GO 反応に関連して左一次感覚運動野、右小脳前葉、両側視床、補足運動野～前部帯状回に活動が見られ、右手の運動実行に関わる脳活動としてよく知られる先行研究と一致した結果が得られた。準備過程の脳活動は左背側運動前野、左外側後頭葉、右腹側運動前野、右紡錘回、補足運動野～前部帯状回に認められ、これらの領域が運動準備の生成に関与していると考えられた。

このように事象関連 fMRI を応用して GO 過程と NO-GO 過程、さらに準備過程によって惹起されるヒト脳活動を全脳に渡って分離・同定し、それらの過程に関与する神経機構を明らかにしたのは本研究が初めてであり、また各 NO-GO 反応が、行動発現の意図の停止、行動の停止、運動自体の停止のいずれによるものか弁別する手段や GO または NO-GO 反応のいずれかを判断する過程のメカニズムを知るための手段という、将来の研究の方法論に踏み込むような極めて興味深い考察も加えられており、今後のヒト脳機能研究に大きな影響を及ぼす内容となっている。この研究分野の背景の深い理解に立脚した研究目的の設定と、これを達成するための独創的な方法、興味深い結果など、学位論文に十分値する内容であると考えられる。