1999 0142

機能画像による高齢者脳高次機能の解析に関する研究

（研究課題番号　Ｈ１１－長寿－００４）

平成１１年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研 究 成 果 報 告 書

平成１２年３月

研究代表者　伊　藤　健　吾

（国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部部長）

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

機能画像による高齢者脳高次機能の解析に関する研究

主任研究者　伊藤健吾　国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

PET, SPECT, MEG, fMRIなどの機能画像と形態画像としてのMRIを利用して，機能と形態，機能と機能の組み合わせにより，正常の脳機能とその加齢性変化および加齢関連疾患における変化を明らかにした．具体的には，正常あるいは正常加齢における運動視機能，レイヴン色彩マトリックス検査における視覚認知，顔と名前あるいは職業との連合記憶，顔記憶機能の神経システム，social communicationのための神経機能を明らかにした．疾患では，パーキンソン病における視覚認知，認知機能速度，尾状核や辺縁系と大脳皮質機能との連関，またアルツハイマー病における高次脳機能と危険因子との関係，加齢性記憶障害における神経機能の変化を，機能画像や心理試験などにより検討して新知見を得た．

［分担研究者］
山田孝子（国立療養所中部病院医師）
米倉義晴（福井医科大学高エネルギー医学研究センター教授）
福山秀直（京都大学医学部助教授）
松田博史（国立精神神経センター部長）
福田　寛（東北大学加齢医学研究所教授）
小嶋祥三（京都大学霊長類研究所所長）
石垣武男（名古屋大学医学部教授）
加藤隆司（国立療養所中部病院長寿医療研究センター室長）

A. 研究目的

本研究ではPET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography), MEG (magneto-encephalography), fMRI (functional magnetic resonance imaging) などの機能画像と形態画像としてのMRIを利用して，機能と形態，機能と機能の組み合わせにより高齢者の脳機能を総合的に解析した．正常者における脳高次機能の加齢変化を明らかにして高齢者の特質を理解するとともに，病的加齢としての痴呆性疾患によって生じる脳の機能異常を明らかにして正常加齢との違いを検討した．

B. 研究方法

加齢および加齢性神経疾患によって生じる脳の機能変化および機能異常の解析を行った．具体的には各分担研究者が以下のような項目を検討した．

1）脳磁図を用いた認知機能の解明―運動視機能の加齢変化―

40歳以下の健常若年成人6例，50歳以上の高齢者6例を対象として仮想的な運動刺激（見かけ上動いているように見える線分）を呈示し，MEGで誘発磁界を記録して顔の認知過程における加齢変化を検討した．（山田）

2）PETおよび機能的MRIを用いた高次脳機能の加齢変化

側頭葉内側部と他の皮質領域を結ぶ神経回路の正常な働きとその加齢性変化を調べる目

的で，9名の若年者と6名の高齢者に静磁場強度3Tの装置によるfMRIを用いて脳賦活検査を施行した．実験課題の視覚刺激には，ヒトの顔の感情を表出していない，笑顔の表情，怒りまたは嫌悪を示す表情の三種類の白黒写真を用いた．被検者は呈示された顔の性別を判断しボタンを押させた．(米倉)

3) 社会的コミュニケーション機能の PET による検討

痴呆患者においては初期から他者とのコミュニケーション機能が傷害されると言われる．この機序が明らかにする目的で，視線認知に関わる脳機能部位の同定と社会的判断特に人物評価にかかわる神経機能の解明の二つを検討した．

視線認知の PET 検査には，8名の健常男性を被検者とした．呈示した視覚刺激は，女性の顔の動画で，その視線が被検者の方に向いている，被検者の隣の人物に向けられているに二つを用意し，課題として視線の動きの判定をさせた．また，人物評価課題では，呈示した顔から性格を推測させた．(福田)

4) 記憶，注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関する PET を用いた研究．

高齢者では，新たに知り合ったヒトの顔がおぼえられない経験をもち，しばしば問題となっている．この顔ー名前の連合記憶がどの脳領域のはたらきに基づくものであるのかを明らかにすることを目的とした．用いた視覚刺激はヒトの顔で，これと人名あるいは職業に関する記銘課題と再生課題を若年健常人10名に行わせた．(小嶋)

5) パーキンソン病における認知機能速度の低下に関する研究．

機能画像法を用いたパーキンソン病の高次脳機能評価のための基礎実験として，今年度は，パーキンソン病及び健常高齢者における認知速度の低下について行動学的評価を行った．対象としたのは，パーキンソン病患者15名であった．実施させたmental 課題は，曜日を繰っていく mental operation-verbal 課題と，縦横3ますの中での位置を追跡させる mental operation-spatial 課題とした．(福山)

6) レイヴン色彩マトリックス(RCPM)課題による脳高次機能の評価．

痴呆のないパーキンソン病患者において，RCPM の成績が健常高齢者より低く，その成績と後頭葉，頭頂葉における脳血流と相関関係があることを明らかにしてきた．この RCPM 課題遂行時の脳の活動部位を調べるために，健常若年成人6名に対して PET 検査を行った．(加藤)

7) 初期アルツハイマー病患者の高次脳機能障害の縦断的変化に関する研究．

初期アルツハイマー病(AD)患者の病勢の進行に同病発症の危険因子である Apolipoprotein E(APOE)がどのように影響するかについて，脳血流 SPECT，神経心理学的検査による縦断的検討を行った．初回時 MMSE にて24点以上であった初期 AD 患者37例(APOE ε4(+)，15例；APOE ε4(−)，21例)につき約1年の間隔を空け，3回の脳血流 SPECT 及び神経心理学的検査を施行した．統計解析には年令を match させた95例(Normal Data Base, NDB)を対照群とした．(松田)

8) Age associated memory impairment (AAMI)と早期痴呆症との鑑別診断に関する検討．

早期痴呆症における脳糖代謝を明らかとする，また早期痴呆症での経時的な糖代謝の変化を検討する目的で，MMSE テストにて20点以上の早期痴呆症(疑)または AAMI(疑)患者14症例を対象として11か月以上の間隔をおいて2回の FDG-PET を施行した．(石垣)

9) パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討．

ドーパミン系神経には黒質ー線条体系神経に加え前部帯状回などに投射する中脳-辺縁・

皮質投射系が知られている．我々の現在までのPET による検討では，痴呆をもつパーキンソン病では前部帯状回の 18F-DOPA の集積低下が示されている．パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質の機能障害の関連を検討する目的で，前部帯状回，尾状核，被殻のFDOPA取り込み率(Ki値)とFDG PETによる全脳の糖代謝分布の相関をパーキンソン病患者 34 名（MMSE17～30 点）についてstatistical parametric mapping (SPM) を用いて3次元的に解析した(伊藤)

C. 研究結果

1)脳磁図を用いた認知機能の解明—運動視機能の加齢変化—

全例で右後頭部のセンサーより頂点潜時160ミリ秒前後の誘発反応が記録され，発生源はいずれも右後頭葉外側の，ヒト運動視中枢と考えられている部位の近傍に推定された．反応の頂点潜時を両群で比較すると，若年群に対し，中高齢群は有意に延長し，潜時の延長は年齢と正の相関を示した．(山田)

2)PETおよび機能的MRIを用いた高次脳機能の加齢変化

若年者では顔刺激により扁桃体，下部側頭葉，頭頂葉，前頭前野などが有意に賦活された．さらに顔の感情価と扁桃体，海馬傍回などとの特異的な関係が明らかになった．高齢者でも扁桃体を含むこれらの領域で賦活が認められたが，その程度や範囲は若年者よりも弱かった．皮質領域において若年者は側頭-頭頂葉優位，高齢者は前頭葉優位の賦活が認められた．これらの結果は加齢が顔の認知に関わる神経回路網に影響を与えていることを示している．(米倉)

3)社会的コミュニケーション機能の PET による検討

視線が自分自身に向いている時のみ，右の扁桃体が活動していた．人物評価課題で賦活かされたのは，左上前頭回内側，左帯状溝，左下前頭回，左島前部であった．特異的に最も強く活動した部位は，左上前頭回内側であった．(福田)．

4)記憶，注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関するPETを用いた研究．

顔—名前連合記憶課題の成績は，10問中5から9(平均 6.1)であった．これに対して顔—職業連合記憶課題の成績は9人中8人が10問全問正解で，残りの1人も9問正解と非常によかった．被験者ごとに2つの課題の成績を比較しても，9人全員で顔—職業連合記憶課題の成績が顔—名前連合記憶課題の成績よりよかった．この差は，視覚的なイメージを記憶方法に用いることができるか否かという方法の違いによることが示唆された．(小嶋)

5)パーキンソン病における認知機能速度の低下に関する研究．

健常高齢者群とパーキンソン病患者群の間で提示速度の増加による正答数の低下に相違があるかどうかを，反復測定分散分析を用いて，群と呈示速度の交互作用を解析したところ，Mental operation-Verbal (MO-Verbal)課題では統計学的に有意な交互作用を認めたのに対し ($p < 0.005$)，Mental operation-Spatial (MO-Spatial)課題では統計学的に有意な交互作用は認めなかった．これらより MO-Verbal 課題では遅い提示速度では両群間で差違がないにも関わらず，提示速度が速くなるにつれて，パーキンソン病患者群で有意に正答率が低くなると結論された．(福山)

6)レイヴン色彩マトリックス(RCPM)課題による脳高次機能の評価．

RCPM 課題を行わせた健常人ボランティアでは，後頭葉，頭頂葉を主体とする脳血流の増加が認められた．この領域は，パーキンソン病患

者の RCPM スコアと相関する脳血流領域と重なっていた．これらの結果から，痴呆のないパーキンソン病患者の RCPM スコアの低下は，後頭頭頂葉の機能低下すなわち視覚認知障害によるものと考えられた．(加藤)

7) 初期アルツハイマー病患者の高次脳機能障害の縦断的変化に関する研究．

APOE 群と NDB 群との SPM による縦断的解析では，APOE ε 4(+)の AD 群は，どの時点でも両側帯状回後部，楔前部を中心とした両側頭頂葉の有意な血流低下にとどまったのに対し，APOE ε 4(-)AD 群では，初回時こそ両側帯状回後部，楔前部を中心とした右頭頂葉の有意な血流低下だったが，14 カ月後には，両側海馬，両側海馬傍回，右側頭葉外側部，両側頭葉下面，右下前頭回に，26 カ月後には，両側頭葉下面などさらに広範に低下部位が広がっていった．その結果，APOE ε 4(+)の存在しないことが，初期は，病勢の進行を促進させている可能性があることがわかった．(松田)．

8) Age associated memory impairment (AAMI)と早期痴呆症との鑑別診断に関する検討．

AAMI と臨床上診断された 4 例の PET の結果は，ほぼ正常所見で経時的な変化も認められなかった．一方で臨床上初期痴呆症と診断された 10 症例では，初回検査で正常所見を示した症例が 1 例あったが，残り9例は，頭頂葉または頭頂葉から側頭葉にかけて低下が見られた．2 回目の検査において，明らかな変化がないかあるいは低下の進行が認められた．(石垣)

9) パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討．

前部帯状回の FDOPA Ki 値と前部帯状回より前頭葉皮質領域の糖代謝の間に相関部位がみられ，一方，尾状核の Ki 値は後部帯状回より頭頂一側頭連合野の糖代謝の間に相関部位が検出された．これらの結果は，パーキンソン病においてドーパミン系の機能障害部位と大脳皮質機能障害部位に密接な関係が存在する可能性を示すものと考えられた．(伊藤)

D. 考察

本研究では，顔の認知かかわる脳機能を 4 つの異なる観点から検討した．その結果から次の知見を導くことができた．

まず，顔の認知（情動的要素を含む）は下部側頭葉，扁桃体，頭頂葉，前頭葉などの神経回路のネットワークにより成り立っていることを明らかにした．

顔の認知に情動的要素が関わった場合，提示されている顔の感情価により，主に右半球の扁桃体，海馬傍回，中側頭回などの領域がそれぞれ特異的に賦活されることが分かった．特に扁桃体については，視線の検出とくに相手の視線が自分に向けられている，すなはち相手の注意が自分に向けられている条件でも賦活化が認められた．これらの実験事実は情動を伴う認知で，扁桃体が共通して関わっていることを示している．

一方，人物評価課題では，通常の顔認知の神経ネットワークに加えて，賦活左上前頭回内側，左帯状溝，左下前頭回，左島前部，小脳右半球が働くこと．このうち，特に強く賦活化された左上前頭回内側に関しては「他人の心の理解」に関与するという PET activation study の先行研究があり(Fletcher et al. 1995)，社会生活上重要な役割を担っていることが推定される．

一方，FDOPA PET による検討では，前部帯状回のドーパミン作動性神経機能と前頭葉皮質領域の糖代謝の間に相関部位がみられた．また，以上の実験事実から，前部帯状回と前頭葉の間に社会的コミュニケーションで活用される神経ネットワークが存在し，その機能がドーパミン神経機能と密接の関連している可能性が示唆された．前部帯状回のドーパミン神経機能は，

パーキンソン病あるいはレヴィ小体型痴呆における高次脳機能障害と深く関わっていることを我々は明らかにしており，痴呆症状の神経ネットワーク的基盤を理解する上で重要な新知見と考える．

また，顔を連想記憶との関連で見た場合，その顔と結びつけて氏名の情報をリトリーブ/アーカイブすることより，職業の情報をリトリーブ/アーカイブすることの方が容易であった．実験の後，被験者全員に記憶方法を口頭で訪ねたところ，すべての被験者が，各々の職業の視覚イメージを浮かべ，顔をそのイメージを用いて記憶したと報告した．高齢者において「新しい名前」を覚えることにしばしば困難があるのに対して，職業を覚えることは比較的用意であると考えられる．このことは高齢者においては，視覚イメージを用いることができないような状況下において顔-氏名の連想記憶が困難になることを示している．

我々は，痴呆症状のないパーキンソン病において，RCPMスコアが健常高齢者に比べて低下していることを示した．RCPM テストは，視覚認知機能の異常のないことを前提として非言語性の知能テストとして本来開発された．しかし，我々のSPECT，PETを組み合わせた検討によりパーキンソン病患者における後頭葉，後部頭頂葉において脳血流の低下が同部の神経機能（視覚認知機能）と関連しており，同部の機能低下により RCPM スコアの成績低下が生じていることを明らかにした．他施設からの報告でも，アルツハイマー病，レヴィ小体型痴呆で RCPM の成績低下と頭頂葉あるいは後頭葉の脳血流，脳糖代謝の低下が認められている．RCPM 生成期の低下に，知能だけでなく視覚認知機能の低下が関わっていると推測される．

また，FDOPA PET による検討で，同部の糖代謝は尾状核頭部のドーパミン神経機能と相関していることを明らかにした．パーキンソン病関連疾患では，同域の神経機能の低下が，黒質線条体系のドーパミン神経機能低下により引き起こされている可能性がある．

これまでの我々の検討から，顔-氏名あるいは顔-職業の連想記憶や RCPM テストは，それぞれ脳機能の加齢性変化を鋭敏に検出できることが期待できる．従って高齢者脳機能の評価の検査法として一般化することも可能と思われる．

以上，述べてきた視覚認知は，主として形態の認知や視空間認知に関するものであったが，運動の視覚的認知（特に仮想運動視）も齢性変化もの影響を強く受けていることを MEG による研究で明らかになった．

ヒトの視覚情報処理過程は網膜から一次視覚野に達した後，情報の種類に応じて並列処理がなされていくが，主に形態や色彩を認知する腹側経路と，動きや空間を認知する背側経路に大別される．仮現運動視の検討はこの背側経路の加齢による機能変化をみていると言える．我々の検討では，網膜から一次視覚野までの経路は加齢の影響をあまり受けない．しかし，その後の MT 野にいたる過程を見ていると思われる仮現運動視関連誘発磁場成分の潜時が 0.63 ミリ秒/年の割合で延長していた．以上のことから，加齢性変化は，神経伝導ではなく神経ネットワークの情報処理過程にあらわれていることがわかる．

認知速度の低下を高齢者やパーキンソン病などの神経疾患で，しかも MEG などの脳機能検査なしに心理テストだけで評価することは容易ではない．その理由は，それらのほとんどが運動による反応を要求する反応時間課題を用いているかである．例えば，パーキンソン病患者では運動自体が遅くなるため，反応時間の遅延のみでは認知速度の低下とはいえない．この問題を解決するのが，今回我々が用いた刺激提示速度を調節する課題を用いることにより運動の要素を取り除き，認知速度を純粋に評価する方

法である.

この方法による MO-Verbal 課題では速度増加と共にパーキンソン病群で有意に正答率が低下が見られ，パーキンソン病における認知速度低下を捉え得たものである．興味深いのはMO-Verbal 課題でみられた両群間の認知速度の差がMO-Spatial課題でみられなかったことである．今後は神経機能画像法を用い，解析を進めていく予定である.

アルツハイマー病において アルツハイマー病の病勢の進行に APOE ε 4(+)の存在しないことが，初期は，病勢の進行を促進させている可能性がある結果を得た．この検討で異常が検出された両側帯状回後部，両側海馬，両側海馬傍回，右側頭葉外側部，両側頭葉下面といった領域は，顔の認知や情動，社会的コミュニケーションにかかわると考えられた部位である．痴呆症状の発症の機序をこの知見から説明できる.

E. 結論

加齢および痴呆性疾患によって生じる脳の機能変化がどのような神経システムを基盤として生じているかを MEG, PET, SPECT などの脳機能画像，心理テストなどを用いて明らかにした．特に視覚認知，記憶，社会的コミュニケーションなどの脳機能について得た新知見は，正常加齢のみならず高齢者神経疾患の病態生理を説明することにも貢献するものであった.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

パーキンソン病における脳機能障害の画像解析
ードーパミン神経機能と脳糖代謝の相関についての検討ー

主任研究者　伊藤健吾　国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

ドーパミン系神経には黒質ー線条体系神経に加え前部帯状回などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系が知られている．我々の現在までの PET による検討では，痴呆をもつパーキンソン病では前部帯状回の ^{18}F-DOPA の集積低下が示されている．パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質の機能障害の関連を検討する目的で，前部帯状回，尾状核，被殻の FDOPA 取り込み率(Ki 値)と FDG-PET による全脳の糖代謝分布の相関をパーキンソン病患者 34 名（MMSE17～30 点）について statistical parametric mapping (SPM) を用いて３次元的に解析した．この結果，前部帯状回の FDOPA Ki 値と前部帯状回より前頭葉皮質領域の糖代謝の間に相関部位がみられ，一方，尾状核の Ki 値は後部帯状回より頭頂ー側頭連合野の糖代謝の間に相関部位が検出された．これらの結果は，パーキンソン病においてドーパミン系の機能障害部位と大脳皮質機能障害部位に密接な関係が存在する可能性を示すものと考えられた．

A. 研究目的

パーキンソン病では種々の認知障害，痴呆の合併が知られており [1,2]，また，ポジトロン CT (PET), SPECT 等の脳機能画像診断法においては，種々の程度の大脳皮質のブドウ糖代謝，血流低下が引き起こされることが知られている [3-5]．一方，パーキンソン病の症状の中核である運動障害の原因は，中脳黒質緻密部を起始とする黒質ー線条体系ドーパミン神経細胞の脱落にあることは広く知られているが，ドーパミン系神経には黒質ー線条体神経系に加え，腹側被害野を起始として前頭葉，前部帯状回，内嗅領，扁桃周囲皮質などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系の存在が知られている．我々は以前より，生体においてドーパミン神経終末を描出する方法である ^{18}F-fluoro-dopa (FDOPA) を用いたポジトロン CT を使い，パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の病態評価に取り組んできた [6]．我々の現在までの検討では，痴呆をもつパーキンソン病では帯状回の FDOPA の集積低下が示されており [23]，パーキンソン病では，黒質ー線条体系ドーパミン神経系のみならず，中脳-辺縁･皮質投射系ドーパミン神経系の障害が存在することが示されている．しかしながら，パーキンソン病の本態ともいえるドーパミン系の障害と，大脳皮質機能障害の関連についての検討は未だ乏しく明らかにされていない．今回我々はこれらの関係を明かとするため，ドーパミン神経系の障害程度を反映する FDOPA PET によるドーパミン取り込み率 (Ki 値)と大脳皮質の脳機能の指標と考えられる ^{18}F-FDG-PET によるブドウ糖代謝分布の相関を全脳を３次元的に解析する事が可能な Statistical Parameric Mapping (SPM)を用いて解析した．

B. 研究方法

（対象）

FDOPA-PET と FDG-PET をほぼ同時期に実施したパーキンソン病 34 例を対象とした．対象患者の年齢は 49～84 歳（平均±ＳＤ；65±8 歳）でパーキンソン病の運動症状の優位側は右優位 19 例，左優位 15 例，重症度は Hoehn-Yahr scale で I～V 度の例が含まれている．知的機能の指標として実施された MMSE の得点は 17～30 点（平均±SD；25.0±4.9 点）であった．

（方法）

ポジトロンＣＴ装置はシーメンス社製 ECAT EXACT HR47 を用いた．装置の分解能は水平方向が半値幅（FWHM）4.5mm で，垂直方向 3.125mm 間隔の 47 スライスの画像を収集した．外部線源を用いたトランスミッションスキャンをあらかじめ実施し吸収補正を行なった．また，すべての対象者より PET 検査と同時期に頭部 MRI-T1 強調 3D 画像を得た．FDOPA PET は ^{18}F-fluoro-dopa 静脈注射後 94 分までの 25 フレームを収集した．得られたダイナミックイメージファイルより，小脳を入力関数として，パトラックプロット法を用いてドーパミン取り込み率（Ki 値）を全脳にわたり算出し，Ki 画像を得た．同時に得られた 12～25 フレームの加算画像を用いて，AC-PC 基準面にほぼ並行に再構成された MRI との重ねあわせを行い，この際得られた変換パラメータを用いて，Ki 画像と MRI を重ね合わせた．この MRI との重ねあわせ画像上において解剖学的位置を正確に求め，直径 10.8mm の円形関心領域(ROI)を被殻，尾状核，前部帯状回に各々３スライスにわたり設定し，これら３領域の Ki 値を得た（図１）．

一方，FDG-PET は，FDG 静脈注射後 36 分より 60 分の３フレームの加算画像を作成し，検討に用いた．FDG-PET 画像は SPM96 を用いて基準脳と同一形態に解剖学的標準化を実施した後，統計計算に用いるため 10mm 幅のスムージングを実施した．疾患による局所変化を描出する目的で，全脳の上部 20%のカウントの平均値を求め，この数字で標準化した画像ファイルを作成し SPM 上の統計計算に用いた．FDOPA-PET より得られた被殻，尾状核，前部帯状回の 3 領域の左右平均値を covariate として SPM96 を用いて FDG-PET との相関部位を検討した．

（倫理面への配慮）

PET 検査は当施設倫理委員会の承認の下実施された．PET 検査前に，全ての対象者及びその家族に対し，検査の目的と内容の説明を行い，書面にて同意を得た．

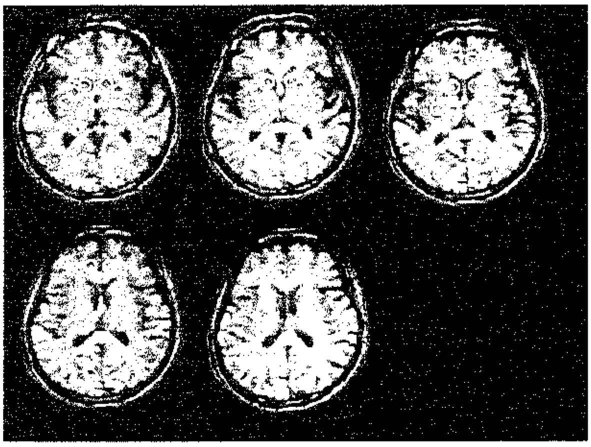


図 1. ROI 設定

C. 研究結果

尾状核の FDOPA Ki 値は，後部帯状回，頭頂より側頭葉後部の糖代謝との間に正相関が検出された．相関の程度は，後部帯状回より頭頂葉内側面に最も強く，hight threshold Z=2.5, extend threshold corrected p ＝ 0.05 の条件下では右側のみの頭頂ー側頭部が検出されるが，Z=2.05,　corrected p＝0.05 では，ほぼ両側頭頂ー側頭部が対称性に検出された（図 2）．一方，前部帯状回の FDOPA Ki 値は，両側前部帯状回より中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝の間に正相関が検出された（Z ＝ 2.5,　corrected p ＝ 0.05）（図 3）．被殻の FDOPA Ki 値との間に正相関の見られる部，及び，尾状核，被殻，前部帯状回の FDOPA Ki 値と逆相

関の見られる部は，hight threshold Z=2 の条件下で検出されなかった．

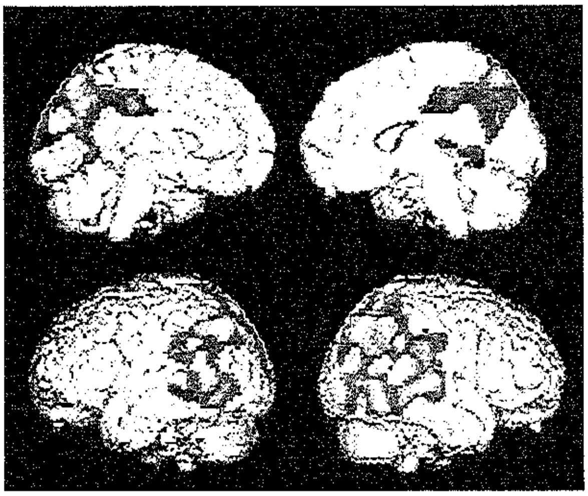


図 2. 尾状核の FDOPA Ki value と FDG-PET の相関部位（Z>2.05, corrected p<0.05）

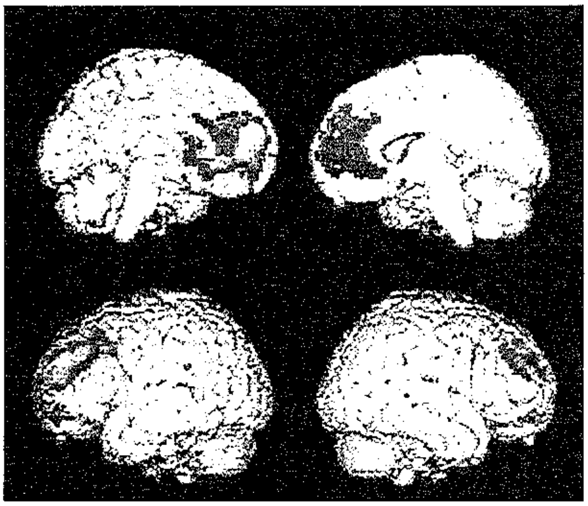


図 3. 前部帯状回の FDOPA Ki value と FDG-PET の相関部位（Z>2.5, corrected p<0.05）

D. 考察

今回の検討は，MMSE 得点で痴呆症スクリーニングのカットオフ得点とされる，23 点を下回る例を含めた，種々の程度の認知機能障害を持つパーキンソン病例を対象としている．パーキンソン病における痴呆の成因としては，大脳皮質に多数のレビー小体が出現する diffuse Lewy body disease[7,8]，あるいはアルツハイマー病変の合併[9,10]，アセチルコリン神経系の起始部に相当する Meynert 神経核の脱落[11,12]などが指摘されている．しかしながら，これらの病理学的所見を持たず，臨床的には明かな痴呆症状を呈するパーキンソン病が存在することも知られており[13]，黒質内側および腹側被蓋野のドーパミン神経脱落の関連が指摘されている[14,15]．一方，近年 PET を用いた検討として，進行期の PD では尾状核の FDOPA Ki と知的機能障害が相関することが報告されている[16]．FDOPA-PET における尾状核の Ki 値低下は黒質緻密部の内側の細胞に由来する黒質-線条体系ニューロンの障害を反映するものと考えられるが，今回の検討ではこれは，頭頂－側頭連合野の低下に関連している可能性が示唆された．これは，臨床的には，種々の失行，失認，構成能力障害などの高次脳機能の障害に関連している可能性が類推される．また，同様に尾状核の Ki 値と平行してブドウ糖代謝の低下が示された後部帯状回は，近年，アルツハイマー病患者において，最も早期にブドウ糖代謝低下が出現する部として注目されており[17]，この部の相関が検出された点は，痴呆症との関連において興味深い所見である．一方，前部帯状回の FDOPA-PET における Ki 値の低下は黒質内側および腹側被蓋野を起始とする中脳-辺縁・皮質投射系ドーパミン神経の障害を反映するものと考えられるが，これは，前部帯状回，前頭葉の機能低下に関連している可能性が示唆された．前部帯状回はレビー小体型の痴呆症において病理学的変化が起こりやすい部として知られるが[18-20]，前部帯状回が障害を受けた場合の臨床症状として，社会的行動異常，注意力の散漫，認知機能の変動，記憶障害，自律神経機能障害等が生じやすいといわれている[21]．これらの症状は，レビー小体型の痴呆症にみられやすいとされ[18,22]，痴呆を伴うパーキンソン病においてもしばしば見られる所見である．今回の結果は統計学的検討結果であり，直接的な神経回路網を証明するものではない．パーキンソン病の進行とともにドーパ

ミン神経の変性部位が広がり，これに同期するように大脳皮質の糖代謝低下が，別の原因により起こっている可能性を否定できるものではない．しかしながら，尾状核，前部帯状回に投射するドーパミン神経の障害は，各々全く異なる大脳部位の糖代謝低下と相関が見られた点は，ドーパミン神経系の障害が何らかの形で大脳皮質機能低下に関連しているものを示唆する所見と考えられる．

E. 結論

パーキンソン病では，ドーパミン系神経の障害部位により，異なる部位の大脳皮質機能を引き起こしている可能性が示唆された．

F. 共同研究者

国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部
新畑　豊，加藤隆司，斎藤敦子，籏野健太郎，川角保広
国立療養所中部病院神経内科
阿部祐士，山田孝子，加知輝彦

G. 引用文献

1. Dubois B, Pillon B: Cognitive deficits in Parkinson's disease. Journal of Neurology 244:2-8, 1997
2. Hughes AJ, et al.: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 50:140-8, 1993.
3. Arahata Y, et al.: Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure. Journal of the Neurological Sciences 163:119-26, 1999.
4. Bohnen NI, et al.: Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. Neurology 52:541-6, 1999.
5. Peppard RF, et al.: Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. Arch Neurol 49:1262-8, 1992.
6. Ito K, et al.: Statistical parametric mapping with ^{18}F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 66:754-8, 1999.
7. Kosaka K, et al.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? Clin Neuropathol 3:185-92, 1984.
8. Kosaka K: Dementia and neuropathology in Lewy body disease. Advances in Neurology 60:456-63, 1993.
9. Boller F, et al.: Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. Annals of Neurology 7:329-35, 1980.
10. Hakim AM, Mathieson G: Dementia in Parkinson disease: a neuropathologic study. Neurology 29:1209-14, 1979.
11. Gaspar P, Gray F: Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. Acta Neuropathologica 64:43-52, 1984.
12. Whitehouse PJ, et al.: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. Annals of Neurology 13:243-8, 1983.
13. Schapiro MB, et al.: Reductions in parietal and temporal cerebral metabolic rates for glucose are not specific for Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:859-64, 1993.
14. Rinne JO, et al.: Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. Annals of Neurology 26:47-50, 1989.
15. Torack RM, Morris JC: The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. Archives of Neurology 45:497-501, 1988.

16. Holthoff-Detto VA, et al.: Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. Archives of Neurology 54:145-50, 1997.

17. Minoshima S, et al.: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Annals of Neurology 42:85-94, 1997.

18. McKeith LG, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47:1113-24, 1996.

19. Pellise A, et al.: Abnormal, ubiquitinated cortical neurites in patients with diffuse Lewy body disease. Neuroscience Letters 206:85-8, 1996.

20. Reyes E, et al.: Atypical diffuse Lewy body disease with neuritic abnormalities. Clinical Neuropathology 12:330-4, 1993.

21. Devinsky O, et al.: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 118:279-306, 1995.

22. Kuzuhara S, Yoshimura M: Clinical and neuropathological aspects of diffuse Lewy body disease in the elderly. Adv Neurol 60:464-9, 1993.

23. 伊藤健吾: ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性に関する研究－FDOPA PET と解剖学的標準化法によるカテコールアミン作動性神経の解析－. 平成10年度厚生省科学研究補助金（脳科学事業）研究成果報告書 :6-11, 1999.

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito K, PK Morrish, JS Rakshi, Uema T, Ashburner J, DL Bailey, KJ Friston, DJ Brooks : Statistical Parametric Mapping with F-18-dopa PET demonstrates bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease.JNNP 66:754-758, 1999

2) Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Kojima S, Nakamura K : The human amygdala plays an important role in gaze monitoring -A PET study- Brain 122: 779-783, 1999

3) Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ikeda M, Ito K, Sobue G Parieto-Occipital Glucose Hypometabolism in Parkinson's Disease with Autonomic Failure, Journal of the Neurological Sciences 163, 119-126, 1999

4) Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shin YC, Kim KS, Moon Y. Idiopathic Parkinsonism with superimposed manganese exposure: Utility of positron emission tomography. Neurotoxicology 20: 249-252, 1999

5) Kim Y, Kim JW, Ito K, Hisanaga N, Cheong HK, Kim KS, Moon Y. Positron emission tomography (PET) in differentiating manganism from idiopathic Parkinsonism. J Occup Heaith 41: 91-94, 1999

6) Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinsonｺs disease. A 3D [^{18}F]dopa-PET study. Brain 122:1637-1650, 1999

7) Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, and Kojima S. Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. Journal of Neurophysiology: 1610-1614, 1999

2. 総説

1) 中村昭範，加藤隆司，伊藤健吾，山田孝子，加知輝彦　脳機能の総合画像評価における MEG の役割　新医療　26:100-103, 1999

2) 伊藤健吾神経伝達物質の PET，SPECT による検査　Annual Review　2000 神経　中外医学社　52-60，2000

3. 学会発表

1) 永野敦子，加藤隆司，伊藤健吾，石垣武男　パ

ーキンソン病及びレヴィ小体型痴呆の病態解析ーFDOPA PETによる検討ー　第58回日本医学放射線学会総会;1999.4.6-8　東京

2) 新畑 豊，加藤隆司，伊藤健吾，家田俊明，阿部祐士，加知輝彦，祖父江元 Alzheimer 病と Dementia with Lewy bodies の脳の形態と代謝変化に関する検討 第40回日本神経学会総会，5.19-21，東京

3) 中村昭範，加藤隆司，阿部祐士，堀部賢太郎，田孝子，伊藤健吾，加知輝彦，柳澤信夫
ヒトの顔の認知 - MEG, PETによる検討- 第40回日本神経学会総会，5.19-21，東京

4) 山田孝子，中村昭範，阿部祐士，堀部賢太郎，知輝彦，加藤隆司，伊藤健吾，柳澤信夫
顔の認知と加齢変化 -MEGによる検討- 第40回日本神経学会総会，5.19-21，東京

5) 堀部賢太郎，祖父江元，杉本亨，中村昭範，山田孝子，加藤隆司，伊藤健吾，加知輝彦，柳澤信夫　性感覚誘発磁界のhabituationと、その加齢による影響　第40回日本神経学会総会，5.19-21，東京

6) 中村昭範，加藤隆司，阿部祐士，堀部賢太郎，中村克己，佐藤暢哉，川島隆太，杉浦元亮，山田孝子，加知輝彦，伊藤健吾，柳澤信夫　顔の認知 -PET, MEGによる検討-
第14回日本生体磁気学会総会，5.22-23，岡崎

7) 山田孝子，中村昭範，阿部祐士，堀部賢太郎，中村克己，佐藤暢哉，加藤隆司，伊藤健吾，加知輝彦，柳澤信夫　顔認知の加齢による影響　第14回日本生体磁気学会総会，5.22-23，岡崎

8) 堀部賢太郎，中村昭範，杉本亨，山田孝子，文堂昌彦，加藤隆司，伊藤健吾，加知輝彦，柳澤信夫　性感覚誘発磁界のhabituationと、その加齢による影響　第14回日本生体磁気学会総会，5.22-23，岡崎

9) Suzuki M, Hatano K, Sakiyama Y, Kawsumi Y, Kato T, Ito K　Age-related decrease in striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in Fischer 344 rats revealed by positron emission tomography. 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, St. Louis, June 27 - July 1, U.S.A.

10) Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Hatano K , Kachi T, Abe Y, Kawasumi Y, Horibe K, Yamada T, Ishigaki T : The MRI-aided spatial normalization of FDOPA Ki image enable us to distinguish the DLB from PD on images 46th Anual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 6-10, U.S.A

11) Nakamura A, Kawashima R, Kato T, Sugiura M, Bando T, Ito K, Hatano K , Fukuda H, Zilles K, Schormann T : Somatotopy in the Human Cerebellum. 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (HBM99) , June 23-26, Dusseldorf, Germany

12) Kato T, Kawashma R, Kojima S, Sugiura M, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Asakawa K, Karl Z, Thorsten S, Ito K, Fukuda H, Kiritani S. Functional organization of the human brain involved in auditory categorization of artifacts and aminals. -A PET study- 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (HBM99) , June 23-26, Dusseldorf, Germany.

13) Arahata Y, Ieda T, Hirayama M, Niimi Y, Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ito K , Sobue G: Clinical Features of Autonomic Failure with Parkinson's Disease (2) - Manifestation of Positron Emission Tomography - 1st European Federation of Autonomc Sosieties Meeting (EAFS) , July 1-3, 1999 Bologna, Italy

14) Arahata Y, Nagano A, Kato T, Ito K , Abe Y, Kachi T, Sobue G: 18F-Fluorodopa PET Studies in Parkinson's Disease with and without Dementia. 8th International Congress on Parkinson's Disease, July 24-28, 1999 Vancouver, Canada

15) A.Nakamura, N.Sato, M.Sugiura, K.Nakamura, R.Kawashima, T.Kato, K.Horibe, T.Yamada, Y. Abe,

T.Kachi, and K.Ito. Recognition of faces- A combined study using PET and MEG - The International PET Symposium in Hokkaido. September 24-26, 1999. Royton Sapporo, Japan.

16) 新畑　豊、永野敦子、伊藤健吾、加藤隆司、野健太郎阿部祐士、祖父江元：痴呆を伴うパーキンソン病と伴わないパーキンソン病の PET による脳ドーパミン神経系機能の検討 第39回日本核医学会総会;1999.10.5-7 秋田

17) 加藤隆司, 伊藤健吾, 齋藤敦子, 新畑 豊, 中村昭範, 阿部祐二, 籏野健太郎, 寄山陽二郎, 鈴木　満, 川角保広, 田島稔久 :Multi-volume Projection 法による脳 PET 画像の診断法の初歩的検討. 第 39 回日本核医学会総会　1999.10.5-7. 秋田市.

18) 河津省司, 牧野直樹, 齋藤敦子, 加藤隆司, 畑　豊, 中村昭範, 川角保広, 籏野健太郎, 伊藤健吾, 石垣武男　：PET による脳内ドーパミン神経機能の解析ー^{18}F-DOPA ratio image による解析の試みー日本核医学会第 50 回中部地方会, 2000.2.6, 愛知県長久手町

19) 齋藤敦子, 加藤隆司, 新畑　豊, 鈴木　満, 村昭範, 川角保広, 籏野健太郎, 伊藤健吾, 河津省司：^{18}F-DOPA add image と MRI の co-regisitration に関する検討ム数値ファントムによる精度評価の試みー日本核医学会第 50 回中部地方会, 2000.2.6, 愛知県長久手町

20) 新畑　豊, 伊藤健吾, 加藤隆司, 齋藤敦子, 村昭範, 川角保広, 籏野健太郎, 加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子：パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連についての検討. 第 18 回東海脳循環代謝研究会, 2000.2.18, 名古屋

I. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
分担研究報告書

高齢者および age-related disorder における視覚認知の研究
レーヴン色彩マトリックス検査を応用した正常高齢者とパーキンソン病患者の脳高次機能の研究(1)

分担研究者 加藤隆司 (国立長寿料研究センター 生体機能研究部)

痴呆症状のないパーキンソン病患者において，RCPM(Raven's coloured progressive matrices)スコアの低下を認めた. RCPM スコアと IMP SPECT による後部頭頂葉，後頭葉の局所脳血流との間に有意な相関が認められた. 健常人ボランティアに，RCPM 課題を行わせたところ，後頭葉，頭頂葉を主体とする脳血流の増加が認められた. この領域は，パーキンソン病患者の RCPM スコアと相関する脳血流領域と重なっていた. これらの結果から，痴呆のないパーキンソン病患者のRCPMスコアの低下は，後頭頭頂葉の機能低下すなわち視覚認知障害によるものと考えられた.

キーワード:SPECT PET 脳血流 RCPM パーキンソン病 正常高齢者

A. 研究目的

阿部らは，正常高齢者，PD (Parkinson's disease) 患者の MMSE (mini mental state examination), RCPM (Raven's coloured progressive matrices)などのテストと[I-123]IMP-SPECT 検査を行い，脳の高次機能の低下と rCBF の関係を検討してきた. その結果，MMSE の低下のない PD 患者において，MMSE のスコア(24.5 ± 5.3)が健常高齢者(28.3 ± 4.4)にくらべ有意に低下しおり，そのスコアは右の頭頂後頭葉の局所脳血流と相関していていることを示した.

しかしこの結果だけでは，RCPM スコアが後頭葉，頭頂葉の機能低下を本当に反映したものか？いったい RCPM は，どのような脳機能をみているのか？という疑問に答えることができない.

そこでパーキンソン病患者と健常高齢者の RCPM スコアの成績内容を調べ，その結果を元に[O-15] H2OPET 脳血流賦活検査用に RCPM 課題を作り，健常人ボランティアで脳血流賦活 PET 検査を実施した.

B. 研究方法

<RCPM 検査>

RCPM 検査の対象は，パーキンソン病患者が年齢 67.0±7.3 歳，男性 11 名，女性 17 名，罹病期間 2-16 年，H-Y stage II －8名，III－14 名，IV－6名，MMSE 28.1±2.1 (25～30), MRI 正常(信号異常，萎縮なし)であった. これの対照となる健常高齢者は，69.6±10.2 歳，男性7名，女性9名であった.

<脳血流賦活 PET 検査>

脳血流賦活 PET 検査の対象は，6名の健常人で年齢 21-24 歳の神経病学的な疾患の現病，既往歴のない男性であった.

PET 装置は ECAT EXACT HR47 (Siemens / CTI) で，[O-15] H2O を 555MBq (15mCi)静注し 90秒間撮像した.

賦活検査に用いる RCPM 課題は，健常高齢者とPD 患者で成績が乖離するものを選択した. 対照課題として，図 1 に示すような RCPM の課

題画像とそれに対応する対照画像，固視点画像を用意した．具体的には，RCPM の A8 系列 RCPM 課題，A8 系列対照課題，A12 系列(2 方向)RCPM 課題，A12 系列(1 方向 RCPM 課題，A12 系列対照課題，B7 系列 RCPM 課題，B7 系列対照課題，固視の 8 課題とした．
図 1(a)は，A8 系列の RCPM 課題，図 1(b)は A8 系列 RCPM 対照課題の呈示図形の例を示す．

RCPM 課題では，通常通り課題を行わせた．

RCPM 対照課題では，舟形の図形に左隅に黒し四角のある図形の番号を答えさせる．各図形の提示時間は 10 秒で，その間の 2 秒間は中央の赤い固視点だけとなる．この 2 秒間に答となる番号を口頭で答えさせる．課題によっては，すぐに解答がわかってしまう場合もあるが，答えがわかってしまっても，その答えが正しいか他に正しい答えがないか確かめ続けるように指示を与えておいた．

RCPM 課題，RCPM 対照課題をそれぞれひとまとめにし，これに固視点を加えた 3 課題間で spm96 を用いた統計解析を行った．

[倫理面への配慮]

本研究は，国立療養所中部病院倫理委員会の承認の下実施された.PET 査前に，全ての被験者に対し,ルシンキ宣言に基づき,頭と書面で実験の目的と内容および安全性に関する説明を行い，書面にて同意を得た．

図 1(a) RCPM 課題(A8)

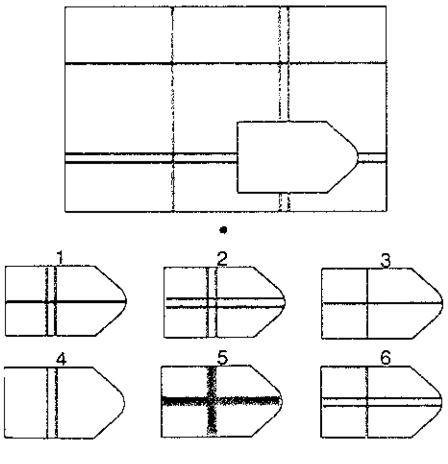
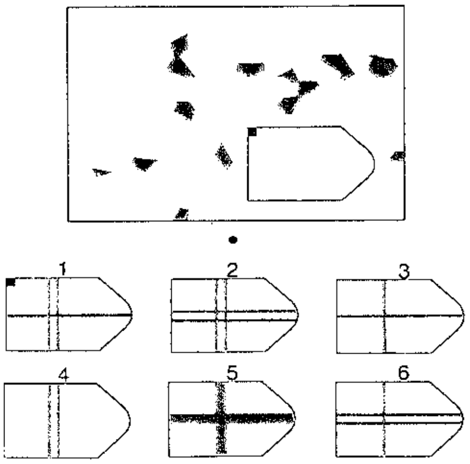


図 1(b) RCPM 対照課題



C. 結果と考察

健常高齢者とパーキンソン病患者における˜き RCPM 検査の成績を表 1 に示す．A8, A12, B7, B11 などで，健常高齢者とパーキンソン病患者との間で成績の解離が見られた．

A8, A12, B7 系列の RCPM 課題では，後頭葉，頭頂葉を優位とする広範な脳血流の増加域が認められた(図 2)．

RCPM 対照課題では，primary visual を中心とした領域と superior frontal, anterior cingulate など前頭葉(特に右)を主体とする領域で脳血流の増加が見られた(図 3)．

RCPM 対照課題との比較では，RCPM 時に primary visual を除く後頭・頭頂葉に脳血流の増加が見られた(図 3)．

D. 考察

前記結果から RCPM 課題では，前頭葉機能の活動はあるものの，後頭葉，頭頂葉を中心とした領域の活動が優位であることが示唆された．同域はパーキンソン病の IMP SPECT で見られた血流の低下域と重なっており，同域の機能低下が RCPM スコアの低下の原因になることを示している．従って，パーキンソン病における後頭葉，頭頂葉における RCPM スコアと相関した局所脳血流の低下は，視覚認知機能の低下と関連し

たものであると考えることができる.

問題点としては，eye movement や attention のレベルが，検査課題によってことなる可能性を否定できないことである．これらのレベルの違いが課題遂行中の脳血流に影響している可能性は十分考えられる．従って，PD における RCPM スコアの低下が，純粋な意味での視覚認知機能の低下だけによるもと，本検査から結論することはできない． しかしながら，eye movement などを含めた視覚認知機能が，RCPM の課題遂行に主要な役割を果たしていることは，本結果からも言及できる.

E. 結 論

RCPM 課題では，前頭葉機能の活動はあるものの，後頭葉，頭頂葉を中止とした領域の活動が優位である．この知見は，パーキンソン病における後頭葉，頭頂葉における血流低下は同部の視覚認知機能と対応していることが示唆している.

F. 共同研究者

長寿医療研究センター生体機能研究部
中村昭範，斉藤敦子，新畑豊，籏野健太郎，
川角保広，伊藤健吾
国立療養所中部病院神経内科
阿部祐士，堀部賢太郎，山田孝子，鷲見幸彦，
加知輝彦，柳澤信夫

図 2. RCPM 課題ー固視点(p<0.001)

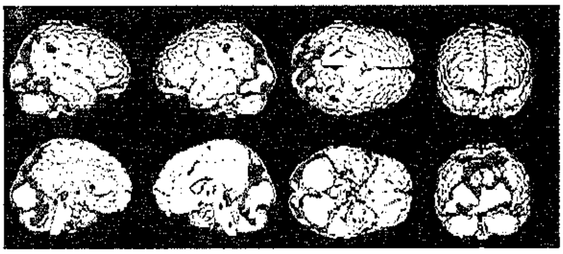


図 3. RCPM 対照課題-固視点(p<0.001)

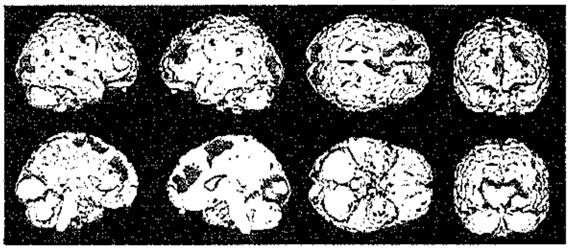


図 4. RCPM 課題-RCPM 対象課題(p<0.001)

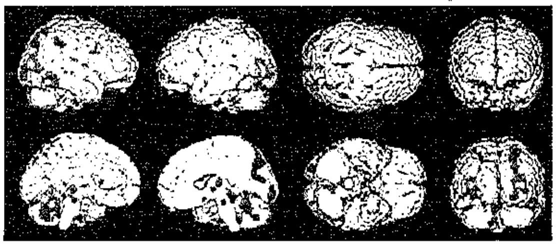


表 1. PD 患者と健常高齢者の RCPM 成績(正答率[%])

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12
PD	96.2	100.0	100.0	96.2	88.5	96.2	76.9	88.5	84.6	76.9	50.0	19.2
Normal	95.2	95.2	100.0	95.2	95.2	100.0	90.5	95.2	100.0	95.2	71.4	61.9
	AB1	AB2	AB3	AB4	AB5	AB6	AB7	AB8	AB9	AB10	AB11	AB12
PD	100.0	100.0	88.5	80.8	65.4	61.5	73.1	61.5	65.4	53.8	61.5	26.9
Normal	95.2	100.0	95.2	100.0	95.2	95.2	90.5	90.5	85.7	95.2	90.5	57.1
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12
PD	100.0	88.5	84.6	88.5	73.1	65.4	34.6	19.2	15.4	30.8	7.7	11.5
Normal	100.0	100.0	100.0	95.2	100.0	95.2	90.5	38.1	71.4	81.0	66.7	47.6

1. 論文発表

1. Ito K, PK Morrish, JS Rakshi, Uema T, Ashburner J, DL Bailey, KJ Friston, DJ Brooks : Statistical Parametric Mapping with F-18-dopa PET demonstrates bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease.JNNP 66:754-758, 1999
2. Kaneko S, Ishiwata K, Hatano K, Omura H, Ito K and Senda M. Enzymatic synthesis of no-carrier-added 6-[18F]fluoro-L-dopa with β-tyrosinase. Appl Radiat Isot 50: 1025-1032, 1999
3. Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Kojima S, Nakamura K : The human amygdala plays an important role in gaze monitoring -A PET study- Brain 122: 779-783, 1999
4. 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 加知輝彦 脳機能の総合画像評価におけるMEGの役割 新医療 26:100-103, 1999
5. Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ikeda M, Ito K, Sobue G Parieto-Occipital Glucose Hypometabolism in Parkinson's Disease with Autonomic Failure, Journal of the Neurological Sciences 163, 119-126, 1999
6. Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shin YC, Kim KS, Moon Y. Idiopathic Parkinsonism with superimposed manganese exposure: Utility of positron emission tomography. Neurotoxicology 20: 249-252, 1999
7. Kim Y, Kim JW, Ito K, Hisanaga N, Cheong HK, Kim KS, Moon Y. Positron emission tomography (PET) in differentiating manganism from idiopathic Parkinsonism. J Occup Heaith 41: 91-94, 1999
8. Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. A 3D [18F]dopa-PET study. Brain 122:1637-1650, 1999
9. Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, and Kojima S. Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. Journal of Neurophysiology: 1610-1614, 1999
10. 伊藤健吾. 神経伝達物質の PET, SPECT による検査 Annual Review 2000 神経 中外医学社 52-60, 2000
11. Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G: Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with mini-mental state examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. J Neurol Sci 1998; 156: 83-88
12. Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R: Somatosensory homunculus as drawn by MEG. NeuroImage 1998; 7: 377-386
13. Abe Y, Tanaka F, Matsumoto M, Doyu M, Hirayama M, Kachi T, Sobue G: CAG repeat number correlates with
14. the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease. Neurology 1998; 51: 882-884
15. 阿部祐士, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫：マンガン中毒による

Parkinson 症候群―その臨床像とPET所見―．神経内科　1998; 49 (suppl 1): 292-293.

2. 学会発表

1. 永野敦子, 加藤隆司, 伊藤健吾, 石垣武男 「パーキンソン病及びレヴィ小体型痴呆の病態解析―FDOPA PET による検討―」 第 58 回日本医学放射線学会総会;1999.4.6-8　東京
2. 新畑 豊, 加藤隆司, 伊藤健吾, 家田俊明, 阿部祐士, 加知輝彦, 祖父江元 「Alzheimer 病と Dementia with Lewy bodies の脳の形態と代謝変化に関する検討」第40回日本神経学会総会, 5.19-21, 東京
3. 中村昭範, 加藤隆司, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 山田孝子, 伊藤健吾, 加知輝彦, 柳澤信夫
4. ヒトの顔の認知 - MEG, PET による検討- 第40回日本神経学会総会, 5.19-21, 東京
5. 山田孝子, 中村昭範, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫
6. 顔の認知と加齢変化 -MEG による検討- 第40回日本神経学会総会, 5.19-21, 東京
7. 堀部賢太郎, 祖父江元, 杉本亨, 中村昭範, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦, 柳澤信夫　体性感覚誘発磁界の habituation と、その加齢による影響　第 40 回日本神経学会総会, 5.19-21, 東京
8. 中村昭範, 加藤隆司, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 中村克己, 佐藤暢哉, 川島隆太, 杉浦元亮, 山田孝子, 加知輝彦, 伊藤健吾, 柳澤信夫　顔の認知 -PET, MEG による検討-第 14 回日本生体磁気学会総会, 5.22-23, 岡崎
9. 山田孝子, 中村昭範, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 中村克己, 佐藤暢哉, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦, 柳澤信夫　顔認知の加齢による影響　第 14 回日本生体磁気学会総会, 5.22-23, 岡崎
10. 堀部賢太郎, 中村昭範, 杉本亨, 山田孝子, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦, 柳澤信夫　体性感覚誘発磁界の habituation と、その加齢による影響　第 14 回日本生体磁気学会総会, 5.22-23, 岡崎
11. 新畑 豊, 加藤隆司, 伊藤健吾, 家田俊明, 阿部祐士, 加知輝彦, 祖父江元 「Alzheimer 病と Dementia with Lewy bodies の脳の形態と代謝変化に関する検討」第40回日本神経学会総会, 5.19-21, 東京
12. Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Hatano K, Kachi T, Abe Y, Kawasumi Y, Horibe K, Yamada T, Ishigaki T : The MRI-aided spatial normalization of FDOPA Ki image enable us to distinguish the DLB from PD on images 46th Anual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 6-10, U.S.A
13. Nakamura A, Kawashima R, Kato T, Sugiura M, Bando T, Ito K, Hatano K, Fukuda H, Zilles K, Schormann T : Somatotopy in the Human Cerebellum. 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (HBM99) , June 23-26, Dusseldorf, Germany
14. Nakamura A, Kawashima R, Kato T, Sugiura M, Bando T, Ito K, Hatano K, Fukuda H, Zilles K, Schormann T : Somatotopy in the Human Cerebellum. 5th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (HBM99) , June 23-26, Dusseldorf, Germany
15. Akinori Nakamura, Takako Yamada, Astuko Goto, Takashi Kato, Kengo Ito, Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Nobuo Yanagisawa, RyusukeKakigi: Somatosensory Homunculus as Drawn by

MEG. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, Okazaki, Japan, 1998, 3
16. Akinori Nakamura, Takako Yamada, Takashi Kato, Kengo Ito, Atsuko Nagano, Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Kentaro Hatano, Nobuo Yanagisawa: Activated Areas Responsive to Auditory Oddball Tasks - A combined study using PET and MEG -11th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG98, Sendai, Japan, 1998, 8
17. Takako Yamada, Akinori Nakamura, Yuji Abe,Teruhiko Kachi, Takashi Kato, Kengo Ito, Nobuo Yanagisawa: The Influence of Aging on Mismatch Field and Reaction Time in Auditory Oddball Tasks. 11th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG98, Sendai, Japan, 1998, 8
18. Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Takashi Kato, Kengo Ito, Gen Sobue, Nobuo Yanagisawa, Yangho Kim, Jae-Woo Kim, Naomi Hisanaga.
19. Parkinsonism after chronic manganese exposure: Diagnostic utility of positron emission tomography. Fifth International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, New York, NY, U.S.A., 1998. 10
20. 阿部祐士, 田中章景, 松本実千代, 道勇学, 祖父江元, 加知輝彦:Machado-Joseph病の小脳・脳幹萎縮に対する CAG repeat 数の影響. 第 39 回日本神経学会総会, 京都, 1998. 5
21. 中村昭範, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫:視覚性形態認知の脳磁図による検討. 第 39 回日本神経学会総会, 京都, 1998. 5
22. 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 加知輝彦, 柳澤信夫:顔の視覚刺激に対する誘発脳磁図-familiar な顔, unfamiliar な顔の比較. 第 28 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 神戸, 1998. 11

G. 所有権の取得状況

実用新案, 特許の取得なし