

氏名	張 帆		
学位の種類	博士（神経科学）		
学位記番号	博甲第 9524 号		
学位授与年月	令和 2 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Neural mechanisms of inhibitory control revealed by network analysis of structural/functional MRI data (MRI データのネットワーク解析を用いた抑制制御の神経基盤の研究)		
主査	筑波大学教授(連携大学院) 博士(理学)	高島 一郎	
副査	筑波大学教授	医学博士	設楽 宗孝
副査	筑波大学教授	博士(心理学)	山田 一夫
副査	筑波大学教授	Ph. D. (Psychology)	小山 慎一

論文の内容の要旨

張帆氏の博士学位論文は、行動抑制における予防的抑制（proactive inhibition）と反応的抑制（reactive inhibition）という 2 つのメカニズムに注目し、磁気共鳴断層撮影装置（MRI）を用いたイメージング手法により、行動の抑制制御に関わる脳内ネットワークについて検討を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的) 行動抑制には、来るべきシグナルに備え適応するための予防的抑制と、シグナルを検出して行動を抑制する反応的抑制という 2 つのメカニズムが存在する。先行研究により、前頭皮質領域と大脳基底核がこれら行動抑制に関わる脳部位と考えられているが、抑制制御に関する神経メカニズムや、予防的あるいは反応的抑制行動中における脳内の情報の流れについては依然不明である。そこで著者は、課題遂行中の脳機能画像と神経線維束画像を合わせ解析することにより、行動抑制に関わる脳領域の同定とそれら領域間の機能的結合を解明することを目的としている。本論文の第一の研究では、Stop-signal 課題遂行中の脳活動データから、予防的抑制と反応的抑制の各々で活性化する脳部位を解析した後、有意な脳活動を示した脳部位を対象にそれら脳部位間の因果的結合の解析を行った。第二の研究では、第一の研究で注目した脳部位とその機能的結合データを基に、前頭皮質－大脳基底核間の神経線維を描出し、白質線維路の階層的クラスタリング解析と線維路間の相関解析を行っている。

(対象と方法) 20 名の健常被験者（男性 11 名、女性 9 名、平均年齢 21.75 歳、年齢幅 19-31 歳）を対象とし、Stop-signal 課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）により計測した。Stop-signal 課題は go, stop, switch の 3 つの試行から構成されている。被験者はモニタに表示された「×」か「○」かに従って対応するボタン「1」か「2」を押すことが要求される（go 試行）。しかし、「×」か「○」が

表示された後、背景が赤色に変化すればボタン押し反応を抑制し (stop 試行)、背景が青色に変化すれば第3のボタン「3」を押すことが要求される (switch 試行)。計測した fMRI データから、予防的抑制と反応的抑制に関わる脳活動領域を分離するコントラストを作成した後、動的因果モデル (DCM) を用いて活動脳領域間の因果的結合を調べた。

次に、拡散テンソル画像法 (DTI) を用いて白質神経の構造を可視化し、確率的トラクトグラフィック手法により、前頭皮質-大脳基底核間の神経線維路を描出した。関心線維路は Stop-signal 課題遂行中の fMRI 機能的結合性データに基づいて選択し、脳の解剖的構造と機能の関係性を調べた。白質線維の微細構造の指標として拡散異方性比率 (FA) 値を計算し、FA 値を用いて白質線維路の階層的クラスタリングと白質線維路間の相関解析を行った。

(結果) fMRI データ解析の結果、下前頭回 (IFG)、補足運動野 (SMA)、視床下核 (STN)、一次運動野 (M1) が、予防的抑制と反応的抑制の両方で活性化し、加えて予防的抑制では、背外側前頭前野 (DLPFC) と尾状核 (Caudate) にも有意な脳活動が見られた。

DCM 解析の結果、予防的抑制と反応的抑制では共通して IFG-SMA-STN-M1 経路が機能し、IFG から SMA への結合を調節することで M1 の脳活動を抑制しているという最適モデルが得られた。さらに、予防的抑制の場合は、DLPFC-Caudate-IFG-SMA-STN-M1 経路において、Caudate から IFG への結合が調節されていた。

前頭皮質-大脳基底核間の神経線維路について階層的クラスタリングを行った結果、3つのクラスタが得られた。IFG-SMA/ IFG-STN の白質線維束間に最も高い類似度が見られ、次に、DLPFC-Caudate/ Caudate-IFG/ Caudate-STN の線維束間の類似度が高かった。SMA-STN 線維束が他と最も低い類似度を示した。

白質線維路間の相関解析では、以下の神経線維束間に有意な相関が見られた : DLPFC-Caudate/ Caudate-IFG, Caudate-IFG/ IFG-SMA, IFG-SMA/ SMA-STN, IFG-SMA/ Caudate-STN, IFG-SMA/ IFG-STN, SMA-STN/ Caudate-STN, SMA-STN/ IFG-STN, Caudate-STN/ IFG-STN。

(考察) 本研究の結果を踏まえ、著者は、行動抑制に関わる脳内ネットワークには、予防的抑制で機能する前頭連合野を含む長い神経経路 (DLPFC-Caudate-IFG-SMA-STN-M1 経路) と、反応的抑制で機能する短い神経経路 (IFG-SMA-STN-M1) の2つがあると結論づけた。これら神経経路の中で、IFG の機能は注意制御と関連し、Caudate は予防的抑制と反応的抑制のゲートとして働いているのではないかと著者は考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

行動抑制に関わる神経メカニズムに関し、これまで多くの研究は反応的抑制を対象としており、予防的抑制に関する知見は極めて少なかった。本研究は、Stop-signal 課題を工夫し、予防的抑制と反応的抑制に関わる脳活動領域を分離したうえで、予防的/反応的それぞれの抑制制御に関わる脳内ネットワークを明らかにした価値ある研究と考えられる。脳機能および神経線維束イメージングを組み合わせ、脳の構造と機能の関係性に着目して結論を導いたことも、本研究の優れた点として評価できる。

令和2年1月21日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士 (神経科学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。