

主論文の要旨

**White matter microstructure between the pre-SMA  
and the cingulum bundle is related to response  
conflict in healthy subjects**

〔 健常成人では前補足運動野と帯状束を結ぶ白質線維連絡の微細構造が  
反応葛藤の課題成績と関連する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻  
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

山本 真江里

## 【緒言】

反応葛藤とは必要な情報に注意を向け不要な情報を抑制するプロセスであり、反応葛藤が生じると反応時間の遅延や誤反応を誘発する。Functional MRI (fMRI)研究では、反応葛藤に前部帯状回 (ACC)や前補足運動野 (pre-SMA)など前頭葉内側部が関与していることが報告されている。拡散テンソル画像 (DTI)は水分子の拡散現象をモデルとして、非侵襲的に脳の白質線維を描出することができる。また DTI で計測される mean diffusivity (MD)値と fractional anisotropy (FA)値は、白質線維の微細構造を反映する。これらの指標による定量的評価では、MD 値は低いほど、FA 値は大きいほど白質線維が整っていると考えられる。最近の研究では、MD 値や FA 値を指標とする白質線維の微細構造がさまざまな認知機能に関連すると報告されている。DTI のみを用いた研究では前部放線冠や後視床放線が反応葛藤に関与するとの報告があるが、fMRI と DTI を組み合わせた研究はまだ行われていない。本研究では健常成人で DTI とフランカー課題施行中の fMRI を組み合わせ、反応葛藤に関与する白質線維を描出した。さらに、その線維の微細構造と課題成績の関連について検討した。帯状束は反応葛藤に関連する ACC の直下に位置し、前頭葉および頭頂葉の内側領域を結ぶ連合線維で、認知機能との関連が指摘されている。そこで帯状束に注目し、DTI の解析手法の1つであるトラクトグラフィを用いて、fMRI で同定した脳部位と帯状束を結合する白質線維を描出した。さらに各被験者の白質線維の平均 MD 値と FA 値を測定し、フランカー課題の成績との相関を検討した。本研究では平均 MD 値が小さいほど、あるいは FA 値が大きいほど反応葛藤の程度が少ないという仮説を立てた。

## 【方法】

健常成人 28 名 (男/女 : 16/12、平均年齢 35.7 ± 7.6 歳、全員右手利き)を被験者として用いた。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認に則り、参加者全員に文書にて説明し書面による同意を得て実施した。フランカー課題の刺激は 5 つの矢印を提示し、中央の矢印を標的刺激としその周辺の矢印を妨害刺激とした (Fig. 1 (A))。fMRI 課題はブロック型で行った (Fig. 1 (B))。タスクブロックでは、妨害刺激が標的刺激と同側である一致条件 (C)と両者が反対側である不一致条件 (IC)があり、レストブロックでは固視点のみ提示した。被験者は標的刺激の向きが左なら左手側、右なら右手側のボタンをできるだけ速く正確に押すことを求められた。不一致条件では反応葛藤が生じるため一致条件よりも反応時間が長く、また正答率が低くなることが予測された。MRI は 3 テスラ装置 (Siemens 社製 Verio)を用い、全例で DTI (TR = 9400 ms, TE = 92 ms, b value = 1000 s/mm<sup>2</sup>, voxel size = 2 x 2 x 2 mm, 64 direction)と課題施行中の fMRI (TR = 2500 ms, TE = 30 ms, voxel size = 3 x 3 x 3.36 mm) を同一セッションで撮像した。

fMRI は SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>)を用いて解析し、不一致条件で一致条件より賦活の強い領域を描出した。DTI は FSL version 4.1.4

(FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)を用いて解析した。

### 【結果】

行動指標では不一致条件 (IC)で一致条件 (C)と比べ有意に反応時間 (RT)が長く ( $p < 0.001$ )、反応葛藤が生じていることを確認した。条件間の RT の差 (RT(IC-C)) を反応葛藤の指標とした。正答率は条件間で有意差は認めなかった (TABLE 1)。fMRI のグループ解析で反応葛藤に関与する領域を描出したところ (TABLE II)、先行研究と一致して pre-SMA ( $x = -2, y = 10, z = 54$ )の賦活を認めた (Fig. 2)。反応葛藤に関連する pre-SMA は、サル神経解剖学的研究により帯状束と強い線維連絡があることが報告されている。そこで pre-SMA を関心領域 (ROI)とし、pre-SMA と帯状束を結合する白質線維を描出した。Pre-SMA の ROI および帯状束の前後部で 2 つの ROI を作成し (Fig. 3)、この 3 つの領域を結合する白質線維を DTI と probabilistic tractography を用いて各被験者で描出した (Fig. 4)。さらに各被験者の白質線維を重ね合わせ、28 名中 18 名 (64%) で白質線維が重なっている領域を作成した (Fig. 5)。各被験者にこの白質領域をあてはめ、その平均 FA 値と MD 値を計測し、反応葛藤の指標 (RT(IC-C))との相関を検討した。その結果 pre-SMA と帯状束を結ぶ白質線維の平均 MD 値は、RT(IC-C)と有意な正の相関を示した。 ( $\rho = 0.44, p < 0.05$ ) (Fig. 6)。1 名の外れ値を除外しても、両者の相関は有意であった ( $\rho = 0.41, p < 0.05$ )。平均 FA 値と RT(IC-C)には有意な相関は認めなかった ( $\rho = 0.13, p = 0.50$ )。

### 【考察】

健常被験者で、DTI と fMRI を用いて反応葛藤に関与する pre-SMA と帯状束を結ぶ白質線維を描出した。この白質線維の平均 MD 値とフランカー課題での反応葛藤の程度に有意な正の相関を認めた。MD 値は軸索や髄鞘など線維の密度を反映していると考えられており、これらの微細構造が整っているほど反応葛藤が小さく効率的に課題を遂行できると考えられる。これは帯状束と pre-SMA を結ぶ線維が、反応葛藤の処理に関与していることを示唆する結果である。予想に反して、平均 FA 値と反応葛藤には有意な相関は認めなかった。FA 値は拡散の異方性の指標であるが、同一 voxel 内に交叉する白質線維の存在 (crossing fibers)や部分容積効果などの問題があり、必ずしも FA 値が白質線維の微細構造変化を反映しないと報告されている。本研究でもこれらの問題が結果に影響を与えた可能性がある。

### 【結語】

本研究は、帯状束と pre-SMA を結ぶ白質線維の微細構造が反応葛藤の程度に関連することを示した。得られた結果は fMRI と DTI を組み合わせることで、各脳領域とそれらを結ぶ白質線維の性質から、認知機能の神経相関を解明できる可能性を示唆している。