

## 精神疾患の診断・治療に対する聴覚言語処理・情動処理 ニューロイメージングの応用

肥田 道彦<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学精神医学教室

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院精神神経科

### Functional Neuroimaging of Auditory Linguistic and Vocal Affective Processing for Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders

Michihiko Koeda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

#### Abstract

To clarify the neural basis of distorted thinking, such as hallucination and delusion, recent functional neuroimaging studies demonstrated the abnormality of linguistic and emotional brain functions in psychiatric disorders. In this article, we aimed to discuss the practicability of functional neuroimaging as a clinical application in neuropsychiatry. First, we explained the fundamental principle of functional MRI. Next, we summarized our recent findings from the application of functional MRI in relation to auditory linguistic brain function and voice-specific brain function. Some of our previous clinical functional neuroimaging studies demonstrated 1) a reduction of left-hemispheric linguistic brain function in schizophrenia, 2) right-lateralized hypoactivation of voice-specific brain response at the superior temporal gyrus in schizophrenia, 3) functional abnormality of social brain regions while subjects were judging auditory attractiveness, 4) a reduction of left lateral frontal function in depressive state, as well as loss of interest and pleasure. These previous findings have pointed out the significance of investigating linguistic and emotional brain functions during the clinical assessment of neuropsychiatry patients, such as those with schizophrenia and depression. In the recognition of non-verbal auditory affective contents, our previous findings revealed cross-cultural differences, thereby suggesting the importance of considering the influence of cross-cultural differences in the clinical evaluation of the affective state. Further, our recent findings also demonstrated the importance of functional neuroimaging for evaluating the pharmacological effect on emotional brain regions by psychotropic drugs, such as by modafinil and bupropion. In addition, our results also alluded to the importance of evaluating linguistic brain function by functional MRI to examine the effect of transcranial direct-current stimulation.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 72–85)

**Key words:** fMRI, language processing, emotion, human voice perception

---

Correspondence to Michihiko Koeda, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: mkoeda@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

## BOLD (blood oxygen level dependency)

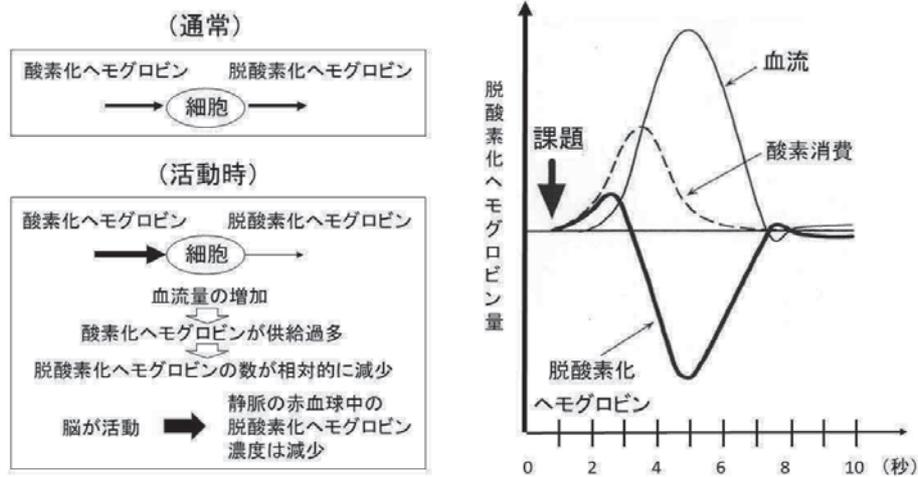


図1 fMRIの原理 (BOLD効果について)  
最新医学より転載 ©2018 塩野義製薬

### I. はじめに

幻覚や妄想のようなヒトの心の中の歪みの神経基盤を明らかにするため、近年、精神疾患に対して多くの脳機能画像研究が行われている。脳機能画像研究は、生体内の神経受容体活性や脳内トランスポーターの分布などを可視化することで生物学的神経基盤の解明を試みる分子イメージング研究に加えて、感情認知や記憶の保持・言語処理・運動・社会認知時の脳機能を評価するようなヒトの認知機能や行動に関連する脳機能画像研究が存在する。

本稿では、脳機能画像研究の中でも、ことばの理解や感情判断に関わる脳機能画像研究、とくに精神疾患に機能的MRI (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた研究の話題を中心に記述する。統合失調症の聴覚fMRI研究、聴覚認知行動学研究、遺伝学的・薬理的fMRI研究、ニューロモジュレーションの効果に関するfMRI研究、うつ病の光トポグラフィ研究などについて、われわれの研究内容をできるだけ端的に紹介し、各研究の今後の展望を含め考察する。

### II. 脳機能画像/fMRIの基本

#### 1. Functional MRIとは？

fMRIは、MRI装置の中で頭部MRIを撮像する際、

T2\* (ティーツースター) 強調画像を用いて脱酸素化ヘモグロビンの輝度を撮像することで、認知行動時の神経活動を観察する手法である。このfMRIの原理には、Blood oxygen level dependency (BOLD) 効果に関連すると考えられている。安静時に神経細胞は、酸素ヘモグロビンから酸素を取り込み、ヘモグロビンは脱酸素化ヘモグロビンとなる。一方、神経が活動しているとき、安静時よりも脳血流が局所的に増加し、酸素ヘモグロビンに対する脱酸素化ヘモグロビン量が相対的に減少する (図1)。

この活動時のヘモグロビンの性質の変化が、T2\*強調画像の信号強度の変化として捉えられ、認知機能時の神経活動を反映する現象がBOLD効果と考えられている。Nikosら(2001)は、アカゲザルが物を見ているときの視覚野のBOLD効果が、実際に後頭葉の視覚野の神経細胞の活動と有意に相関することを示し、BOLD効果が神経活動を反映することが理論的に示唆された<sup>1)</sup>。この理論に基づき、様々な検証が行われている。

fMRI研究には、課題関連fMRI (task-based fMRI) 研究と安静時fMRI (resting state fMRI) 研究が存在する。前者はMRI撮像時に特定の課題施行時の脳賦活を検証する研究である。近年、統合失調症のfMRI研究は、視覚処理、学習・記憶・情動・社会認知に至るまで幅広く行われている<sup>2)</sup>。われわれは、視覚情動処理のfMRIにおいて、不快な画像を見たとき扁桃体や海馬、内側前頭皮質、視床、中脳などの賦活が、健

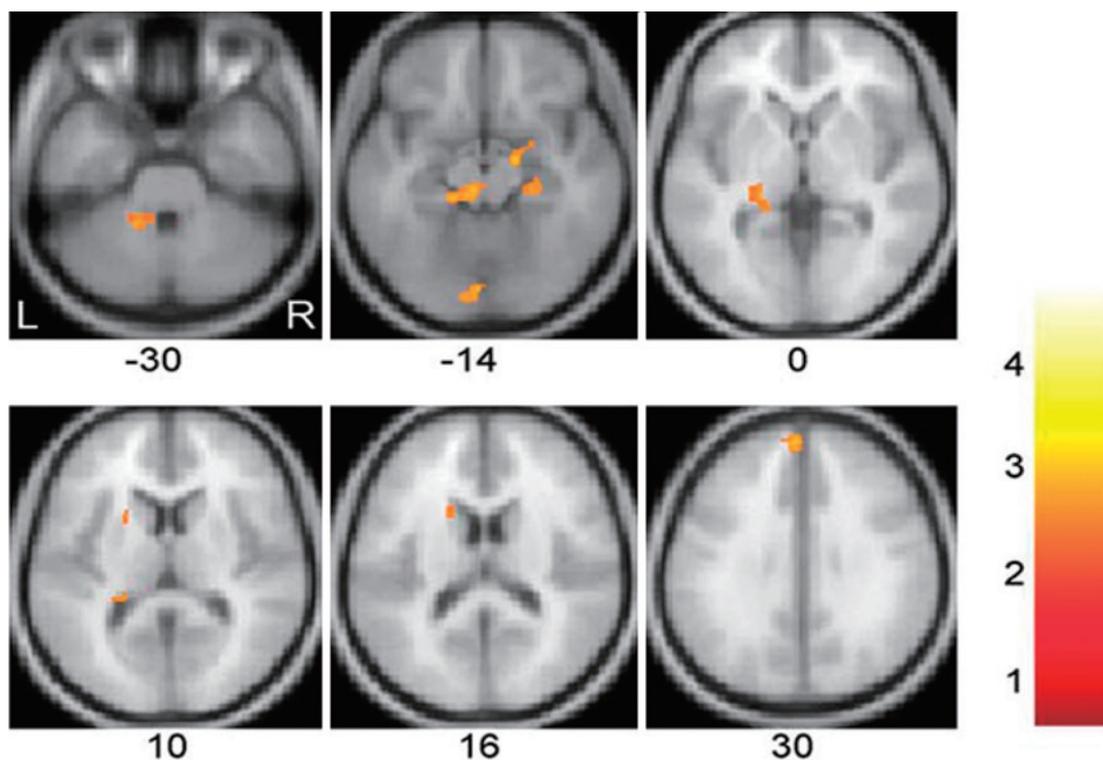


図2 視覚的情動処理のfMRI研究  
Neuroimage. より改変して転載 ©2004 Elsevier

常対照群に比し統合失調症群で、有意に低下することを明らかにした（カラーは、 $z$ 値を示す。）（図2）<sup>3</sup>。一方、近年の健常人における安静時fMRI研究は、何もせずにボーッとしているとき、活動時に比し賦活が亢進する領域があることを確かめた<sup>4</sup>。特に、前頭皮質・後部帯状回・両側頭頂皮質含む領域は、デフォルトモード・ネットワーク（Default mode network (DMN)）と呼ばれ、意識や自我認知との関連がある領域として脳機能障害の有無と疾患との関連が注目されている。近年は、DMNだけでなく、被験者に課題を何も課さなくとも視覚や聴覚、実行機能、背側注意、体性感覚・運動、顕著性に関わる脳部位のネットワークが、安静時fMRIで検証されている<sup>5</sup>。精神疾患においても健常人と比較してどの脳機能が異なるかが検証されている<sup>5</sup>。統合失調症では、顕著性ネットワークに含まれる背側前部帯状回や島皮質の機能的結合が障害されるという報告もある<sup>6</sup>。

## 2. 健常人の聴覚言語処理のfMRI研究

近年の聴覚認知研究は、単語や単純音を聴取したときの脳機能に加え、文章の解釈やヒトの声の個性といった、より複雑な高次脳機能に関する研究へ発展しつつある<sup>7</sup>。耳から聴取したことが脳に伝わるまで、解剖学的には、外耳・中耳・内耳神経を通り、脳幹を

経て上側頭回にまで至ることが知られている。これらの聴覚認知経路を経て上側頭回まで到達した情報が<sup>8</sup>、脳内でどのように解釈されるのかに関して、fMRI研究が進みつつある。1990年代前半の聴覚fMRI研究は、純音や単語の認知に対する一次聴覚野の脳活動に限局した検証が行われた。音声や単語認知時の横側頭回（Heschel横回）や側頭平面（planum temporale）の機能の重要性や左右大脳半球の活動領域の相違などに関して調べられた。発語・言語理解・音の高低に関するピッチの判別など、聴覚認知機能に着目した脳機能画像研究が多く報告された<sup>8</sup>。1990年後半に入り、単語の認知過程に関して復唱経路に基づいたfMRI研究が行われるようになった<sup>9</sup>。単語の復唱過程について、上側頭回まで達した音は、左上側頭回後方3分の1にあたるWernicke野領域で理解され、弓状束を経て左下前頭回（Brodmann44野・45野）に達し、発語時に左中心前回が機能し、復唱の過程が成立するというモデルに基づき脳機能の検証がさかんに行われた<sup>9</sup>。2000年以降は、言語処理過程に伴う脳活動に関する研究は、単語の意味判断課題だけでなく、句や文法・文章理解を調べる研究へ発展した<sup>10</sup>。古典的には、側頭葉は言語を理解し、前頭葉は発語するときに機能すると考えられてきた。一方、近年の脳機能画像研究は、文章理解には、左側頭だけでなく左前頭や左頭頂

の機能も重要であると報告している。特に、左下前頭回は、発語しなくても文章を理解したときに賦活されるという。左下前頭回三角部 (Triangular portion) ・弁蓋部 (Operculum portion) を中心とした領域 (F3 t/F3o) は、文法処理に関与するという<sup>11</sup>。言語処理には、言語優位半球の前頭一側頭一頭頂の機能が密接に協調することがわかっている。このように、言語処理に関する脳機能画像研究は、特に右利きの人の左半球の脳機能を中心に検証された。一方、視覚だけでなく聴覚情動認知に関する研究もすすんでいる。顔や表情の認知には、右紡錘状回が重要な役割を果たすことが知られている。音声特異的認知領域についても右側上側頭回に存在することが報告された<sup>12</sup>。このような音声特異的認知に関わる脳機能は、社会コミュニケーションと強く関わると考えられる。われわれは、健常人において、聴覚言語処理時の脳機能を検証するとき、単に言葉の語彙・意味処理時の左半球の脳機能を検証するだけでなく、音声特異的認知による右半球の脳機能についても同時に検証する重要性について、大脳半球左右差の視点を中心に報告した<sup>13</sup>。ことばと情動をつなぐ複雑なコミュニケーションは、社会生活において重要な役割を果たすことから、聴覚言語処理や音声情動認知に関連する脳機能画像研究は、精神疾患の病態に関わる神経基盤を理解する上でも重要と考えている。

### III. 精神疾患の病態解明研究

#### 1. 統合失調症の聴覚言語処理の fMRI 研究

＜どうしてこの研究に取り組んだのか？＞

思考障害や幻聴は統合失調症の主症状であり、言語処理の障害が深く関与すると考えられている。これらの症状の神経基盤を理解するため、統合失調症患者の言語聴取時の脳機能を解明することは重要な課題である。fMRI 研究により、統合失調症の言語処理時の神経基盤の病態が徐々に明らかになりつつある。以前の言語聴取時の統合失調症患者の fMRI 研究は、左半球の脳活動の減少<sup>14,15</sup>、もしくは、言語優位性の逆転 (右半球優位の脳活動)<sup>16,17</sup> が認められると報告している。しかし、これらの所見は、健常対照群が言語優位性は左半球優位であるという言語処理課題による脳機能の性質に基づいた結果である可能性がある。統合失調症におけるヒトの声の認識は、ことばや特定の奇妙な声が聴こえるという「機能的幻聴」の産生機構に密接に関わる可能性がある。そのため、統合失調症の聴覚言語処理や音声特異的脳領域の機能を検証することは大

変意義がある。近年の研究では、健常人の音声特異的な領域は、右上側頭回を中心に観察されるという<sup>12</sup>。また、幻聴があるとき、統合失調症患者の側頭皮質で脳賦活は亢進するという<sup>18</sup>。われわれは、「もし、音声特異的認知により右側頭賦活が亢進するなら、統合失調症患者が言語を聴取し理解するとき、言語処理ではなく音声特異的認知の影響によって側頭葉の言語優位性が逆転するかもしれない。」という仮説を立てた。そのうえで、統合失調症患者の言語処理と音声特異的認知による脳賦活が、健常対照群と比べてどのように異なるのか、音声特異的認知による脳賦活の影響を考慮しながら統合失調症の言語処理時の脳機能について検討した。

＜どのように研究したか？＞

WMS-R (ウェクスラー記憶検査) の日本語版の文章を用いて、被験者が文章 (話題) を理解したとき (文章理解条件)、意味のわからない音声を聴取しているとき (非言語性音声条件)、音声以外の環境音を聴取しているとき (非音声条件) の脳賦活を検証した。そのうえで、文章理解時の脳賦活 (音声条件の賦活に比し、文章理解条件で有意に賦活が増加した脳部位)、音声認識時の脳賦活 (非音声条件の賦活に比し、音声条件で有意に賦活が増加した脳部位) が、統合失調症と健常対照群でどのように異なるかを検証した<sup>19</sup>。

＜何がわかったか？＞

統合失調症群では、健常対照群に比し、文章理解・言語処理時に左下前頭回・左上側頭回・左下頭頂皮質の賦活が有意に低下した。一方、健常人で認められる両側上側頭回 (右半球有意) の音声特異的認知領域の賦活は、統合失調症群で有意に低下した。本研究では、言語処理・音声特異的認知ともに、脳賦活の大脳半球左右差は認められなかった。

これらの結果から統合失調症では、ことばを理解するときの左半球の言語ネットワークの障害があり、さらに、音声特異的認知部位である右上側頭回を中心とした脳賦活が障害されることが確かめられた (図 3)。

＜今後の展望＞

本研究の症例は、主に外来に通院され、精神科デイケアへ通所されている慢性期統合失調症の知見であった。脳賦活と臨床症状の重症度を検証したが、陽性症状や陰性症状との相関は認められなかった。そのため、幻聴や思考障害の症状の重さと言語や音声聴取時の統合失調症の脳機能異常についてさらに検証したいと考えている。

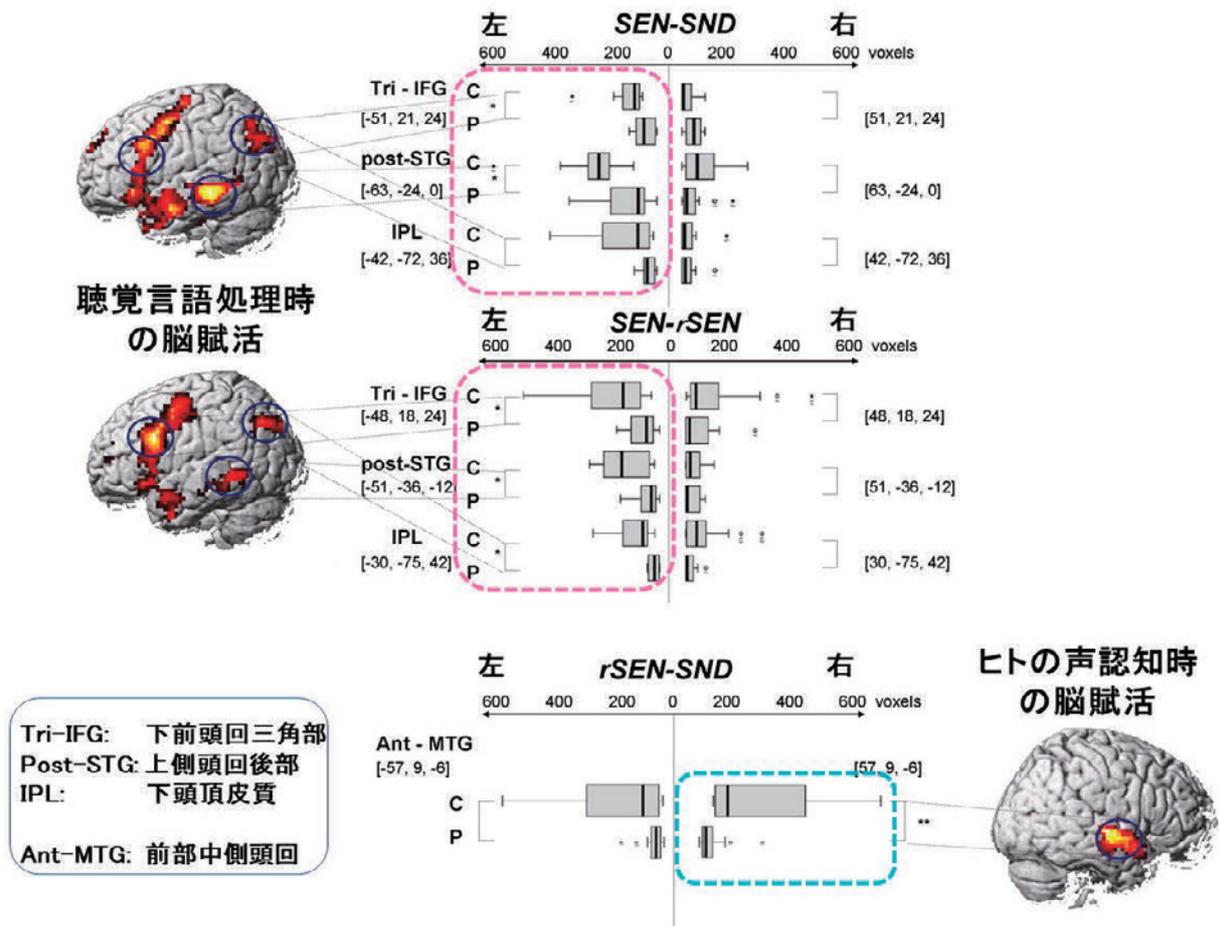


図3 統合失調症における聴覚言語処理のfMRI  
Biol Psychiatry. より転載 ©2006 Elsevier

## 2. 統合失調症の好意的・魅力的なあいさつ聴取時のfMRI研究

< どうしてこの研究に取り組んだのか? >

聴覚言語処理と音声特異的脳賦活部位に関する研究を進展させ、次に、社会認知を含むあいさつを聴取した時の脳機能に関する研究に取り組んだ。社会脳の神経基盤の解明へ向けた脳機能画像研究が近年注目されている。われわれは、周囲の人にあいさつするとき、友人に対して好意的・魅力的に「おはよう」と声をかける場合と、あまり親しくない人や不快な感情を抱く人に「おはよう」という場合では、「同じおはよう」でも感情のこもり方が異なる。この違いが、脳のはたらき、とくに統合失調症の脳のはたらきにどのように影響するのかを検証したいと思い、この研究に取り組んだ<sup>20,21</sup>。

< どのように研究したか? >

日本人の典型的なあいさつ：「おはよう」「こんにちは」「ありがとう」など複数のあいさつを多数録音し、30人の健常者に好意的なあいさつか非好意的な

あいさつかを評価してもらった。その評価をもとに典型的な好意的あいさつ・典型的な非好意的あいさつのデータセットを統計的手法で抽出した。これらの音声データセットをもとに、あいさつが好意的に聞こえるか判断したときの脳賦活、あいさつの話し手の性別を判断したときの脳賦活をfMRIで検証し、統合失調症群と健常対照群の相違を比較した。

< 何がわかったか? >

健常者が好意的なあいさつかどうかを判断しているとき、左下前頭回や左上側頭回・右上側頭回が有意に賦活された。この結果から、左前頭・両側側頭の脳領域は、あいさつを好意的に判断したとき特異的に賦活される脳部位であることが確かめられた。一方、統合失調症群では、健常対照群に比し、左下前頭回の賦活が有意に減少した。また、健常対照群では賦活を認めない右中前頭回や右頭頂側頭連合野、右扁桃体で、統合失調症群の賦活が有意に亢進した。さらに、統合失調症の陽性症状（幻覚妄想など）や陰性症状（抑うつや意欲低下など）が重症なほど、左下前頭回や左上側

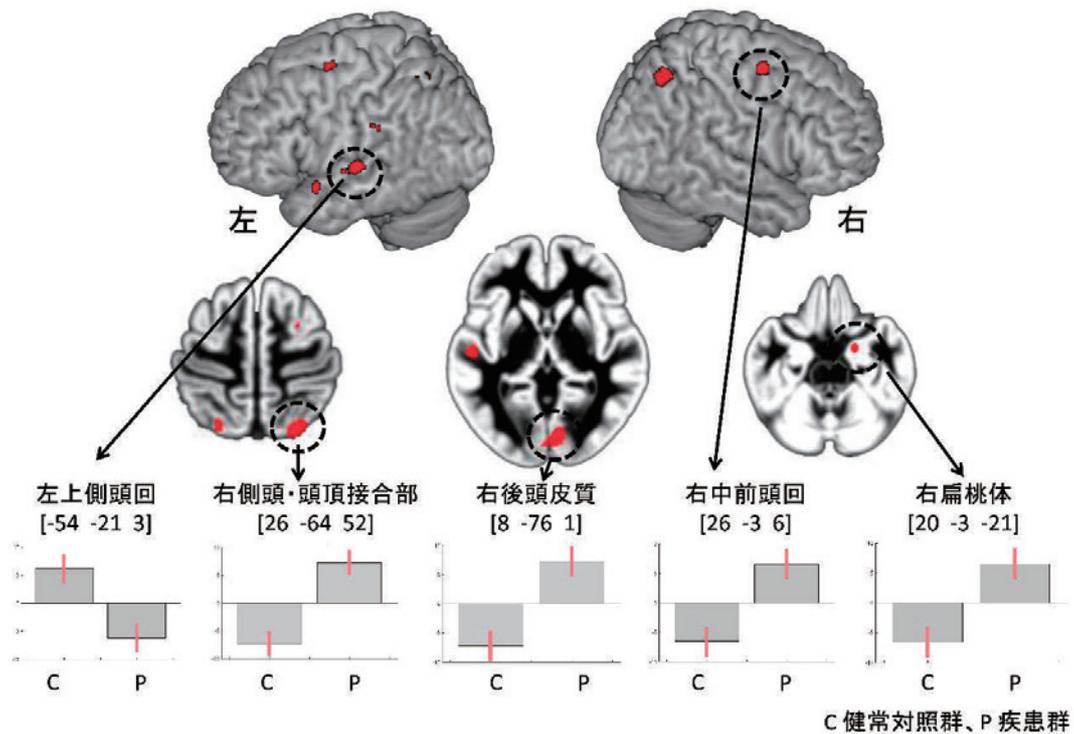


図4 統合失調症の好意的・魅力的なあいさつ聴取時の脳賦活部位  
Front Hum Neurosci. より改変・翻訳して転載 ©2013 Elsevier

頭回のあいさつ判断時の脳賦活は有意に増加することを確かめた。加えて、幻聴の症状が重症化するほど、あいさつ判断時の右中前頭回の脳賦活が亢進することが確かめられた (図4)。

<今後の展望>

本研究は、好意的なあいさつ認知のように、相手の気持ちを汲み取るような社会的コミュニケーションにおいて、統合失調症群では、左側頭の賦活が低下し、右前頭や頭頂側頭連合野の賦活が亢進することが確かめられた。これらの社会的コミュニケーションに関わる領域間の相互的な機能について、例えば、好意的なあいさつの認知で賦活を認めた両側上側頭回と左下前頭回を含めた脳機能間の関連には、健常対照群と統合失調症群で相違があるのかどうかについて、機能的結合解析を用いて現在検証中である。

3. うつ状態における言語流暢性課題施行時の光トポグラフィー研究

<どうしてこの研究に取り組んだのか？>

光トポグラフィー (Near-infrared spectroscopy (NIRS)) は身体に侵襲性の低い近赤外線を用いて脳活動に伴う血流変化を捉える検査である。これまでのNIRS研究では、言語流暢性課題中の両側前頭側頭領域の酸化ヘモグロビン量が健常対照群に比しうつ病群

で有意に低下するという<sup>22</sup>。この知見をもとに、疾患別だけでなく、抑うつ症状の有無の違いにより、前頭・側頭の脳領域で脳血流が低下する部位があるかを検証した。

<どのように研究したか？>

心理尺度 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) を用いてうつ病患者の抑うつ症状を評価し、52チャンネルのNIRS装置を用いて前頭側頭部を中心溝から左右6領域に分け、言語流暢性課題施行時の脳賦活を、「あ・い・う・え・お」母音を繰り返し発語しているときの脳賦活と比較し、健常対照群とうつ病群の相違を検証した。次に、PHQ-9の得点から、うつ状態の重症度の違いによって、脳障害を認める部位があるかどうかを統計的に検証した。

<何がわかったか？>

以前の知見と一致して、健常対照群と比べうつ病群において前頭側頭部の両側内側前頭・外側前頭・側頭において言語流暢性課題施行時の賦活低下を有意に認めた。さらに、うつ病群の中でも、抑うつ気分と興味・喜びの喪失といったうつ病の中核症状を認める群は、認めない群と比べ左外側前頭の賦活が有意に低下していることを確かめた (図5)<sup>23</sup>。

<今後の展望>

本研究で、抑うつ症状がみられると、言語流暢性課

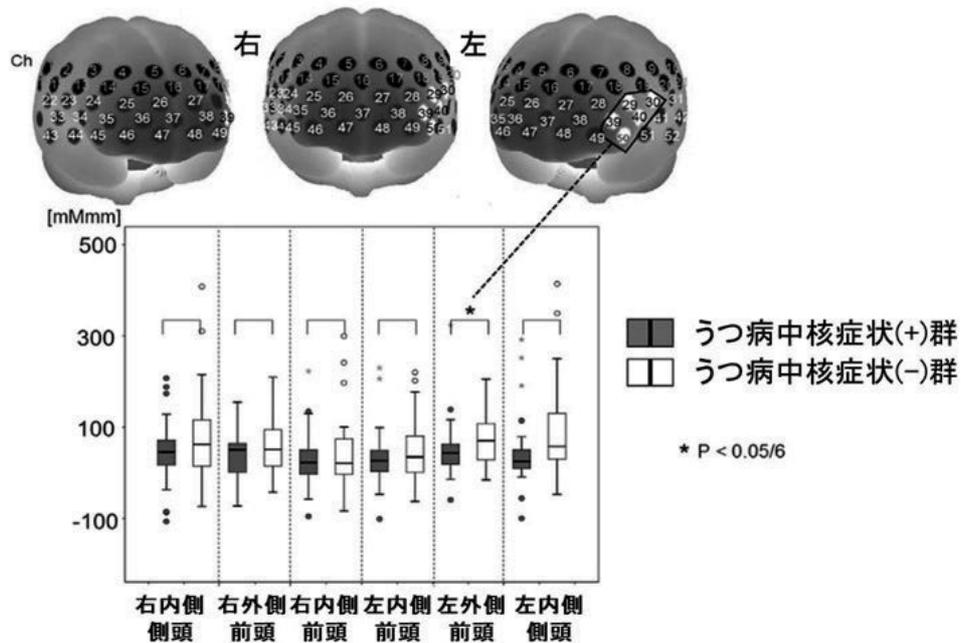


図5 抑うつ症状出現時の言語流暢性課題施行時の光トポグラフィー  
J Affect Disord. より改変・翻訳して転載 ©2018 Elsevier

題施行時の左外側前頭の血流が有意に低下するという我々の知見は、うつ病の治療において、症状改善の度合いの評価に役立つことが期待されている。薬物精神療法などによって、治療前後の言語流暢性課題施行時の前頭側頭の賦活を検証し、治療により改善する脳部位は、左外側前頭だけなのかどうかを含め、さらに検証が必要と考えている。

#### IV. 聴覚情動認知の文化比較・疾患研究

##### 1. 日本人とカナダ人の音声感情認知時の文化差の比較研究

<どうしてこの研究に取り組んだのか？>

世界各国・各地域において、言語は異なるが、感情の理解や認識は文化によって影響されるものなのか？近年の西欧人とナミビア人の感情の文化差を比較した報告では、怒り・嫌がり・悲しみ・恐れ・驚きなどの陰性感情は、文化を越えて理解が可能であるが、喜びや達成感などの陽性感情は、文化特有の感情なのではないかと考えられていた<sup>24</sup>。もし感情認知に文化差があるならば、精神科臨床においても、気分障害などの感情の変化を理解する際、文化の影響を十分考慮する必要があるのではないかと考えた。そこで我々は、Montreal Affective Voicesというカナダ人によって非言語性の「a」という音のみで表現された感情音声データセットを用いて、カナダ人と日本人の感情認

知の特性の相違について検証を行った。

<どのように研究したか？>

基本感情（幸せ・怒り・嫌がり・悲しみ・驚き・恐れ）と痛み、心地よさの感情を含む非言語性音声を30名の日本人と30名のカナダ人に対してそれぞれ聴取してもらい、感情認識の文化差がみられるかどうかについて検討した。

<何がわかったか？>

感情について複数の尺度（感情の強さ（intensity）、感情価（valence）・感情のこもり具合（arousal））の指標を用いてビジュアル・アナログ・スケールで評価したところ、感情価（ポジティブかネガティブかの評価）に関して、幸せと悲しみは文化差を認めなかった。一方、それ以外の感情では文化差があり、特に怒りと心地よさの感情の認知は2国間で大きな違いを認めた（図6）。我々の研究結果から、ポジティブな感情だけでなくネガティブな感情でも文化差の影響を受けることがあることが解明された（図6）<sup>25</sup>。

<今後の展望>

精神疾患の感情認知に関する病状評価を行う際、文化の影響を考慮して感情認識の評価を行うことが重要であることが示唆された。私は、グラスゴー大学、エクス=マルセイユ大学へ留学中、日本人に特有の感情認知尺度の音声情動評価法の開発と標準化を目指し研究を行った。これらの成果をうつ病や認知症・統合失調症といった感情障害を伴う疾患の病態評価へ役立て

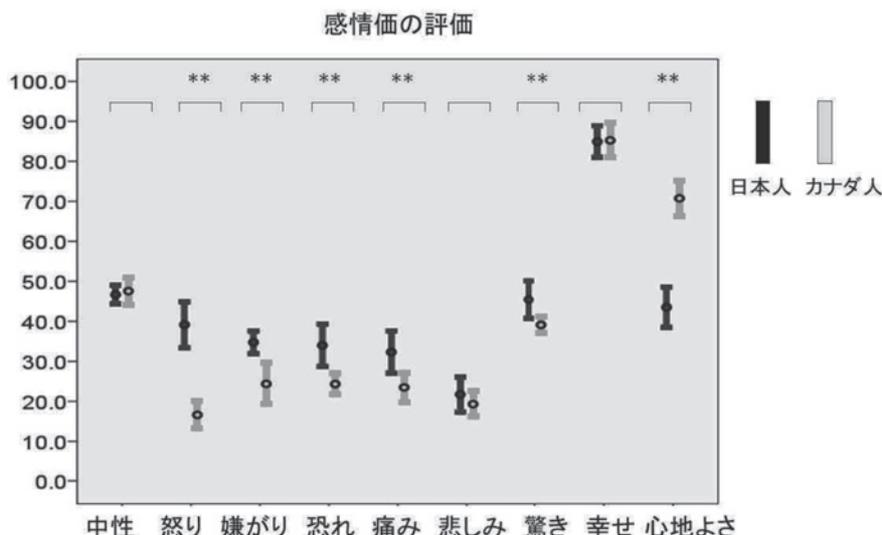


図6 日本人とカナダ人の情動音声認識の文化比較  
Front Psychol. より改変・翻訳して転載 ©2013 Frontiers Media

ていきたいと考えている。

## 2. 歯科治療音に対する恐怖と音声認知研究

<どうしてこの研究に取り組んだのか？>

精神科臨床において、口の中に違和感がある・口腔内違和感や口腔内の痛みが取れないといった口腔内セネストパチーの症例を経験することがある。これらの症状は、歯や歯肉の炎症や病態だけでなく、精神的不安に起因した口腔内違和感である可能性がある。このような口腔内の違和感につながる精神的な病状の1つに、歯科恐怖症が存在する。歯科恐怖は、歯科治療時に用いられるドリル音などの音に対する恐怖感が強まり歯科治療を継続できない状態であり、精神科領域においては、特定状況下の恐怖症の範疇に含まれる病状と考えられている。この病状に歯科治療で用いる機材の音の影響が、歯科恐怖症において健常人とどのように異なるかについて、情動認知スケールを用いて検証した。

<どのように研究したか？>

歯科治療時のドリル音や歯を削る音に対する恐怖が、健常人と歯科恐怖症の症例でどのように異なるかを検証した。歯科恐怖のレベルを歯科恐怖群と健常対照群で、歯科治療音と中性音（2000 Hz の純音）を聴取した際の音に対する感情価（ポジティブに感じる音か、ネガティブに感じる音か）と嫌悪の程度をビジュアル・アナログ・スケール（visual analogue scale : VAS）で検証した。

<何がわかったか？>

歯科恐怖スケール・歯科不安スケールのスコアが

高値となった歯科恐怖症群で、健常対照群に比し、歯科不快音に対する感情価が有意にネガティブで、かつ、嫌悪の程度が有意に増加した。男性では、歯科恐怖群・健常対照群の感情価・嫌悪の度合いに有意差は見られなかったが、女性では、歯科恐怖群と健常対照群に有意差がみられ、歯科恐怖を有する人ほど歯科恐怖音に対する感情価や嫌悪感が有意に低下することが確かめられた（図7）<sup>26</sup>。

<今後の展望>

歯科恐怖の見られる群と歯科恐怖の見られない群で、不快音聴取時の脳機能を検証し、歯科治療時の不安が脳病態と関連するかどうかを明らかにするとともに、歯科受診時の不安や口腔内違和感につながる脳病態の一端がさらに解明されればと考えている。

## V. 臨床応用へ向けた試み：言語処理関連遺伝子の脳機能への影響・薬理的 fMRI・ニューロモジュレーションと脳機能

### 1. 健常人の音声特異的処理の脳機能に対する CNTNAP2 遺伝子多型の影響に関する研究

<どうしてこの研究に取り組んだのか？>

近年、FOXP2 (forkhead box P2) 遺伝子という重度な発語の障害を認められる一家系から言語処理障害に関与する遺伝子が発見されている。この遺伝子は、ことばを理解するときや人に話しをするとき、言語処理に関連する脳領域に対して機能する遺伝子と考えられている。FOXP2 遺伝子や FOXP2 遺伝子より下流の転写制御領域に存在する CNTNAP2 (Contactin-

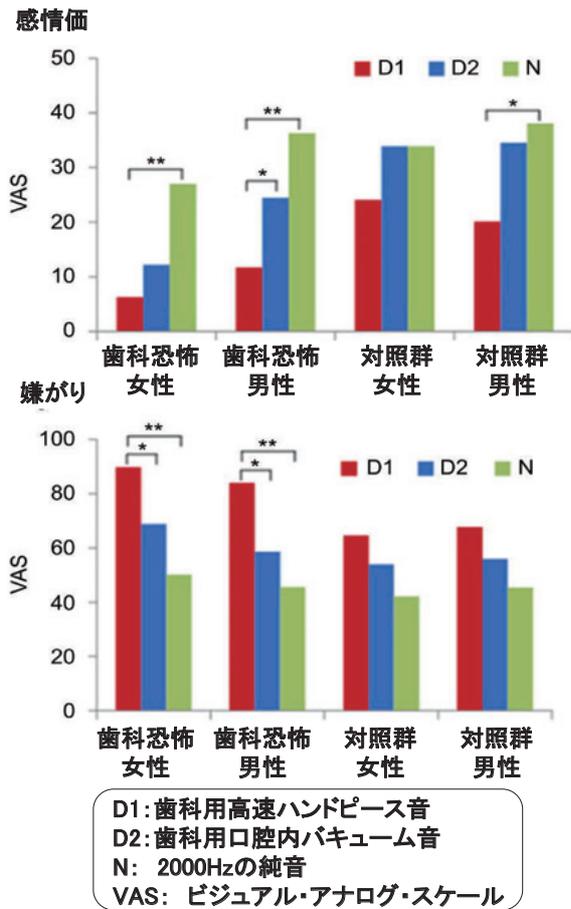


図7 歯科治療音に対する恐怖と音声認知研究  
 Patient Prefer Adherence. より改変・翻訳して転載  
 ©2019 Dove Medical Press

associated protein-like 2) 遺伝子<sup>27</sup>は、近年の知見から統合失調症の幻聴との関わりが強く示されている<sup>28,29</sup>。特に、近年 CNTNAP2 遺伝子多型の違いが健常人の言語処理時の脳機能にも影響を与えることが報告されているため<sup>30</sup>、言語聴取時・音声特異的認知時の脳機能に対する CNTNAP2 遺伝子の影響について検証した。さらに利き手の影響との関連について検証した。これは、利き手の違いが脳機能に影響するといわれており<sup>31</sup>、その違いに遺伝子の影響がどの程度あるのかを確かめたいと思い、研究を行った。

<どのように研究したか？>

右利きと非右利きの健常被検者に、文章理解・音声特異的聴取をしてもらい、そのときの脳機能の違いを検証した。また、この際、採血させてもらい、CNTNAP2 遺伝子多型の違いが脳機能にどのように影響するかを検証した。

<何がわかったか？>

音声特異的認知時に両側上側頭回・右中前頭回の賦活が CNTNAP2 遺伝子多型に影響を与え、文章理解時の右前頭の活動に影響を与えることが確かめられた。さらに利き手の違いが、CNTNAP2 の遺伝子多型と両側上側頭回・右中前頭回3領域の脳賦活の違いと交互作用を示すことが確かめられた。rSEN は音声聴取時の賦活、SND は非音声聴取時の賦活を示す(図8)<sup>32</sup>。

<今後の展望>

健常人においても言語処理・音声特異的認知時の脳機能に特定の遺伝子が影響し、利き手の違いにも影響していることが確かめられた。この遺伝子の影響が統

### 音声特異的認知領域に対する CNTNAP2(rs7794745) の効果

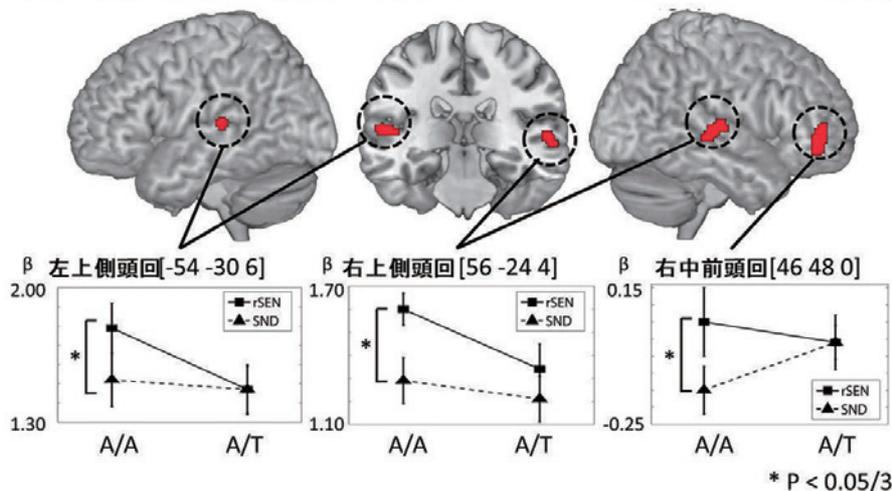


図8 音声特異的脳領域に対する CNTNAP2 遺伝子多型の影響  
 Front Behav Neurosci. より改変・翻訳して転載 ©2015 Frontiers Media

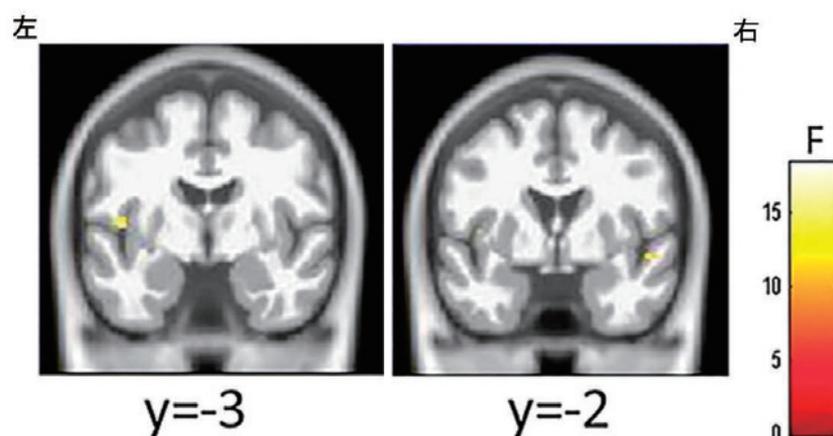


図9 情動認知時のプロピオンの効果に関する薬理的 fMRI  
Neurosci Lett. より改変・翻訳して転載 ©2021 Elsevier

合失調症や気分障害にどのように影響し、コミュニケーションの障害につながるのか。また、遺伝的な素因の違いによる脳のはたらきが、薬物精神療法の際の薬効にどのように影響するのか。CNTNAP2 以外の遺伝子との関連、例えば、カテコール O-メチル基転移酵素 catechol O-methyltransferase (COMT) や脳由来神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 多型との関連はどうか。認知行動療法などとの関連性があるのか。などを検証したいと思っている。

## 2. 感情処理時の脳機能に対する向精神薬の作用に関する薬理的 MRI (プロピオン・モダフィニルの作用について)

### 1) プロピオン研究

＜どうしてこの研究に取り組んだのか？＞

プロピオンはドパミンの再取り込みを阻害し、抗うつ薬、禁煙補助薬として用いられている。近年の報告では、プロピオンが報酬系に関わる脳機能を変化させることが明らかとなった<sup>33</sup>。例えば、ニコチン依存症は、依存者がニコチンの吸入を快報酬としてとらえ、依存が常態化することから、報酬系脳回路の中でも側坐核へのプロピオンの作用は、プロピオンが禁煙補助薬として効果を有する理由を支持する知見となっている。一方、プロピオンは抗うつ作用もあることから情動系の脳回路へ作用する可能性があるが、プロピオンが情動処理の脳回路へ与える影響については、まだ十分に明らかでない。そこで、プロピオンの情動系脳回路への影響を検証した。

＜何がわかったか？＞

プロピオン内服群とプラセボ内服群を比較したと

ころ、主観的気分のとらえ方や機能的 MRI 施行時の感情判断にかかった反応時間、ポジティブかネガティブな感情か判断したときの正答率は、ともに有意差を認めなかった。一方、情動処理の脳回路の一部として知られる左島皮質と右上側頭回において、プラセボ群に比しプロピオン群の脳賦活の亢進を認めた。さらに、快情動の脳回路について上側頭回や中前頭回の賦活亢進を認めた (図 9)<sup>34</sup>。

＜今後の展望＞

うつ病や躁うつ病などの気分障害や、アルコール依存症・薬物依存症などのメンタルヘルスの介入が必要な患者さんの治療によって、情動処理の脳回路がどのように変化したかを検証することは、個々の症例における薬剤効果の厳密な判定や、治療抵抗性症例の脳病態の解明につながる可能性があり、臨床的にも将来性があり、かつ有用性のある研究と考えている。

### 2) モダフィニル研究

＜どうしてこの研究に取り組んだのか？＞

モダフィニルは覚醒作用を持つ向精神薬の 1 つであり、ナルコレプシーによる日中の過度な眠気を改善する薬剤として認可されている。一方、モダフィニルは副作用として、精神系疾患又はその既往のない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状を引き起こすことが報告されている。これらの症状は情動認知と深い関わりがあり、このような副作用は、モダフィニルが脳内の情動ネットワークに作用することで生じる可能性がある。しかしながら、モダフィニルの脳内情動ネットワークに対する作用はこれまで十分に検証されていない。そこで、モダフィニル投薬時の情動処理に関わる脳回路を明らかにすることを本研究の目的とした。

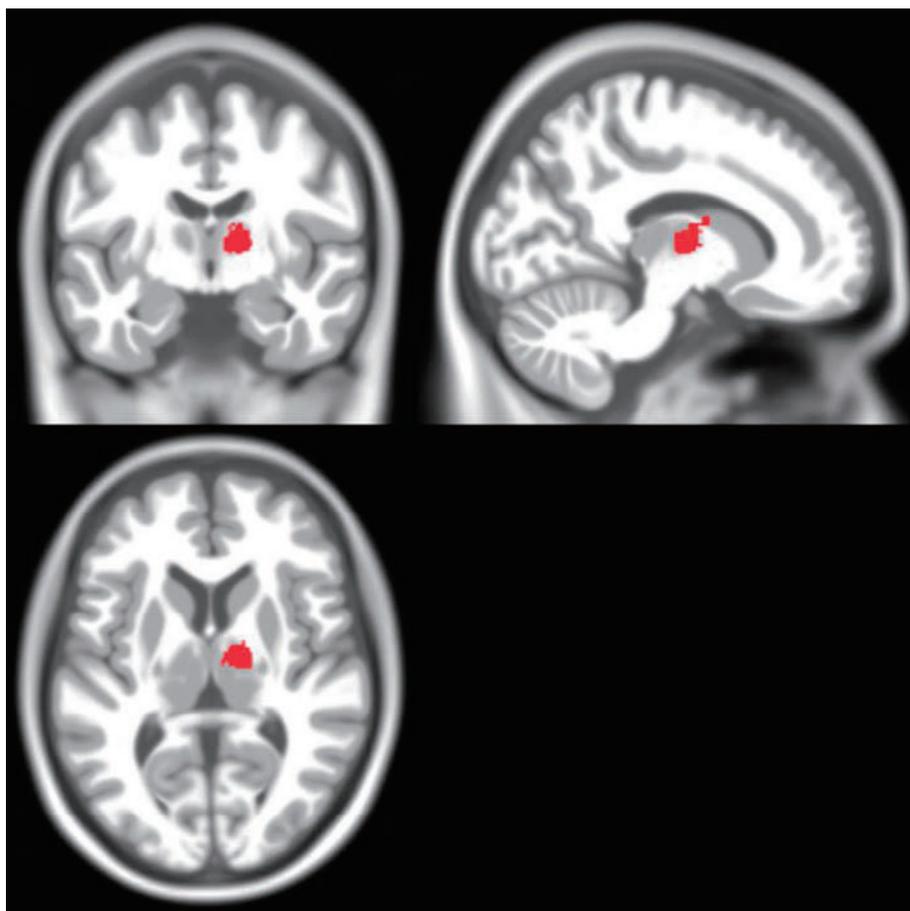


図10 情動認知時のモダフィニルの効果に関する薬理的fMRI. 赤色の脳部位がモダフィニルによる脳賦活が低下した部位である。

J Nippon Med Sch. より改変して転載 ©2021 日本医科大学医学会

#### <何がわかったか？>

モダフィニル群は、プラセボ群に比し、情動判断時の反応時間が有意に遅延し、情動判断の正答率も有意に低下し、活気や混乱の度合いに関わる主観的評価尺度の値も有意に変化することが確かめられた。また、両群の脳機能を比較したところ、情動に関わる脳回路の一部である右視床において、プラセボ群に比しモダフィニル群の情動判断時の脳賦活が有意に低下することが確認された(図10)。さらに、モダフィニル群における右視床の賦活低下と正答率の低下には、正の相関が有意に確認された<sup>35</sup>。

#### <今後の展望>

モダフィニルは、被験者の心理的混乱に関わる心理尺度の度合いを有意に増加させたことから、気分を不安定にすることで情動認知機能に影響を与えた可能性が考えられた。この脳内メカニズムは、モダフィニルの副作用である躁状態やうつ状態といった情動の不安定性を誘発する要因としての病態生理と深く関連している可能性があり、さまざまな向精神薬投薬時の情動

処理の脳回路を副作用解明の観点から検証し、個々の症例で適切な投薬量を検証する際の重要な検査法として役立つ可能性があり、有用な研究と考えている。

### 3. 経頭蓋直流電気刺激(tDCS)を利用した暗示的運動学習と言語関連脳機能への効果に関するfMRI研究

#### <どうしてこの研究に取り組んだのか？>

経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct-current stimulation: tDCS)は、微弱な直流電流を頭蓋の外から与えるニューロモジュレーション法である。手軽に用いることができ、なおかつ非侵襲的に脳機能を調節できるため、様々な可能性を秘めている。例えば、左背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)の陽極刺激で、うつ状態や認知機能の改善が得られたという報告もあり、治療法の一つとしても期待されている。しかし、tDCSの有効性を示す報告は多くあるものの、その神経基盤に与える影響は明らかにされていない。私たちは、左DLPFC上のtDCS

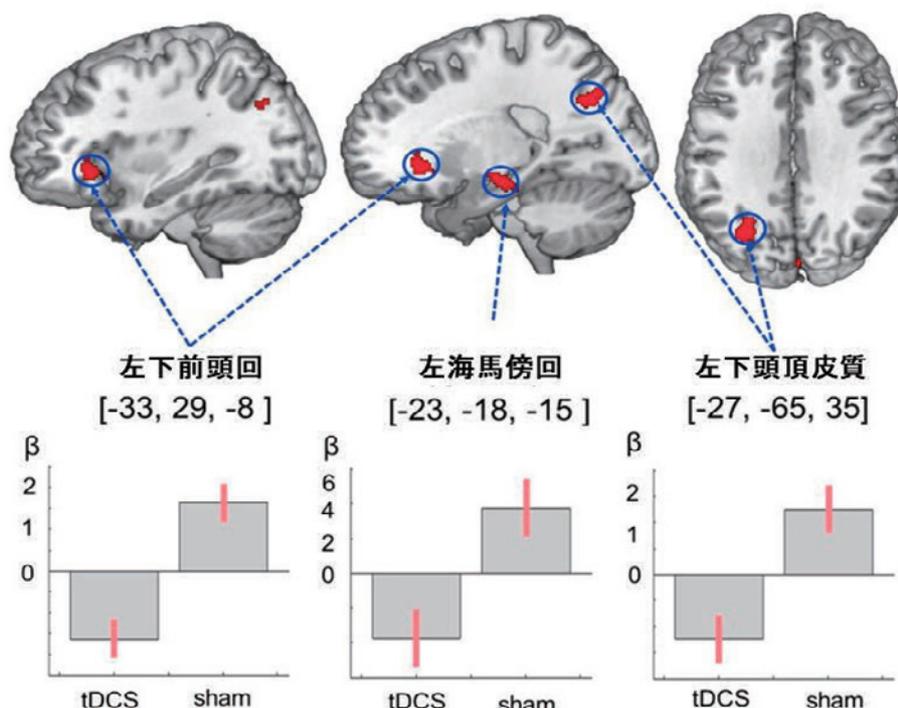


図 11 tDCS による言語流暢性課題時の脳賦活に対する効果  
Psychiatry Clin Neurosci. より改変・翻訳して転載 ©2020 John Wiley & Sons

の効果に関して、機能的 MRI (fMRI) にて言語流暢性課題施行時の脳機能の変化を評価し、運動学習課題による行動面の変化とともに評価することとした。16 名の健常対照群について、左背外側前頭前野付近に陽極を置き、右前額に陰極を置き、tDCS 条件 (2 mA, 20 分) と対照比較条件 (sham 条件: 20 分の最初と最後 30 秒のみしか刺激がない条件) のランダム化比較試験をおこない、その 1 時間後の言語流暢性課題施行時の脳賦活や運動学習課題のパフォーマンスの変化を比較検証した。

<何がわかったか? >

健常人において、sham 条件と比較して tDCS 施行時に、言語流暢性課題時の左下前頭回、左海馬傍回、左下頭頂小葉の脳賦活が有意に低下することが確かめられた (図 11)。運動学習課題に関しては、選択反応時間課題 (serial reaction time task: SRTT) にて sham 群と比較して tDCS 条件で反応時間の短縮が確認された。また、脳賦活と SRTT の相関解析の結果から、sham 条件と tDCS 条件の言語流暢性課題時の左下前頭回の脳賦活の差が大きいほど、SRTT の反応時間が短くなることも確認された<sup>36</sup>。

<今後の展望>

tDCS による非常に軽微な脳刺激を 20 分程度行うだけで言語処理時の脳機能が変化し、運動学習機能に

も影響を与えることが確かめられた。近年 tDCS は、健常人だけでなく、うつ病などの気分障害や脳梗塞後の後遺症患者、軽度認知機能障害の患者において症状軽減効果があることも報告されている。本研究は、精神疾患に対する非薬物療法あるいは、薬物療法の補助療法として、より効率的な治療を確立していく上で有用な知見であり、ニューロモジュレーションによる脳機能への効果をさらに詳しく検証することにより、気分障害を中心とした、より効果的な治療に役立てられればと考えている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001 Jul 12; 412: 150-157 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449264>
2. 肥田道彦: 【診断と治療の ABC [136] 統合失調症】 (第 2 章) 病態 脳機能画像を用いた統合失調症の病態評価 fMRI・PET による知見を中心に. 最新医学 2018; 別冊 (統合失調症): 85-94 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2018314827>. 日本語.
3. Takahashi H, Koeda M, Oda K, et al.: An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. Neuroimage 2004 Jul; 22: 1247-1254 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219596>

4. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL: A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Jan 16; 98: 676-862 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209064>
5. Barkhof F, Haller S, Rombouts SA: Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology* 2014 Jul; 272: 29-49 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24956047>
6. Kim BH, Shin YB, Kyeong S, Lee SK, Kim JJ: Disrupted salience processing involved in motivational deficits for real-life activities in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018 Jul; 197: 407-413 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395610>
7. 肥田道彦: 【fMRIと精神医学】fMRIでみる統合失調症の聴覚言語機能とヒトの声の認知機構. *臨床精神医学* 2008.06; 37: 751-758 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2008256874>. 日本語.
8. Strainer JC, Ulmer JL, Yetkin FZ, Houghton VM, Daniels DL, Millen SJ: Functional MR of the primary auditory cortex: an analysis of pure tone activation and tone discrimination. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 Apr; 18: 601-610 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9127019>
9. Price CJ: The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 2000 Oct; 197 Pt 3: 335-359 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117622>
10. Friederici AD, Meyer M, von Cramon DY: Auditory language comprehension: an event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain Lang* 2000 Dec; 75: 289-300 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386224>
11. Sakai KL: Language acquisition and brain development. *Science* 2005 Nov 4; 310: 815-819 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272114>
12. Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B: Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 2000 Jan 20; 403: 309-312 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659849>
13. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H: A functional MRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 Aug; 27: 1472-1479 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908561>
14. Kiehl KA, Liddle PF: An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001 Mar 30; 48: 159-171 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295369>
15. Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK: Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Aug; 58: 769-774 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483143>
16. Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, Pfefferbaum A: Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001 Apr; 158: 646-649 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282705>
17. Ngan ET, Vouloumanos A, Cairo TA, et al: Abnormal processing of speech during oddball target detection in schizophrenia. *Neuroimage* 2003 Oct; 20: 889-897 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568459>
18. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, et al: Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997 Dec; 154: 1676-1682 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396945>
19. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, et al: Language processing and human voice perception in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006 May 15; 59: 948-957 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616721>
20. Koeda M, Takahashi H, Matsuura M, Asai K, Okubo Y: Cerebral responses to vocal attractiveness and auditory hallucinations in schizophrenia: a functional MRI study. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 221 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745111>
21. 肥田道彦: 【幻覚・妄想研究の現在】統合失調症における音声社会認知時の脳機能画像による評価 魅力的プロソディー認知時の脳賦活に関する機能的MRI研究. *日本生物学的精神医学会誌* 2019.06; 30: 67-72 <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019388385>. 日本語.
22. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 2014 Jan 15; 85 Pt 1: 498-507 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764293>
23. Akiyama T, Koeda M, Okubo Y, Kimura M: Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord* 2018 Apr 15; 231: 83-90 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455100>
24. Sauter DA, Eisner F, Ekman P, Scott SK: Cross-cultural recognition of basic emotions through nonverbal emotional vocalizations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 Feb 9; 107: 2408-2412 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133790>
25. Koeda M, Belin P, Hama T, Masuda T, Matsuura M, Okubo Y: Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and Canadian listeners. *Front Psychol* 2013; 4: 105 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516137>
26. Karibe H, Koeda M, Aoyagi-Naka K, et al: Differences in the perception of dental sounds: a preliminary study. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 1051-1056 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31308637>
27. Grigorenko EL: Speaking genes or genes for speaking? Deciphering the genetics of speech and language. *J Child Psychol Psychiatry* 2009 Jan; 50: 116-125 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220595>
28. Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, et al: CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry* 2008 Mar; 13: 261-266 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646849>
29. Sanjuan J, Tolosa A, Gonzalez JC, et al: Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatr Genet* 2006 Apr; 16: 67-72 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616721>

- d/16538183
30. Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, et al.: Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011 Dec; 156B: 941-948 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987501>
  31. Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA: Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 2002; 59: 238-244 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136064>
  32. Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, et al.: Interaction effect between handedness and CNTNAP2 polymorphism (rs7794745 genotype) on voice-specific frontotemporal activity in healthy individuals: an fMRI study. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941478>
  33. Ikeda Y, Funayama T, Tateno A, Fukayama H, Okubo Y, Suzuki H: Bupropion increases activation in nucleus accumbens during anticipation of monetary reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2019 Dec; 236: 3655-3665 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31342097>
  34. Hama T, Koeda M, Ikeda Y, et al.: Bupropion increases cerebral activation in auditory affective processing: A randomized controlled fMRI study. *Neurosci Lett* 2021 Feb 13; 749: 135716 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33592303>
  35. Hama T, Koeda M, Ikeda Y, et al.: Modafinil decreased thalamic activation in auditory emotional processing: A randomized controlled functional magnetic resonance imaging study. *J Nippon Med Sch* 2021 Mar 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33692297>
  36. Nakashima S, Koeda M, Ikeda Y, et al.: Effects of anodal-tDCS on implicit motor learning and language-related brain function: An fMRI study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2021 Feb 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33576537>

(受付：2021年4月27日)

(受理：2021年5月31日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。