

博士論文

論文題目 近赤外線スペクトロスコピーを用いた、

前頭極のニューロフィードバック法の開発

氏 名 木下 晃秀

近赤外線スペクトロスコピーを用いた、
前頭極のニューロフィードバック法の開発

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野

指導教員 笠 井 清 登

申請者 木 下 晃 秀

目次

0. 要旨	p.5
1. 序文	p.5
1. 1 ニューロフィードバック (Neurofeedback: 以下 NFB) とは何か	p.5
1. 2 脳波、fMRI による NFB	p.6
1. 3 近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy:NIRS)	p.9
1. 4 NIRS による NFB	p.15
1. 5 前頭極の NFB の意義	p.16
1. 6 目的	p.19
2. 方法	p.20
2. 1 NIRS を用いた NFB システム開発	p.20
2. 1. 1 対象	p.20
2. 1. 2 NFB 装置と NFB 課題の開発	p.26
2. 1. 3 循環・呼吸の影響について	p.35
2. 1. 4 NIRS 信号処理	p.36
2. 2 健常成人を対象として行った、開発した NFB システムの有用性 の検討	p.40

2. 2. 1	対象	p.40
2. 2. 2	NFB 課題	p.42
2. 2. 3	NIRS 信号処理	p.47
2. 2. 4	主観的自己評価	p.47
2. 2. 5	臨床指標の計測	p.47
2. 2. 6	統計解析	p.53
3.	結果	p.55
3. 1	NIRS を用いた NFB のシステム開発の結果	p.55
3. 1. 1	酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化	p.55
3. 1. 2	呼吸による影響	p.58
3. 1. 3	特許申請	p.64
3. 2	健常成人を対象として行った、開発した NFB システムの有用性の検討 の結果	p.64
3. 2. 1	記述統計量	p.64
3. 2. 2	ベースライン期間からの有意なヘモグロビン濃度変化	p.66
3. 2. 3	[oxy-Hb]の各計測条件間における差	p.79
3. 2. 4	各計測条件における[oxy-Hb]変化と主観的自己評価の相関	p.79
3. 2. 5	real 計測群における[oxy-Hb]変化と心理指標の相関	p.86

3. 2. 6	課題中の方策について	p.94
4.	考察	p.94
4. 1	[oxy-Hb]変化について	p.95
4. 2	real [oxy-Hb]変化と自己評価の相関	p.96
4. 3	real [oxy-Hb]変化と臨床指標の相関	p.98
4. 4	[deoxy-Hb]変化について	p.101
4. 5	4 条件間での[oxy-Hb]変化の比較について	p.102
4. 6	呼吸の影響について	p.102
4. 7	本研究の利点	p.103
4. 8	方法論的制約	p.105
4. 9	今後の展望	p.110
5.	参考文献	p.111
6.	謝辞	p.117

0. 要旨

ニューロフィードバック (NFB) は様々な脳神経活動の統制を目的として研究されてきたが、前頭極 (FP) を対象とした近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による NFB は報告されていない。本研究では独自の NFB システムを開発し、26 人の健常者に対して FP を対象とした NFB 訓練を行った。計測は 1 日で、本人の酸素化ヘモグロビン濃度 ([Hb]) をフィードバック(FB)する条件と、対照として FB しない条件の両方を実施した。本人の脳血流を FB する条件では、酸素化[Hb]変化において FP を中心に有意な賦活を認めたが、脱酸素化[Hb]変化では認めず、またメタ認知的信念指標と酸素化[Hb]変化量の間で有意な相関を認めた。今回開発した NFB システムは FP の賦活に有用であると示された。

1. 序文

1. 1 ニューロフィードバック (Neurofeedback: 以下 NFB) とは何か

人が通常自覚する事が難しい身体の生理学的反応の測定信号等をモニターして視覚情報などに変換し、その人自身にフィードバックし、訓練を通じてその人自身がそれを制御することを目的としたものを Biofeedback と呼ぶ。測定対象としては神経活動としての心拍、皮膚コンダクタンス等が挙げられる。既に自律神経失調症状の回復目的にて、心療内科などで用いられている[1]。NFB とは、特に脳波や脳血流といった脳神経活動を反映する信号をフィードバックしたものを呼ぶ。

1. 2 脳波、fMRI による NFB

脳波を用いた研究では、アスペルガー症候群や注意欠如・多動性障害(Attention Deficit / Hyperactivity Disorder:ADHD)の患者を対象として頭頂正中部の脳波を計測し、slow waves の活動性を制御させる事で注意や不安症状の安定化をもたらした研究[2]や、耳鳴りの患者を対象として頭頂部の 3-4 Hz 波と 8-12 Hz 波を制御させ、耳鳴りの低減を認めた報告等がある[3]。

functional MRI により計測された BOLD 信号をフィードバックした先行研究としては、健常者の扁桃体を対象として情動を制御させた研究[4,5]や、同様に健常者の運動野対象として賦活を制御させた研究[6,7]、個人的な思い出を浮かばせる情動制御方で島回の賦活を制御させた研究[8,9]、帯状回の賦活を制御して不快な気分や痛みを改善した研究[10-12]、右上前頭回を対象として情動を制御した研究[13]が報告されている。複数の部位を対象とした研究では、悲しい絵を見せてそれに反応した部位全て(扁桃体・腹外側前頭前野・島回・中側頭回)の賦活を制御した研究[14]がある。精神疾患患者を対象とした研究では、大うつ病患者の腹外側前頭前野・島回を対象として同部位の脳血流を制御させ抑うつ指標の改善を認めた研究[15]や、統合失調症患者の島回を対象として同部位を制御するよう訓練し、訓練後に顔表情認知課題の改善を認めた研究がある[16]。また近年、fMRI を用いて脳神経活動の信号を解読(decode)し、本人が気付かぬままに視覚的知覚学習を起こした Decoded neurofeedback と呼ばれる研究が報告されている[17]。

fMRI による NFB 研究の特徴として、本人の脳神経活動の情報を正しくフィードバックされて NFB 訓練を行った群(real 群)と、誤った情報をフィードバックされて NFB 訓練を行った群(sham 群)との比較が多く見られる[5-8,10-13,15]。これらの研究では、sham 群に対して real 群でより大きな賦活を認めたと報告されており、正しい脳賦活情報を得てそれを調整する事が NFB による賦活増強効果を成立させる本質的な要件である事を示している。NFB の方策は 1 日あれば十分に習得可能であるとされており[12,18]、fMRI を用いた先行研究の多くが 1 日だけの NFB 訓練で有意な賦活が見られている[4-6,8,12-16]。一方で、10 日間以上かけて NFB 訓練を繰り返した研究もある[7,11,16,17]。

NFB 訓練が治療的效果を持つためには、単に NFB 訓練において、眼前に呈示された自身の脳神経活動を制御できるようになるだけでなく、学習・獲得した方策によって得られた効果が長期に渡って定着することが重要であり、最近では、NFB 訓練後の効果定着を検証する研究が行われるようになってきている。これは認知訓練などでは般化と呼ばれ、訓練によって一度獲得した方策による効果が長期間定着する事と定義されており[19]、例えば作業記憶課題において般化が可能であるかどうかは、学習理論において中心的な話題とされている[20]。

本人の脳神経活動の情報が正しくフィードバックされる NFB 訓練後に、獲得した方策をフィードバック無しで再現できるかどうかを検討した研究では、扁桃体を対象とした 1 日の NFB 訓練及び方策獲得後に、フィードバック無しでその方策が再現

でき、扁桃体を賦活させることができた研究がある[5]。一方、帯状回や島回を対象とした研究では、NFB 訓練後、フィードバックのない条件では同部位を賦活させることができなかったとする報告もあり[9,10]、議論は定まっていない。さらに、real 条件と sham 条件それぞれにおいて、fMRI を用いて運動野を対象とした研究と帯状回を対象とした研究がある[7,11]。いずれも類似の計測プロトコルであり、NFB 訓練の前にフィードバック無しで対象部位の賦活を計測し、NFB 訓練を 1 日行った後で、再びフィードバック無しで計測を行う。さらに fMRI による訓練で獲得した方策を、携帯情報端末 (Personal Digital Assistant: PDA) を用いて自宅で 2 週間練習させた後に再び fMRI で確認している (なおこの 2 週間の訓練で用いられる PDA は、fMRI 計測における課題教示画面と同じ画面を表示するためのもので、フィードバックはなされていない)。

real 条件では、運動野を対象にした研究においては訓練前に比べて訓練直後・2 週間訓練後のいずれでも賦活が増強していたが、帯状回を対象とした研究においては 2 週間訓練後には効果が増強していたものの、訓練後直後に行ったフィードバック無しでの計測では有意な賦活増強効果が見られなかったと報告している。また sham 条件では、いずれも有意な増強効果が得られなかったと報告している。ただし、fMRI 研究においては、効果を定着させフィードバック無しでも BOLD 信号調節能力が維持できるようにするには長期間の NFB 訓練が必要との指摘もある[6]。

また、統合失調症患者の島回を対象として fMRI を用いて 1 日 20 分の NFB 訓練を 4 日間行って方策を獲得し同部位の賦活を得た後に、fMRI によるフィードバック

無しでその方策を再現させると、一定の賦活は得られたものの fMRI フィードバックが介在した時の方がより大きな賦活が得られたとする報告がある[16]。この研究の中で筆者は、NFB 訓練の効果はしばらく残存するものの、フィードバック無しではその効果は低下するとの考察を残している。

このように、fMRI を用いた NFB 研究は様々な部位を対象として様々な計測条件のもとに多数報告されているが、フィードバックが介在することで訓練対象部位の賦活がより大きく増強すること、その効果を定着させるにはフィードバックを介在させた状態で長期間 NFB 訓練を繰り返す事が重要であるとする考察は一致している。

これらの研究で使用されているモダリティの特徴として、fMRI は空間分解能が高く全脳を撮像できるという長所を持つが、一方で装置が大型で、被計測者は狭い計測空間に入り姿勢を限定されるため、長時間の計測による負担が大きい。また計測頻度が 2 秒に 1 回となるため時間分解能が低く、情報を迅速にフィードバックする事が求められる NFB において短所となる。脳波は時間分解能が高いという長所を持つが空間分解能は低く、特定の脳部位の情報をフィードバックすることが困難である。また長時間同じ姿勢を取るため被計測者への負担が大きいという短所を持つ。

1. 3 近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS)

近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) とは、近赤外光 (波長 700~1000nm) がヘモグロビンに一定の割合で吸収されることを利用して、組

組織内のヘモグロビン濃度を検出し、組織内の血液量を非侵襲的に測定する方法論である[21,22]。NIRS 信号は毛細血管の血液を反映しているとされる。神経細胞活動の数秒後に脳循環反応が生じるが、脳機能画像はこの脳循環の変化を測定することで脳活動を捉える手法である。脳循環反応は、細静脈では血流速度の増加が中心であるが、毛細血管においては血流速度の増加と血管床面積の増大という2つのメカニズムが起こる。このメカニズムは神経細胞による酸素消費より過剰に生じるために、細静脈では脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) が減少し、毛細血管では酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) が増加する。前者を捉えるのが fMRI の BOLD 信号であり、後者の変化を捉えるのが NIRS である。通常、課題遂行中の oxy-Hb は増加を示す。一方 deoxy-Hb は、oxy-Hb に洗い流されるようにして減少することになるが、毛細血管では血流の増加だけでなく血管床面積の増大も生じるため、血流増加と血管床面積増大のバランスによって増加にも減少にもなりうる[21]。ヘモグロビンによる近赤外光の吸光係数は波長によって異なるが、複数の波長を使用しその吸光係数の差を算出することで組織内の酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb])・脱酸素化ヘモグロビン濃度 ([deoxy-Hb]) を算出できる。 今回の計測で用いた NIRS は、頭皮に設置されたプローブから2つの波長の近赤外光を照射する。照射された近赤外光は、頭蓋内の様々な組織を散乱しながら伝播するが、一部の光は頭表から 2-3cm の範囲を通過し、バナナ型をした経路で再び頭皮に戻り、照射位置から数 cm 離れた検出器で検出される (図 1) [21,22]。このため大脳皮質は計測できるが、扁桃体などが位置する脳深部については計測でき

ない。また実際に近赤外光が通過した経路は特定できず、その距離（実効光路長）は算出できないため、市販されている多くの NIRS 装置の測定単位は修正 Beer-Lambert 則を用いて算出され、 $\text{mM} \cdot \text{mm}$ 、 $\text{nM} \cdot \text{mm}$ とヘモグロビン濃度と長さの積で相対値として表される[23] (図 2)。NIRS は頭皮上にプローブを設置するため、目的の脳部位を計測するには、脳波記録のための国際 10-20 法の基準点を目印として装着する。頭表位置と脳領域の対応については、国際 10-20 法の各基準点に対応する標準脳上の推定位置が公開されている[24,25]。

一方で NIRS 信号は、頭皮血流、軟膜静脈、筋肉、脳脊髄液など、大脳皮質の脳血流以外の影響が大きく、NIRS 波形は課題関連血圧、皮膚血流、心拍に関連した脳活動、呼吸、などに影響されとの報告がある[26,27]。頭皮血流においては、言語流暢性課題にて、前頭前野の NIRS 信号波形と同チャンネル付近の頭皮血流信号波形が高い相関を示し、NIRS 信号中の脳組織ヘモグロビンデータの寄与率が 5.8%であり、計測部位周辺を圧迫して頭皮血流の変化を小さくした条件では課題に伴う血流変化が消失したとの報告が 2011 年にあった[28]。また、NIRS、fMRI、MR アンギオグラフィ、血圧や皮膚コンダクタンスなどの生理情報を同時計測した研究で、課題により誘発された交感神経による動脈の血管収縮は NIRS 信号に影響を与えるとする報告があった[29]。しかし 2013 年に、複数の NIRS プローブ間距離とレーザードップラー流速計を用いた研究において、NIRS 信号の 50%は計測部の深層成分を反映したものであり、言語流暢性課題を含む複数の認知課題を行なう際の皮質における信号を反映

したものであるとの報告や[30]、NIRS・fMRI・レーザードップラー流量計の同時計測研究において、言語流暢性課題とは異なった課題であるものの、作業記憶課題施行時の前頭前野の NIRS 信号が、軟組織における fMRI BOLD 信号やレーザードップラー信号よりもむしろ灰白質における fMRI BOLD 信号との間で高い相関を見せたとする報告があった[31]。

皮質における NIRS 信号変化の脳組織由来のヘモグロビンデータの寄与率が脳血流変化以外にも賦活課題、脳部位、計測機器、解析手法など様々な因子によって 6% から 60%まで変化するとの報告があり[26,28-30,32-36]、NIRS 信号が影響を受ける因子については、今後も検討を続けていく必要があると考えられる。

NIRS は、空間分解能が低く、大脳深部は計測できない一方で、近赤外光を用いるため非侵襲的で生体への影響が少なく、数百 msec 毎に計測されるため時間分解能が高く、装置が小型で楽な姿勢で簡便に計測できるなどの長所を持つ[37]。

NIRS のこれらの特徴は、脳の賦活情報を迅速にフィードバックし、繰り返し計測することが求められる NFB において有用と言える。

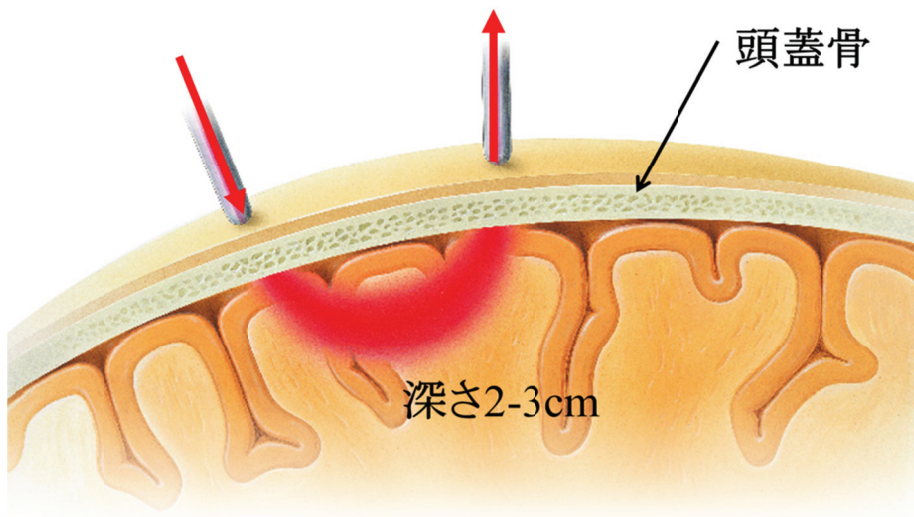


図 1. 推定される皮質内のバナナ型光路

脳表上の入射光ファイバーと検出光ファイバーを 3cm 間隔に配置した場合、光路は図のようにバナナ型の経路をとり、頭蓋から約 2-3cm の深さのバナナ形領域における[Hb]変化を反映すると考えられている。

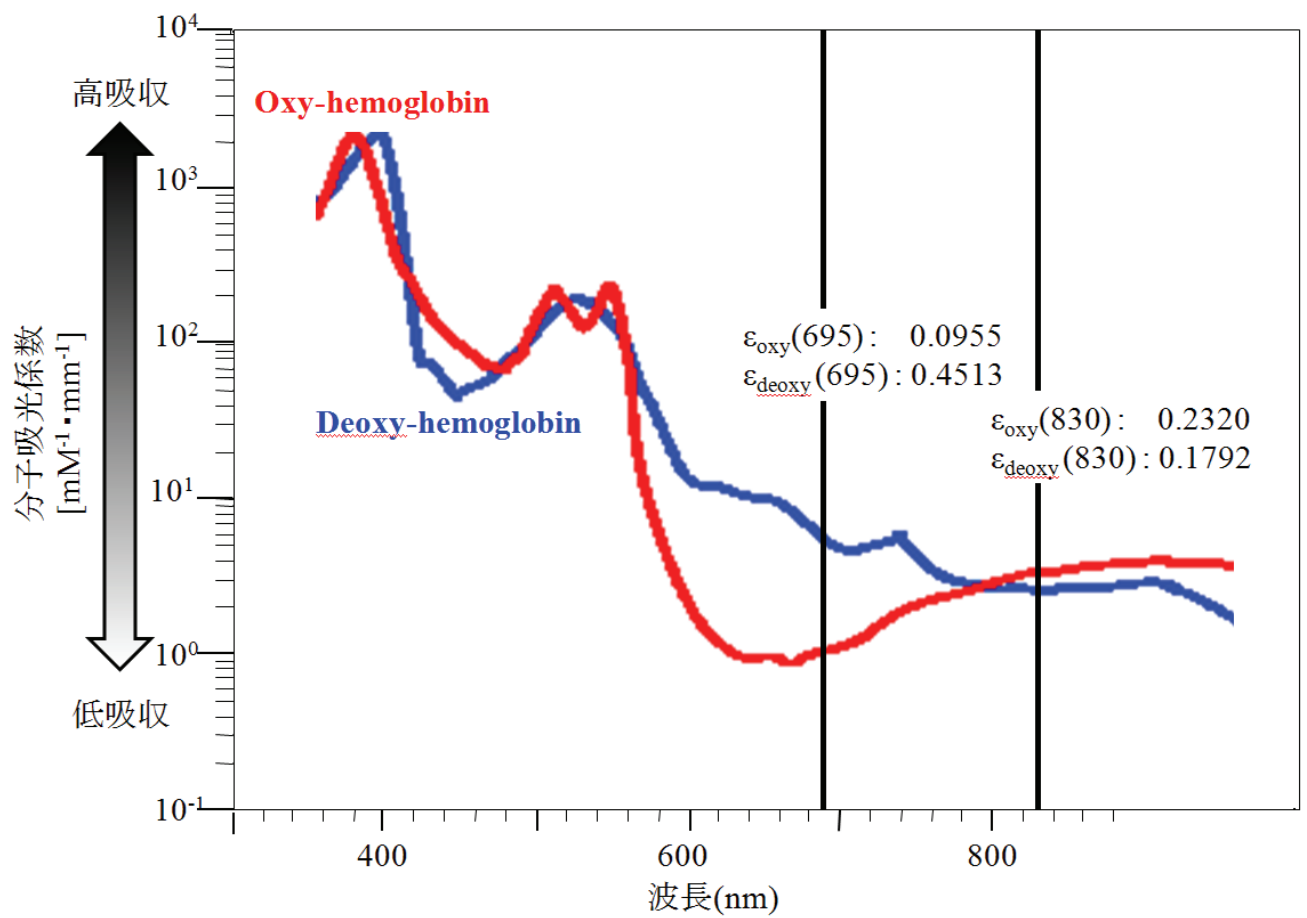


図 2. 近赤外光の吸収スペクトラム

近赤外光は、およそ 650～1000 nm の帯域が生体組織を比較的透過しやすい特徴を持ち、その波長によって血液中のヘモグロビンに対して独特な吸収のされ方をする。本研究で用いた装置では、695 nm と 830 nm の 2 波長を用いた。

1. 4 NIRS による NFB

2012 年から NIRS を用いた NFB の先行研究が報告されている。運動野の賦活情報をフィードバックし、健常者に指運動をイメージさせて運動野を賦活するよう訓練した研究では、1 日の訓練で正しい運動野賦活情報をフィードバックされて訓練した条件 (real 条件) では運動野を賦活できたが、誤った情報をフィードバックされた条件 (sham 条件) では賦活できなかったことが報告されている[38]。同様に健常者に運動野をフィードバックし、手の運動をイメージさせて運動野を賦活させる訓練を 1 週間行った研究では、やはり real 条件では有意な賦活を得たが、sham 条件では有意な賦活を得られなかったとする報告がある[39]。また、脳梗塞後にリハビリテーションを行っている患者に、運動野をフィードバックして腕の運動をイメージさせる訓練を 2 週間行った研究では、real 条件では運動野が有意に賦活されたが sham 条件では賦活を認めず、real 条件ではリハビリテーションの効果に加えて上肢の運動機能評価スコアが改善し、sham 条件よりもスコアが高かったとする報告がある[40]。

運動野以外を対象とした研究では、健常成人において両側の外側前頭前野を対象に NFB 訓練を 1 週間行った報告がある[41]。この研究では、参加者を、NIRS を用いて前頭前野を賦活する NFB 訓練を繰り返した群、NIRS なしでイメージトレーニングのみを行って前頭前野の賦活を求められた群、何もしなかった群の 3 群に分けているが、何もしなかった群では前頭前野に変化はなく、イメージトレーニングだけを行った群では一定の賦活を認めたものの、NIRS を用いて訓練した群よりも小さい変化し

か得られなかったとする報告がある。なおこの報告では 1 週間の NFB 訓練期間を必要とし、外側前頭前野の広範な領域を賦活対象としているが、本研究では前頭前野の中でも最も高次な認知活動を複数同時に行なう前頭極を対象とし、なおかつ将来的には精神疾患患者への応用を検討しているため、より負担が少ない 1 日だけのプロトコルを構築しようとしている点で異なると言える。また後述するように、本研究は心理指標との関連を検討しており、その点についても本研究の新規性と言える。その他、NFB を行なうことで脳神経活動が賦活される事を確認した報告がある[42]。

これらの fMRI あるいは NIRS による脳血流を対象とした NFB の先行研究において、ある特定の脳部位を賦活するような方策を教示して訓練することで、脳神経活動の情報をフィードバックされなくても一定の賦活を得られることが推測される。しかし一方で、対象部位の脳神経活動のフィードバック情報を加える事で、より一層、対象部位の賦活・制御能力が増強される可能性が示唆されている。

また先行研究においても、獲得した方策とその効果を長期間保持させ定着させる事が NFB の目標として望まれているが[11]、そのためにはフィードバックされた状態での訓練を長期間繰り返す必要性がある。我々の研究においても同様に、NFB 訓練により得られる効果が定着する事を長期的な目的としており、今回の NFB 研究において NIRS を用いる理由は、長期間計測する事に負担が少ないモダリティであるからと言える。

1. 5 前頭極の NFB の意義

前頭極は前頭前野の最も前方・吻側に位置し、細胞構築学的に規定される Brodmann 10 野 (BA10) とほぼ同位置である[43]。人類の前頭前野は他の霊長類に比べて有意に白質体積が大きいとされており、これは白質線維による他の部位との情報連絡が密に行われている可能性を示唆するものである[44]。

前頭極は、他の前頭前野の機能区分と協調し、様々な認知機能を司る[45-47]。前頭極は機能的に階層構造になっていて、同時に複数の課題を処理する場合、最も複雑な課題を処理するように機能が区分されている[48]。推論などの複雑な認知課題を担う際には、より困難な課題の方が前頭極の賦活がより大きくなるとする報告[49]や、同じ認知課題を行なう場合でも結果についてのフィードバックがある場合の方が無い場合よりも賦活が大きいとする報告がある[50]。また前頭極は、低次の認知・運動処理を継続しつつ、より高次の課題目標を維持してモニターしているとされており、高次認知機能の更に上位のメタレベルからの統制機能（メタ認知）を持つとされる[45,51,52]。Stuss らは、前頭前野の解剖学的な部位と個々の認知機能の関連について、前頭極はメタ認知を担う領域であり、その具体的な役割として、主観（自己意識、内省）、人格、心の理論、エピソード記憶を担っていると報告しており[53,54]、主観的評価は前頭極が担う機能であると言える。Kennedy らは、メタ認知とは認知の自己制御であり、自己意識や自己モニタリングに代表される機能で複雑な認知活動において使用され、目標を設定し、成果と比較し、目標を達成するために行動を変更する決断

を下し、実際にそれを実行する、という遂行機能の過程の中核を担うと報告している[55]。その他の関連する報告として、前頭極は行動を起こすために計画を立てたり、自己参照評価に特に関与しているというものがある[48]。また、アカゲザルを対象とした研究では、アカゲザルの前頭極が意思決定の課程をモニタリングしているとする報告をしており[56]、その研究結果が、ヒトの前頭極が自己参照を担うという別の先行研究を裏付けるものだと述べている[57-59]。

前頭極と白質の繋がりのある部位として上側頭回・扁桃体・前部帯状回が挙げられるが、これらの繋がり統合失調症の病態生理に関わりがあるとされている[60,61]。前頭極の皮質体積が統合失調症で健常者より有意に減少しているとの一致した報告はないが[60,62,63]、前頭極と繋がりのある上側頭回[64,65]・扁桃体[60,66]・前部帯状回[60,67]においては、統合失調症における皮質の有意な体積減少や進行性の体積減少が報告されてきており、またこれらの部位は統合失調症における陽性症状などの諸症状との関連が報告されている[60,68,69]。また、統合失調症などの精神疾患においてメタ認知過程を含む遂行機能が障害されるとする報告がある[54]。

言語流暢課題遂行中の前頭極を対象とした NIRS を用いた先行研究では、前頭極の NIRS 信号変化が大きい統合失調症患者ほど全般的機能評価（GAF）が高かったという報告[37]や、同じく統合失調症患者を対象として Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation（NEAR）という認知矯正療法を行い、その施行前後で前頭極の[oxy-Hb]が増加し、その増加程度と言語記憶課題や言語流暢性課題の改善

度に正の相関を認めたという報告がある[70]。また統合失調症患者を対象とした fMRI 研究では、認知行動療法施行前と比べて施行後には認知機能が改善し、前頭極を含めた注意・作業記憶のネットワークの活性化が認められている[19]。以上から、前頭極は統合失調症の症状改善や機能レベルと関連している事が判明している。

これらの報告から、NIRS を用いて前頭極を対象とした NFB を行い、それによって前頭極が活性化され、その効果が定着すれば、統合失調症を始めとした精神疾患の様々な精神症状の制御や、認知行動療法の効果増強への寄与が期待できると考えた。しかしこれまでにいずれのモダリティにおいても、前頭極を対象とした NFB は報告されていない。

1. 6 目的

本研究では、前頭極を対象とした real-time NIRS による NFB システムを開発し、健常成人による計測を行い、開発した NFB システムの検証を行う。NFB により前頭極が賦活されるかどうかに加え、クロスオーバー法として全参加者に正しい脳賦活情報がフィードバックされる場合とされない場合の両方の計測条件において NFB を施行し、2 条件間での賦活増強効果の差について検討する。同時に、獲得した方策をフィードバック無しで再現できるかどうかについて計測を行い、その効果が持続される可能性についても検討する。次に、NIRS で計測した前頭部・側頭部・後頭部の賦活と、参加者による主観的評価との関連を計測条件毎に解析し、NFB による賦活と前頭

極機能としての主観的評価との関連を検討する。加えて、前頭極の機能と関連すると考えられている心理指標を行い、NIRS による計測結果との関連を検討する。

2. 方法

2. 1 NIRS を用いた NFB のシステム開発

2. 1. 1 対象

5 名の健常ボランティア参加者を対象とした。全ての参加者は右利きで日本語を母国語としていた。本研究は東京大学医学部倫理委員会が承認し、すべての被験者から事前にヘルシンキ宣言に基づいた趣旨説明がなされ、書面による同意を得た（承認番号：3156-(2)）（資料 1,2）。

資料 1. 東京大学医学部倫理委員会で承認された健常参加者への研究説明書

研究参加者の皆様へ

研究課題「Neurofeedback による精神症状安定化の脳神経基盤についての研究」へのご協力をお願い

1. この研究の概要

【研究課題】 「Neurofeedback による精神症状安定化の脳神経基盤についての研究」

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 精神神経科

研究責任者 精神神経科教授 笠井清登

担当業務 データ収集、匿名化、解析

【共同研究機関】

メディカルサテライト八重洲クリニック

担当業務 データ収集・匿名化

【研究目的】

精神疾患には多くの臨床症状がありますが、その主な症状の一つに不安・焦燥感があり、これらは特定の疾患に限ったものではありません。

Neurofeedback（以下、NFB）とは、脳に起こる神経活動を測定し、その信号レベルを視覚情報等としてリアルタイムにフィードバックすることで、測定を受ける人自らが脳活動状態を調節できるようになることを目指すものです。これまでの研究で安全性は確認されており、不安や衝動性など、様々な精神症状の安定化が可能であるとの報告がされています。

私共は、健康な方やこころの治療を受けている方を対象に、NFB による精神症状の安定化を試み、その脳神経メカニズムを探索する研究を行っています。リアルタイムに脳活動をフィードバックする機器としては NIRS 装置（near-infrared spectroscopy; 近赤外線分光法）を、NFB 前後における脳活動の変化を評価する手段としては MRI 装置（magnetic resonance imaging; 磁気共鳴撮像装置）を主に使用しています。いずれも、私達の脳に起こる活動を安全かつ非侵襲的に捉えることが出来る画像診断装置です。

【研究方法】

研究協力者の皆様には楽な姿勢が取れる椅子に座っていただき、鉢巻様のプローブセット(計測のための光ファイバー端子が幅広の布に多数ついた頭部計測装置)を装着していただきます。ベルトで固定いたしますが、圧迫感や不快感が強ければ声かけしていただければ調整いたします。これで皆様の脳内の血流の様子を知ることができます。皆様の前にはモニターを置き、そこには温度

計やバロメーターがアニメーションで表示されています。これは皆様の脳血流を反映したものです。皆様にはこれらバロメーターを、こちらの指示に従っていただき各自のやり方で高くしたり低くしたりしていただきます。なお、皆様の脳血流を反映していないバロメーターが表示される事が何度かありますが、反映しているか反映していないかについて事前に告知いたしません。1回の所要時間は1時間ほどで、当方で設定した基準による達成度に応じて、週1回～3回行います。これを3ヶ月間繰り返します(これを1フェーズと呼びます)。またその前後でMRI、NIRS、脳波、脳磁図、各種心理検査を行わせていただく場合があります。結果によっては、さらにフェーズを繰り返す事もあります。

フェーズの大まかな流れ

1日目：

面接（30分）：健康状態・既往症などについての問診

心理検査（30分）：簡単な計算や質問、性格傾向に関する自記式アンケートの実施

MRI 検査（1時間）：心理課題を行いながらの頭部MRI検査および脳形態画像撮影

NIRS 検査（30分）：言葉を話す際に生じる前頭葉血流量を測定する検査

2日目（～以降、3ヶ月間）：

週1～3回のNFBセッション（1回1時間）：NIRS装置の検査用プローブ（光ファイバー端子付き測定器）を頭部に装着し、PC画面を見ながら自分自身の脳活動を自律する訓練

最終日：

面接（30分）：健康状態についての問診

MRI 検査（1時間）：心理課題を行いながらの頭部MRI検査および脳形態画像撮影

NIRS 検査（30分）：言葉を話す際に生じる前頭前野の血流量を測定する検査

2.研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、研究担当者にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した資料（試料）等及び調べた結果を廃棄します。

3.個人情報の保護

この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。あなたの人体試料や情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。ただし、必要な場合には、当研究室においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることもできます。

4.研究結果の公表

研究の成果は、あなたの氏名など個人情報を削除した上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。

5.研究参加者にもたらされる利益及び不利益

この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後の様々な精神疾患の症状安定化の研究の発展に寄与することが期待されます。したがって、将来、あなたに治療の面で利益をもたらす可能性があると考えられます。今回の研究で使用する機器については、当院をはじめ多くの病院で広く一般的に使用されているものであり、安全性については確立したものです。現時点では有害な副作用は報告されていませんが、万が一身体的、精神的に不調となった場合は申し出によりいつでも検査を中断することができます。緊急時には立会いの医師により必要な医療的判断・対応をさせていただきます。

6.研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

あなたからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料（試料）等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学倫理委員会の承認を受けた上で用います。データの詳細な解析が必要な場合には、名前などの個人情報伏せた上で、多施設共同研究（心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会）で共有し、測定装置を開発・製造している日立メディコおよび日立製作所にその一部を依頼することがあります。

7.あなたの費用負担

今回の研究に必要な費用について、あなたに負担を求めることはありません。なお、あなたへの謝金は、5000 円（交通費含む）となります。もし検査中気分が悪くなるなどの問題が生じた場合は、当方の研究費による負担で、医療的処置を行います。

8.研究結果の開示

もしあなたの脳の形態画像に何らかの異常が見られた場合、検査担当医を通して報告致します。このようなご報告をさせて頂くことに同意できる方のみ検査にご参加下さい。今回の研究はあなたの体の異常を見つけるためのものではありません。また全てのデータを専門家が確認するわけでもありません。従って異常があれば必ず見つけられるというものではありません。以上の点をご理解の上、研究にご参加下さい。

9.その他

この研究は、東京大学倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、文部科学省・脳科学研究戦略推進プログラム（SRPBS）・課題D（社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発..研究開発拠点整備事業）、および新学術領域「社会階層と健康」（代表研究者：川上憲人）における研究費から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2010 年 6 月 25 日

【連絡先】

研究責任者：笠井清登

連絡担当者：木下晃秀

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 精神神経科

E-mail: hikensya-tanto@umin.ac.jp

TEL: 03-3815-5411 (内線 33606)

同意書

研究課題「Neurofeedbackによる精神症状安定化の脳神経基盤についての研究」

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- また、私に関わる資料（試料）等は、将来、新たに計画・実施される研究のために、長期間の保存と研究への使用に同意いたします。

はい いいえ

平成 年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署）_____

(代諾者の場合は、本人との関係) _____

2. 1. 2 NFB 装置と NFB 課題の開発

計測には 52 チャンネル NIRS 装置 (ETG4000 日立メディコ社製) を 2 台使用した。便宜的に NIRS1 と NIRS2 とする。被験者が開眼し椅子に座った姿勢でニューロフィードバック課題施行中のヘモグロビン濃度長変化を計測した。NIRS1 は、計測のプローブの最下段が国際 10-20 法の T3-Fpz-T4 上となるように設置し、前頭部・側頭部を 52 チャンネルに分けて広範に計測する。これで左右の背外側前頭前野 (ブロードマン領野[BA] 9 / 46) ・腹外側前頭前野 (BA 44 / 45) ・前頭極前頭前野 (BA 10) と前部側頭皮質に相当する部位からヘモグロビン濃度を計測できる。また NIRS2 は計測のプローブの最下段が国際 10-20 法の T3-Oz-T4 上となるように後頭部に装着し、後頭部・頭頂部・側頭部を 37 チャンネルに分けて広範に計測する。これで後頭部の体性感覚連合野 (BA 7)、一次視覚野 (BA 17)、二次視覚野 (BA 18)、視覚連合野 (BA 19)、に相当する部位からヘモグロビン濃度を計測できる。本研究で用いた 52 チャンネル+37 チャンネルの NIRS の測定部位を図 3-1、3-2 に示す。先行文献より[24,25]、今回の研究でフィードバック対象とする前頭極に対応する NIRS チャンネルとして ch26,27,36,38,47,48 の 6 チャンネルを選択した。次に数値解析ソフトウェア (Matlab® R2006a Mathworks 社) を用いて、参加者への指示を画面で表示するプログラムを開発した。

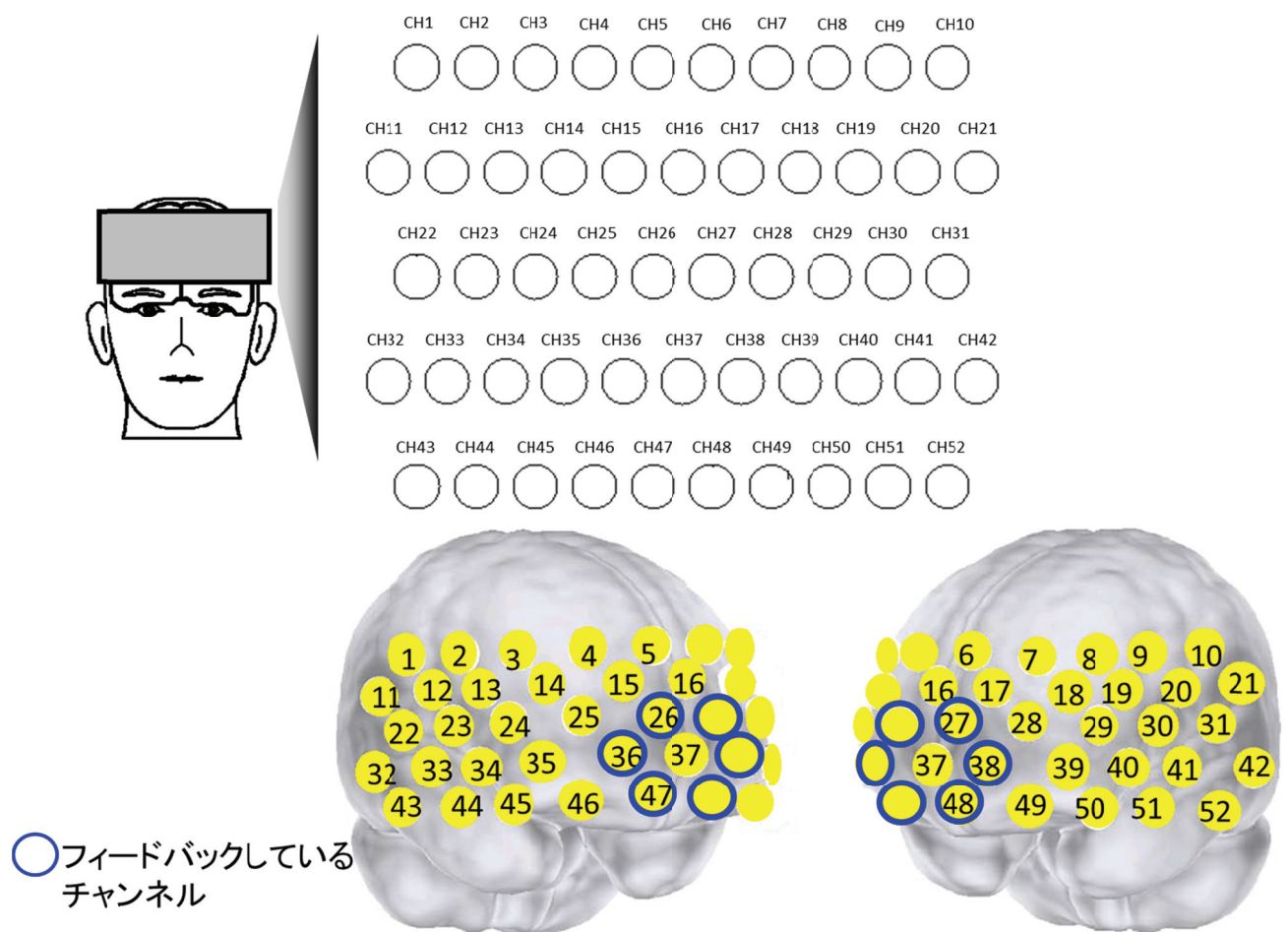


図 3-1. 本研究で用いた 52 チャンネル NIRS の前頭部測定部位

左上部より右下部へ順にチャンネル番号を振り、以降の結果はこのチャンネル番号によって示す。縦 3 列横 11 列のプローブ配列の下段を国際 10-20 法の T3-Fpz-T4 上に合わせて参加者に装着する。

下にはチャンネル計測部位に相当する脳領域を示す。青い○で示した ch26,27,36, 38,47,48 が、今回の研究でフィードバックに使用したチャンネルである。

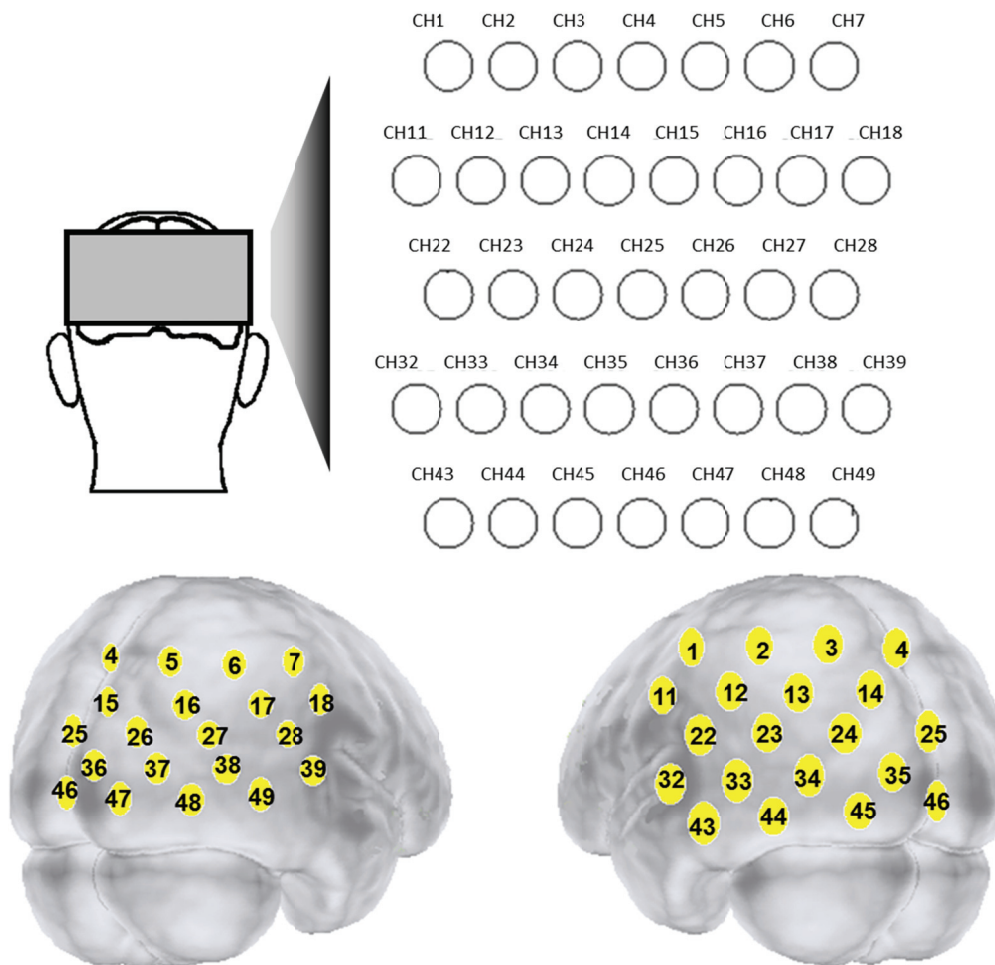


図 3-2. 本研究で用いた 37 チャンネル NIRS の後頭部測定部位

左上部より右下部へ順にチャンネル番号を振り、以降の結果はこのチャンネル番号によって示す。縦 3 列横 8 列のプローブ配列の下段を国際 10-20 法の T3-Oz-T4 上に合わせて参加者に装着する。

参加者、モニター、NIRS 本体、PC の配置、それぞれをつなぐ信号の流れを模式図として図4に示した。前頭極に対応する6チャンネルで計測された[oxy-Hb]変化は、ETG4000 から PC のプログラムに信号として送られる。プログラムで6チャンネルの平均変化量として算出し、参加者の目前に置かれているモニターに、青いバーとしてフィードバックする。参加者はこのバーを見て自身の前頭極の賦活情報を知り、制御するよう指示される。

賦活指示の呈示時間 (task) を 10 秒間、休めの指示の呈示時間 (rest) を 15 秒間の計 25 秒間を 1 セット、18 セット(7 分 30 秒)で 1 回の計測として、task と rest の呈示も同プログラムにより行う。具体的には task と rest のタイミングに合わせて、液晶モニターに task 時には赤い上矢印を、rest 時には赤い横棒を表示している。また、task と rest のタイミングを予め設定し、プログラムからトリガー信号を NIRS に送り、計測と課題表示のタイミングを一致させている。

実際の計測の様子を図5に示した。参加者は楽な姿勢が取れるソファに座り、キャップ状の NIRS のプローブを頭部に装着する。この際、大きな体動は控えるよう説明がある。参加者の目前には液晶モニターが置かれている。NIRS 本体は参加者の背面に置かれ、参加者の視野に入らない。液晶モニターの画面の下端をゼロ表示とし、黒の横棒で示す。図4に示すように、task 時には上向きの赤い矢印が、また後に示す図8のように rest 時には赤い横棒がプログラムにより画面中央に表示される。

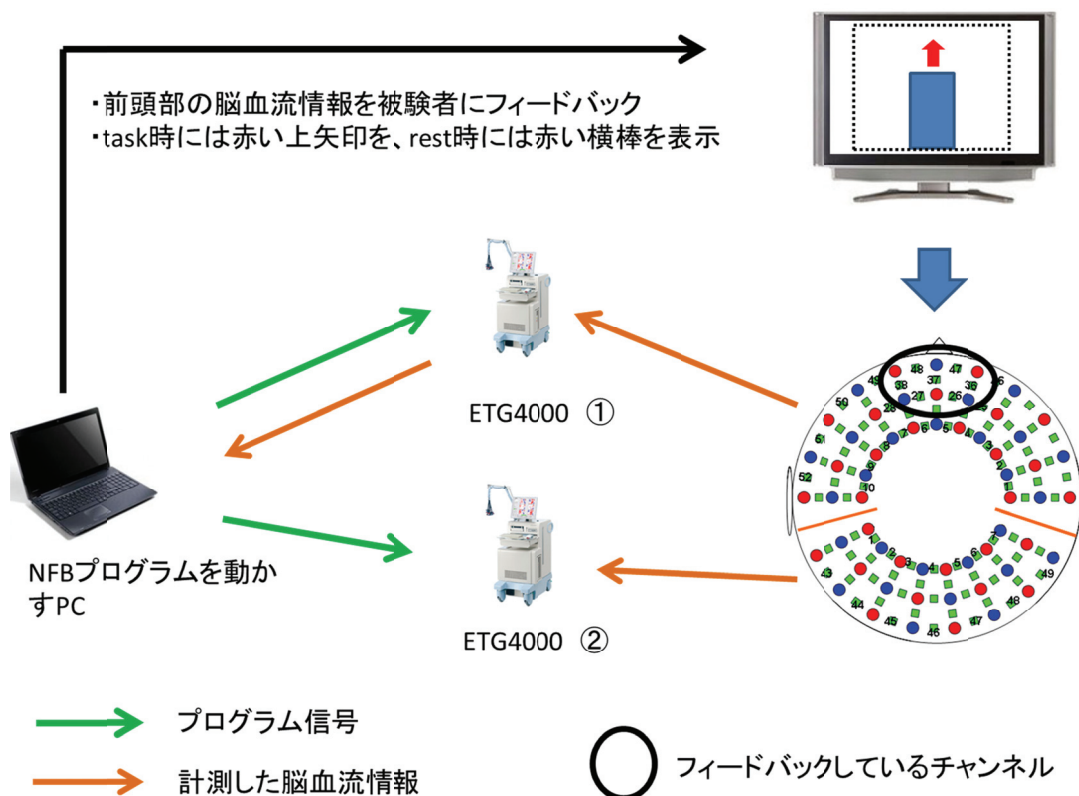


図 4. 参加者、液晶モニター、ETG4000(NIRS)、PC の配列の模式図

参加者の前頭極に該当する 6 チャンネル(ch26,27,36,38,47,48)で計測された[oxy-Hb]変化は、ETG4000 から PC に送られる。PC で 6 チャンネルの平均波形として算出し、参加者の目前に置かれているモニターに、青いバーとして視覚化する。参加者はこのバーを見て自身の前頭極の賦活情報を知り、制御していく。また PC から ETG4000 に信号を送り、計測と課題のタイミングを同期させている。加えて、task と rest のタイミングに合わせて、液晶モニターに task 時には赤い上矢印を、rest 時には赤い横棒を表示している。オレンジの矢印が[oxy-Hb]変化、緑の矢印が同期信号、黒い矢印が 6 チャンネル平均の[oxy-Hb]変化と、task・rest の表示信号を送る。

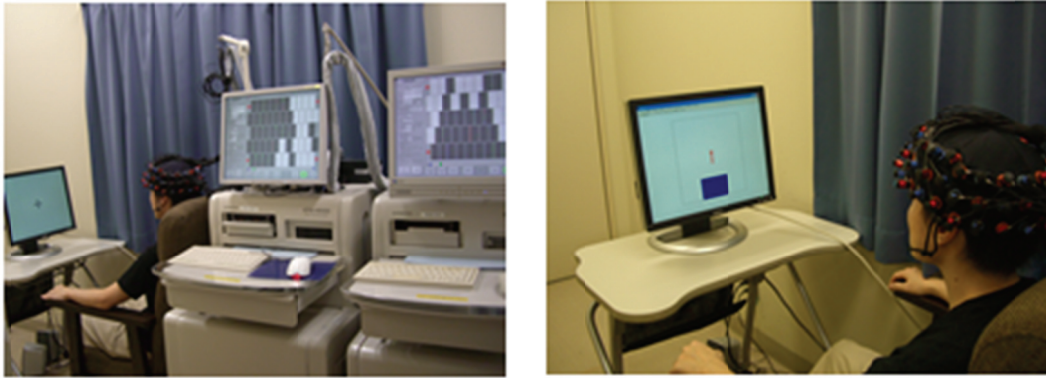


図 5. 計測時の様子

参加者は楽な姿勢が取れるソファに座り、キャップ状の NIRS のプローブを頭部に装着する。この際、大きな体動は控えるよう説明がある。ETG4000 (NIRS 本体)は参加者の背面に置かれ、参加者の視野に入らない。

参加者の目前には液晶モニターが置かれている。液晶モニターの画面の下端をゼロ表示とし、黒の横棒で示す。task 時には上向きの赤い矢印が、rest 時には赤い横棒がプログラムにより画面中央に表示される。

本研究で使用した NIRS 装置の時間分解能は 10 回／秒であり、計測直前の 10 秒間（100 回の計測）の[oxy-Hb]変化の平均値と計測時の[oxy-Hb]変化との差を、1 本の青いバーとして目のモニターに視覚化して表示し、リアルタイムで参加者にフィードバックするための式を資料 3 に記す。計測はリアルタイムであるためバーを表示する際には移動平均処理は行なっていないが、6 チャンネルの平均変化量をフィードバックするため脈波による変動はほとんど目立たず表示される。

資料 3. 今回の研究にて開発された、NIRS で計測された前頭極の[oxy-Hb]変化を、リアルタイムで参加者へフィードバックするための式

$$d(t) = O(t) - \frac{\sum_{i=1}^{101} O(t-i)}{101}$$

t: ある計測時点、
O (t): ある計測時点 t における[oxy-Hb]、
O (t-i):ある計測時点 t より i 回前の[oxy-Hb]、
d (t): フィードバックして返す値

計測時点の[oxy-Hb]変化量の方が直前の 10 秒間の平均変化量よりも大きい場合は青いバーが画面上方に向かって徐々に伸びていく。画面上端にはバーを上昇させる目標となる黒い横棒が表示されており、参加者はその目標までバーを上げるよう求められる。rest になり現在の変化量が小さくなると、それに応じてバーは画面下端のゼロ表示へ向けて徐々に下がっていく。現在の変化量の方が直前の 10 秒間の平均変化

量よりも小さくなると、バーはゼロ表示よりも下に沈み表示されなくなる。参加者は、rest 時にはバーが表示されなくなるように求められる。

先行研究の多くでは、計測対象部位を賦活させる方策と休ませる方策について事前にヒントを与えているが、ヒントを与える理由について、認知活動の多くは複数の脳領域にまたがる複雑なプロセスを有しており、ヒントを与えずに最適な賦活方策を見つけるまで参加者に努力させるプロトコルでは非効率であるためとしている[12]。

ヒントの内容については、具体的に指示して方策を限定しているプロトコルを採用する研究があるが[11,38,39]、いずれも事前に練習を繰り返して本番に臨むなどしている。また運動野など方策を限定しやすい脳領域を対象部位としている。その一方で、参加者に計測対象部位の一般的な機能を説明するに留めて、方策を限定せず参加者の裁量に委ね、「対象部位をできるだけ大きく賦活させるように」とだけ指示する研究があり[12,14-16,41]、方策を限定しない根拠として、方策を限定することで参加者の負担が増加する事を避ける為と述べている[15]。また実際に使用される方略は個人差が大きいとする報告があり[12,14]、計測者が事前に呈示した方策が非効率的である場合でも、参加者は個人の過去の体験や記憶に基づく物へと方策を変更する事で大きな賦活を得る事ができたと記述している[14]。休ませる方策については、何も呈示しない研究[10,38,40,41]と、「思考を空っぽにする」「リラックスする」とだけ呈示している研究[15,39]、「計測機器の音を聞く」ように呈示している研究[7]などがある。以上の先行研究からは、情動課題や複雑な認知課題を行なう NFB で十分な賦活が認められた

参加者の中で、rest・task とともに方策に個人差が大きく出る事は想定しうるため、方策の統制にとらわれず十分に対象部位の賦活を制御する事が重要であると考えられる。

本研究の対象部位は前頭極であり、同部位は複数の高次の認知機能を担い、他の脳領域とも協調して機能する[52-55,71,72]ため、参加者全ての方策を単一のものに限定する事は困難である。また本研究の目的は前頭極の賦活を制御することであり、方策を限定することや方策による比較を目的としていないこと、事前練習を必要としないプロトコルの構築を目指していること、などの理由から、一般的な前頭極機能に基づいたヒントを呈示するに留めて特定はせず、方策について統一しなかった。参加者に事前に前頭極を賦活させる方策と休ませる方策についてヒントを与えるが、上記の理由から実際に行なう方策については限定せず、参加者の裁量に委ね、「対象部位をできるだけ大きく賦活させるように」とだけ指示する。賦活させる方策としては1. 5に既述したが、前頭極の代表的な機能である、記憶、遂行機能、言語課題から作成し、何かを思い出す(人の名前を思い出す、昔の歌を思い出して頭の中で歌う)、何かを計画する(明日の予定を具体的に立てる、料理の手順を具体的に考える)、言葉を並べる(ある文字から始まる言葉や、特定のカテゴリーに属する言葉を並べていく)、をヒントとして教示した。休ませる方策としては、何も考えないようにする、と教示した。また、指定された領域の賦活を制御するために最も適切な方策を探す必要がある事、ある方策でうまく脳血流を制御できない時には他の方策を試す必要がある事を

指示した。

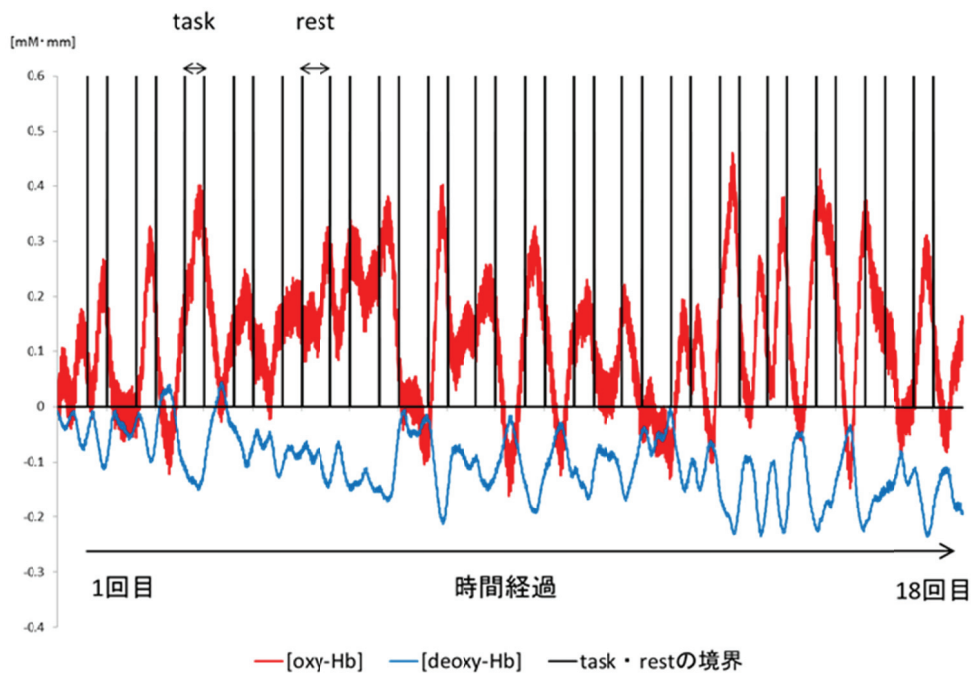
2. 1. 3 循環・呼吸の影響について

NFB 施行時の神経活動以外の要因による脳血流変化への影響を考慮し、5 名の参加者の鼻穴直下に呼吸回数を計測する装置（多チャネルテレメータシステム WEB-1000、呼吸送信機 ZB-153H、サーミスタ呼吸ピックアップ TR-103H、日本光電社製）を装着して呼吸回数を計測し、呼吸回数の変動の有無と、[oxy-Hb]変化への影響を検討した。なおサーミスタは呼吸回数を計測するためのセンサーであり、呼吸の大きさを計測する事はできない。本研究で用いたサーミスタは温度が変化すると抵抗値が変化し、これを電圧信号に変換して波形を描くようになっており、サーミスタに温かい呼気が当たると波形が低下し、吸気になると波形は上昇する。この波形の周波数から呼吸回数を計測するが、波形の振幅に意味はない。

サーミスタにより計測した呼吸回数を用いて、5 人の参加者それぞれについて rest と task の呼吸回数の平均値を算出し、呼吸回数の差の有無について比較した。また、18 セットの rest (10 秒)と task (15 秒)それぞれにおける 1 秒あたりの回数に変換し、5 人の平均呼吸回数を求めた。次に、加算平均する前の[oxy-Hb] 計測全区間の波形から 1 次近似直線を算出し、差分補正して trend を除去し、18 セットの各 rest と各 task の [oxy-Hb]平均変化量を算出して 5 人の呼吸回数の変動と [oxy-Hb]平均変化量について相関解析を用いて検討した。

2. 1. 4 NIRS 信号処理

今回の NIRS 装置の時間分解能は 0.1 秒であり、課題と関連のない脈拍変化やごく短時間の体動アーチファクトを除去するため、5 秒間の移動平均法および先行文献と同じ自動アーチファクト除去プログラムを用いた[73] (図 6-1)。次に、本研究では 1 回の計測で同じ task と rest を繰り返して 18 セット施行しているため、測定したデータについて、task 期間が一致するように加算平均した (図 6-2)。最後に、pre-task 区間 (rest 区間の終わり 5 秒間)と、post-task 区間 (task 区間が終了して 5 秒が経過した時点から 5 秒間)の平均値を求め、その値をベースとしてその間の値を補正し (一次補正)、NFB 課題と関連したヘモグロビン濃度変化を抽出した(図 6-3)。



移動平均

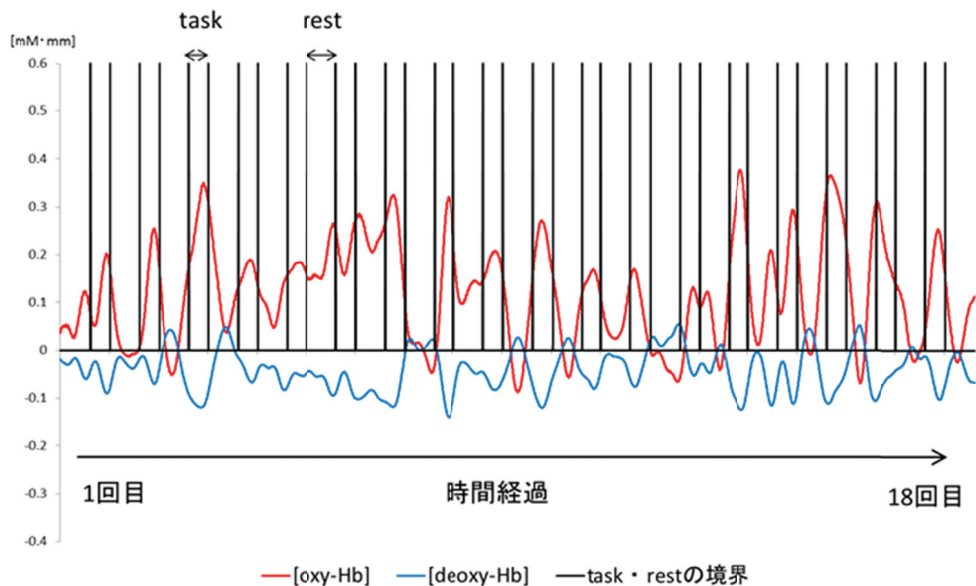
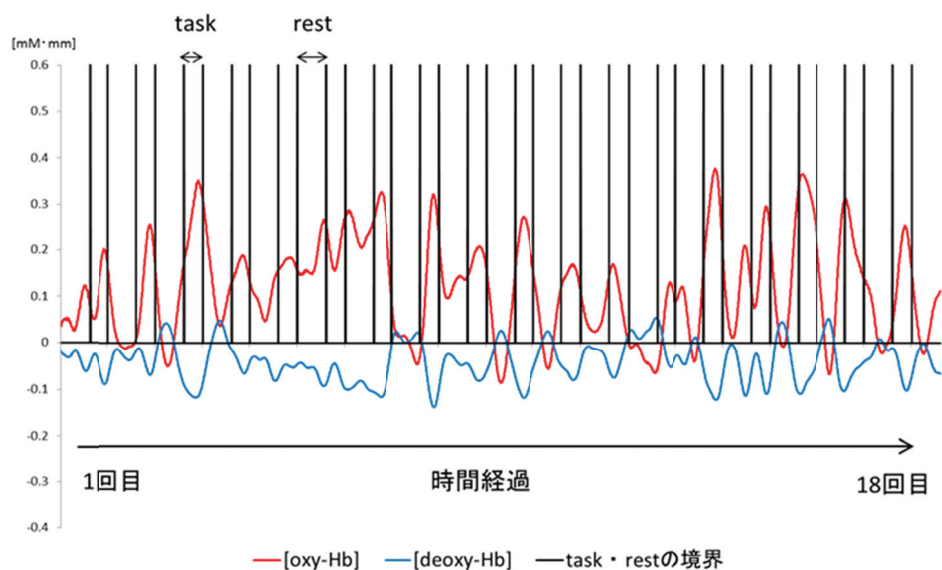


図 6-1. 移動平均

今回の計測で用いた NIRS 装置の時間分解能は 0.1 秒であり、脈拍変化やごく短時間の体動アーチファクトが存在する (図上)。これらを除外するため、5 秒間の移動平均法を適用した (図下)。次に図 6-2 へ進む。



加算平均

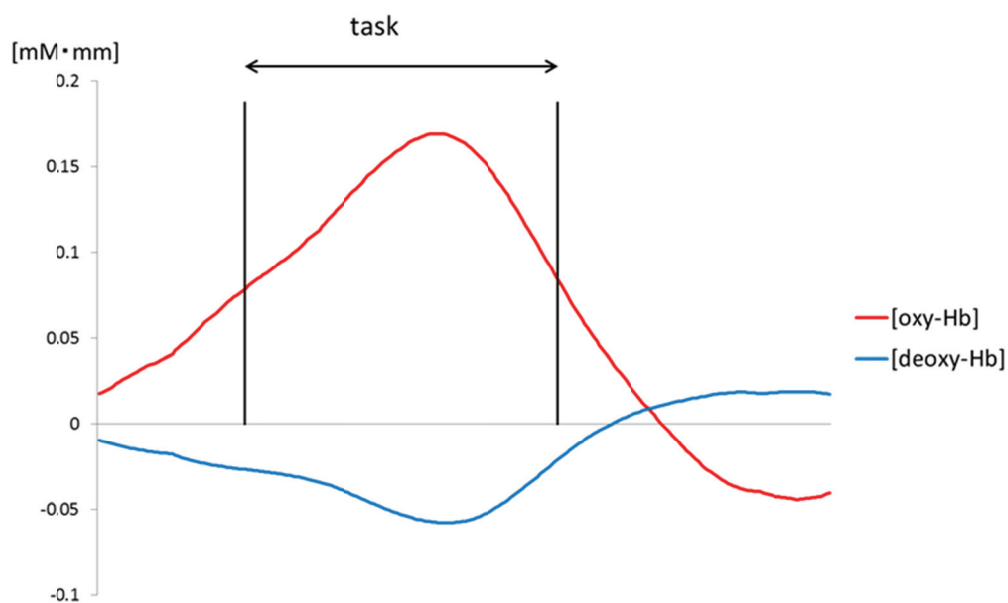


図 6-2. NIRS 信号処理の概要

1 回の計測で 18 セットの NFB を行なうため、18 セットの平均値を算出する。上図のように、同じ task と rest を繰り返して 18 セット繰り返しているので、測定したデータについて、task 期間が一致するように加算して下図のように平均波形を算出した。次に図 6-3 へ進む。

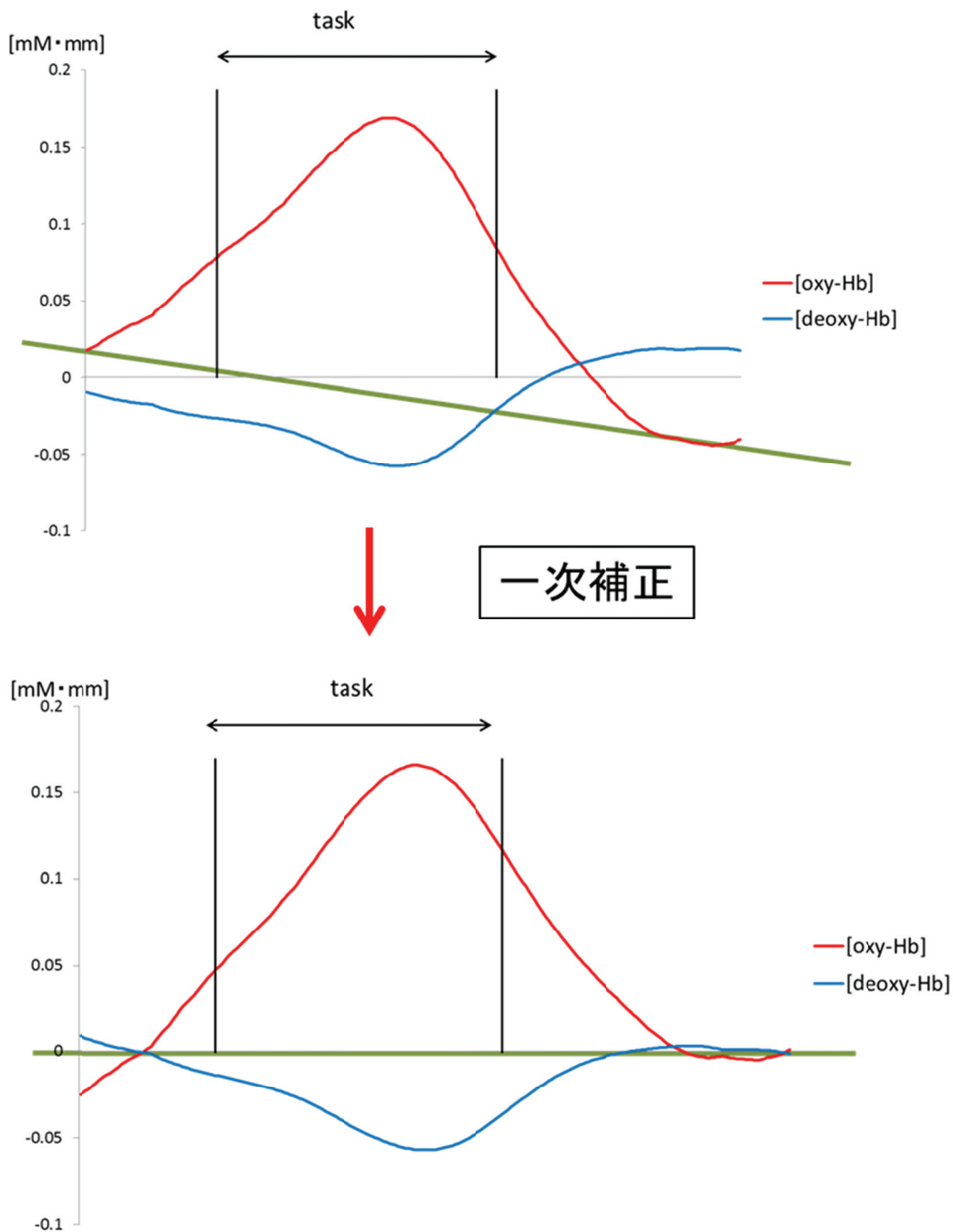


図 6-3. NIRS 信号処理の概要

次に、pre-task 区間 (rest 区間の終わり 5 秒間)と、post-task 区間 (task 区間が終了して 5 秒が経過した時点から 5 秒間)の平均値を求め、その値をベースとしてその間の値を補正し (一次補正、図中の緑線)、ニューロフィードバック課題と関連したヘモグロビン濃度長変化を算出した (図下)。

2. 2 健常成人を対象として行った、開発した NFB システムの有用性の検討

2. 2. 1 対象

本研究の参加者は、他の研究によってすでに健常と判明している成人の研究協力者群から、年齢・性別が偏らないように候補者を抽出し、研究参加への募集を行った。応募してきた 26 名に対して精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) [74]を用いたスクリーニングを行い、現在の精神疾患罹患が判明した 2 名については、解析から除外した (図 7)。残った参加者 24 名のうち 1 名は向精神薬を、2 名は抗アレルギー薬を内服していた。全ての参加者は右利きで日本語を母国語としていた。本研究は東京大学医学部倫理委員会が承認し、すべての被験者から事前にヘルシンキ宣言に基づいた趣旨説明がなされ、書面による同意を得た (承認番号 : 3156-(2))。また全参加者に謝金として 5000 円を支払った。

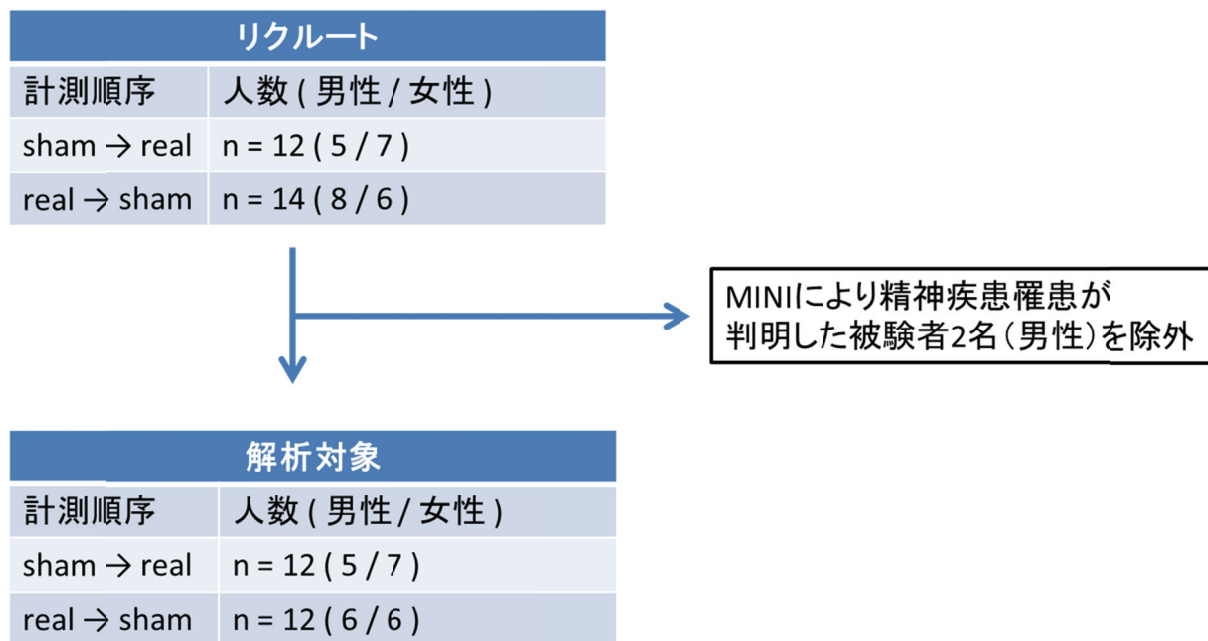


図 7. 精神疾患簡易構造化面接法（MINI）を用いたスクリーニング

本研究の研究参加者は 26 名の健常成人である。このうち、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）を用いたスクリーニングによって、現在の精神疾患罹患が判明した 2 名については、解析から除外した。

2. 2. 2 NFB 課題

2. 1 で開発した NFB システムを使い、計測を行った。ただし賦活指示の呈示時間 (task) は 10 秒間で同じだが、10 秒に 1 回(0.1Hz)の頻度で血圧が上下する変動 Mayer Wave との同期を避けるため[75]、rest 時間を 16 秒とした。賦活指示の呈示時間 (task) が 10 秒間、休めの指示の呈示時間 (rest) を 16 秒間とする計 26 秒間を 1 セットとし、18 セット(7 分 48 秒)で 1 回の計測とするが、本計測では参加者はこの計測を 7 回行うため、計測の合計時間は約 54 分間となる。参加者には事前に計測についての上記詳細を説明した。また 2. 1. 2 と同様に、参加者には先行研究に倣って前頭極を賦活させる方策と休ませる方策についてヒントを与えたが、一般的な前頭極機能に基づいたヒントを呈示するに留め、具体的には指定せず、方策については統一しなかった。参加者には指定された領域の賦活を制御するために最も適切な方策を探す必要がある事、ある方策でうまく脳血流を制御できない時には他の方策を試す必要がある事を指示した。

この計測は下記の 3 つの計測条件に従って行われた(図 8)。被験者が NIRS で計測した自身の脳血流を、棒グラフとして目のモニターに表示してフィードバックし、それを自律するものを real NFB と定義する。対照群の計測として、モニターには Real NFB に類似した画面が表示されるが、それはプログラムにより恣意的に作られた画面で、実際には被験者自身の脳血流をフィードバックしていないものを sham NFB と定義する。sham NFB のプログラム計算式を資料 4 に記す。shamNFB のバーは、位相の

異なる 4 つの sin 波の合計値で表現されており、バーの大きさはある時点の NIRS の計測回数から算出され、リアルタイムで変化していく。また、画面に棒グラフが出ない計測を no NFB と定義する。最初に no NFB1 を行なう際、呈示されたヒントを元に参加者自身で複数の方策を試すように指示した。最後に no NFB3 を行なう際には、これまでの NFB 訓練で最も効果的だと思う方策を試すように指示した。

$$d(num) = \frac{\{ \sin(\frac{num * 0.25 * \pi}{180}) + \sin(\frac{num * 0.5 * \pi}{180}) + \sin(\frac{num * 1 * \pi}{180}) + \sin(\frac{num * 2 * \pi}{180}) \}}{10}$$

資料 4. sham NFB のバーを呈示するための式

π =円周率

num =ある時点の NIRS の計測回数

$d(num)$:バーとして表示する値







	休み(16秒間)	上げる(10秒間)
Real-NFB		
Sham-NFB		
No-NFB		

図 8. 計測条件と課題呈示画面の説明

全ての計測条件で、task 指示のマーク（赤い上矢印）と rest 指示のマーク（赤い横棒）が交互に表示される。task は 10 秒間、rest は 16 秒間である。Real-NFB では、被験者自身の脳の賦活状況が青いバーとして画面に表示される。Sham-NFB では、被験者の脳の賦活と無関係なバーが画面に表示され、ランダムに上下する。No-NFB ではバーは出ないが、task 指示のマークと rest 指示のマークは出る。参加者はこれらの指示に従い、前頭極を賦活させる方策を用いてバーを上下する。

全参加者は real NFB を 2 回、sham NFB を 2 回、no NFB を 3 回ずつ行う。参加者に対して、3 種類の計測条件があること、各計測条件の相違点については事前に説明されたが、計測順については事前に説明を受けていない。計測順は図に示したように、no1 NFB(第 1 回計測)、sham1 NFB(第 2 回計測)、sham2 NFB(第 3 回計測)、no2 NFB(第 4 回計測)、real1 NFB(第 5 回計測)、real2 NFB(第 6 回計測)、no3 NFB(第 7 回計測)と、no1 NFB(第 1 回計測)、real1 NFB(第 2 回計測)、real2 NFB(第 3 回計測)、no2 NFB(第 4 回計測)、sham1 NFB(第 5 回計測)、sham2 NFB(第 6 回計測)、no3 NFB(第 7 回計測)の 2 種類とした (図 9)。参加者は応募してきた順に、計測順序 1 と計測順序 2 へ交互に割り付けた。最後の数名については、どちらかの計測順に性別・年齢が偏らないように調整して割り付けた。同条件の計測を順序変更して行なうこと、またどちらの計測順に割り付けられたかは参加者には伝えられないことから、クロスオーバー比較試験、一重盲検法の研究デザインとなる。なお長時間の計測となるため、第 3 回計測終了後に 3 分間、第 5 階計測終了後に 6 分間の休憩を取った。

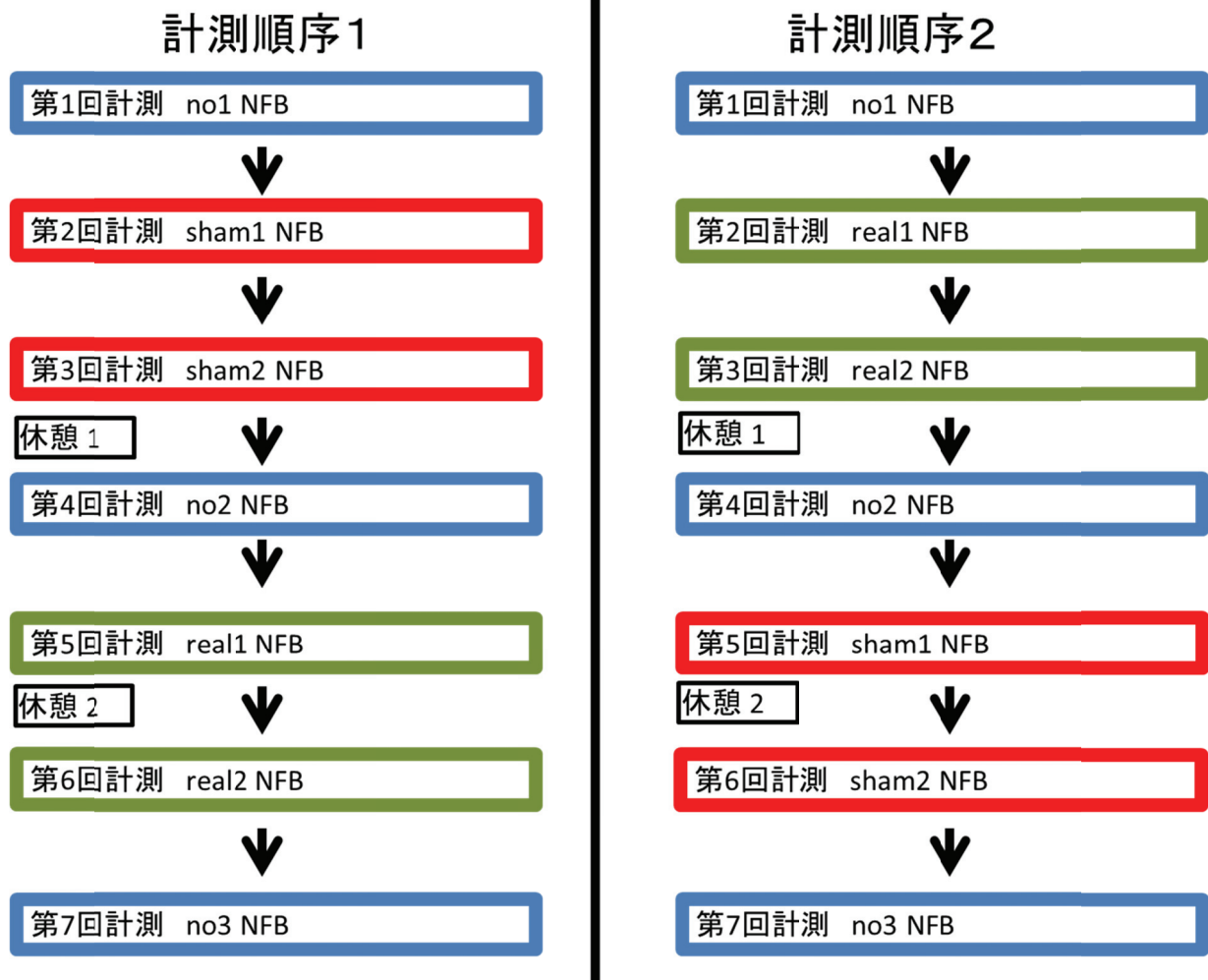


図 9. 2 種類に設定された計測条件の順序

全参加者は real NFB を 2 回、sham NFB を 2 回、no NFB を 3 回ずつ行う。それぞれ計測条件の相違点については事前に分かりやすく説明される。計測順については図に示した 2 種類が予め定められている。参加者は、どちらかの計測順に性別・年齢が偏らないように均等に割り付けられるが、どちらの計測順に割り付けられたかは伝えられない。

なお長時間の計測となるため、第 3 回計測と第 5 階計測の終了後にそれぞれ 3 分間と 5 分間の休憩を取った。

2. 2. 3 NIRS 信号処理

2. 1. 4 で示した方式と同様の処理を加えた。

2. 2. 4 主観的自己評価の計測

既述したように、前頭極は認知の自己制御であるメタ認知を担う領域であり、自己意識や自己モニタリングに代表される機能で複雑な認知活動において使用され、遂行機能の過程の中核を担い、主観（自己意識、内省）を司ると報告されている。そこで、各計測終了時に、「計測中の賦活の大きさはどれぐらいだったと思うか(大きさ)」、「タイミングが合っていたと思うか（タイミング）」、「総合的にコントロールできたと思うか(コントロール)」、「計測中の意欲について(意欲)」、「眠気について(眠気)」という 5 項目について、図示した 10 段階のスケールを用いて主観的に自己評価させた。そして、real NFB、sham NFB、no NFB の全ての計測条件・全ての計測チャンネルで得られた NIRS 信号変化との間で相関解析を行い、参加者自身が NFB による賦活を前頭極機能としての主観を用いて正当に評価できているか検討した。

2. 2. 5 臨床指標の計測

本研究は NFB の開発であり、その賦活の程度と心理指標の傾向について検討するため、前頭極機能・または前頭極を含む前頭前野機能と関連があるとされる心理指標を施行した。同日、教育年数、疾患罹患の有無と内服薬、知的機能の簡易評価によ

る推定知能指数 (IQ)[76,77]、機能の全体的評定尺度 (GAF)を用いた機能評価[78] の聞き取りを行った。なお GAF とは、「すべての面でよい機能で、生活に満足している」などの質問項目から成り、0～100 ポイントの範囲で数値が高いほど当該事項の機能が高い事を意味し、前頭極機能との関連が報告されている[37]。

その他に、自記式心理指標および自己参照尺度として以下の指標を行った。項目と各々の指標についての背景を説明する。

(1) 全般的な生活の質 (WHO-QOL)[79,80]：「自分の生活の質をどのように評価するか」などの質問事項 26 項目から成り、各項目 1～5 ポイントの範囲で、数値が高いほど自身の生活の質が高い事を意味する。QOL は前頭極の主要機能であるメタ認知との関連が指摘されている[81]。

(2) 抑うつ状態自己評価尺度 Center for Epidemiologic Studies Depression scale; CES-D[82]：「食欲が落ちた」などの質問事項 20 項目から成り、各項目 1～4 ポイントの範囲で、数値が高い程抑うつ傾向である事を意味する。合計 16 ポイント以上を cut off 値とする。CES-D と前頭極機能との直接の関連を示す報告はないが、前頭極が精神状態を司る機能を持つとの報告がある[53,54]。

(3) 成人注意欠如・多動性障害自己記入式評価尺度 Adult Self-Report Scale (ASRS)[83]：「物事を行うにあたって、難関は乗り越えたのに、最後の詳細をまとめて仕上げるのが困難だったことが、どのくらいの頻度でありましたか？」などの質問事項 6 項目から成り、各項目 1～5 ポイントの範囲で、数値が高いほど注意欠如・多

動性障害の傾向を示し、4 点以上を cut off 値とする。前頭極との関連については、fMRI を用いた抑制課題において、注意欠如・多動性障害患者の方が健常者に比べて前頭極の賦活が大きいとする研究があり、注意欠如・多動性障害と前頭極機能との関連が報告されている[84]。

(4) 自閉症スペクトラム指数 (AQ)[85]：「日付についてのこだわりがある」などの質問事項 50 項目から成り、各項目 1～4 ポイントの範囲で、数値が高いほど自閉症傾向を示し、33 ポイント以上を cut off 値とする。AQ と前頭極機能との直接の関連を示した先行研究はないが、前頭極を含む前頭前野 (Brodmann area 10) と自閉症傾向との関連を検討した研究は報告されており、本研究においても NFB で得られる賦活との関連を検討する[86]。

自己制御に関する尺度

今回の研究において実施した心理尺度の中で、自己制御に関する尺度を以下に列記する。既述したように、前頭極は認知の自己制御であるメタ認知を担う領域であり[55]、自己意識や自己制御、自己参照、遂行機能を担う[48,53,54,57-59]。前頭極を対象とした NFB の開発において、その賦活の程度と心理指標の傾向について検討するため、自己制御に関連する心理指標を網羅的に施行した。

(5) メタ認知的信念尺度短縮版[87,88]：主に不安に関するメタ認知について Wells らがまとめた質問項目。「私は自分の考えをずっとモニターしている」「心配す

ることで、将来の困った問題を避けられる」などの質問事項 30 項目から成り、各項目 1～4 ポイントの範囲で評価する。30 項目はさらに「認知への自信の欠如」「心配に関する肯定的信念」「認知的自己意識」「思考統制の必要」「統制不能な思考と危機に関する否定的信念」の 5 つの下位項目にまとめられ、それぞれ数値が高いほど各下位項目の傾向が強い事を示す。

(6) ベック認知的洞察尺度日本語版(BCIS-J)[89] :

認知的洞察とは、「自分の歪んだ信念や誤解などを、評価して修正する機能」と概念化されている。「自分の体験についての私の解釈は、絶対に正しい」などの質問事項 15 項目から成り、各項目 0～3 ポイントの範囲で評価する。自己参照 (客観性)、自己確信 (信念や判断力)の 2 つの下位項目に分類される。

(7) 自尊感情尺度[90] : 自身で自己への尊重や価値を評価する尺度である。各項目 1～5 ポイントで評価し、「自分に対して肯定的である」などの質問事項 10 項目から成る。スコアが高いほど、自己への満足感が高い事を示す。

(8) 自己意識尺度[91] : 他者から注目された時など自己への注意が高まった際に、自己の行動をその状況の行動基準に合わせようとするなど、自己を意識して自分について考えやすい傾向を「自己意識特性」と呼び、同特性を評価する尺度。「自分の振る舞いが場違いでないかと気になる」などの質問事項から成り、1～5 ポイントで評価する。自己の内面に注意を向ける「私的自己特性」と、社会的対象としての自己を意識しやすい「公的自己特性」、社会において動揺しやすい「社会的不安」の 3 つに下

位分類される。

(9) 特性的自己効力感尺度[92,93]:「自分の行動を自分で統制し、必要な行動を効果的に遂行できるという可能性の認知や信念」を意味する自己効力感を測る尺度である。「自分が立てた計画はうまくできる自信がある」などの項目から成り、1~5 ポイントで評価し、スコアが高い程、行動を起こす意思や忍耐が高い事を示す。

(10) Locus of control 尺度[94,95]: 自分の行動とその結果に付随する強化が随伴しているかどうかについての信念を測る尺度で、「自分の人生を自分で決定していると思うか」などの質問事項から成り、1~4 ポイントで評価する。スコアが高いほど前述の信念が強い事を示し、目的に向かって積極的に行動方略を調整する傾向を示す。

(11) セルフモニタリング尺度[96,97]: セルフモニタリングとは社会的状況に応じた自己統制を行なう心理学的課程を示す。「確信を持っていることしか主張できない」などの質問事項 25 項目から成り、各項目 1~5 ポイントで評価する。スコアが低い程、状況によらず一貫した行動を取りやすいとされる。

(12) Masterly 尺度[98]: 様々な出来事を自分自身でどれだけ制御できるかを知覚する程度を評価する尺度である。「やろうと心に決めた事ならば、私は何でもできると思う」などの質問事項から成り、1~6 点で評価する。スコアが高いほど問題解決に前向きで、抑うつになりにくいとされている。

メタ認知的信念質問紙

氏名

実施日 年 月 日

次の文章は、いろんな人が自分の考えについてどう思っているかを表したものです。これらはあなたの考え方にどれくらい一致するでしょうか。あてはまると思う数字に○をつけて答えてください。正しい答やまちがった答はありませんので、正直に、思ったままをお答えください。

まったく違う
少し一致する
ある程度一致する
非常に一致する

1	心配することで、将来の困った問題を避けられる・・・	1	2	3	4
2	私には、心配をすることが恐ろしく危険なことのように入る・・・	1	2	3	4
3	私は自分の考えたことについていろいろ考える・・・	1	2	3	4
4	私は心配で病気になるそうだ・・・	1	2	3	4
5	私はやっかいな問題を考えながら、そのときの心の動きを 自覚している・・・	1	2	3	4
6	心配な考えをもてあましているときに、心配していたことが 起こったとしたら、それは私の過失である・・・	1	2	3	4
7	物事をきちんと整理しておくためには、心配する必要がある・・・	1	2	3	4
8	私は言葉や名前の記憶にあまり自信がない・・・	1	2	3	4
9	どれほど止めようと努力しても、心配な考えはとめられない・・・	1	2	3	4
10	心配することは、自分の心の整理に役立つ・・・	1	2	3	4
11	心配な考えはそのまま放っておけない・・・	1	2	3	4
12	私は自分の考えをずっとモニター（監視）している・・・	1	2	3	4
13	自分の考えは常にコントロールしていなければならない・・・	1	2	3	4
14	私は記憶違いをして、失敗することがある・・・	1	2	3	4
15	しっかりした考えをもてないときには、ひどい目にあった としても仕方がない・・・	1	2	3	4
16	心配すると、頭がおかしくなる・・・	1	2	3	4
17	私はいつも自分の考えていることを意識している・・・	1	2	3	4
18	私は記憶がわるい・・・	1	2	3	4
19	自分の心がどのように動くのかを注意深く見るようにしている・・・	1	2	3	4
20	心配をすれば、対処に役立つ・・・	1	2	3	4
21	自分の考えをコントロールできないのは、私の弱さのしるしである・・・	1	2	3	4
22	心配を始めると、やめられなくなる・・・	1	2	3	4
23	心配は問題解決に役に立つ・・・	1	2	3	4
24	私は場所の記憶に自信がない・・・	1	2	3	4
25	考えてはいけない考えがある・・・	1	2	3	4
26	自分の記憶は信頼できない・・・	1	2	3	4
27	自分の考えをコントロールできないようでは、何事もうまく やれないだろう・・・	1	2	3	4
28	きちんと仕事をするためには、心配する必要がある・・・	1	2	3	4
29	私は自分のやったことの記憶に自信がもてない・・・	1	2	3	4
30	私は自分の考えをいつも吟味し調べてみている・・・	1	2	3	4

2. 2. 6 統計解析

pre-task 区間 5 秒間と task 区間 10 秒間を 1 セットとして、18 セットの平均[oxy-Hb] 変化および[deoxy-Hb]変化を計測条件ごとに算出した。既述したように、参加者は 2 つの計測条件順に 12 名ずつ割り付けられており、計測順序 1 では real NFB を前半に sham NFB を後半に、計測順序 2 では sham NFB を前半に real NFB を後半に行なうクロスオーバー法となる。計測条件ごとにデータを比較するため、no1 NFB、real NFB、sham NFB、no3 NFB の各 4 条件のデータを加算平均した。そしてベースライン期間からのヘモグロビン濃度変化について検討するため、[oxy-Hb]変化および[deoxy-Hb]変化の両方において、2. 1. 4 で加算平均し一次補正をかけた後の波形について、pre-task 区間 (5 秒間)の平均変化量と task 区間 (10 秒間)の平均変化量を比較するために対応のある t 検定を行い、統計学的に有意な賦活を認めるかどうかを各チャンネルで検討した。今回用いた NIRS は 0.1 秒に 1 回計測している。pre-task 区間は 5 秒間なので 50 回の計測の平均値、task 区間は 10 秒間なので 100 回の計測の平均値を算出し、比較する。次に、task 区間の平均変化量を計測条件間 (no1, real, sham, no3) で repeated measure ANOVA で解析し、計測条件による違いがあるか検討した。

今回は前頭部 52 個 + 後頭部 37 個の合計 89 チャンネルについて計測しているが、そのうち前頭部の左側 2 チャンネル (ch42 と ch52)、後頭部の左側 2 チャンネル (ch32 と ch43) についてはヘッドキャップの繋ぎ目で計測不良であり、以降の解析対象から外したため、前頭部 50 個 + 後頭部 35 個で合計 85 チャンネルについて述べる。これ

までに記したいずれの解析についても、多項目での検定を行なう場合、検定の数が増えたと有意水準が緩くなり、帰無仮説が正しいにも関わらず棄却してしまうという誤り (Type1 error) が起こりうる。これを避けるため、解析によって得られた p 値について小さい順に順位付けを行い、その順位 i に対する有意水準を $0.05 \cdot i / 85$ とする False discovery rate(FDR)補正を行った。すなわち各チャンネルの検定で得られた p 値のうち、最も小さい値が $0.05 \cdot 1 / 85 = 0.00059$ より小さければ、その p 値におけるチャンネルを有意とし、次に小さい p 値を $0.05 \cdot 2 / 85$ と比較する、という手順となる。

次に、計測後の主観的自己評価について、全計測条件における全チャンネル毎の Task 区間 10 秒間の平均[oxy-Hb]変化と Spearman の順位相関係数を用いて相関解析を行った。

なお、NFB の関心領域である前頭極の賦活と心理指標との間の関連性を検討するため、real NFB でフィードバックしている 6 チャンネルのチャンネル毎の Task 区間 10 秒間の平均[oxy-Hb]変化と上記の各臨床指標について、Spearman の順位相関係数を用いて相関解析を行った。相関解析については、有意性を $p < 0.05$ とし、フィードバックしている 6 チャンネルのうち 2 チャンネル以上で有意な相関が見られた項目について検討した。

なお、本研究はクロスオーバー法となるため、第 4 回計測 (no2 NFB)については解析対象から除外した。

3. 結果

3. 1 NIRS を用いた NFB のシステム開発の結果

3. 1. 1 酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化

1 名分の計測結果について、フィードバックしているチャンネルのうち **ch36** の加算平均前の波形を図 10 に示す。なおアーチファクトを除去するため、移動平均を行っている。また、18 セット分の **task** を加算平均した波形を図 11 に示す。視察による印象によると、**[oxy-Hb]** は **task** 指示中に増加し、**rest** 時には減少している。一方、**[deoxy-Hb]** はほとんど変化を認めなかった。後頭部については、**[oxy-Hb]** は **task** 中に増加しているが、**[deoxy-Hb]** は変化が無いかまたは増加しており、減少したチャンネルは認めなかった。他の参加者についても、同様の傾向が見られた。

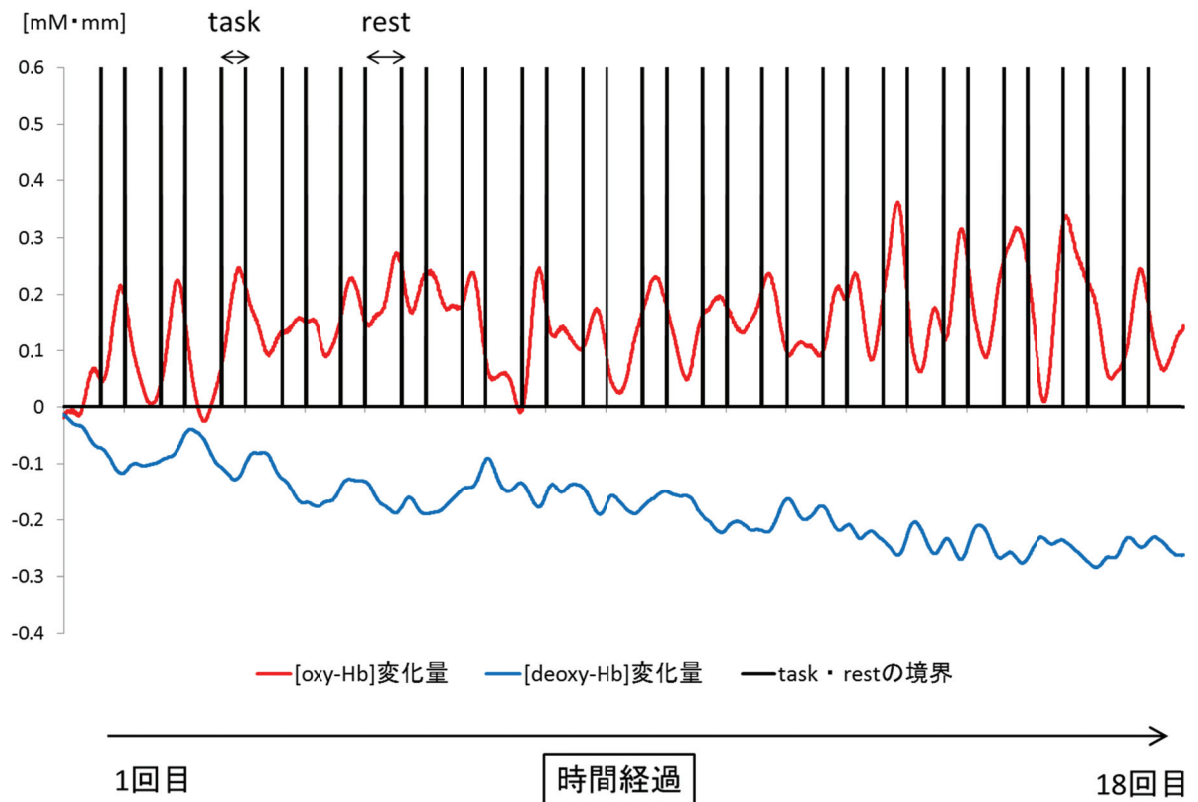


図 10. NFB 開発におけるボランティア参加者 1 名の、ch36 の加算平均する前の波形

[oxy-Hb]変化を赤線で、[deoxy-Hb]変化を青線で示す。視察による印象によると、[oxy-Hb]は task 指示中に増加し、rest 時には減少する傾向を認める。一方、[deoxy-Hb]は一定の変化傾向を認めない。他の参加者についても、同様の傾向が見られた。

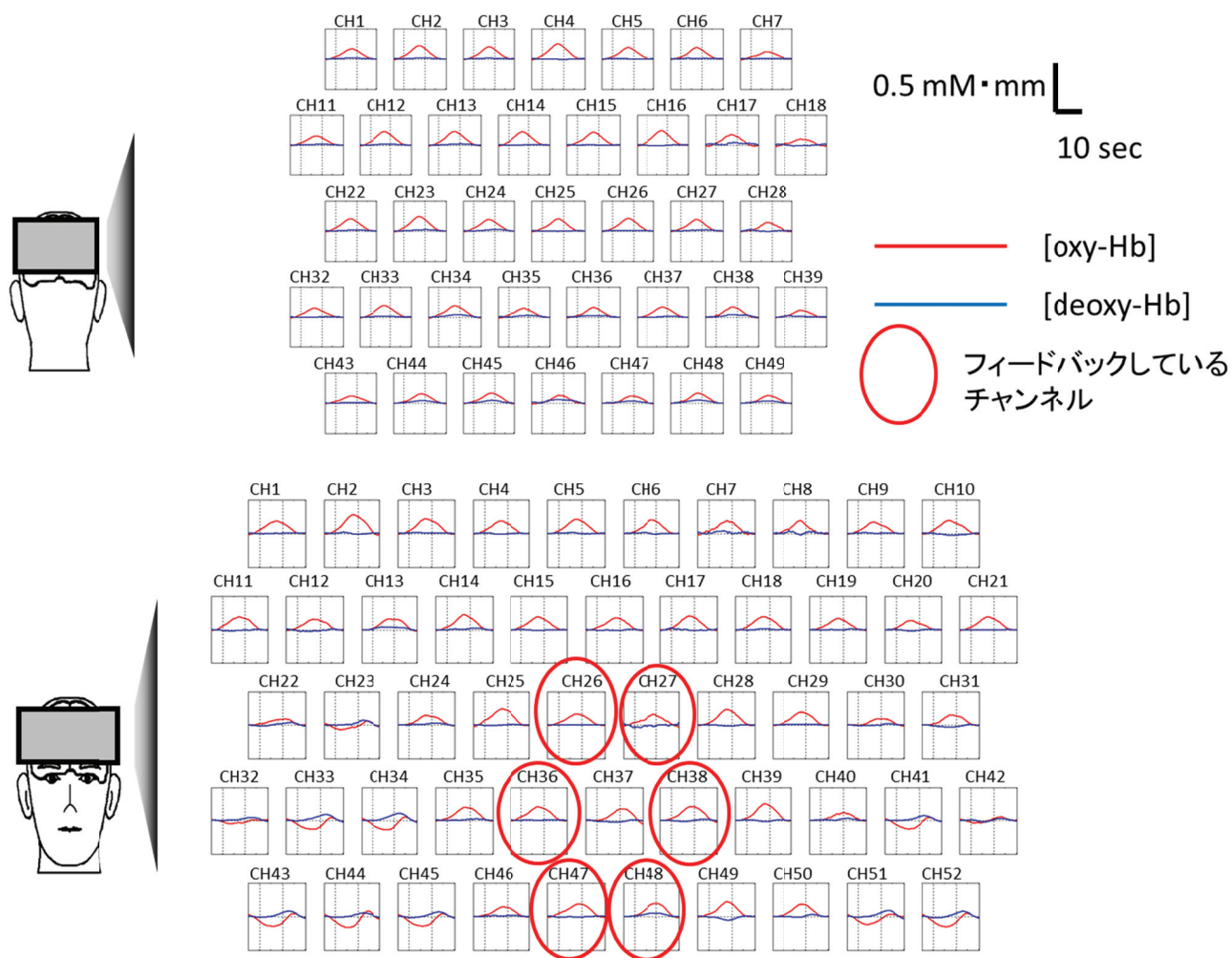


図 11. NFB 開発におけるボランティア参加者 1 名の加算平均波形

[oxy-Hb]変化を赤線で、[deoxy-Hb]変化を青線で示す。視察による印象によると、前頭部では[oxy-Hb]は task 指示中に増加し、rest 時には減少している。一方、deoxyHb はほとんど変化を認めない。後頭部では[oxy-Hb]は task 指示中に増加し、rest 時には減少している。一方、[deoxyHb]はほとんど変化を認めないか、または task 時に上昇しており、前頭部とは異なった変化を認めた。他の参加者についても、同様の傾向が見られた。

3. 1. 2 呼吸による影響

呼吸による NFB 波形への影響を検討するため、フィードバックしている 6 チャンネルの 5 名分の平均波形を図 12 に示す。これは上記 2. 1. 4 で記載した加算平均処理を行なう前の[ox-y-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化である。見やすくするため、便宜的に移動平均を行っている。

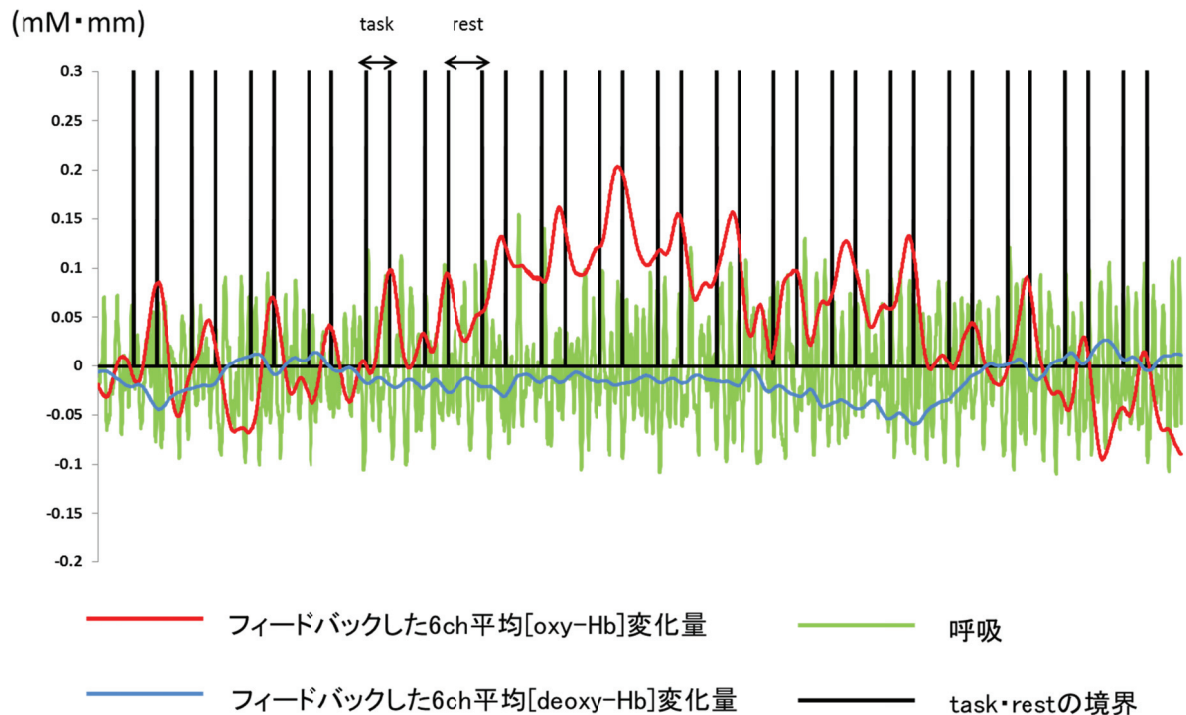


図 12. NFB 開発時におけるボランティア参加者 5 名の[ox-y-Hb]変化・[deoxy-Hb]変化と呼吸の関連

5 名分の計測結果を示す。黒色の線で task と rest が区分されている。本文で既述した加算平均処理を行なう前の[ox-y-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の一部である。緑の spike 状の波形が毎回の呼吸を表している。視察による印象で、呼吸は task 中でも rest 中でも規則的に行われており、[ox-y-Hb]と同期して動いていない事を確認した。

次に、5名の18セット分の波形を加算平均し、図13を示す。呼吸との関連を見た計測であり、前頭部のみの計測結果を示す。この加算平均波形を元に、5人の平均加算波形について、pre task と task の変化量を比較した。対応のある標本でノンパラメトリック検定を要するため、wilcoxon の符号付き順位検定を用いて有意な賦活を認めたチャンネルを図14に示した。さらに、5人の参加者それぞれについて、rest と task の呼吸回数の平均値を算出し、表1に記した。rest と task の呼吸回数の有意差の有無について、対応のある標本によるノンパラメトリック検定であるため、wilcoxon の符号付き順位検定を用いて検討した。rest と task の呼吸回数には有意差を認めず($p=0.50$)、rest と task の間で呼吸数に差がないことが示された。

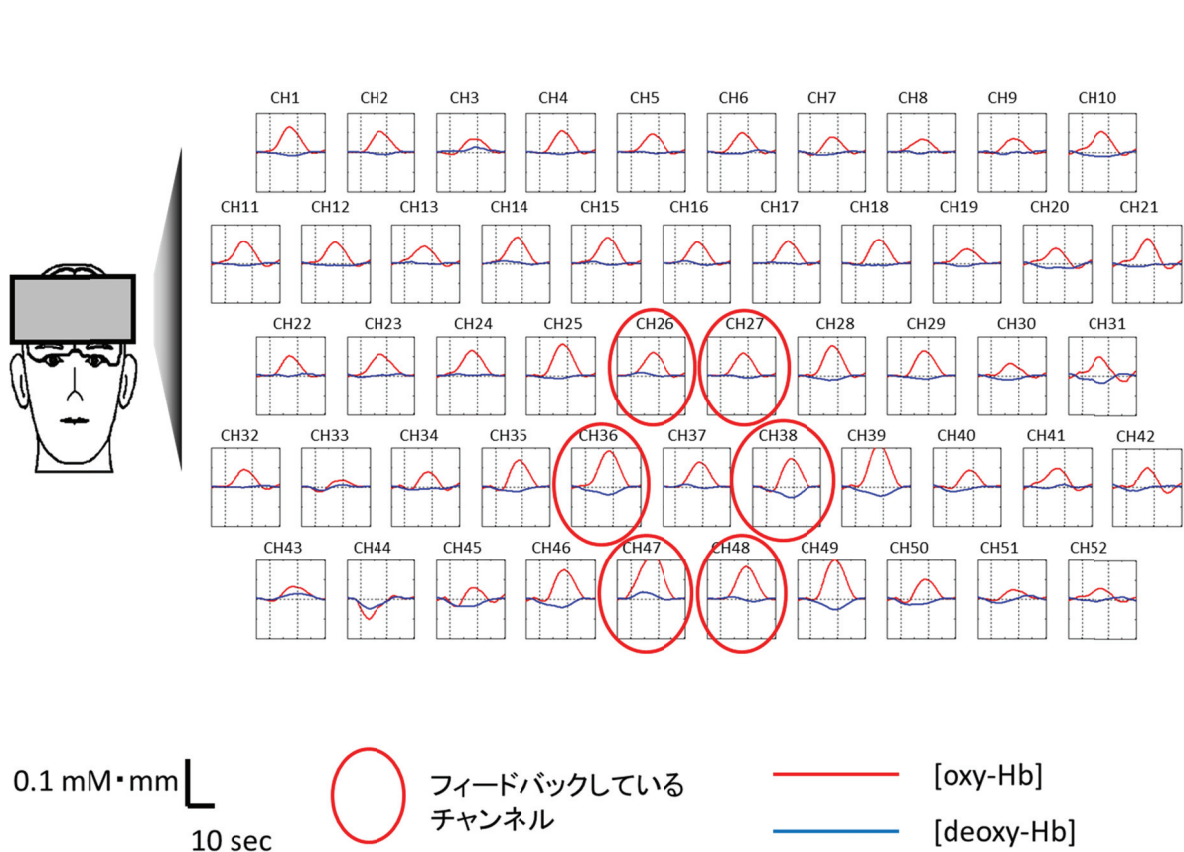


図 13. NFB 開発時におけるボランティア参加者 5 名の[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の加算平均波形

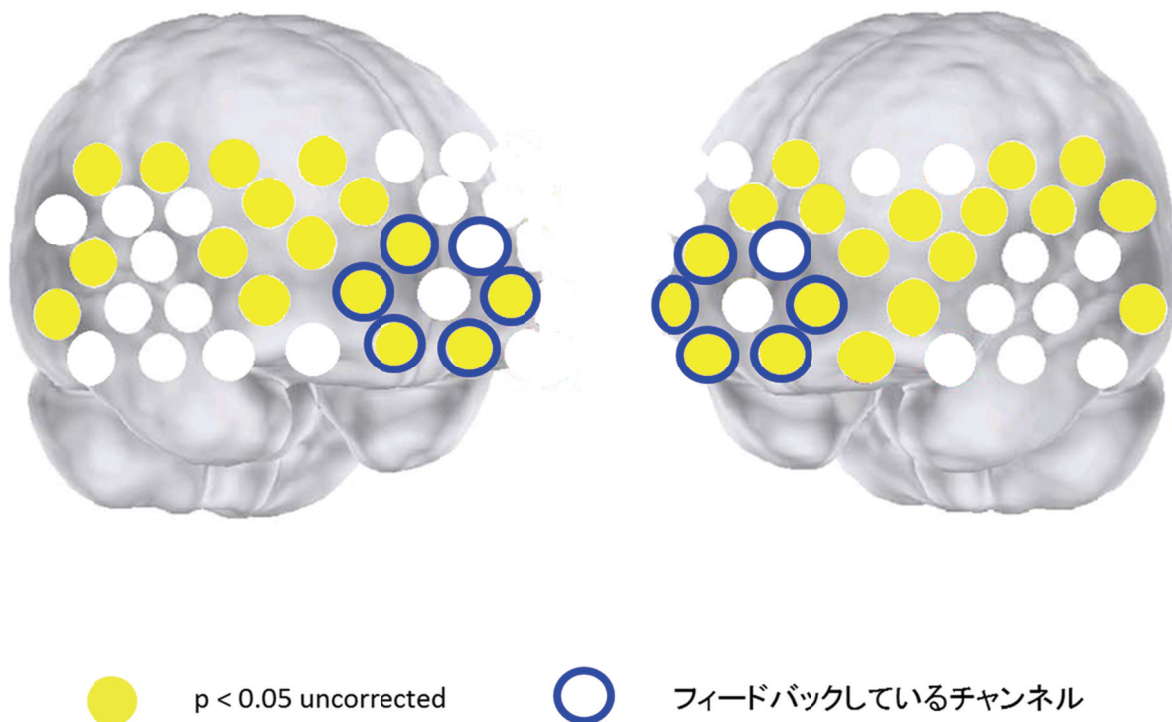


図 14. 5 人の平均加算波形について、pre task と task の変化量を比較した

図 13 の 5 人の加算平均波形を元に、pre-task と task の変化量を比較した。対応のある標本でノンパラメトリック検定を要するため、wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。有意な賦活を認めた ch を黄色で色付けした。

	rest 18 回平均呼吸回数 (回/秒)	task 18 回平均呼吸回 数 (回/秒)	群間差
参加者 1	0.25	0.29	p=0.50
参加者 2	0.15	0.044	
参加者 3	0.38	0.37	
参加者 4	0.28	0.39	
参加者 5	0.16	0.24	

表 1. 呼吸回数の平均値

5 人の参加者それぞれについて、rest と task の呼吸回数の平均値を算出し、表に記した。rest と task の呼吸回数の有意差の有無について、対応のある標本によるノンパラメトリック検定であるため、wilcoxon の符号付き順位検定を用いて検討した。rest と task の呼吸回数には有意差を認めず(p=0.50)、rest と task の間で呼吸数に差がないことが示された。

次に図 13 から、rest・task 毎の呼吸回数の平均と、[oxy-Hb]平均変化量を算出し
 図 15 に示した。相関解析(ノンパラメトリック検定・Spearman の順位相関係数)を用
 いて検討したが、5 人による平均呼吸回数と、[oxy-Hb]平均変化量に有意な相関は見
 られなかった。また参加者 5 名を個別に検討したが、1 名については呼吸回数と
 [oxy-Hb]平均変化量との間に有意な相関が見られたものの、その他の 4 人については
 有意な相関は見られなかった。

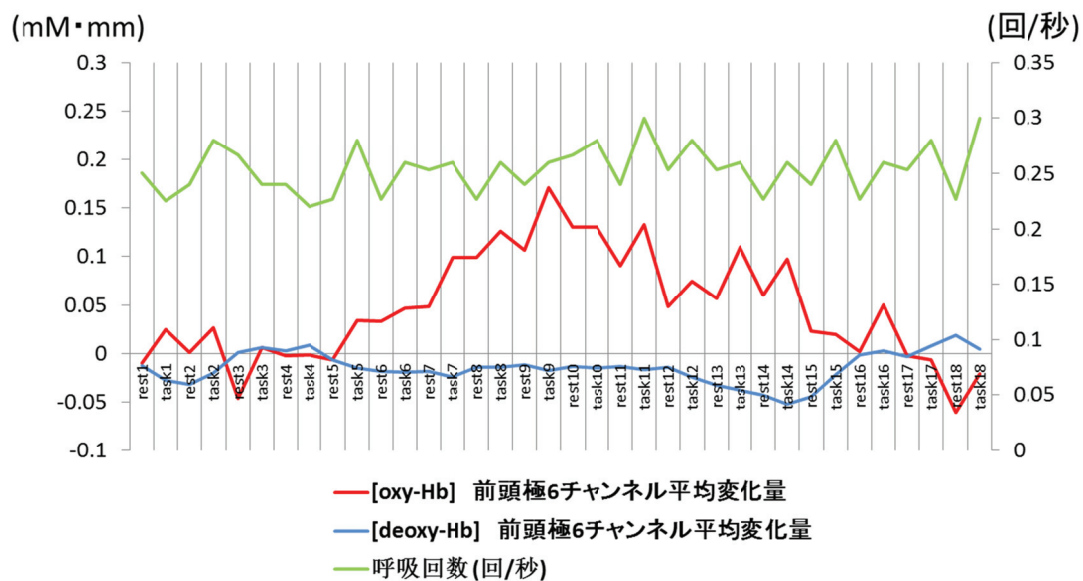


図 15. 5 人のパイロット参加者の、rest・task 毎の呼吸回数の平均と、rest・task 毎の
 [oxy-Hb]平均変化量

rest・task 毎の呼吸回数の平均と、[oxy-Hb]平均変化量を算出した。相関解析(ノ
 ンパラメトリック検定・Spearman の順位相関係数)を用いて検討したが、5 人
 による平均呼吸回数と、[oxy-Hb]平均変化量に有意な相関は見られなかった。

3. 1. 3 特許申請

上記結果を受け、NIRS による NFB システムの開発として特許の申請を行った。

3. 2 健常成人を対象として行った、開発した NFB システムの有用性の検討

3. 2. 1 記述統計量

記述統計量を表 2 にまとめた。各心理指標の結果から、抑うつ状態について検討する尺度では抑うつを示す基準値を超えず、ASRS や GAF は正常範囲内であった。また各計測終了時に行った、その計測中の自己評価指標を表 3 に示した。大きさ、コントロール、意欲について計測条件間における群間差を認めた。

表 2. 研究参加者の記述統計量

	平均値	標準偏差
参加者数（男：女）	24 (11:13)	
年齢（年）	37.8	5.5
病前知能指数	108.9	9.0
教育年数	15.4	2.2
抑うつ尺度	8.1	5.4
生活の質	3.4	0.4
機能の全体的評価尺度	83.7	12.9
成人注意欠如・他動性障害自己記入式評価尺度	0.6	0.9

自閉症スペクトラム指数	18.5	5.7
メタ認知的信念尺度（認知への自信の欠如）	10.1	2.7
メタ認知的信念尺度（心配に関する肯定的信念）	11.8	4.3
メタ認知的信念尺度（認知的自己意識）	12.4	3.5
メタ認知的信念尺度（思考統制の必要）	11.5	3.3
メタ認知的信念尺度（統制不能な思考と危機に関する否定的信念）	9.9	3.0
ベック認知的洞察尺度（自己参照）	8.6	2.5
ベック認知的洞察尺度（自己確信）	5.7	2.7
自己意識尺度（社会不安）	16.4	4.3
自己意識尺度（私的自己）	32.1	5.4
自己意識尺度（公的自己）	21.9	3.4
自尊心尺度	34.3	5.2
特性的自己効力感尺度	76.1	9.4
Locus of Control 尺度	38.7	5.1
セルフモニタリング尺度	69.5	10.6
Mastery 尺度	30.1	4.4

表 3. 各計測回の終了後に行った自己評価

	no1		real		sham		no3		群間差
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	P 値 ^{a)}
眠気	3.1	1.0	3	1.1	3.5	1.2	3.1	1.0	0.059
大きさ	5.5	1.6	4.2	1.5	3.7	1.4	4.7	1.5	0.00002
タイミング	5.3	2.2	4.4	1.8	4.3	1.7	4.9	1.7	0.075
コントロール	4.6	1.8	4.0	1.4	3.4	1.7	4.3	1.6	0.011
意欲	7.1	2.1	6.8	2.2	6.2	2.4	7.0	2.0	0.014

a) Repeated major ANOVA, $p < 0.05$ を有意とした。

3. 2. 2 ベースライン期間からの有意なヘモグロビン濃度変化

各計測条件における[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化を示す。図によると、フィードバックしている前頭極 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の時間経過パターンは、no1(図 16)と real(図 17)ではいずれも課題中に[oxy-Hb]が上昇し、[deoxy-Hb]は変化が目立たないが、sham(図 18)と no3(図 19)では、[oxy-Hb]と[deoxy-Hb]が同時に減少するチャンネルや同時に上昇するチャンネルを認めた。

各計測条件別に、ベースラインからのヘモグロビン濃度変化について検討するため、既述の pre-task 区間 (5 秒間)と task 区間 (10 秒間)の[oxy-Hb]平均変化について、チャンネル毎に対応のある t 検定を行った。一例として、no1 NFB における ch38 の p retask と task の 24 人分の平均値を表 4 に示した。

	pre task	pre task 平均値 ±標準偏差	task	task 平均値 ±標準偏差	paired T 検定による t 値	paired T 検定による p 値
参加者 1	0.002147	0.00055±0.0020	0.013447	0.013±0.019	-3.5	0.0019
参加者 2	-0.00051		0.012144			
参加者 3	0.003406		0.029857			
参加者 4	-0.001563		0.010039			
参加者 5	0.000068		-0.02554			
参加者 6	-0.000999		-0.0038			
参加者 7	-0.001433		-0.00358			
参加者 8	-0.000596		0.00107			
参加者 9	0.004774		0.054583			
参加者 10	0.001763		0.014166			
参加者 11	-0.000556		0.018923			
参加者 12	0.001022		-0.0043			
参加者 13	0.001		0.027029			
参加者 14	-0.001496		0.008015			
参加者 15	0.003409		0.03594			
参加者 16	-0.000693		0.007921			
参加者 17	-0.000374		-0.01324			
参加者 18	-0.001622		-0.00751			
参加者 19	-0.002439		0.009163			
参加者 20	0.000921		0.028571			
参加者 21	0.003626		0.054048			
参加者 22	-0.000621		0.011314			
参加者 23	0.001277		0.020931			
参加者 24	0.002694		0.020463			

表 4. no1 NFB における ch38 の pre task と task の平均値と対応のある t 検定の結果

no1 NFB (図 20)では前頭部 21 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認め (フィードバックしているチャンネルでは ch27, 38 ; FDR-corrected P: 0.0019 to 0.0083、ch26, 47 ; uncorrected P: 0.031 to 0.049、それ以外のチャンネルでは ch1, 5-8,15-18, 28; FDR-corrected P: 0.0002 to 0.021、ch2-4, 10,14,25,34 ; uncorrected P: 0.025 to 0.047)、後頭部では 30 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認めた (ch1-7,11-17,22-27, 33,36-38,45; FDR-corrected P: 0.00008 to 0.021、ch18,34,35,44,46 ; uncorrected P: 0.025 to 0.045)。real NFB (図 21)では前頭部の 35 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認め (フィードバックしているチャンネルでは ch26,27,36,48; FDR-corrected P:0.00073 to 0.022、ch38; uncorrected P: 0.041、それ以外のチャンネルでは ch1,2,4-7,9-12,14-16,18-22,25,28,29,31,35,37,39,42,43; FDR-corrected P: 0.000004 to 0.024、ch24,45,46; uncorrected P: 0.042 to 0.046)、後頭部の 30 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認めた (ch1-7,14-18, 22-26, 34-37,46-48; FDR-corrected P: 0.000028 to 0.03、ch12,13,27,28,38,44 ; uncorrected P: 0.033 to 0.038)。代表的なチャンネルとして ch26 の変化量をグラフで図 20 に示した。sham NFB (図 23)では前頭部の 10 チャンネルで有意な[oxy-Hb]変化を認め(フィードバックしているチャンネルでは ch27; uncorrected P: 0.0037、それ以外のチャンネルでは ch 3; FDR-corrected P: 0.00006、ch1,4-7,16,21,29; uncorrected P: 0.0025 to 0.038)、後頭部の 4 チャンネルで有意な[oxy-Hb]変化を認めた (ch6,7,11,38; uncorrected P: 0.006 to 0.047)。no3 NFB (図 24)では前頭部の 3 チャンネルで task 区間におけ

る有意な[oxy-Hb]変化を認め (フィードバックしているチャンネルでは ch27,38 ; uncorrected P: 0.015 to 0.019、それ以外のチャンネルでは ch18 ; uncorrected P: 0.017)、後頭部の 2 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認めた (ch6,24 ; uncorrected P: 0.016 to 0.033)。

次に、pre-task 区間 (5 秒間)と task 区間 (10 秒間)の[deoxy-Hb]平均変化についてチャンネル毎に対応のある t 検定を行った。その結果、no1 NFB では前頭部の 3 チャンネルにおいて task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認め (ch7,17,33; uncorrected P: 0.01 to 0.03)、後頭部では 1 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認めた (ch26; uncorrected P: 0.042)。real NFB では前頭部の 7 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認め (ch5,6; FDR-corrected P: 0.0004 to 0.0008、ch4,8,15,16,17 ; uncorrected P: 0.0019 to 0.028)、後頭部の 5 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認めた (ch15,17,24,26,27 ; uncorrected P: 0.017 to 0.048)。sham NFB では前頭部の 1 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認め (ch44 ; uncorrected P: 0.046)、後頭部の 11 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認めた (ch1,3,5,6,13-15,25,27,39,49 ; uncorrected P : 0.009 to 0.044)。no3 NFB では前頭部の 3 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認め (ch18,34,44 ; uncorrected P: 0.015 to 0.043)、後頭部の 1 チャンネルで task 区間における有意な[deoxy-Hb]変化を認めた (ch12 ; uncorrected P : 0.020)。

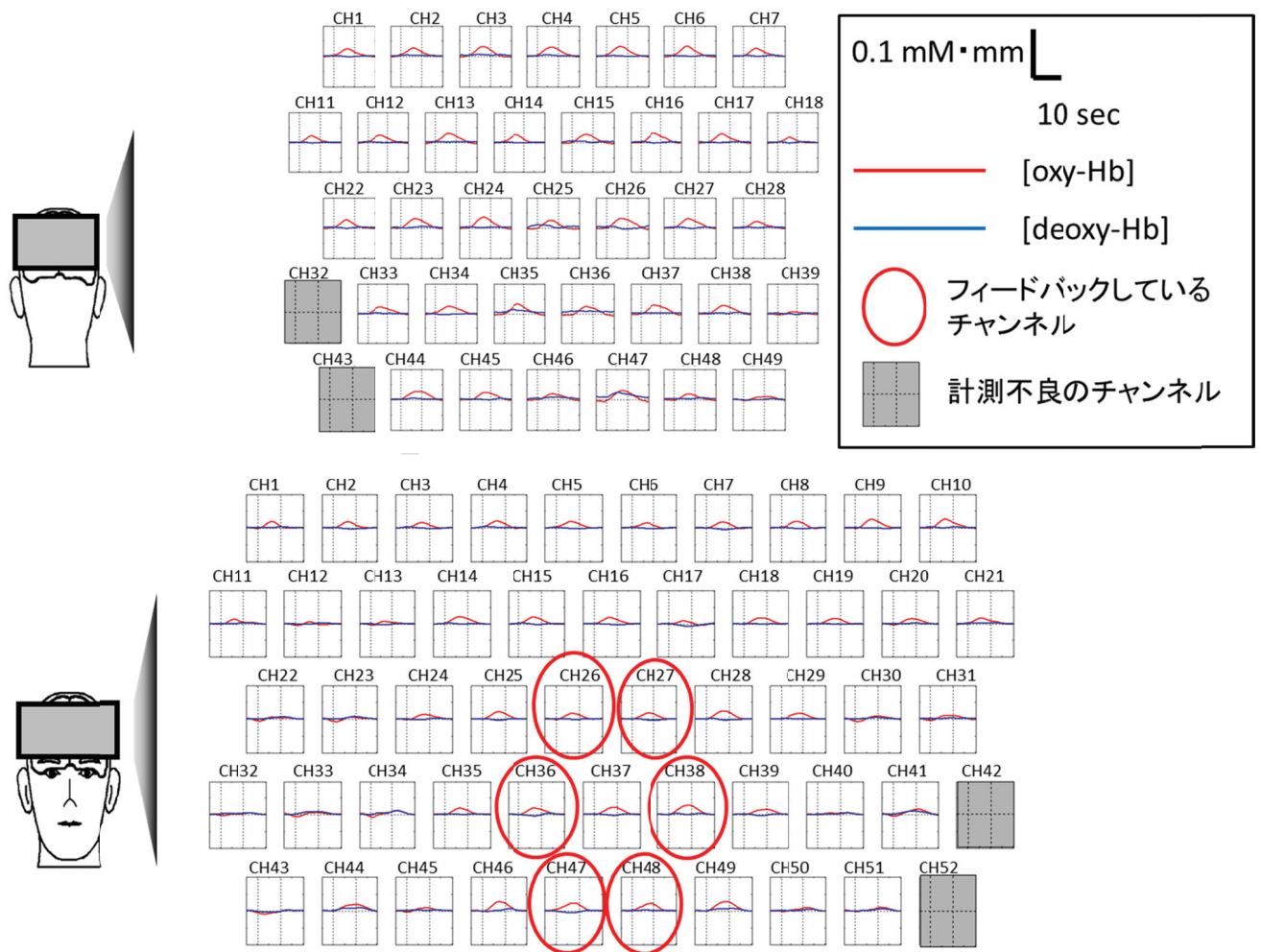


図 16. no1 NFB における参加者(24 名)の平均加算ヘモグロビン変化

赤線で[oxy-Hb]変化、青線で[deoxy-Hb]変化を表す。赤い○で囲った 6 チャンネルがフィードバックしたチャンネルである。フィードバックしている前頭極 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の時間経過パターンは、いずれも課題中に[oxy-Hb]が上昇し、[deoxy-Hb]は変化が目立たない。

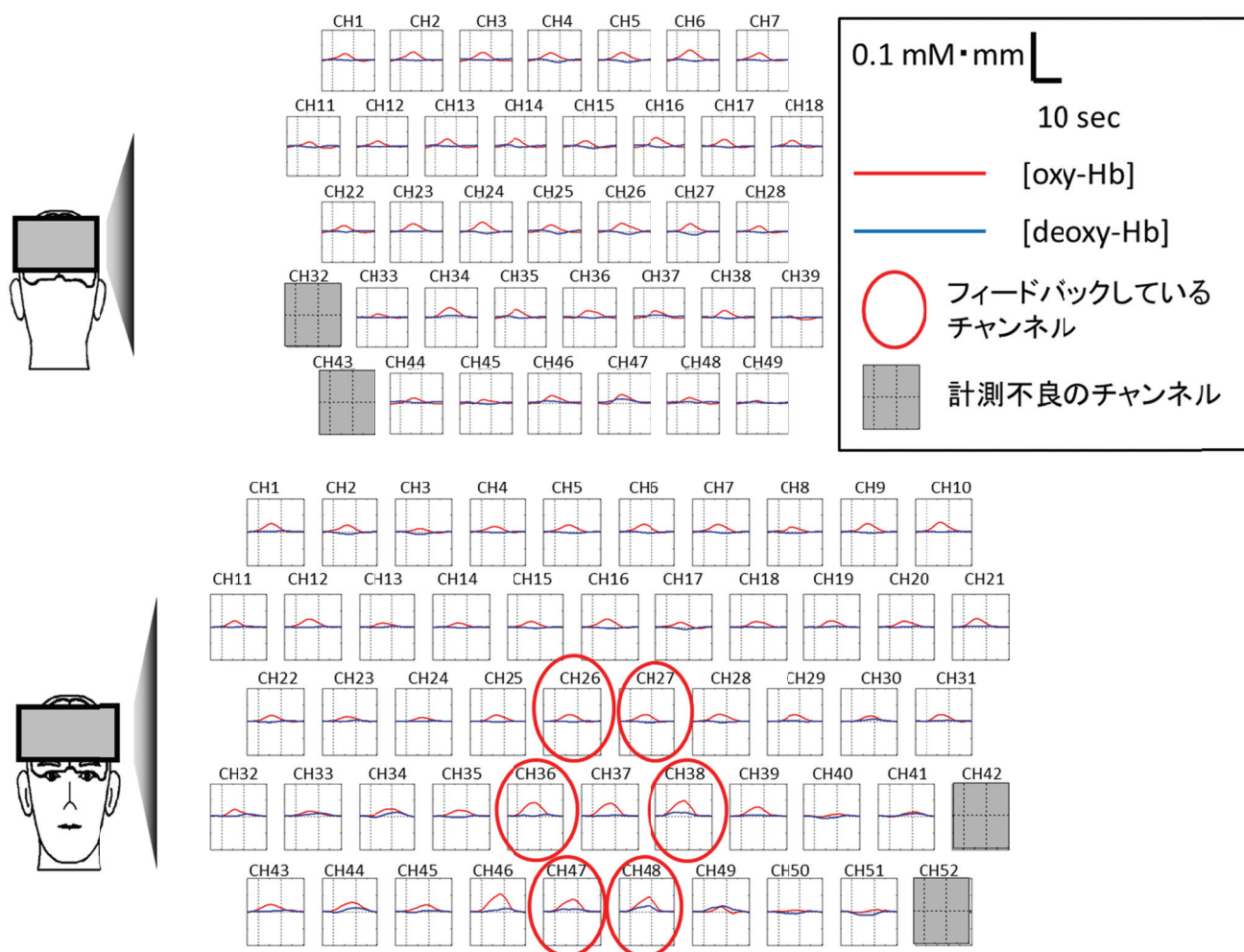


図 17. real NFB における参加者(24 名)の平均加算ヘモグロビン変化

赤線で[oxy-Hb]変化、青線で[deoxy-Hb]変化を表す。赤い○で囲った 6 チャンネルがフィードバックしたチャンネルである。フィードバックしている前頭極 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の時間経過パターンは、いずれも課題中に[oxy-Hb]が上昇し、[deoxy-Hb]は変化が目立たない。

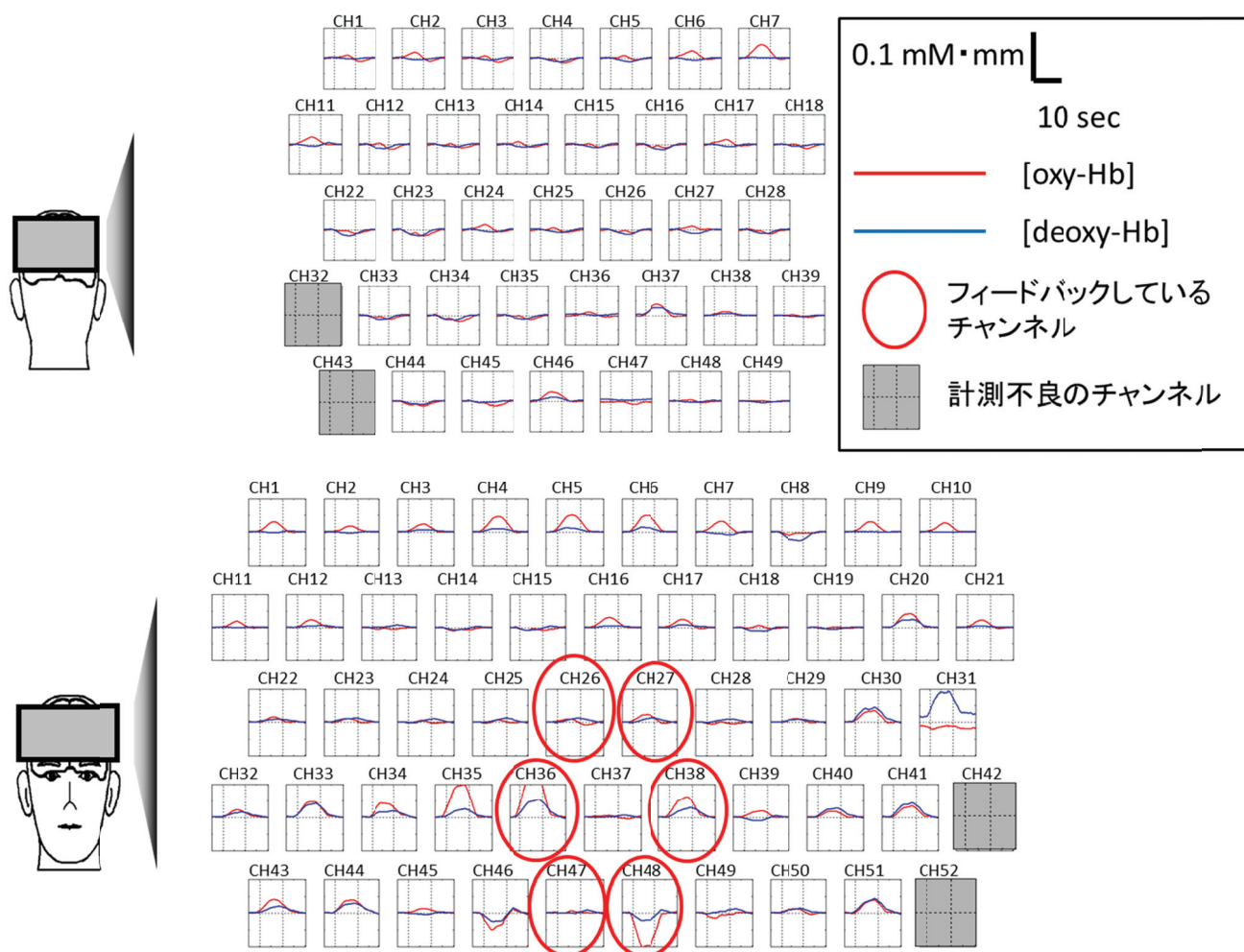


図 18. sham NFB における参加者(24 名)の平均加算ヘモグロビン変化

赤線で[oxy-Hb]変化、青線で[deoxy-Hb]変化を表す。赤い○で囲った 6 チャンネルがフィードバックしたチャンネルである。フィードバックしている前頭極 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の時間経過パターンは、[oxy-Hb]と[deoxy-Hb]が同時に減少するチャンネルや同時に上昇するチャンネルを認めた。

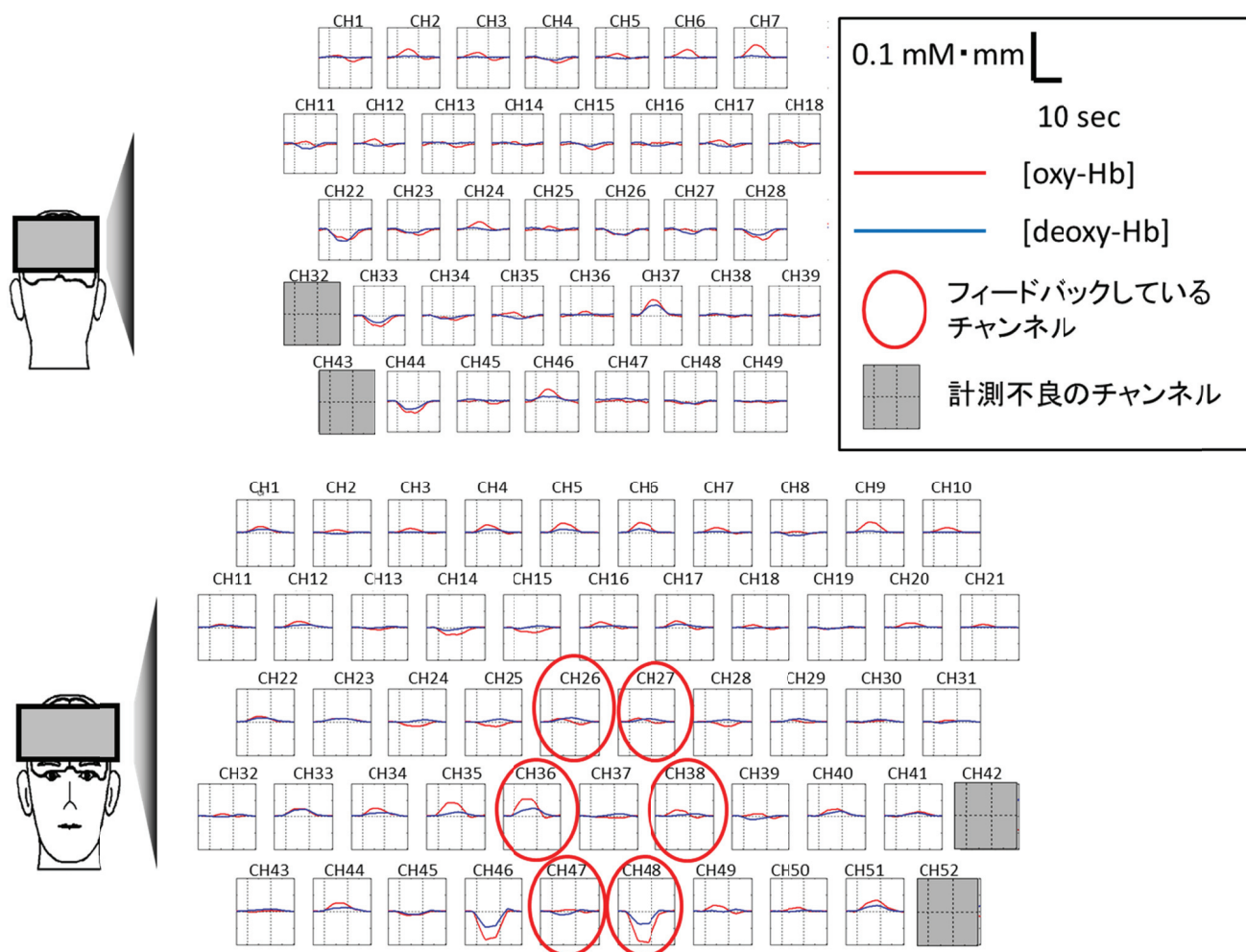


図 19. no3 NFB における参加者(24 名)の平均加算ヘモグロビン変化

赤線で[oxy-Hb]変化、青線で[deoxy-Hb]変化を表す。赤い○で囲った 6 チャンネルがフィードバックしたチャンネルである。フィードバックしている前頭極 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化と[deoxy-Hb]変化の時間経過パターンは、[oxy-Hb]と[deoxy-Hb]が同時に減少するチャンネルや同時に上昇するチャンネルを認めた。

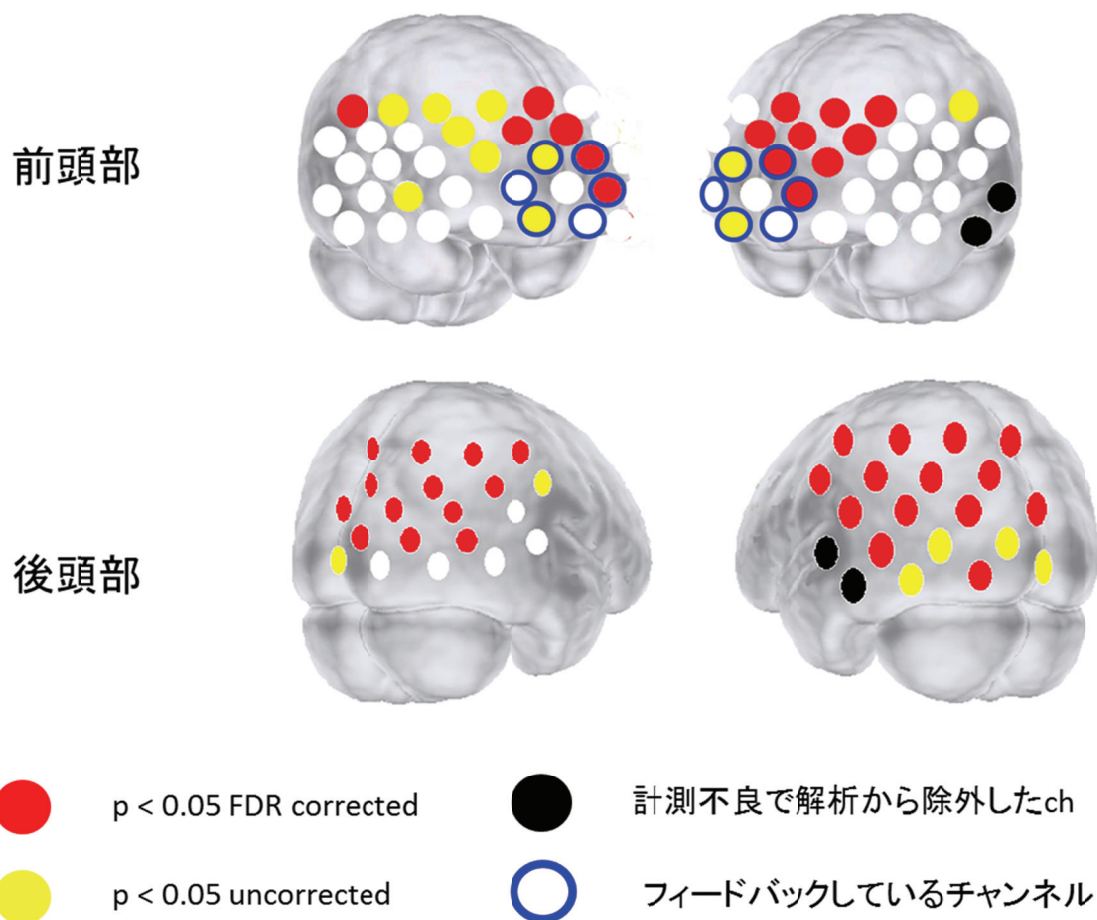


図 20. no1 NFB における[oxy-Hb]変化の pre task と task の比較

ベースライン期間からのヘモグロビン濃度変化について検討するため、rest 区間 5 秒間と task 区間 10 秒間の[oxy-Hb]平均変化について、チャンネル毎に対応のある t 検定を行った。no1 NFB では前頭部 21 チャンネルで task 区間における有意な [oxy-Hb]変化を認め（フィードバックしているチャンネルでは ch27, 38； FDR-corrected P: 0.0019 to 0.0083、ch26, 47；uncorrected P: 0.031 to 0.049、それ以外のチャンネルでは ch1, 5-8,15-18, 28；FDR-corrected P: 0.0002 to 0.021、ch2-4, 10,14,25,34；uncorrected P: 0.025 to 0.047）、後頭部では 30 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認めた（ch1-7,11-17,22-27, 33,36-38,45； FDR-corrected P: 0.00008 to 0.021、ch18,34,35,44,46；uncorrected P: 0.025 to 0.045）。

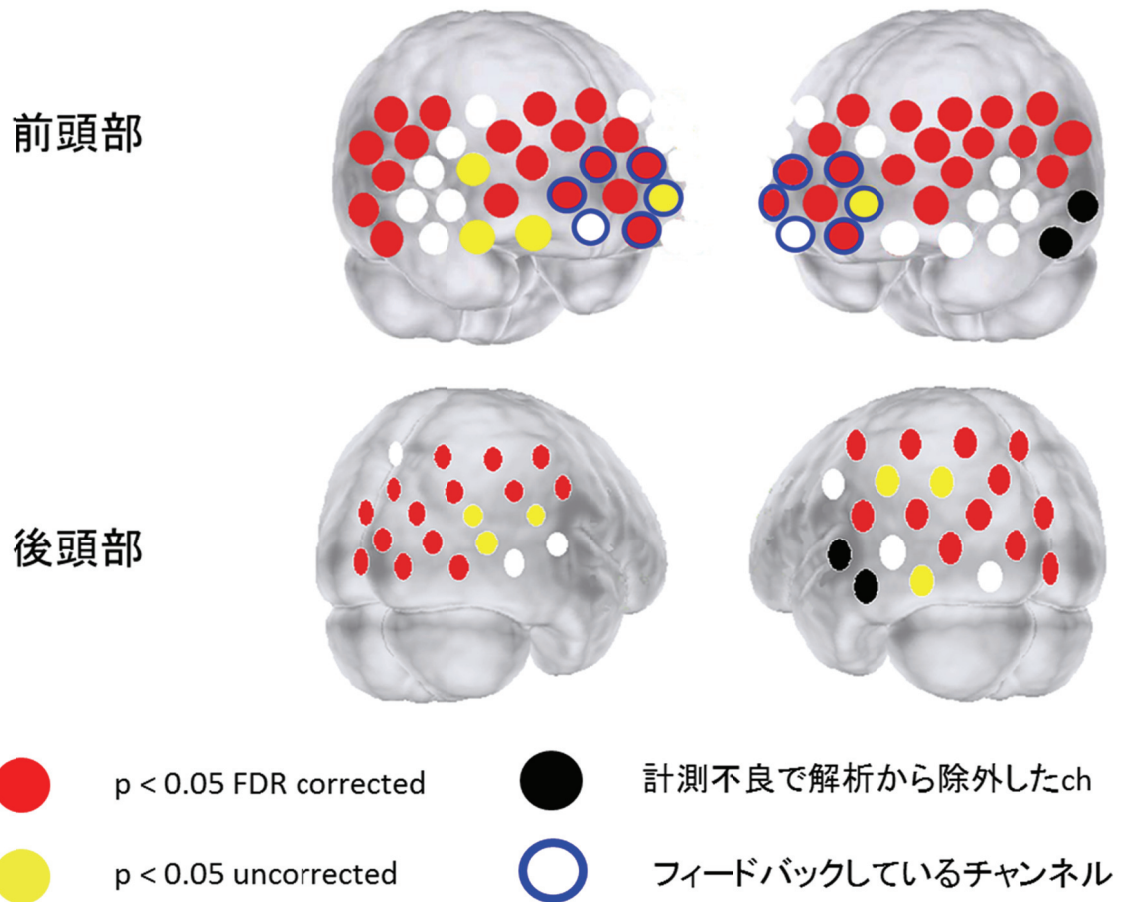


図 21. real NFB における[oxy-Hb]変化の pre task と task の比較

ベースライン期間からのヘモグロビン濃度変化について検討するため、rest 区間 5 秒間と task 区間 10 秒間の[oxy-Hb]平均変化について、チャンネル毎に対応のある t 検定を行った。real NFB では前頭部の 35 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認め（フィードバックしているチャンネルでは ch26,27,36,48; FDR-corrected $P: 0.00073$ to 0.022 、ch38; uncorrected $P: 0.041$ 、それ以外のチャンネルでは ch1,2,4-7,9-12,14-16,18-22,25,28,29,31,35,37,39,42,43; FDR-corrected $P: 0.000004$ to 0.024 、ch 24,45,46; uncorrected $P: 0.042$ to 0.046 ）、後頭部の 30 チャンネルで task 区間における有意な[oxy-Hb]変化を認めた（ch1-7,14-18,22-26, 34-37,46-48; FDR-corrected $P: 0.000028$ to 0.03 、ch12,13,27,28,38,44 ; uncorrected $P: 0.033$ to 0.038 ）。

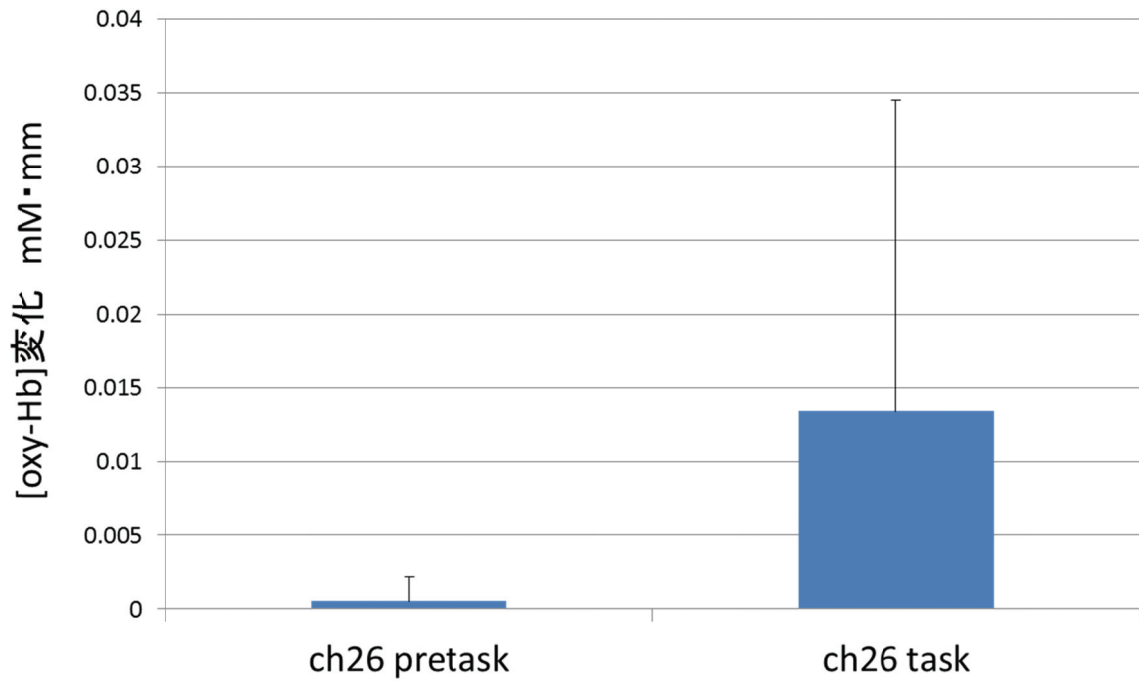
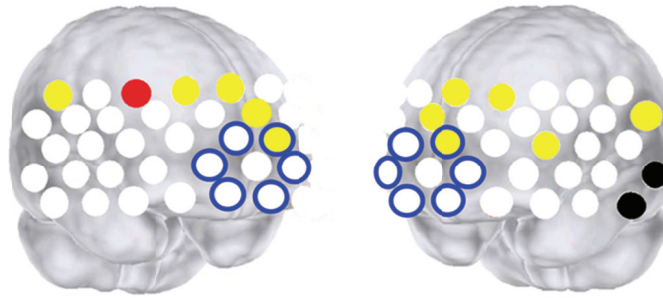


図 22. real NFB の ch26 における[oxy-Hb]変化について、pretask と task の比較

real NFB のうち、有意差のあるチャンネルの中で最小の p 値を認めたチャンネルである ch26 の[oxy-Hb]変化を棒グラフで示した。

前頭部



後頭部

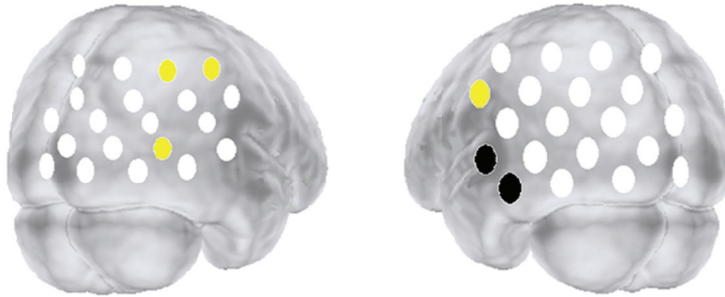


図 23. sham NFB における[oxy-Hb]変化の pre task と task の比較

ベースライン期間からのヘモグロビン濃度変化について検討するため、rest 区間 5 秒間と task 区間 10 秒間の[oxy-Hb]平均変化について、チャンネル毎に対応のある t 検定を行った。sham NFB では前頭部の 10 チャンネルで有意な[oxy-Hb]変化を認め (フィードバックしているチャンネルでは ch27; uncorrected P : 0.0037、それ以外のチャンネルでは ch 3; FDR-corrected P : 0.00006、ch1,4-7,16,21,29; uncorrected P : 0.0025 to 0.038)、後頭部の 4 チャンネルで有意な[oxy-Hb]変化を認めた (ch6,7,11,38; uncorrected P : 0.006 to 0.047)。

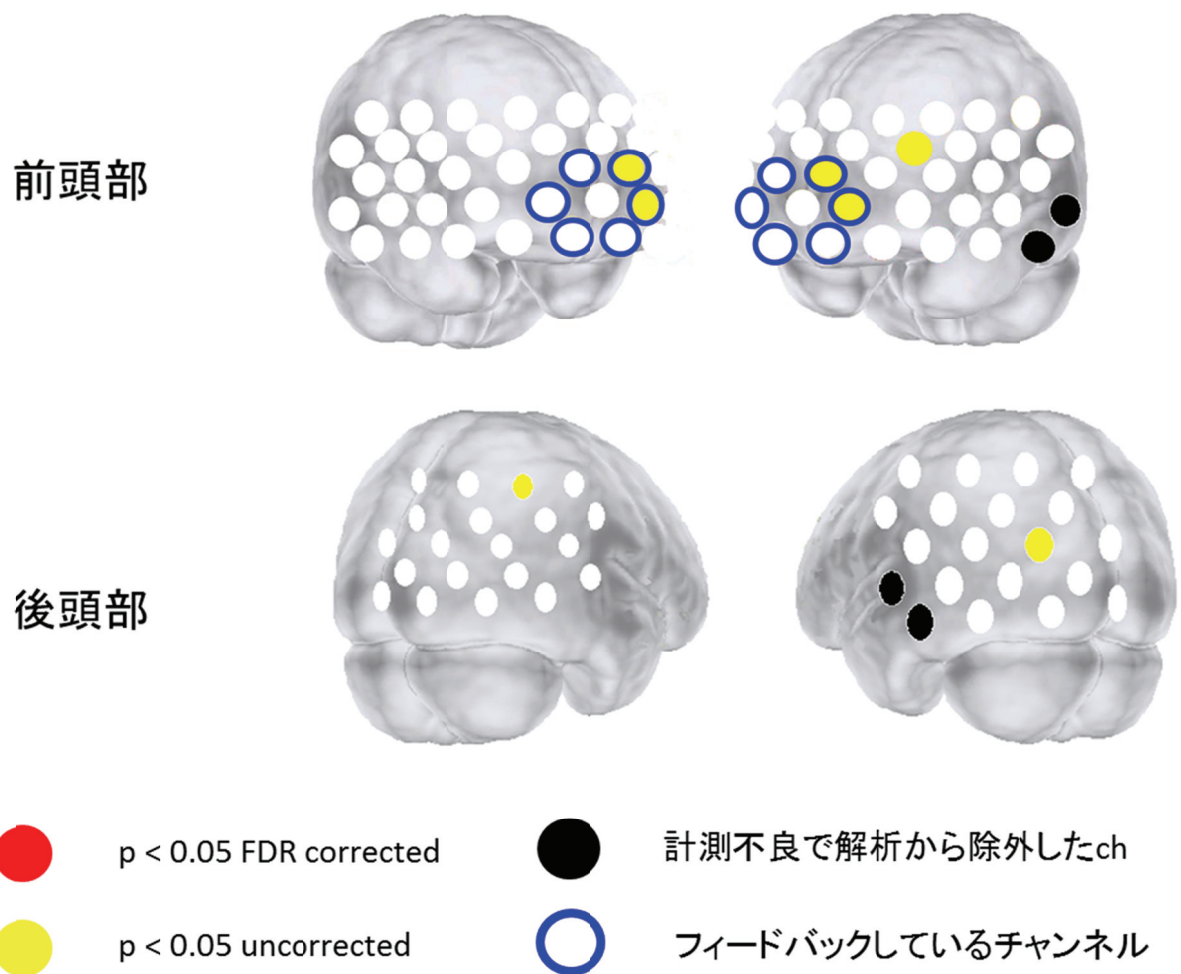


図 24. no3 NFB における[oxy-Hb]変化の pre task と task の比較

ベースライン期間からのヘモグロビン濃度変化について検討するため、rest 区間 5 秒間と task 区間 10 秒間の[oxy-Hb]平均変化について、チャンネル毎に対応のある t 検定を行った。no3 NFB では前頭部の 3 チャンネルで task 区間における有意な [oxy-Hb]変化を認め（フィードバックしているチャンネルでは ch27,38 ; uncorrected P: 0.015 to 0.019、それ以外のチャンネルでは ch18 ; uncorrected P: 0.017）、後頭部の 2 チャンネルで task 区間における有意な [oxy-Hb]変化を認めた（ch6,24 ; uncorrected P: 0.016 to 0.033）。

3. 2. 3 [oxy-Hb]の各計測条件間における差

計測 4 条件間における task 区間中の[oxy-Hb]平均変化には有意差を認めなかった。

3. 2. 4 各計測条件における[oxy-Hb]変化と主観的自己評価の相関

各計測終了時に行った、その計測中の自己評価の指標と課題中の[oxy-Hb]変化について結果を示す。real NFB の課題中の[oxy-Hb]変化(図 25)とコントロール感のスコアにおいては、有意な相関を示したチャンネルが前頭極 6 チャンネルのうち 3 チャンネルに見られた (フィードバックしたチャンネルは ch27: $p=0.010$, $\rho=0.514$; ch38: $p=0.006$, $\rho=0.545$; ch48: $p=0.022$, $\rho=0.466$ 、それ以外のチャンネルは ch4 : $p=0.020$, $\rho=0.472$; ch21: $p=0.036$, $\rho=0.430$)。代表的なチャンネルとして、ch27 における[oxy-Hb]と指標のスコアの散布図を図 26 に示した。また、no3 NFB の課題中の[oxy-Hb]変化について(図 27)、コントロール感のスコアにおいては、有意な相関を示したチャンネルがフィードバックした 6 チャンネルのうち 3 チャンネルに見られた (フィードバックしたチャンネルは ch26: $p=0.049$, $\rho=0.406$; ch27: $p=0.019$, $\rho=0.475$; ch38: $p=0.025$, $\rho=0.455$ 、それ以外のチャンネルは ch23: $p=0.020$, $\rho=0.432$; ch39: $p=0.017$, $\rho=0.48$; ch40: $p=0.035$, $\rho=0.432$)。代表的なチャンネルとして ch27 における[oxy-Hb]と指標のスコアの散布図を図 28 に示す。次に sham NFB の課題中の[oxy-Hb]変化(図 29)とコントロール感のスコアにおいては、有意な相関を示したチャンネルは前頭部には見られず、後頭部に見られた (後頭部 ch39: $p=0.012$, $\rho=$

0.292; 後頭部 ch49: $p = 0.018$ 、 $\rho = 0.194$)。

その他の計測条件や、大きさ、タイミング、眠気、意欲の指標については、有意な相関を示したチャンネルは、フィードバックしたチャンネルにおいて複数は見られなかった。

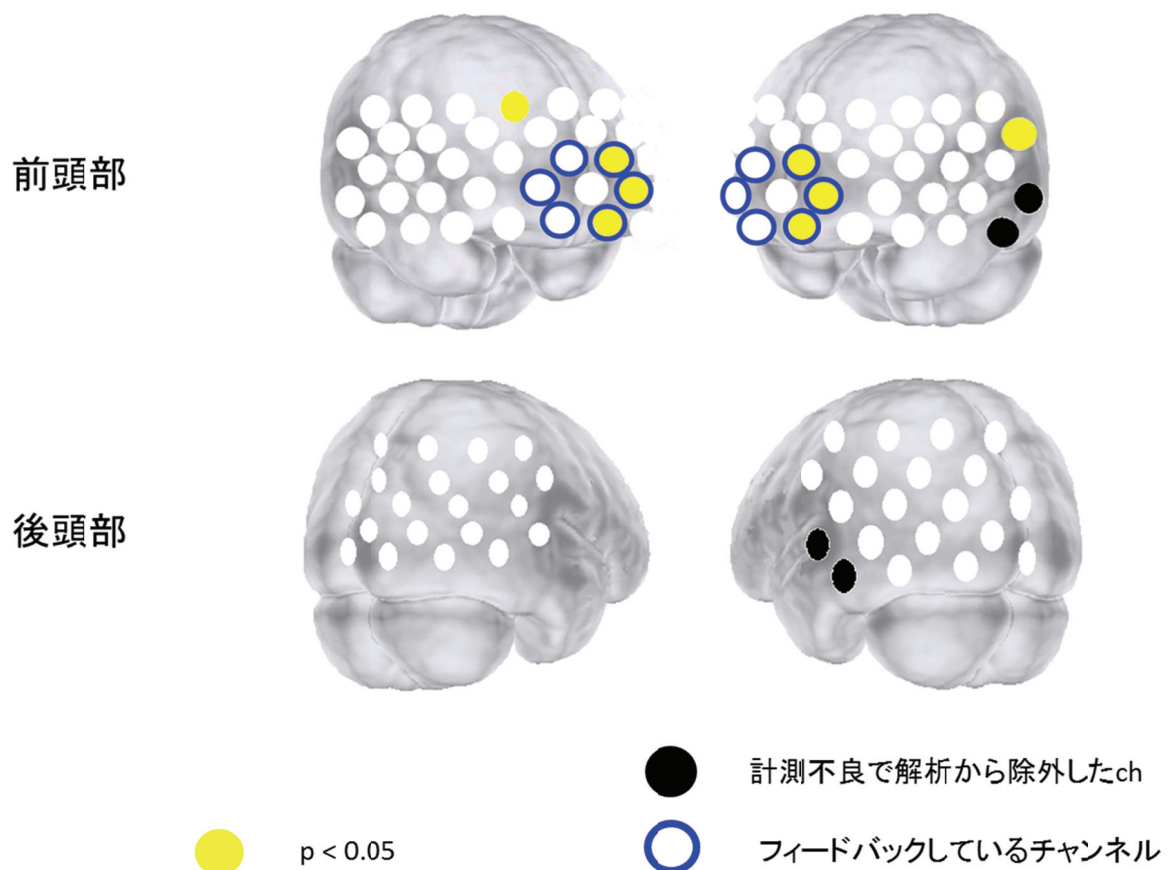


図 25. real NFB 計測時における[oxy-Hb]変化と、計測に対する自己評価(コントロール)との相関解析

real NFB 計測時における[oxy-Hb]変化量と、計測に対する自己評価のうちコントロールとの相関解析において、有意な相関を認めた ch を図示した。(フィードバックしたチャンネルは ch27: $p = 0.010$, $\rho = 0.514$; ch38: $p = 0.006$, $\rho = 0.545$; ch48: $p = 0.022$, $\rho = 0.466$ 、それ以外のチャンネルは ch4 : $p = 0.020$, $\rho = 0.472$; ch21: $p = 0.036$, $\rho = 0.430$)

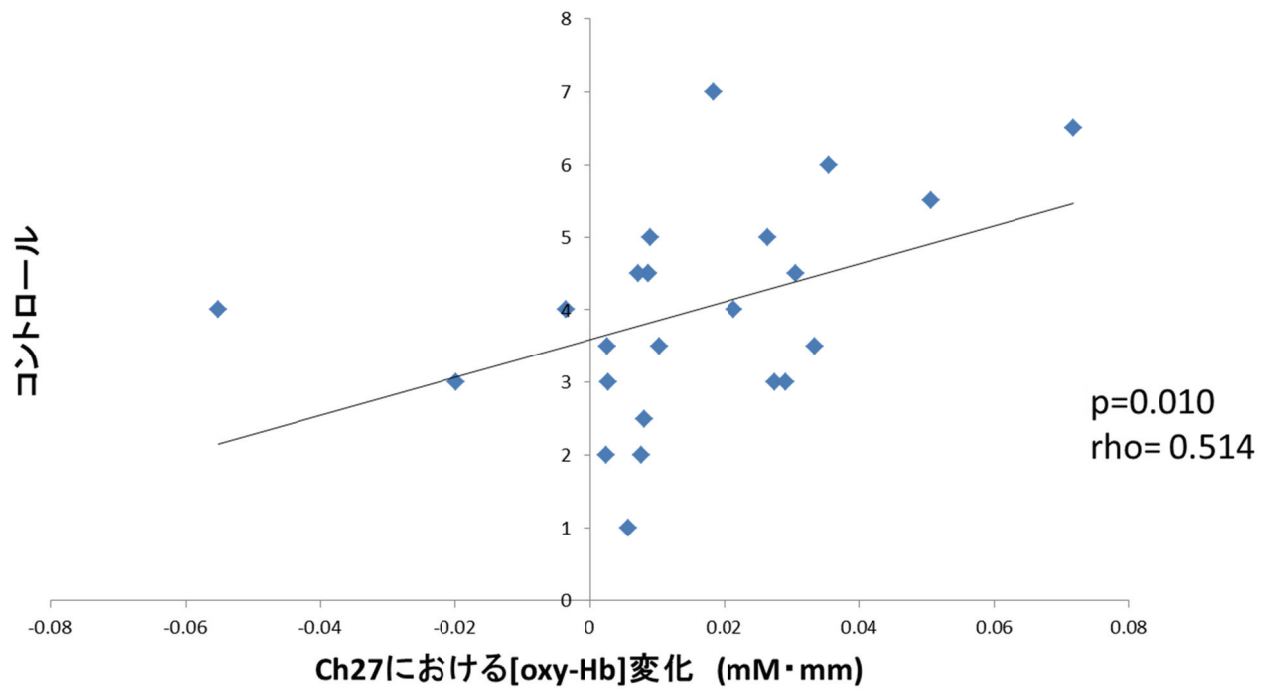


図 26. ch27 において、real NFB 計測時における[oxy-Hb]変化と、計測に対する自己評価(コントロール)との散布図。

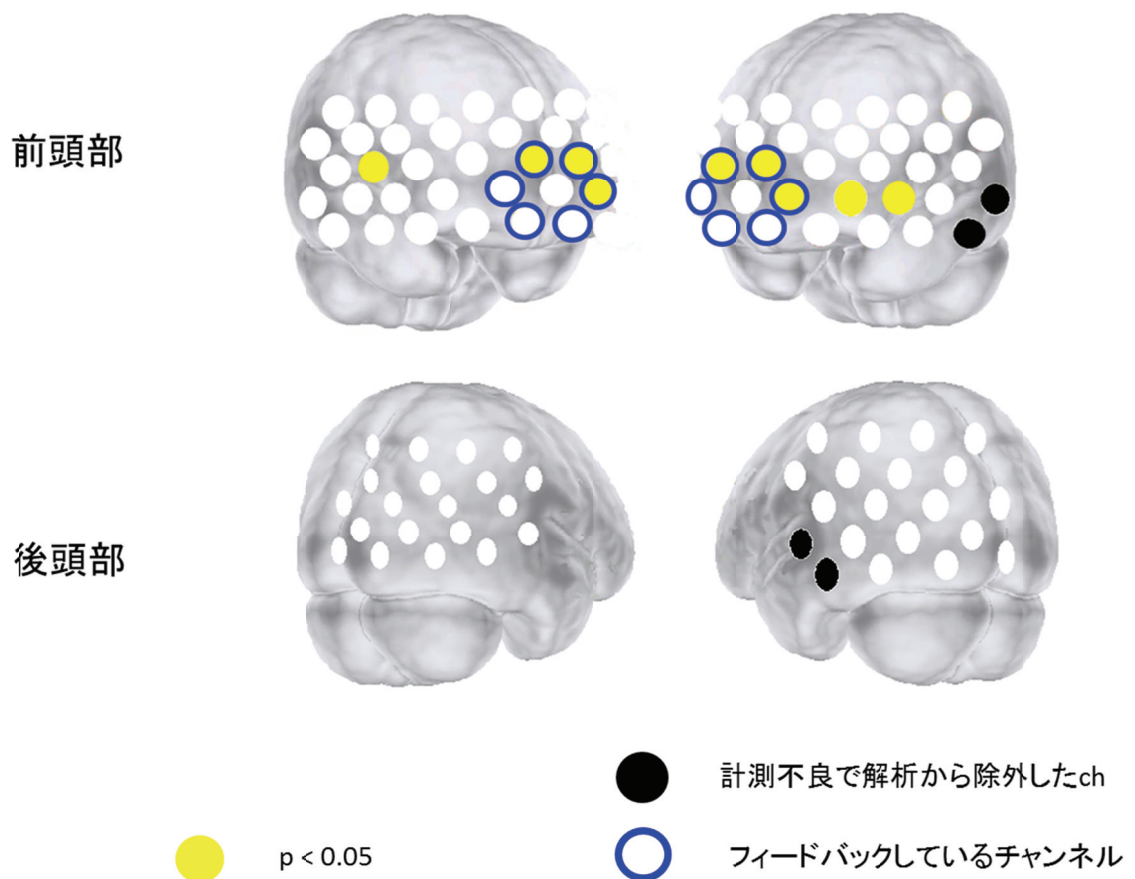


図 27. no3 NFB 計測時における[oxy-Hb]変化と、計測に対する自己評価(コントロール)との相関解析

no3 NFB 計測時における[oxy-Hb]変化量と、計測に対する自己評価のうちコントロールとの相関解析において、有意な相関を認めた ch を図示した。(フィードバックしたチャンネルは ch26: $p = 0.049$, $\rho = 0.406$; ch27: $p = 0.019$, $\rho = 0.475$; ch38: $p = 0.025$, $\rho = 0.455$ 、それ以外のチャンネルは ch23: $p = 0.020$, $\rho = 0.432$; ch39: $p = 0.017$, $\rho = 0.48$; ch40: $p = 0.035$, $\rho = 0.432$)

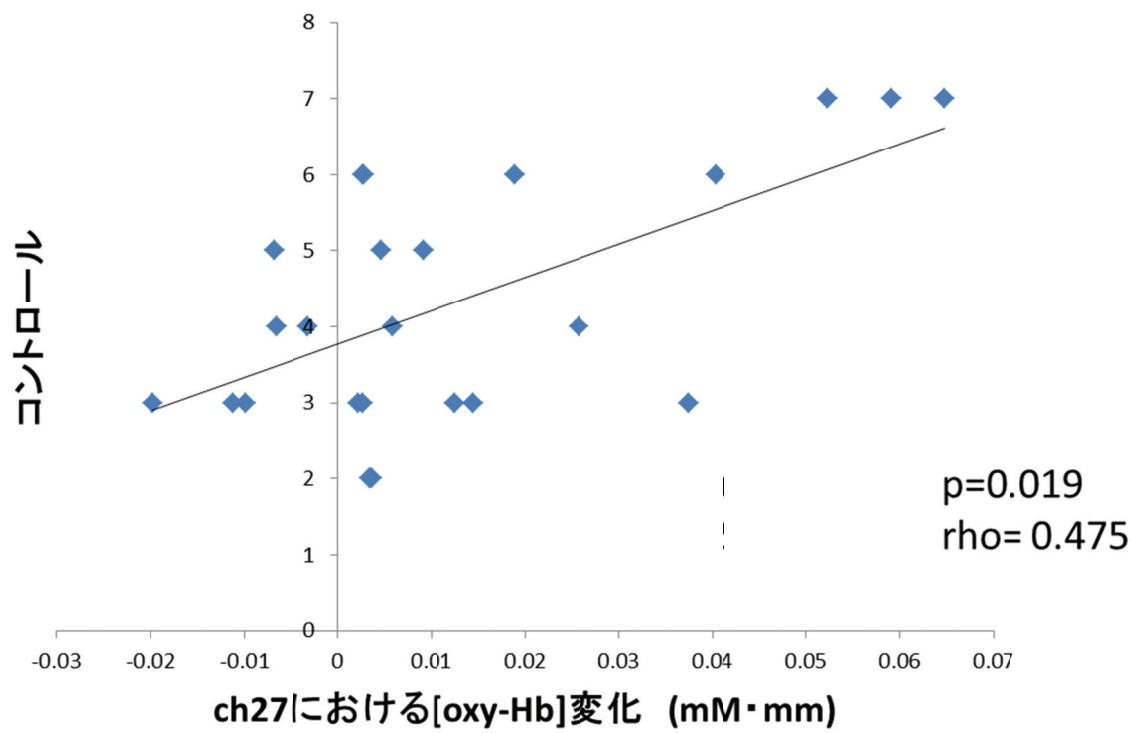


図 28. ch27 において、no3 NFB 計測時における[oxy-Hb]変化と、計測に対する自己評価 (コントロール)との散布図。

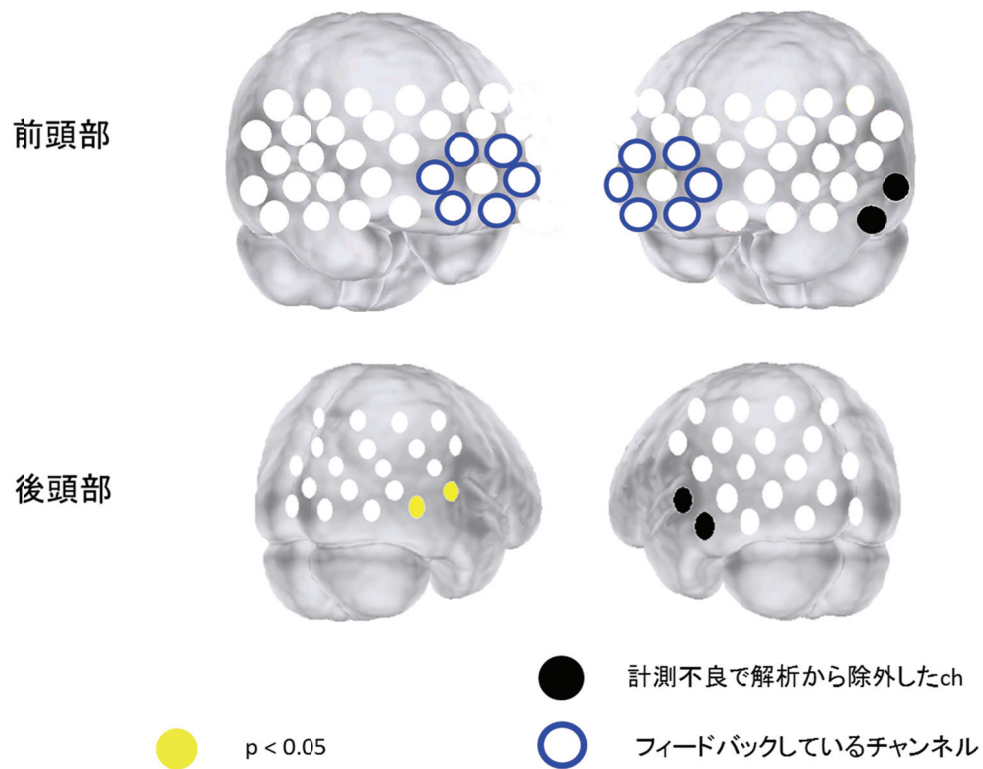


図 29. sham NFB 計測時における[oxy-Hb]変化と、計測に対する自己評価(コントロール)との相関解析

sham NFB 課題中の[oxy-Hb]変化について、コントロールの指標においては、有意な相関を示したチャンネルは前頭部には見られず、後頭部に見られた(後頭部 ch39: $p=0.012$, $\rho=0.292$; 後頭部 ch49: $p=0.018$, $\rho=0.194$)

3. 2. 5 real 条件における[oxy-Hb]変化と心理指標の相関

real NFB において、フィードバックしている 6 チャンネルのチャンネル毎の Task 区間 10 秒間の平均[oxy-Hb]変化量と心理指標のスコアの相関解析では、メタ認知 S (認知的自己意識) (ch27: $p=0.019$, $\rho = 0.476$; ch36: $p=0.046$, $\rho = 0.411$; ch38: $p=0.041$, $\rho = 0.419$)、メタ認知 N (思考統制の必要) (ch26: $p= 0.037$, $\rho = 0.428$; ch36: $p= 0.007$, $\rho = 0.538$)、メタ認知 U (統制不能な思考と危機に関するネガティブな信念) (ch26: $p= 0.033$, $\rho = 0.436$; ch27: $p= 0.019$, $\rho = 0.474$; ch47: $p= 0.030$, $\rho = 0.443$)、の 3 つの指標との間で、有意な相関を示したチャンネルが前頭極 6 チャンネルのうち 2 チャンネル以上に見られた。メタ認知 S (認知的自己意識)については図 30 に有意な相関を示したチャンネルについて図示し、代表的なチャンネルとして ch27 における[oxy-Hb]変化量とメタ認知 S (認知的自己意識)との散布図を図 31 に示した。メタ認知 N (思考統制の必要)については図 32 に有意な相関を示したチャンネルについて図示し、代表的なチャンネルとして ch26 における[oxy-Hb]変化量とメタ認知 N (思考統制の必要)との散布図を図 33 に示した。メタ認知 U (統制不能な思考と危機に関するネガティブな信念)については図 34 に有意な相関を示したチャンネルについて図示し、代表的なチャンネルとして ch26 における[oxy-Hb]変化量とメタ認知 U (統制不能な思考と危機に関するネガティブな信念)との散布図を図 35 に示した。

年齢、IQ、教育年数、抑うつ尺度、生活の質、成人注意欠如・他動性障害自己記入式評価尺度、自閉症スペクトラム指数、メタ認知 (認知への自信の欠如)、メタ認知

(心配に関する肯定的信念)、ベック認知的洞察尺度、機能の全体的評定尺度、自己意識尺度、自尊心尺度、特性的自己効力感尺度、Locus of control 尺度、セルフモニタリング尺度、Masterly 尺度については、前頭極に対応するチャンネルにおいて有意でなかった。

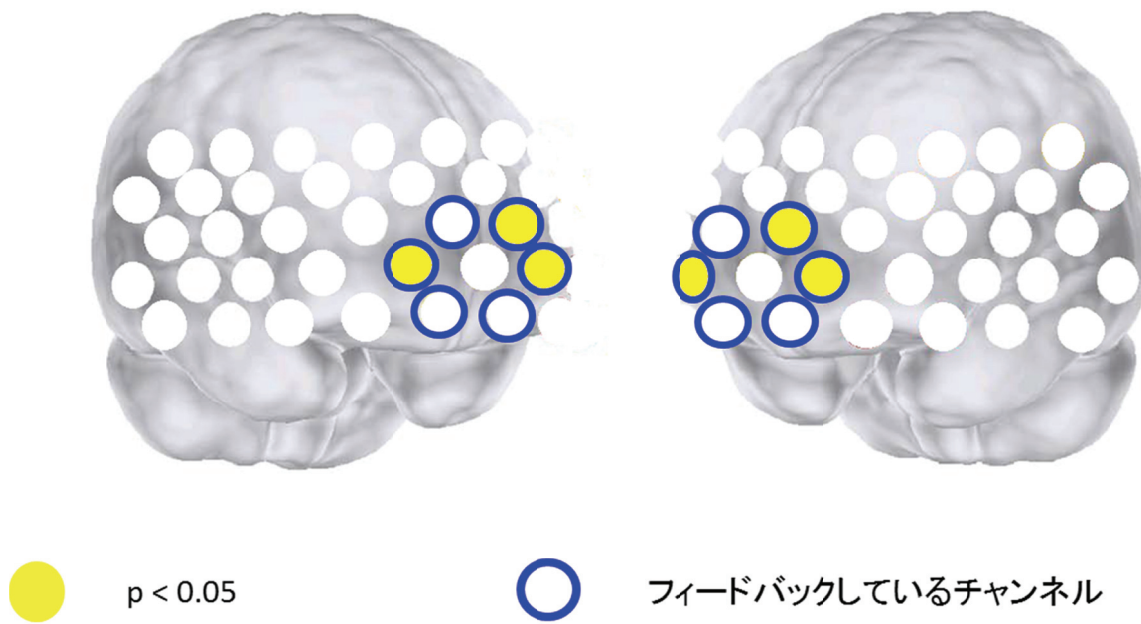


図 30. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 S（認知的自己意識）との相関関係

real NFB 計測時のフィードバックしている 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化量とメタ認知 S（認知的自己意識）との相関解析において、有意な相関を示したチャンネルが 3 チャンネルに見られた。

(ch27: $p=0.019$, $\rho = 0.476$; ch36: $p=0.046$, $\rho = 0.411$; ch38: $p=0.041$, $\rho = 0.419$)

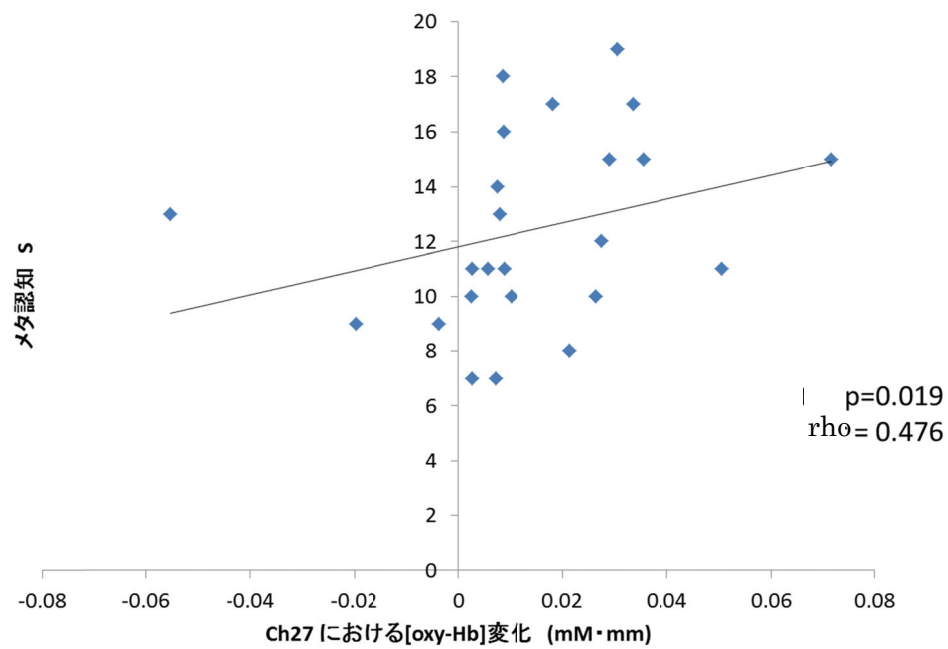


図 31. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 S（認知的自己意識）との散布図

real NFB 計測時における[oxy-Hb]変化量と、メタ認知 S（認知的自己意識）との相関解析において、有意な相関を認めた ch27 について散布図を図示した。

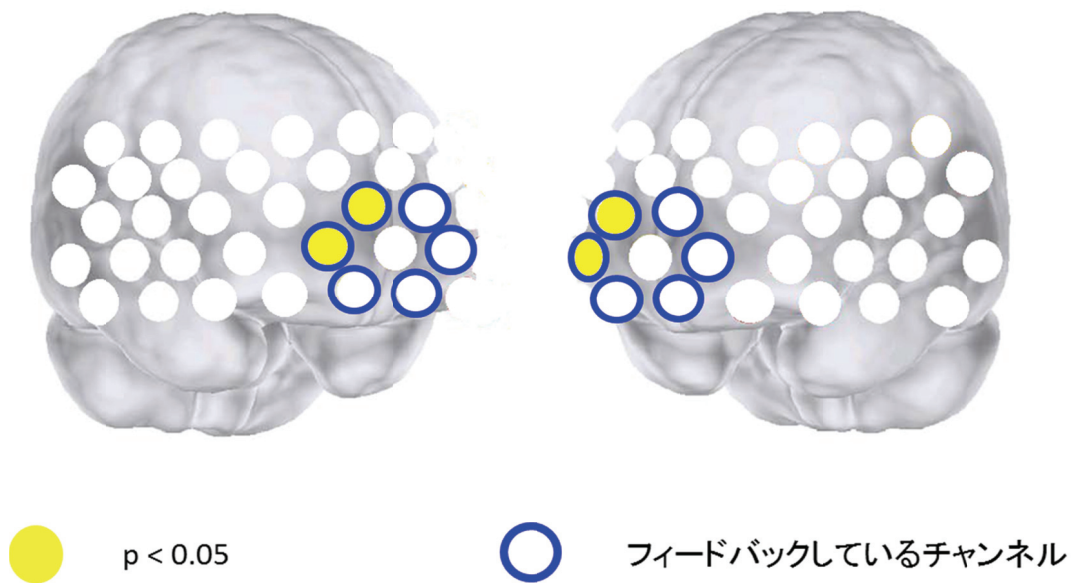


図 32. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 N（思考統制の必要）との相関関係

real NFB 計測時のフィードバックしている 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化量とメタ認知 N（思考統制の必要）との相関解析において、有意な相関を示したチャンネルが 2 チャンネルに見られた。

(ch26: $p = 0.037$, $\rho = 0.428$; ch36: $p = 0.007$, $\rho = 0.538$)

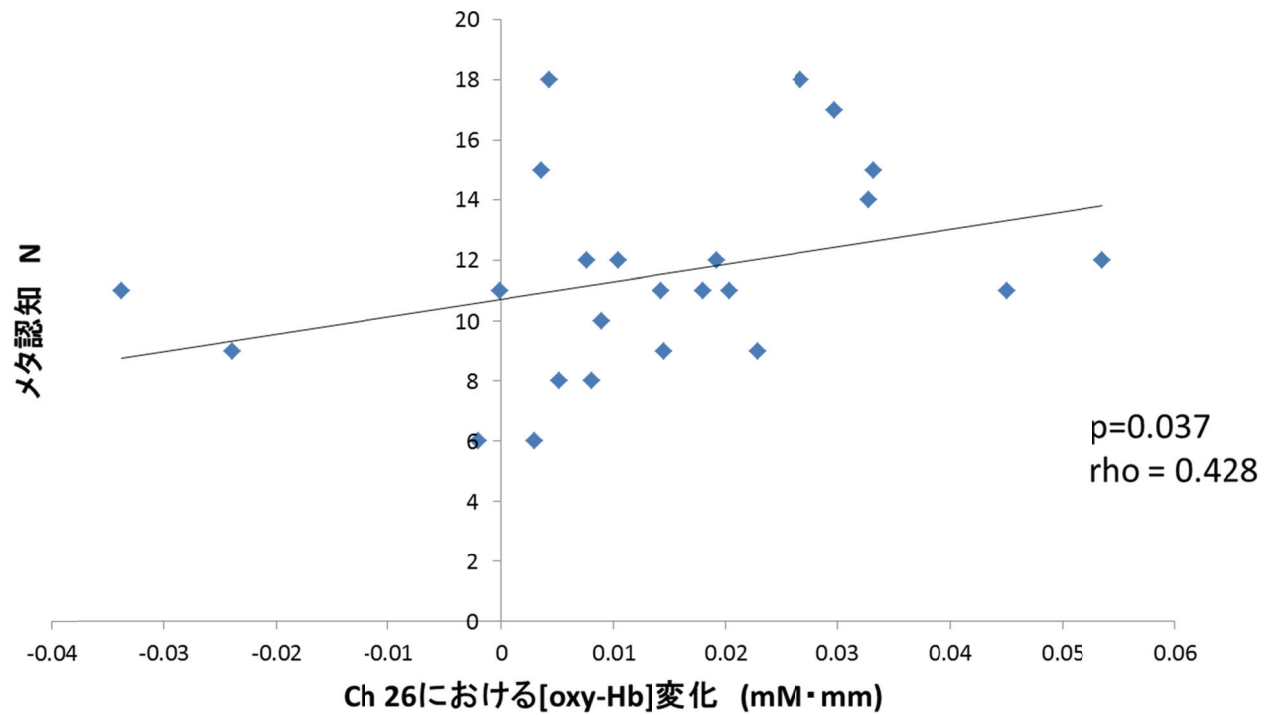


図 33. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 N（思考統制の必要）との相関関係の散布図

real NFB 計測時のフィードバックしている 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化量とメタ認知 N（思考統制の必要）との相関解析において、有意な相関を認めた ch26 について散布図を図示した。

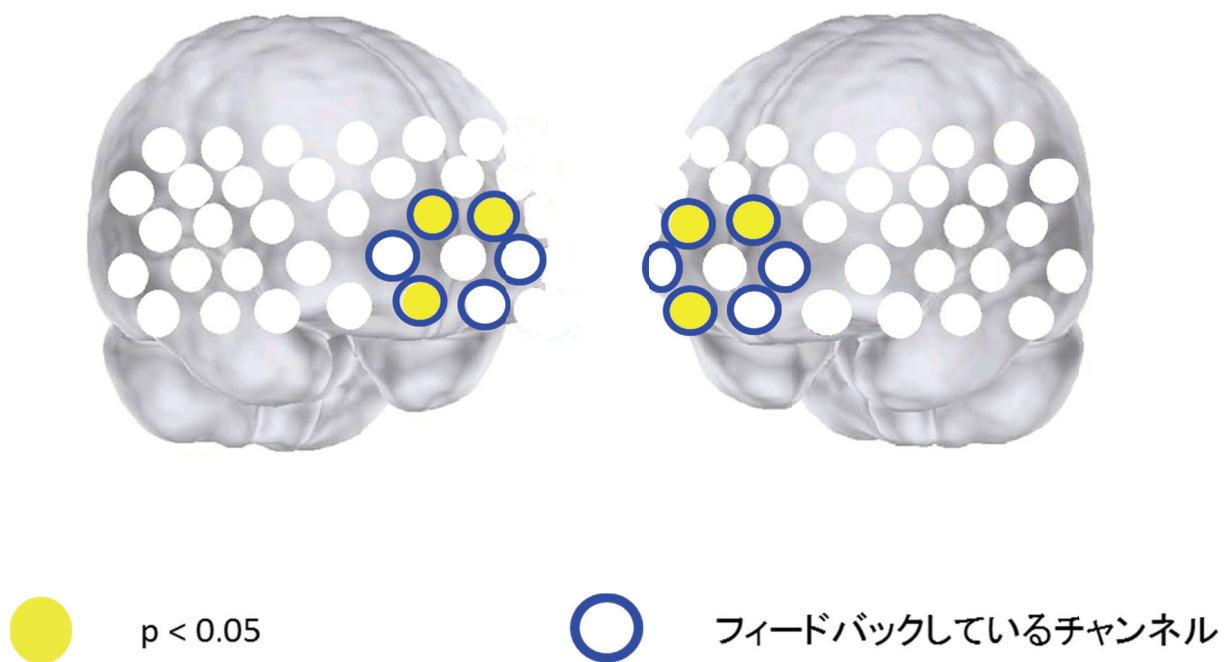


図 34. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 U（統制不能な思考と危機に関するネガティブな信念）との相関関係

real NFB 計測時のフィードバックしている 6 チャンネルの[oxy-Hb]変化量とメタ認知 U（統制不能な思考と危機に関する否定的信念）との相関解析において、有意な相関を示したチャンネルが、3 チャンネルに見られた。

(ch26: $p = 0.033$, $\rho = 0.436$; ch27: $p = 0.019$, $\rho = 0.474$; ch47: $p = 0.030$, $\rho = 0.443$)

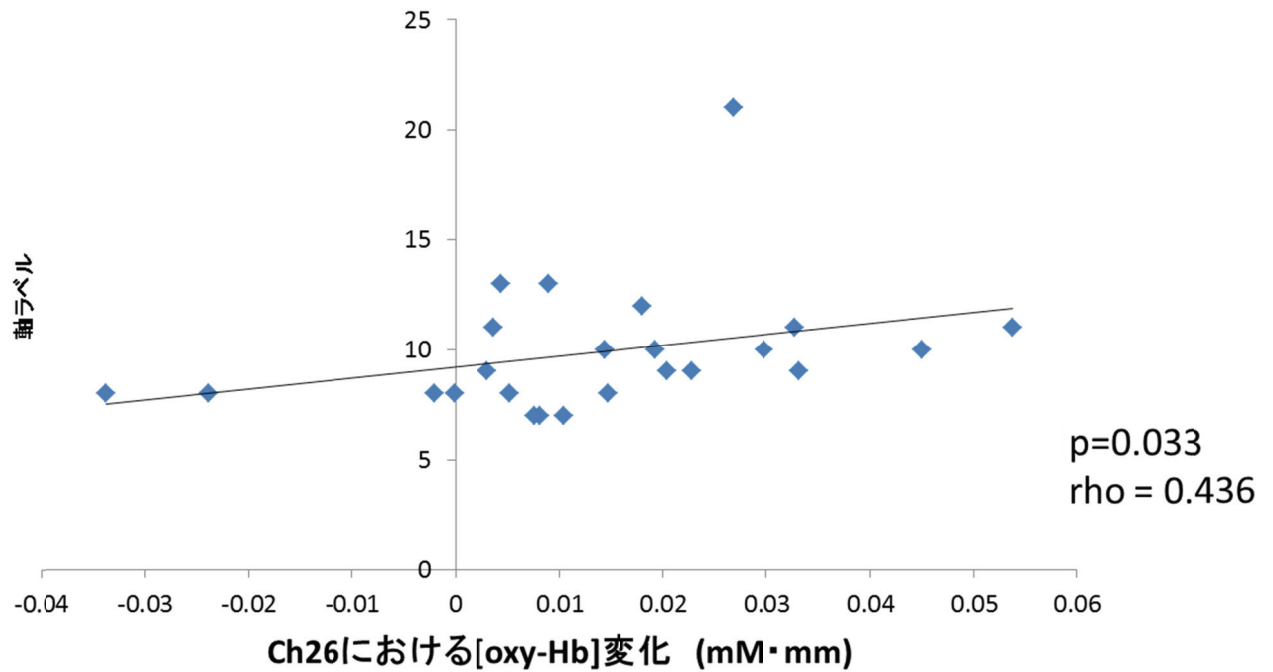


図 35. [oxy-Hb]変化量とメタ認知 U（統制不能な思考と危機に関する否定的信念）との相関関係における散布図

real NFB 計測時における[oxy-Hb]変化量と、メタ認知 U（統制不能な思考と危機に関するネガティブな信念）との相関解析において、フィードバックしているチャンネルの中で、有意な相関を認めた **ch26** について散布図を図示した。明らかな外れ値があり、それを除外して再び相関を見たが、結果は同傾向だった。

3. 2. 6 課題中の方策について

全参加者に対して各条件の計測終了後に、task 時と rest 時の双方において使用した方策についてのアンケートを行った。2 回目の real NFB 施行時に使用した方策では、全員が事前に呈示した「想起」「言語」「遂行機能」の 3 つのヒントのうちのいずれかに属する方策を行っており、その内訳は「想起」12 人、「言語」6 人「遂行機能」6 人であった。なお例えば想起方策については、「昔の職場の人の名前を思い出す」「知人の顔を思い出す」など内容に個人差が見られた。また、24 名のうち 22 名が 2 つ以上の方策を行っていたが、いずれも上記 3 つのヒント分類される方策であり、どの方策を主に行っていたかについてもアンケートを行なった。rest 時の方策については、全員が「何も考えず頭を休める」というものだった。

4. 考察

本研究では、前頭極を対象とした NIRS を用いた NFB システムを開発し、健常成人を対象として開発した NFB システムの有用性の検証を行った。その結果、real NFB では、課題前[oxy-Hb]と比較して課題中の[oxy-Hb]が前頭極を中心に有意な賦活を認めたが、sham NFB では前頭極周辺に有意な賦活を認めなかった。また real NFB、sham NFB、no NFB の 3 計測条件における課題中の変化量を比較したが、有意差は見られなかった。主観的自己評価によるコントロール感のスケールと課題中の[oxy-Hb]変化

量との相関解析において、real NFB と no3 NFB では前頭極を中心に有意な相関を示すチャンネルが複数認められたが、後頭部には認めなかった。しかし対照的に sham NFB では、主観的自己評価によるコントロール感のスケールと課題中の[oxy-Hb]変化量との間で前頭極周辺に有意な相関を認めなかった。

心理指標においては、[oxy-Hb]変化とメタ認知的信念尺度との間に有意な相関を認めたチャンネルが、前頭極に複数見られた事を示した。[deoxy-Hb]変化については、real NFB の前頭極では有意な変化を認めなかった。

4. 1 [oxy-Hb]変化について

no1 NFB では、FDR 補正後に前頭部では前頭極、背外側前頭前野、体性感覚野、後頭部では体性感覚野、視覚野、ウェルニッケ関連野、に有意な賦活を認めた。

real NFB では FDR 補正後に、前頭極、背外側前頭前野、運動野、上側頭回、ウェルニッケ関連野、視覚野、体性感覚野、紡錘状回に有意な賦活を認めた。1 日だけの NFB 訓練で、前頭極を中心とした前頭前野の広範囲に有意な賦活が得られた事は、fMRI、NIRS いずれを用いた多くの NFB 先行研究で示されており[4-6,8,12-16,18,38]、これらの報告に即した結果が得られたと考えられる。また、sham NFB では前頭極の賦活は有意傾向に過ぎず、誤ったフィードバック情報を与えられた状況では指示に沿った賦活を得る事ができず、自身の脳血流がフィードバックされると有意な賦活を得る事ができたという結果は、過去の先行研究の結果に則った妥当なものであると言える。

る[6,10,12,13]。

NFB 訓練を行った後に no3 NFB を行うことで、real NFB で獲得した方策が、フィードバック無しで再現できるかどうか、また賦活増強効果が定着しているかどうかを検討したが、補正前に前頭極に有意な賦活を認めたチャンネルを認めたものの FDR 補正後に有意な賦活を認めず、傾向を認めるにとどまった。NFB の同効果を検討している先行研究において、1 日だけの NFB 訓練で同効果が確認されたという報告と、確認されなかったとする報告がある[5,9,10]。他の先行研究では長時間の訓練を繰り返す事で、フィードバック無しでも脳血流の制御が可能となる可能性を示唆しており[6-8,11]、今後の長期訓練プロトコルにおいて、再度検討したい。実際に行った方策については、先行研究と同様に参加者によって個人差があった[14]。しかしいずれも事前に呈示した前頭極機能に関連した方策を参加者が自身の過去の体験などに基づいて変化させたものであり、賦活を最も大きくする方策を見出すまでに複数の方策を試していたと報告されており、これも先行研究と同様の傾向であった[14]。

4. 2 [oxy-Hb]変化と主観的自己評価の相関

計測後の主観的自己評価と[oxy-Hb]変化量の間で、real NFB と no3 NFB においては前頭極のフィードバックしているチャンネルを中心に有意な相関を認めたが、その他の部位では認めなかった。また他の計測条件においては、同部位周辺に有意な相関を認めなかった。実際に参加者自身の脳血流変化をフィードバックする real NFB では

前頭極の変化量が大きいほど参加者の主観的評価が高い傾向が認められたが、sham NFB では認められなかった。real NFB において主観的自己評価と賦活との間に相関が見られ、sham NFB では見られなかった結果から、ディスプレイに表示されるバーから得られる情報は参加者にとって有用であり、参加者はこれを最大限活用している可能性が示唆された。またそのバーは前頭極に該当する NIRS チャンネルの変化量の平均値であり、前頭極の賦活を最大化するためにこれらのチャンネルを選択したことは有用であると考えられる。なお、計測モダリティや賦活対象部位を問わず自己評価・自己制御が求められる NFB において、前頭極賦活と主観的評価の関連を示した研究は本研究が初めてとなる。

一般的に NFB は、フィードバックされる信号を参加者自身が制御できるようになることを目的としており、目標を設定し、成果と比較し、目標を達成するために行動を変更する決断を下し、実際にそれを実行する、という複雑な認知過程を経て行われる。この認知過程には内省や自己意識などの主観、メタ認知（自己評価）、遂行機能が含まれているが、これらの機能は NFB だけでなく一般的な学習においても用いられている[99,100]。今回我々が開発した前頭極を賦活させる事を目的とした NFB では、各自が行なう方策に加えて上記のように NFB 中にも前頭極を活性化させていることになる。これにより前頭極の賦活を最大化することが期待でき、前頭極機能全般を効率よく訓練できる可能性があると考えられる。以上から、開発した NFB システムの設定（方策に関する事前ヒント、課題呈示の時間、フィードバックするチャンネ

ルの選択)についての妥当性が示唆されたと考えられる。

なお、no3 NFB では real NFB よりも賦活が見られたチャンネルが少ないにも関わらず、前頭極を中心にコントロール感との間で同様の相関が見られている。これは、no3 NFB で NFB 訓練の効果が残存している可能性を示唆するものと考えられる。

4. 3 real [oxy-Hb]変化と臨床指標の相関

本研究で行った前頭極機能に関連する心理指標のうち、メタ認知的信念尺度 (Metacognitions questionnaire) の 3 つの下位項目と前頭極の[oxy-Hb]変化との間で有意な相関を示すチャンネルが複数見られ、尺度のスコアが高いほど前頭極の[oxy-Hb]が大きい事が示された。

メタ認知とは、自己の認知活動（知覚、情動、記憶、思考など）や思考を客観的に捉え評価した上で制御することで[101]、認知の自己制御である。メタ認知的信念は、認知活動を行なっている間のセルフモニタリング・自己意識と同様に、メタ認知に含まれる概念である[55]。近年、精神疾患患者の思考プロセスにおけるメタ認知の問題に関心が高まっており、心配、反芻、思考抑制といった自己の認知活動がメタ認知的要因によって意識的に選択、実行されてしまうことが問題ではないかと考えられるようになってきた。Wells らは、自己の内的事象に注目しすぎる状態（自己注目）に着目し [102,103] その概念を拡大して、自己調節実行機能モデル (Self-Regulatory Executive Function :S-REF)を提唱している。S-REF モデルでは、メタシス

テム（メタ認知的信念やプラン）と認知スタイル、下位レベルの情報処理という 3 つの認知レベルの働きが仮定されている。本研究で用いたメタ認知的信念尺度（30 項目版）は、この自己調節実行機能モデルに基づく、メタ認知的信念を評価する質問紙である[87,88,104]。

30 項目の質問は「認知への自信の欠如」（自分の記憶は信頼できない etc）、「心配に関する肯定的信念」（心配することで将来の困った問題を避けられる etc）、「認知的自己意識」（私は自分の考えをずっとモニターしている etc）、「思考統制の必要」（自分の考えは常にコントロールしなければいけない etc）、「統制不能な思考と危機に関する否定的な信念」（心配を始めると止められなくなる etc）の 5 つの下位項目に分類される[87]。各項目とも、スコアが高いほど社会生活などにおいてより不適応となり易いとされている[105]。今回、前頭極の[oxy-Hb]変化との間で相関が見られた下位項目は、「認知的自己意識」、「思考統制の必要性に関する信念」、「思考の統制不能と危機に関する否定的な信念」である。このうち「認知的自己意識」は、自己の思考を制御し、思考プロセスに集中できるかどうかを示す指標であり[87,106]、「思考統制の必要性に関する信念」、「思考の統制不能と危機に関する否定的な信念」はいずれも心配に対する否定的信念に属する[107]。

これまでにメタ認知的信念尺度（30 項目版または 65 項目版）を用いた研究は、健常者群を対象としたもの、精神疾患群を対象としたものの両方でいくつか報告されている。健常群を対象としたものでは、統制不能な思考と危機に関する否定的信念、認

知への自信の欠如、思考統制の必要の3つの下位項目と the State subscale of the State-Trait Anxiety Inventory による状態不安との間で有意な相関を認めた報告がある[108]。また双極性障害患者を対象とした研究では、不安に関する指標 (Beck anxiety scale) と心配に関する肯定的信念、統制不能な思考と危機に関する否定的信念、認知への自信の欠如および認知的自己意識がそれぞれ相関を示し、心配に関する肯定的な信念と統制不能な思考と危機に関する否定的信念については抑うつ指標 (Beck Depression Inventory) との相関も示している[109]。精神病を対象とした研究では、思春期の精神病発症前の ARMS 群 (At risk mental state) を対象とし、ARMS 群は健常群に対して思考統制の必要性、統制不能な思考と危機に関する否定的信念、認知への自信の欠如の3つの下位項目が有意に高いスコアを示したとする研究がある[105]。また、CHR 群 (Clinical high risk) が健常群に比べて統制不能な思考と危機に関する否定的信念のスコアが有意に高く、精神病発症群に比べて心配に関する肯定的信念のスコアが有意に低いとする報告がある[107]。またメタ認知的信念尺度を、ストレスにより陰性感情や気分低下が引き起こされる事を説明するために使用している先行研究があり[110,111]、以上から、精神疾患の発症機序や精神疾患そのものの評価に広く使われている指標であると言える。

各下位項目と脳機能局在性との関連を示した研究は報告されていないが、1.1.5で既述したように前頭極は高次の認知機能であるメタ認知を司る領域であり、メタ認知的信念尺度はその一部を評価する尺度である。前頭極を対象とした NFB により

得られた賦活と、自己調節実行機能モデルを基に作成されたメタ認知的信念尺度との間で関連が認められた事からは、メタ認知的信念尺度のスコアが高い事は前頭極の NFB の訓練効果が現れやすい傾向にある事が示唆される。そして、今後さらに長期的なプロトコルへ移行する場合や精神疾患への応用を検討する場合に、訓練効果が得られやすいかどうかの鋭敏な指標となりうる可能性が示唆された。

なお前述のように、メタ認知的信念尺度はスコアが高い程抑うつとなりやすい傾向を示すとされているが、CES-D では、抑うつと評価される基準（16 点）を超えた参加者は見られなかった。

4. 4 [deoxy-Hb]変化について

今回の結果では、realNFB のフィードバックしているチャンネルにおいて [deoxy-Hb]の有意な低下は見られなかった。前述のように、神経細胞活動に遅れて起きる脳循環反応において、NIRS が計測している毛細血管では血流増加と血管床面積増加の 2 つのメカニズムのバランスによって [deoxy-Hb]が増加または減少するとされている。また、NIRS を用いた NFB の先行研究で、real NFB で [oxy-Hb]の上昇が見られたが [deoxy-Hb]の低下は見られず、sham-NFB では [deoxy-Hb]変化の低下が見られたとの報告がある[38]。以上から今回の結果はこれまでの先行研究と大きな矛盾はないと考えられ、NFB 施行時の神経活動を計測できたと考えられる。

4. 5 4 条件間での[oxy-Hb]変化の比較について

real NFB、sham NFB、no NFB の 3 計測条件における課題中の変化量を比較したが、有意差は見られなかった。先行研究では、shamNFB で有意な賦活を示さず、real NFB が sham NFB よりも有意に大きな賦活を示しているものが多く[7,12,38,39]、shamNFB で有意に賦活が低下したとする報告もある[11]。今回の我々の研究では、1 日だけの計測であり、計測条件間の違いが十分に反映されなかった可能性がある。

4. 6 呼吸の影響について

開発段階における 5 人のボランティア参加者で示した様に、task と rest において、呼吸回数に有意差を認めなかった。また、呼吸回数と real NFB の [oxy-Hb]平均変化量に関連は認めなかった。以上から、task 時の[oxy-Hb]の上昇と rest 時の[oxy-Hb]の低下について、前頭極の賦活ではなく呼吸回数の増減により調節しているという見解は否定的と考えられる。

5 人の平均では上記のような結果が得られたが、参加者個人で見ると、2 名において、task 中に過呼吸の定義（1 分間に 20 回～30 回以上の呼吸、0.33 回/秒～0.5 回/秒以上）を満たしている参加者がおり[112]、そのうち 1 名は、呼吸回数と rest、task の平均変化量との間で相関が見られ、呼吸回数が増えるほど[oxy-Hb]変化量が大きくなる結果が得られた。

NIRS を用いて過呼吸について検証した研究では、過呼吸時には[oxy-Hb]は低下し、

[deoxy-Hb]は上昇するという報告がある[113,114]。また従来の Beer Lambert 法より、大脳皮質血流を解析するための空間分解能を高めた解析方法を用いた NIRS 研究においても、過呼吸時の[oxy-Hb]変化の低下を報告している[115]。その機序として、過呼吸では一般に SpO₂ の上昇と SpCO₂ の低下が見られ、特に SpCO₂ の低下により動脈が収縮し、脳血流の低下が起こるためとされている[116,117]。他のモダリティにおいても NIRS と同様に、例えば脳波計測時に被計測者に過呼吸を行わせると脳波が広範に徐波となり、脳神経活動が低下する現象が見られる[117]。

本研究では、5 人の平均値において、呼吸回数と NFB 課題中の賦活に関連は見られなかった。また参加者個人で見ると、過呼吸の基準を上回り、かつ呼吸回数が増えるほど[oxy-Hb]変化量が増加した参加者が 1 名認められたが、上記の先行研究（過呼吸時には[oxy-Hb]は低下する）とは相反する結果であり、過呼吸と[oxy-Hb]上昇との関連はないと考えられる。

なお呼吸の大きさについては、本研究で用いた機材では計測する事ができず、今後の長期的な計測において検討していく課題であると言える。

4. 7 本研究の利点

我々は前述のように、前頭極が統合失調症の症状改善や機能レベルと関連している事に着目した。また、言語流暢課題遂行中の前頭極の NIRS 信号変化が大きい統合失調症患者ほど全般的機能評価（GAF）が高かったという報告[37]や、同じく統合失

調症患者を対象として認知矯正療法を行い、その施行前後で前頭極の[oxy-Hb]が増加し、その増加程度と言語記憶課題や言語流暢性課題の改善度に正の相関を認めたという報告[70]、統合失調症患者を対象とした fMRI 研究で、認知行動療法施行前と比べて施行後には認知機能が改善し、前頭極を含めた注意・作業記憶のネットワークの活性化が認められたとする報告[19]などから、NIRS を用いて前頭極を対象とした NFB を行い、前頭極の賦活を増強し、その効果が定着すれば、統合失調症を始めとした精神疾患の様々な精神症状の制御や、認知行動療法の効果増強への寄与が期待できると考えた。これまでに NIRS を用いた NFB 研究はいくつか報告されているが前頭前野を対象としたものは少なく[38-42]、前頭極を対象とした研究は報告されておらず、我々の研究の新規性となる。

また先行研究からは、NFB 効果の定着のためには長期にわたり NFB 訓練を続ける事が必要と判明したため、予め将来的な長期プロトコルへの応用、精神疾患患者への応用を視野に入れてこの NFB プロトコルを構築した。その有用性を比較検討するために今回の研究では sham NFB を全参加者に行ったり、クロスオーバー法の研究デザインとするため中間に no NFB を組み入れたため、現時点では全体の計測時間が 1 時間を超えている。しかし、プロトコルが確定すれば研究のための計測を行なう必要はなく、全体の計測時間と参加者への負担は大きく低減することとなる。NIRS は fMRI や脳波に比較して参加者への負担が少なく、将来的に患者群に対して繰り返して施行する際には優位性となる。

4. 8 方法論的制約

本研究の第一の制約として、横断的研究であることが挙げられる。これまで述べてきたように、NFB 研究では長期間の訓練によって効果が増強し、定着すると考えられている。我々の研究において NIRS を用いた理由は、参加者に負担をかけずにフィードバックしながらの NFB 訓練を長期間行える可能性を持つモダリティであるという事だが、今回の我々の研究は横断的であり長期的な効果については検証できていない。

また、no3 NFB において賦活が認められず、効果の定着が認められなかった。NFB 訓練を行った後にその効果が定着するかどうかについては報告が分かれているが、我々の研究では全参加者が real NFB と sham NFB を両方行っており、sham 課題を施行した後で方策について混乱があった可能性が否定できない。今後の長期計測においては先行研究に倣い、参加者を real 群と sham 群に分け、純粋な計測条件による違いを比較検討する必要がある。また、運動野における NFB 課題に比べて前頭極はより高次の認知機能を有しており、方策が複雑となるため、訓練効果が定着しにくい可能性があると考えている。

自己参照課題を含む心理課題においては、メタ認知的信念においてのみ相関が見られた。他の心理課題・自己参照課題で有意な結果が見られたかったことについては、これまで述べてきたように、十分に[oxy-Hb]変化が大きく効果が定着する程に NFB 訓練を繰り返せば、他の心理指標との相関が見られる可能性がある。しかし少なくとも、

メタ認知的信念が前頭極を対象とした NFB において最も鋭敏な指標である可能性が今回の研究で示唆されたため、今後の長期的プロトコルにおいても同指標は継続して施行し、縦断的な評価をしていく。今後は長期間の NFB 訓練を行い、その効果について検討していく必要がある。

第二の制約として、局在性についての問題が挙げられる。今回の計測ではフィードバックしているチャンネルは前頭極であるが、real NFB において有意な賦活が示されたチャンネルは前頭極を含む前頭前野広範に見られ、部位局在性を示すことができなかった。前頭極の[oxy-Hb]変化を上昇させるための方策については事前にヒントを与えているが、例えば作業記憶方策については背外側前頭前野(DLPFC)など前頭前野の他の領域が機能に関与しており[118]、同時に賦活している可能性がある。前頭極は、前頭前野の各領域と協調して働く領域とされており、前頭極を賦活させると他の前頭前野領域も同時に賦活される事は想定されていた。NIRS の先行研究で、言語流暢性課題や物体認識課題時における前頭前野の機能性結合が報告されており[119,120]、課題の関連領域が連動して賦活される可能性は否定できない。また NIRS を用いて運動野を対象とした NFB の先行研究では、最初は頭頂部広範に見られていた賦活が、1 日あたり 80 セットの訓練を 8 日間繰り返すと徐々に賦活部位が集約していく事が報告されている[39]。対象部位が異なるため一概に比較はできないが、我々の研究においても今後の長期的な NFB 訓練により、フィードバックしている前頭極周辺のチャンネルにより集約していくのか、またはさらに広範に前頭前野全域に拡大するのか、

検証を続ける必要があると考える。

第三に、NIRS の機能的限界がある。NIRS は前述のように空間分解能が低く、近赤外光を使用しているため、計測できるのは大脳皮質までに限定されている。よって、扁桃体などの大脳深部については計測困難であり、これらの部位を対象とした NFB では、今後も fMRI による研究報告が増えていくことが予想される。しかし、前頭部などの頭蓋表層に近い部位の NFB では、その簡便さから NIRS が主流となっていくのではないかと考えられる。

第四の制約として、呼吸やその他の要因による[oxy-Hb]変化について述べる。呼吸との関連は、パイロット計測で検討したように、現時点では過呼吸により[oxy-Hb]を上昇させている可能性は否定された。しかし先行研究で示されているように[113-115]、過呼吸により NIRS の[oxy-Hb]を低下させる可能性はあり、今後は NFB 施行時に呼吸について計測を行い、参加者に呼吸を可能な限り一定にするよう教示することや、過呼吸時に[oxy-Hb]が低下する可能性について検討していく。また呼吸以外にも、脈拍のような神経活動以外の要因による[oxy-Hb]変化についても計測を行い、検証を続けていく。

4. 9 今後の展望

NFB によって前頭極を含めた PFC の活性化を図り、統合失調症等の精神疾患の治療手段として捉えていくならば、今後はより長期的な NFB 訓練について検討する必要があると考えられる。その際、real 群と sham 群を分け、それぞれの訓練の効果が混合しないようプロトコルを変更する。また部位局在性を示すことができなかった点から、本研究で扱った前頭部 6 チャンネルの平均変化量をフィードバックする方法についても再検討を行う必要があると考えられる。

5. 参考文献

1. 竹林直紀, 神原憲治, 三谷有子, 中井吉英. 臨床精神神経学の可能性 ～研究から実践への架け橋～. バイオフィードバック研究 32: 27-32, 2005.
2. Thompson L, Thompson M, Reid A. Neurofeedback outcomes in clients with Asperger's syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 35: 63-81, 2010.
3. Crocetti A, Forti S, Del Bo L. Neurofeedback for subjective tinnitus patients. *Auris, Nasus, Larynx* 38: 735-738, 2011.
4. Posse S, Fitzgerald D, Gao K, Habel U, Rosenberg D, et al. Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage* 18: 760-768, 2003.
5. Zotev V, Krueger F, Phillips R, Alvarez RP, Simmons WK, et al. Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. *PLoS One* 6: e24522, 2011.
6. deCharms RC, Christoff K, Glover GH, Pauly JM, Whitfield S, et al. Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *Neuroimage* 21: 436-443, 2004.
7. Yoo SS, Lee JH, O'Leary H, Panych LP, Jolesz FA. Neurofeedback fMRI-mediated learning and consolidation of regional brain activation during motor imagery. *Int J Imaging Syst Technol* 18: 69-78, 2008.
8. Caria A, Veit R, Sitaram R, Lotze M, Weiskopf N, et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage* 35: 1238-1246, 2007.
9. Berman BD, Horovitz SG, Hallett M. Modulation of functionally localized right insular cortex activity using real-time fMRI-based neurofeedback. *Front Hum Neurosci* 7: 638, 2013.
10. Hamilton JP, Glover GH, Hsu JJ, Johnson RF, Gotlib IH. Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Human Brain Mapping* 32: 22-31, 2011.
11. Lee JH, Kim J, Yoo SS. Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. *Neuroscience Research* 72: 347-354, 2012.
12. deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 18626-18631, 2005.
13. Rota G, Sitaram R, Veit R, Erb M, Weiskopf N, et al. Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Human Brain Mapping* 30: 1605-1614, 2009.
14. Johnston SJ, Boehm SG, Healy D, Goebel R, Linden DE. Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage* 49: 1066-1072, 2010.

15. Linden DE, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, et al. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One* 7: e38115, 2012.
16. Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, et al. Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Human Brain Mapping* 34: 200-212, 2013.
17. Shibata K, Watanabe T, Sasaki Y, Kawato M. Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science* 334: 1413-1415, 2011.
18. Weiskopf N, Veit R, Erb M, Mathiak K, Grodd W, et al. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage* 19: 577-586, 2003.
19. Haut KM, Lim KO, MacDonald A, 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology* 35: 1850-1859, 2010.
20. Singley MK The transfer of cognitive skill: Harvard University Press, 1989.
21. 滝沢龍, 丸茂浩平, 木納賢, 福田正人 精神疾患と脳画像. 45-55 p, 2009.
22. 福田正人, 青山義之, 武井雄一 NIRS の神経生理学的基礎; 中山書店, editor, 2009.
23. Yamashita Y, Maki A, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, et al. Noninvasive near - infrared topography of human brain activity using intensity modulation spectroscopy. *Optical Engineering* 35: 1046-1049, 1996.
24. Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, et al. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 34: 1506-1518, 2007.
25. Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V, Dan I. Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage* 27: 842-851, 2005.
26. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage* 85 Pt 1: 6-27, 2014.
27. Minagawa-Kawai Y, Mori K, Hebden JC, Dupoux E. Optical imaging of infants' neurocognitive development: recent advances and perspectives. *Dev Neurobiol* 68: 712-728, 2008.
28. Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, et al. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* 57: 991-1002, 2011.
29. Kirilina E, Jelzow A, Heine A, Niessing M, Wabnitz H, et al. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 61: 70-81, 2012.
30. Funane T, Atsumori H, Katura T, Obata AN, Sato H, et al. Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers' contribution to fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis. *Neuroimage*, 2013.

31. Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, et al. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage* 83: 158-173, 2013.
32. Haeussinger FB, Heinzel S, Hahn T, Schecklmann M, Ehli AC, et al. Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS One* 6: e26377, 2011.
33. Gagnon L, Cooper RJ, Yucel MA, Perdue KL, Greve DN, et al. Short separation channel location impacts the performance of short channel regression in NIRS. *Neuroimage* 59: 2518-2528, 2012.
34. Gagnon L, Yucel MA, Dehaes M, Cooper RJ, Perdue KL, et al. Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements. *Neuroimage* 59: 3933-3940, 2012.
35. Gagnon L, Yucel MA, Boas DA, Cooper RJ. Further improvement in reducing superficial contamination in NIRS using double short separation measurements. *Neuroimage* 85 Pt 1: 127-135, 2014.
36. Kohri S, Hoshi Y, Tamura M, Kato C, Kuge Y, et al. Quantitative evaluation of the relative contribution ratio of cerebral tissue to near-infrared signals in the adult human head: a preliminary study. *Physiological Measurement* 23: 301, 2002.
37. Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 99: 250-262, 2008.
38. Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, et al. Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation. *PLoS One* 7: e32234, 2012.
39. Kober SE, Wood G, Kurzman J, Friedrich EV, Stangl M, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. *Biological Psychology*, 2013.
40. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke* 44: 1091-1098, 2013.
41. Sakatani K, Takemoto N, Tsujii T, Yanagisawa K, Tsunashima H. NIRS-Based Neurofeedback Learning Systems for Controlling Activity of the Prefrontal Cortex. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 789: 449-454, 2013.
42. 福長 一, 大貫 雅, 福井 裕, 舟久保 昭, 福井 康, et al. NIRS を用いたニューロフィードバックシステムの開発. *杏林医学会雑誌* 42: 2-11, 2011.
43. 滝沢龍 前頭極 (FP) の構造と機能: 中山書店, 2010.
44. Schoenemann PT, Sheehan MJ, Glotzer LD. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nature Neuroscience* 8:

242-252, 2005.

45. Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, et al. Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18: 932-948, 2006.
46. Badre D. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 12: 193-200, 2008.
47. Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci* 11: 290-298, 2007.
48. Christoff K, Gabrieli JD. The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *PSYCHOBIOLOGY-AUSTIN* 28: 168-186, 2000.
49. Baker S, Rogers R, Owen A, Frith C, Dolan R, et al. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34: 515-526, 1996.
50. Elliott R, Frith C, Dolan R. Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia* 35: 1395-1404, 1997.
51. Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 5: 184-194, 2004.
52. Badre D, D'Esposito M. Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature Reviews Neuroscience* 10: 659-669, 2009.
53. Stuss DT. New approaches to prefrontal lobe testing. *The human frontal lobes: Functions and disorders* 2: 292-305, 2007.
54. Stuss D. Rehabilitation of frontal lobe dysfunction: A working framework. *The rehabilitation of executive disorders: A guide to theory and practice*: 3-17, 2009.
55. Kennedy MR, Coelho C, Turkstra L, Ylvisaker M, Moore Sohlberg M, et al. Intervention for executive functions after traumatic brain injury: a systematic review, meta-analysis and clinical recommendations. *Neuropsychol Rehabil* 18: 257-299, 2008.
56. Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP. Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nature Neuroscience* 13: 120-126, 2010.
57. Lawrence NS, Jollant F, O'Daly O, Zelaya F, Phillips ML. Distinct roles of prefrontal cortical subregions in the Iowa Gambling Task. *Cerebral Cortex* 19: 1134-1143, 2009.
58. Walsh ND, Phillips ML. Interacting outcome retrieval, anticipation, and feedback processes in the human brain. *Cerebral Cortex* 20: 271-281, 2010.
59. Van Duijvenvoorde AC, Zanolie K, Rombouts SA, Raijmakers ME, Crone EA. Evaluating the negative or valuing the positive? Neural mechanisms supporting feedback-based learning across development. *The Journal of neuroscience* 28: 9495-9503, 2008.
60. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49: 1-52, 2001.
61. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams SC, Bullmore ET, et al. Structural

- abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *American Journal of Psychiatry* 158: 234-243, 2001.
62. Torrey EF. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research* 58: 101-115, 2002.
 63. Highley JR. Schizophrenia and the frontal lobes: Post-mortem stereological study of tissue volume. *The British Journal of Psychiatry* 178: 337-343, 2001.
 64. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry* 162: 2233-2245, 2005.
 65. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160: 156-164, 2003.
 66. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58: 1118, 2001.
 67. Wang L, Hosakere M, Trein JC, Miller A, Ratnanather JT, et al. Abnormalities of cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 93: 66-78, 2007.
 68. Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, Johnstone EC. Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 985: 445-460, 2003.
 69. Yücel M, Wood SJ, Fornito A, Riffkin J, Velakoulis D, et al. Anterior cingulate dysfunction: Implications for psychiatric disorders? *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 28: 350, 2003.
 70. 兼子 幸. 【心理社会的治療の生物学的基盤】 統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の治療効果に関する予備的検討 NIRS を用いて. *日本生物学的精神医学会誌* 23: 177-184, 2012.
 71. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology* 17: 281-297, 1982.
 72. Lezak M, Howieson D, Loring D. Executive functions and motor performance. *Neuropsychological assessment*: 611-646, 2004.
 73. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*, 2013.
 74. 大坪天平, 宮岡, 上島国利 MINI 精神疾患簡易構造化面接法改定版 (2003). 星和書店, 2003.
 75. Mefire Yone GR, Tabi CB, Mohamadou A, Ekobena Fouda HP, Kofane TC. Modulated pressure waves in large elastic tubes. *Chaos* 23: 033128, 2013.
 76. Uetsuki M, Matsuoka K, Kasai K, Araki T, Suga M, et al. Estimation of premorbid IQ by

- shortened version of JARTs in schizophrenia. *Seishin Igaku* 49: 17-23, 2007.
77. Uetsuki M, Matsuoka K, Kim Y, Araki T, Suga M, et al. Estimation of premorbid IQ by JART in schizophrenia. *Seishin Igaku (Clin Psychiatry)* 48: 15-22, 2006.
 78. Association AP Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®: American Psychiatric Pub, 2000.
 79. Tazaki M, Nakane Y WHOQOL 26 Japanese Version. Tokyo: Kaneko Shobo Press, 1997.
 80. Harper A, Power M. Development of the World Health Organization WHOQOLBREF quality of life assessment. *Psychological Medicine* 28, 1998.
 81. Blanc J, Boyer L, Le Coz P, Auquier P. Metacognition: towards a new approach to quality of life. *Quality of Life Research*: 1-9, 2013.
 82. Radloff LS. The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement* 1: 385-401, 1977.
 83. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine* 35: 245-256, 2005.
 84. Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, et al. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related FMRI study. *American Journal of Psychiatry* 161: 1650-1657, 2004.
 85. 若林明雄, 東條吉邦. 自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版の標準化--高機能臨床群と健常成人による検討. *心理学研究* 75: 78-84, 2004.
 86. 十一元三 広汎性発達障害と前頭葉. *臨床精神医学*, 2003.
 87. Wells A, Cartwright-Hatton S. A short form of the metacognitions questionnaire: properties of the MCQ-30. *Behaviour Research and Therapy* 42: 385-396, 2004.
 88. 金築優, 伊藤義徳, 根建金男. 心配に関するメタ認知的信念尺度の作成及び信頼性・妥当性の検討. *パーソナリティ研究* 16: 311-323, 2008.
 89. Uchida T, Matsumoto K, Kikuchi A, Miyakoshi T, Ito F, et al. Psychometric properties of the Japanese version of the Beck Cognitive Insight Scale: relation of cognitive insight to clinical insight. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63: 291-297, 2009.
 90. 山本真理子, 松井豊, 山成由紀子. 認知された自己の諸側面の構造. *教育心理学研究* 30: 64-68, 1982.
 91. 押見輝男, 渡辺浪二, 石川直弘. 自己意識尺度の検討 立教大学心理学科研究年報. 1986.
 92. Sherer M, Maddux JE, Mercandante B, Prentice-Dunn S, Jacobs B, et al. The self-efficacy scale: Construction and validation. *Psychological Reports* 51: 663-671, 1982.
 93. 成田健一, 下仲順子, 中里克治, 河合千恵子, 佐藤眞一, et al. 特性的自己効力感尺度の検討: 生涯発達の利用の可能性を探る. *教育心理学研究* 43: 306-314, 1995.
 94. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological monographs: General and applied* 80: 1, 1966.

95. 鎌原雅彦, 樋口一辰, 清水直治. Locus of Control 尺度の作成と, 信頼性, 妥当性の検討. 教育心理学研究 30: 302-307, 1982.
96. Snyder M. Self-monitoring of expressive behavior. Journal of Personality and Social Psychology 30: 526, 1974.
97. 岩淵千明, 田中国夫, 中里浩明. セルフ・モニタリング尺度に関する研究. 心理学研究 53: p54-57, 1982.
98. 小林佐知子, 北川朋子. 母親の抑うつ状態に対するマスタリーの効果: ストレスへの対処とマスタリーとの関連性に着目して. 発達心理学研究 20: 373-381, 2009.
99. Weinstein CE, Mayer RE. The teaching of learning strategies. Handbook of research on teaching 3: 315-327, 1986.
100. Pintrich PR, De Groot EV. Motivational and self-regulated learning components of classroom academic performance. Journal of Educational Psychology 82: 33, 1990.
101. Metcalfe JE, Shimamura AP Metacognition: Knowing about knowing: The MIT Press, 1994.
102. 今井正司, 今井千鶴子. メタ認知療法 (< 特集> 認知/行動療法). 心身医学 51: 1098-1104, 2011.
103. Wells A, Matthews G Attention and emotion: A clinical perspective: Lawrence Erlbaum Associates, Inc, 1994.
104. Cartwright-Hatton S, Wells A. Beliefs about worry and intrusions: The Meta-Cognitions Questionnaire and its correlates. Journal of Anxiety Disorders 11: 279-296, 1997.
105. Welsh P, Cartwright-Hatton S, Wells A, Snow L, Tiffin PA. Metacognitive beliefs in adolescents with an at-risk mental state for psychosis. Early Interv Psychiatry, 2013.
106. Hall L, Johansson P. Neurofeedback and Metacognition; 2003. pp. 541-556.
107. Barbato M, Penn DL, Perkins DO, Woods SW, Liu L, et al. Metacognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. Behav Cogn Psychother: 1-9, 2013.
108. Spada MM, Georgiou GA, Wells A. The relationship among metacognitions, attentional control, and state anxiety. Cogn Behav Ther 39: 64-71, 2010.
109. Sarisoy G, Pazvantoglu O, Ozturan DD, Ay ND, Yilman T, et al. Metacognitive beliefs in unipolar and bipolar depression: A comparative study. Nord J Psychiatry, 2013.
110. Spada MM, Nikčević AV, Moneta GB, Wells A. Metacognition, perceived stress, and negative emotion. Personality and Individual Differences 44: 1172-1181, 2008.
111. Palmier-Claus JE, Dunn G, Morrison AP, Lewis SW. The role of metacognitive beliefs in stress sensitisation, self-esteem variability, and the generation of paranoia. Cogn Neuropsychiatry 16: 530-546, 2011.
112. 大熊輝雄. 臨床脳波学. 第 版 東京: 医学書院, 1999.
113. Matsuo K, Kato T, Fukuda M, Kato N. Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy.

- The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 12: 465-471, 2000.
114. Watanabe A, Matsuo K, Kato N, Kato T. Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 15: 442-449, 2003.
 115. Canova D, Roatta S, Bosone D, Micieli G. Inconsistent detection of changes in cerebral blood volume by near infrared spectroscopy in standard clinical tests. Journal of Applied Physiology 110: 1646-1655, 2011.
 116. Kraaier V, Van Huffelen A, Wieneke G. The hyperventilation-induced ischaemia model in human neuropharmacology: neurophysiological and psychometric studies of aniracetam and 3-OH aniracetam. European Journal of Clinical Pharmacology 36: 605-611, 1989.
 117. Jibiki I, Kurokawa K, Matsuda H, Fukushima T, Yamaguchi N, et al. Widespread Reduction of Regional Cerebral Blood Flow during Hyperventilation Induced EEG Slowing ('Buildup'). Neuropsychobiology 26: 120-124, 1992.
 118. 橋本龍一郎 腹外側前頭前野 (DLPFC) の構造と機能: 中山書店, 2010.
 119. Medvedev AV, Kainerstorfer JM, Borisov SV, VanMeter J. Functional connectivity in the prefrontal cortex measured by near-infrared spectroscopy during ultrarapid object recognition. J Biomed Opt 16: 016008, 2011.
 120. Chaudhary U, Hall M, DeCerce J, Rey G, Godavarty A. Frontal activation and connectivity using near-infrared spectroscopy: verbal fluency language study. Brain Research Bulletin 84: 197-205, 2011.

6. 謝辞

本研究の共同研究者であり研究成果に多大な御支援・御指導を頂いた滝沢龍先生、西村幸香先生、八幡憲明先生、橋本龍一郎先生、保前文高先生、川崎真護先生、および笠井清登先生に厚く御礼申し上げます。

また、本研究において多大なる御指導・御協力をいただいた、小池進介先生、櫻田華子様、山岸美香様、吉原美沙紀様にこの場を借りて御礼申し上げます。