〔別紙２〕

審査の結果の要旨

氏名　河 野　稔 明

本研究は，慢性で多様性のチックを主徴とし，しばしば抑制困難な激しい運動および音声により，日常生活に支障をきたすトゥレット症候群（Tourette’s syndrome，TS）の患者において，認知課題中の前頭葉活動の特性を，近赤外線スペクトロスコピー（near-infrared spectroscopy，NIRS）を用いて検討したものである。脳機能に関する知見が少ないTSにおいて，語流暢性課題施行中の前頭葉活動を，簡便で非侵襲的な神経生理学的手法であるNIRSで初めて計測しており，臨床研究として意義は大きいと思われる。

研究の内容は２部から構成され，前半は健常者と比較によりTS患者の一般的な前頭葉活動の特性を，後半はTSの主要な臨床指標（チック重症度，強迫性，および衝動性）と前頭葉活動との関連を解析している。論文は，TSの概要（チック症状，定義，疫学，併発症，病態など），TSの脳機能に関する先行研究，NIRSの概要（原理，信号の妥当性・信頼性，臨床応用の意義）といった本研究の背景について綿密に整理し，対象の抽出や統計手法の選択など，的確な方法を用いてデータを厳密に解析し，その結果に基づいて論理的に考察しており，博士論文として適切な体裁で記述されている。

本研究の結果を以下に記す。

研究A：トゥレット症候群患者と健常者の前頭葉活動の比較

TSの一般的な前頭葉活動の特性を検討するため，TS患者 20 名（TS群）と精神神経疾患の既往のない健常者 20 名（normal control群，NC群）を比較した。脳活動の発達を考慮し，各群２つの年齢帯に分割し，16 歳以下を年少者，17 歳以上を年長者として，それぞれで解析を行なった。TS，NC各群の各年齢帯の対象数はいずれも 10 名で，両年齢帯ともTS，NC両群間で年齢，性別，知能指数，および利き手をマッチングした。前頭葉の賦活には，代表的な認知課題で語流暢性課題の一種である文字流暢性課題を用い，２チャンネルNIRS装置の浜松ホトニクス製NIRO-200 で計測した。課題成績（正しく産生した単語の個数）は，いずれの年齢帯でも，TS群とNC群の間に有意差はなかった。

本研究では，NIRSで得られる酸素化ヘモグロビン（oxygenated hemoglobin），および脱酸素化ヘモグロビン（deoxygenated hemoglobin）の濃度（[oxyHb]，[deoxyHb]）の経時的なデータを基に，前頭葉賦活の大きさと反応性を表す指標を作成し，解析した。前頭葉賦活の大きさの指標は，[oxyHb]，[deoxyHb]各々の，課題施行中の平均変化量とし，前頭葉賦活の反応性の指標は，[oxyHb]

の課題開始直後 5 秒間の平均変化率（初期平均変化率）とした。

前頭葉賦活の大きさについては，その経時的特性も含めて検討するため，賦活課題の時間帯を 3 等分し，各区間（10 秒間）で求めた[oxyHb]および[deoxyHb]の平均変化量（区間平均変化量）を従属変数に，群（TS／NC），区間（序盤／中盤／終盤），および測定チャンネル（左／右）を因子にして，三元配置反復測定分散分析を行なった（年少者ではヘモグロビン平均変化量と相関のある年齢を共変量にした）。その結果，年長者では全時間帯を通じた群間差はないものの，TS群では序盤で[oxyHb]の急激な上昇がNC群に比して遅くまで続き，中盤以降は比較的緩やかな上昇を続けるNC群とは対照的に徐々に低下した。年少者では同様の所見はなかったが，加齢とともに[oxyHb]の変化量が大きくなる傾向があった。

前頭葉賦活の反応性については，[oxyHb]の初期平均変化率を従属変数に，群，および測定チャンネルを因子にして，二元配置反復測定分散分析を行なった。その結果，群に特異的な有意所見はなかった。

TSでは，前頭葉賦活の大きさにおいて，全体としては統合失調症や気分障害のような特徴的所見はなかった。また，統合失調症で鈍化が報告されている前頭葉賦活の反応性についても，健常者と差はなかった。ところが年長者では，[oxyHb]において特徴的な経時的変化が観察された。TSの本質であるチックは運動に関わる神経回路での不適切な発火によるが，認知に関わる神経回路でも非効率な活動が存在する可能性が示唆された。

研究B：トゥレット症候群の臨床指標と前頭葉活動との関連の検討

TSの主要な臨床指標と前頭葉活動との関連を検討するため，研究Aと同一のTS群の標本を対象に，3 つの臨床指標（チック重症度，強迫性，および衝動性）と，課題施行中 30 秒間の[oxyHb]平均変化量（通算平均変化量）との関連を解析した。

3 つの臨床指標は，それぞれ臨床家評価による半構造化面接法を用いて評価した。チック重症度はYale Global Tic Severity Scaleで評価し，チックによる社会的機能への影響は除いた，チック症状自体の重症度を「チック得点」として解析に用いた。強迫性はDimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（DY-BOCS）で評価し，強迫症状による社会的機能への影響は除いた，強迫症状自体の重症度を「強迫性得点」として解析に用いた。衝動性は臨床家評価による半構造化面接Impulsivity Rating Scaleで評価し，その合計得点を「衝動性得点」として解析に用いた。

解析ではチック得点，強迫性得点，および衝動性得点を独立変数，[oxyHb]通算平均変化量を従属変数とし，重回帰分析をステップワイズ法で年齢帯ごとに行なった。その結果，年長者の両チャンネルで強迫性得点の高さが[oxyHb]の通算平均変化量の低さと有意な関連を有しており，チック得点および衝動性得点は回帰モデルから除外された。すなわち，TSの 3 つの主要な臨床指標のうち，TSの中核症状であるチックの重症度ではなく，併発症として臨床像を修飾する強迫性が，語流暢性課題下の前頭葉活動と強い関連を有することが示された。

DY-BOCSは，異質性の高い強迫症状を，より同質な6つの症状群（症状ディメンジョン）に分類し，それぞれで重症度を評価することが可能である。本研究では上記の結果を踏まえて，前頭葉賦活に特に関連している強迫性の特徴を検討する目的で，年長者を対象にDY-BOCSの症状ディメンジョンを用いた付加的な解析を行なった。その結果，「その他」ディメンジョン（DY-BOCS開発時，ディメンジョン抽出のための因子分析で特定の因子に属さなかった強迫症状の集合）の重症度得点の高さが，左チャンネルで[oxyHb]の通算平均変化量の低さと関連する傾向が見出された。「その他」ディメンジョンは，習癖やチックの前駆衝動といった，チックに関連するとされる強迫症状を含んでおり，これまで強迫症状の異質性をチックとの関連で臨床的に説明した報告があったが，本結果はそれを神経生理学的に示した。

以上，本研究はTS患者において，語流暢性課題施行中の前頭葉活動が特徴的な経時的変化を示すこと，またそれがTSの主な臨床指標の中でも強迫性と強く関連することを，NIRSを用いて明らかにした。本研究は，同様の手法でデータが蓄積されつつある他の精神神経疾患の研究結果とともに，NIRSの臨床応用，思考や行動の脳基盤の理解に一定の貢献をなすものと考えられ，学位の授与に値するものと考えられる。