

せて発生源の局在推定を行った。

次に、MLR の加齢変化の原因を検討する目的で、被検者の誘発波形について habituation の観点から再分析した。平均加算前の個々の反応について刺激の順に、10~50 回の平均値を求めた。平均値は刺激順に一つずつ計算範囲をずらして得、刺激の繰り返しによる振幅の変化を検討した。

C. 研究結果

1) MLR の加齢変化について

音刺激後、頂点潜時が 34~46 ms の MLR 成分 P40m が記録された。それに続いて 70~100 ms の潜時で高振幅の N100m が得られた (図1)。P40m は N100m に比べ振幅が小さく、P40m が有意に得られたのは、若年者では刺激対側が 10 名中 5 名、刺激同側が 10 名中 7 名であった。一方、高齢者ではそれぞれ 12 名全例、12 名中 8 名であった。

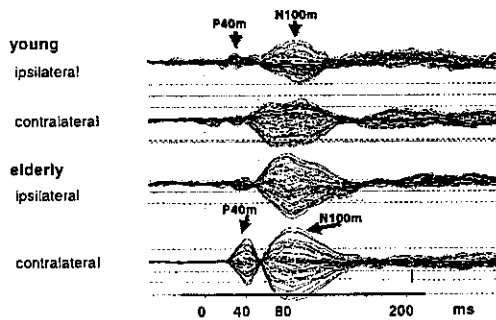


図 1. 若年者と高齢者における聴覚中間潜時反応の波形

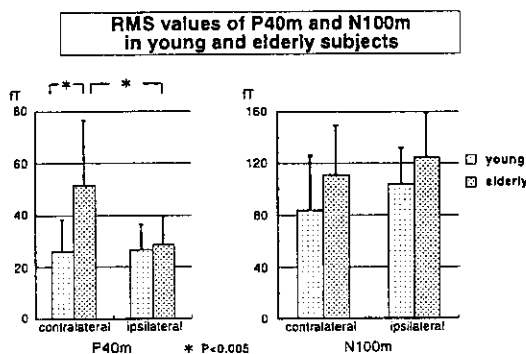


図 2. 若年者と高齢者における聴覚中間潜時反応 RMS の比較

高齢者における刺激対側 P40m の RMS は、若年者に比べ有意に高値を示した。また、高齢者の刺激同側 P40m の RMS に比べても有意に高値であった。刺激同側 P40m の RMS は、高齢者と若年者で有意差はなかった (図2)。

P40m、N100m の頂点潜時は、刺激対側・同側とも、両群間で有意差を認めなかった。

若年者、高齢者における P40m、N100m の推定電源は、ともに single dipole pattern をとり、両側側頭葉上面の、ヒト1次聴覚中枢と考えられている部位のほぼ同位置に推定された (図3)。

ECD locations of P40m and N100m

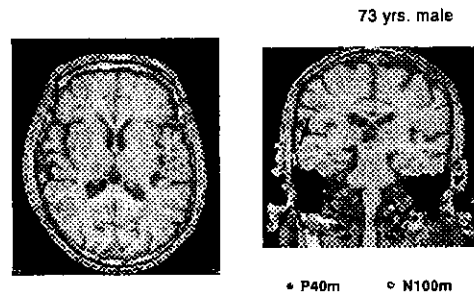


図 3. 高齢者における P40m、N100m の推定発生源 (ECD)

2) habituation の有無の検討

上記の結果から、高齢者では MLR の刺激対側と同側の振幅の差が著明であり、刺激対側では、若年者に比べ有意に増加することが明らかとなった。その幾序を探る目的で、若年者と高齢者において habituation pattern に違いがないかどうか検討した。

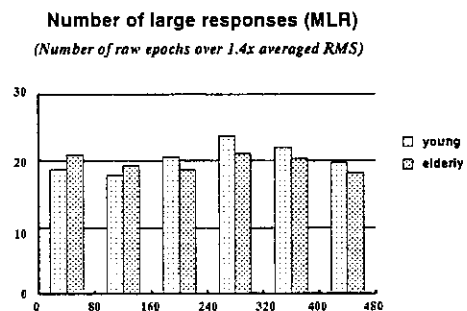


図 4. 若年者と高齢者において、大きな反応を示した MLR の個数

若年者、高齢者とも刺激初期から後期にかけて、有意な振幅の低下はみられず、両群ともあきらかな habituation は認めなかった。(図4)。

D. 考 察

高齢者ではMLRの刺激対側と同側の差が著明であり、刺激対側では若年者に比べ有意に振幅が増大した。さらにMLR振幅の若年者における低値はhabituationと異なる機序で起こることが示唆された。

これまでMLRの加齢変化の機序について、誘発電位を用いた検討で以下のように推察されてきた。①聴覚野から下丘または内側膝状体への抑制性フィードバックの減少。②加齢に伴うGABA低下。③MLRが複数推定され、加齢に伴う発生源の減少によるsynchronization。④habituation。これらの中で、今回、habituationの観点から加齢変化の原因を探る試みを行った。しかし若年者では、刺激早期からP40mの振幅が小さく、早期から後期にかけて振幅がほぼ一定であることが観察され、habituationはみられず、加齢によるpatternの変化も認められなかった。MLRの振幅は比較的小さく、安定した推定電源が得られた被検者は少なかったが、得られた被検者ではsingle dipole patternをとり、③の仮説とは異なる結果であった。

以上より、推定されている機序の中では、聴覚野から下丘または内側膝状体への抑制性フィードバックの減少が寄与することが今回の結果から示唆された。これまでの検討で、MLR成分であり、潜時約30msで誘発されるPa成分の振幅は、刺激対側の方が有意に高く、対側優位の傾向との報告が多い。今回、若年者ではP40mの刺激対側と同側の振幅差は明らかでなかったが、一方、高齢者ではその差が明らかで、対側の著明な高値を示した。従来報告され

ていた高齢者のMLR振幅増大は、今回の検討から対側振幅の変化が基盤にあることが示唆された。これは、従来の検討が脳波によるものであったため、左右の活動の分離が困難であったが、脳磁図を用いることにより左右の活動を分離して検討する事ができたためであると考えられる。

E. 結 論

聴覚中間潜時誘発磁界を若年者と高齢者で記録し、聴性感覚初期反応の加齢による影響を検討した。高齢者では、対側MLR振幅が若年者に比べ大きく、この機序として、habituationの関与は乏しく、聴覚野から皮質下への抑制性フィードバックの機能低下が示唆された。

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, 文堂昌彦, 杉本亨, 加藤隆司,
小川美香子, 鈴木満, 斉藤敦子, 新畑豊,
旗野健太郎, 川角保広, 伊藤健吾

国立療養所中部病院神経内科

堀部賢太郎, 鷲見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①中村昭範, 阿部祐士, 中村克己, 佐藤暢哉, 堀部賢太郎, 山田孝子, 加藤隆司, 加知輝彦, 伊藤健吾: 顔の視覚刺激に対する誘発脳磁図. 臨床脳波, 42: 1-6, 2000.
- ②中村昭範, 加知輝彦, 堀部賢太郎, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾: アルツハイマー病の臨床検査と診断への応用—電気生理学的検査. 脳の科学 2000年増刊号-アルツハイマー病のすべて: 199-203, 2000.
- ③中村昭範, 加藤隆司, 山田孝子, 堀部賢太郎, 斉藤敦子, 加知輝彦, 伊藤健吾: 脳磁図

と PET を併用した高次脳機能解析. 脳の科学, 22: 633-638, 2000.

2. 学会発表

- ① 山田孝子, 堀部賢太郎, 加知輝彦, 柳澤信夫, 中村昭範, 伊藤健吾, 加藤隆司: パーキンソン病の聴覚認知機構—脳磁図による検討—. 第41回日本神経学会総会: 2000, 5月, 松本.
- ② 中村昭範, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 金桶吉起, 柿木隆介, 柳澤信夫: ヒト運動視の加齢変化. 第41回日本神経学会総会: 2000, 5月, 松本.
- ③ 堀部賢太郎, 祖父江元, 杉本 亨, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 加知輝彦, 柳澤信夫: 体性感覚誘発磁界(SEF)の加齢変化—habituationの観点から—. 第41回日本神経学会総会: 2000, 5月, 松本.
- ④ 加藤隆司, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫: パーキンソン病の中脳におけるドーパミン神経系の変化の[F-18]FDOPA PET による検討. 第41回日本神経学会総会: 2000, 5月, 松本.
- ⑤ 中村昭範, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 山田孝子, 河津省司, 杉本 亨, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 金桶吉起, 柿木隆介: 視覚認知の加齢変化. 第15回日本生体磁気学会大会: 2000, 5月, つくば.
- ⑥ 河津省司, 中村昭範, 右代谷昇, 濱崎淳洋, 堀部賢太郎, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾: 脳内の離れた部位間での協調活動検出の試み-第一報-. 第15回日本生体磁気学会大会: 2000, 5月, つくば.
- ⑦ 中村昭範, 河津省司, 右代谷昇, 濱崎淳洋, 山田孝子, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾: 脳機能解析統合

ソフト開発の試み. 第1回脳磁場ニューロイメージング: 2000, 12月, 岡崎.

- ⑧ 河津省司, 中村昭範, 右代谷昇, 濱崎淳洋, 堀部賢太郎, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾: 脳内の離れた部位間での脳磁シグナル協調活動検出の試み-第2報-. 第1回脳磁場ニューロイメージング: 2000, 12月, 岡崎.
- ⑨ 堀部賢太郎, 祖父江元, 中村昭範, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 仮現運動のOddball課題を用いた、運動視の弁別課程の検討. 第30回日本臨床神経生理学学会学術大会: 2000, 12月, 京都.
- ⑩ 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫: 聴覚中間潜時誘発磁界の加齢変化. 第30回日本臨床神経生理学学会学術大会: 2000, 12月, 京都.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし

非侵襲的脳機能検査法による social communication の研究

分担研究者 福田 寛 東北大学加齢医学研究所教授

研究要旨

人名の長期記憶に関与する脳領域を同定するために、若年健常成人に人名の既知/未知判断課題を遂行させ、課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて測定した。提示された人名を既知と判断した時に、未知と判断した時と比べ両側の頭頂側頭連合野、前頭連合野で活動が大きかった。これらの領域は人名及びその個人にまつわる様々な長期記憶の想起に関与するものと考えられた。

A. 研究目的

痴呆患者において初期から障害されると言われている他者とのコミュニケーション機能をポジトロンCT (PET) や機能的MRI (f-MRI)法により明らかにし、痴呆疾患の早期画像診断法を開発することを目的とする。平成11年度は(1)視線認知に関わる神経機構と、(2)社会的判断の神経機構について研究を行ったが、本年度は、人名の長期記憶想起に関与する大脳領域に関する研究を行った。

人の名前は単に特定の間個体をコードするだけでなく、主体にとってその人間が持つ、あるいはその人間との間に存在する、行動的、情動的、社会的な価値や、様々な過去の事象を内包する情報である。加齢に伴う認知機能低下の中でも人の名前の認知機能の低下は直接的に社会生活能力の低下をもたらす因子の一つである。人の名前の認知に関与する大脳領域を解明することは、高齢者における脳機能画像上の変化と社会生活能力の変化を関連づける上で、大変有用なことである。本研究では若年健常成人を用いて人の名前の認知に関与する大脳領域を同定することを目的とした。

B. 研究方法

以下の研究は、すべて被験者に対して研究の目的、方法、起こり得る不利益、同意は自由意志に

よることなどを書面および口頭で説明した後、各被験者より東北福祉大学倫理委員会の規定に基づき同意書を書面で得た。

本実験には8名の右利き健常被験者が参加した。各被験者に「既知の名前判別課題」と「未知の顔判別課題」を行わせた。各課題で40の人物名を視覚提示し、「既知の名前判別課題」では提示した名前が既知の場合に、また「未知の顔判別課題」では提示した名前が未知の場合にボタンを押させた。提示した80の名前は全て別の名前であり、各被験者につき約半数が既知(被験者の友人や家族などの名前)になるようにした。一つの名前の提示時間は2秒、名前提示の間に10秒間の間隔を置いた。fMRI撮像はSiemens Magnetome Vision (1.5T)を用い、16枚のtransaxial GE-EPI images (slice thickness 8 mm, gapless, TR2s, TE60, matrix 64x64, FOV 256mm)で全脳をカバーした。「既知の名前判別課題」における40試行を、名前を既知と判断してボタンを押した(FH)、未知と判断してボタンを押さなかった(UR)、の2カテゴリーに、また「未知の顔判別課題」における40試行を、名前を未知と判断してボタンを押した(UH)、既知と判断してボタンを押さなかった(FR)の2カテゴリーに分類した。各被験者、各課題、各カテゴリー毎にframe(視覚刺激提示と同時に開始されたscanを第1frameとし、各試行6frame撮像)毎

の平均画像を作成した。2 カテゴリー x 6 frame = 12 conditions 及び被験者 condition を組み込んだ 2way-ANOVA を 2 課題分結合して一般線形モデルを用いた解析を行った。データ解析には Statistical Parametric Mapping 96 を用いた。

C. 研究結果

4つの試行カテゴリーすべてにおいて両側一次視覚野、両側外側後頭葉皮質、両側紡錘回後部、両側前頭前野、帯状回前部、視床、両側小脳半球の活動が第 1 frame と第 3 frame を比較した時に有意な活動が最大であった ($p < 0.001$) (図—1)。(FH-UR)及び(UH-FR)で共通に有意 ($p < 0.001$)な活動の差がみられたのは左一次運動野、左補足運動野、左帯状回運動野、左中心後回、右小脳半球で、活動の差は第 3 frame で特に大きかった (図—2)。(FH-UR)及び(FR-UH) (frame 毎に比較)で共通に有意 ($p < 0.001$)な活動の差がみられたのは両側上側頭溝周辺皮質、両側前頭前野、前頭極内側で、活動の差は第 4~5 frame で特に大きかった (図—3)。

D. 考察

両側一次視覚野、両側外側後頭葉皮質、両側紡錘回後部、両側前頭前野、帯状回前部、視床、両側小脳半球では 4つの試行カテゴリーすべてにおいて比較的早い frame で活動のピークが見られた。fMRI で測定される信号の潜時（神経活動から約 6s 後）を考えると、視覚刺激の提示から極めて短時間の間に起った活動と考えられる。これらの領域は文字の視覚認知や記憶想起の努力、既知未知の判断に関与していると考えられる。(FH-UR)及び(UH-FR)で共通に活動の差がみられた左一次運動野、左補足運動野、左帯状回運動野、左中心後回、右小脳半球では、活動の差は第 3 frame で特に大きかった。これらの領域はボタン押しの運動に関与すると考えられる。(FH-UR)及び(FR-UH) (frame 毎に比較)で共通に活動の差がみられた両側上側頭溝周辺皮質、両側前頭前野、前頭極内側では、活動の差は第 4~5 frame で特に大きかった。これらの領域は fami-

liar name の提示された試行において既知未知の判断が終わった後もしばらく活動が持続したことが示唆され、名前に関係した長期記憶の想起に関係するものと考えられる。これらの頭頂側頭連合野、前頭連合野は痴呆に伴う局所脳血流低下が見られる領域としても知られている。本研究のような高次機能の機能局在の研究を積み重ねることによって、機能画像から低下した機能モジュールの推測を行い、高次機能リハビリテーションや生活支援に反映させることが可能かも知れない。

E. 結論

以上の研究により、人名の長期記憶の想起には両側上側頭溝周辺皮質、両側前頭前野、前頭極内側といった頭頂側頭連合野、前頭連合野が重要な役割を果たすことが示唆された。

謝辞:本研究にあたり共同研究の場を与えていただいた、東北福祉大学松江教授に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, et al.: Passive and active recognition of one's own face. *NeuroImage* 11: 36-48,2000.
- 2) Sugiura M, Kawashima R, Nakagawa M, et al.: Correlation between human personality and neural activity in cerebral cortex. *NeuroImage*. 11:541-546,2000.
- 3) Nakamura K, Kawashima R, Sato N, Nakamura A, Sugiura M, Kato T, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Schormann T, Zilles K: Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study. *Brain*. 123:1903-1912,2000.

2. 学会発表

- 1) Sugiura M, Kawashima R, Watanabe J, et al.: Recognition of the familiar personal

names: Event-related fMRI. 6th Annual Meeting of the Organization of Functional Mapping of the Human Brain. San Antonio, USA, June 12~16, 2000.

2) 杉浦元亮、川島隆太、渡辺丈夫、後藤了以、佐藤和則、佐藤優子、前田泰弘、松江克彦、福田寛：既知の人物名の認知に關与する脳領域—Event-Related fMRI. 第23回日本神経科学大会、横浜、2000. 9.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

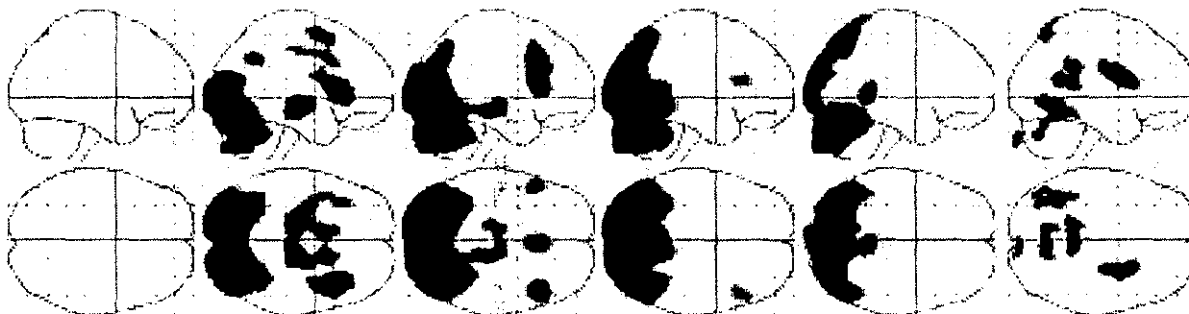
なし

2. 実用新案登録

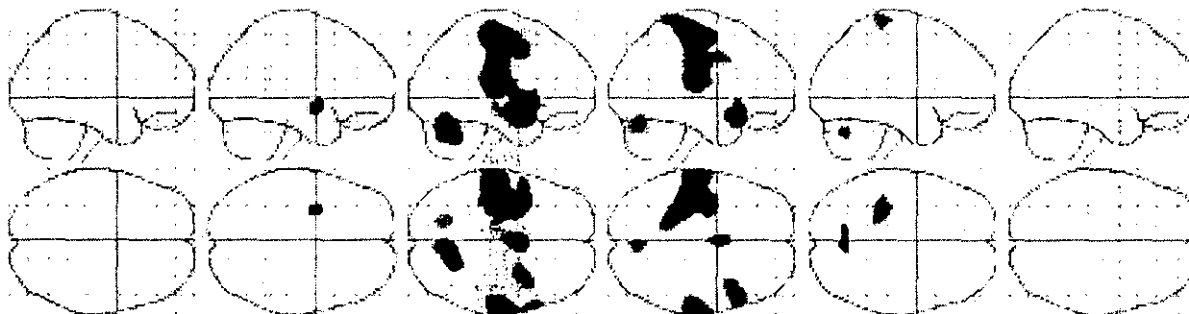
なし

3. その他

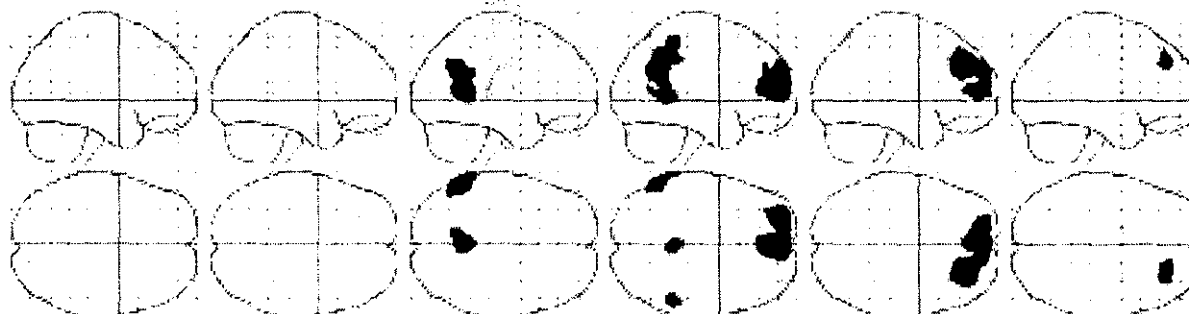
なし



図—1 4つの試行カテゴリーすべてにおいて活動した部位（左から右の時系列）



図—2 ボタン押し運動に關与して活動が上昇した部位



図—3 名前の想起に關連した長期記憶に關連する部位

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

分担研究者 小嶋祥三 京都大学霊長類研究所長・認知学習分野教授

研究要旨 高齢者における記憶の低下の神経機序の理解の為の基礎データとして、本年度は 20 代、30 代の健常男性において、顔と声に関する認識・記憶課題を遂行中の局所脳血流量を PET を用いて計測し、記憶の責任領域の検討を試みた。

A. 研究目的

日常生活において多くの高齢者が記憶力の低下を感じている。本研究の目的は記憶を担う脳領域を同定し、記憶の神経機序を明らかにすることで高齢者の記憶力の低下を予防する方法に提言することである。本年度は特に顔の記憶と声の記憶に関して研究を行った。以下に各々の結果を分けて記載する。

— 顔の記憶 —

B. 研究方法

実験課題：テスト課題には、良く知っている人の顔から知らない人の顔を弁別する課題を用いた。顔の既知・未知弁別課題では、被験者は次々と提示される顔が既知のものか未知のものかを答えることを求められた。既知の顔には被験者の友だちや同僚といった日常的に出会う人の顔を用いた。対照課題として、顔の向きを弁別する課題を用いた。この顔の向き弁別課題では提示される顔が右を向いているのか左を向いているのかを答えることが求められた。用いた顔はすべて被験者にとって未知の顔であった。この課題では「顔である」という知覚は必要であるが、「誰々の顔」という記憶に基づく認識を必要としない。この課題では記憶の系は賦活しないが、顔の知覚に関与する脳の活動は捕らえられると考えた。さらに、もう一つの対照課題としてスクランブルした顔画像の四隅の一つにつけた点の位置を弁別する

課題を用いた。この課題では、「顔である」という知覚自体がない。しかし、顔を構成する要素（全体の明るさ・色み・局所的なテクスチャーや輪郭）などは顔とマッチしている視覚刺激である。そのため、顔の知覚や認識に必要な視覚の要素の分析に関与する脳の活動は捕らえられると考えた。また各課題での脳全体の活動を知るために注視課題を用いた。注視課題中は特別な視覚刺激を全く提示しなかった。

課題の順序は被験者ごとに変え、カウンターバランスをとった。他の記憶の要素が成績に影響を及ぼさないように、一人の被験者には同じ未知の顔を繰り返すことのないようにした。

測定方法：健常な右利きの 20 代男性 7 人が被験者として各課題を遂行した。被験者はベッドに横になり、手足や頭を動かさない状態で課題をおこなった。コンピュータで制御された画像刺激を Face mounted-display を通して被験者に提示した。またこのとき、各課題で眼球の動きに差があるか否かを眼電図から評価した。

（倫理面への配慮）

口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、被験者全員から書面にて同意を得た。

C. 研究結果と考察

課題成績：各課題の成績は顔の既知・未知課題 89% (75-98%)、顔の向き弁別課題 91% (78-100%)、点の位置弁別課題 99% (98-100%)であった。点の位置弁別課題は顔の既知・未知弁別課題とくらべやや簡単である傾向があった(Wilcoxon, $P=0.03$)が顔の向き弁別課題と他の二つの課題の間には差がなく適当な対照課題であったと評価できた。

PET 結果：注視課題と比較すると、点の位置弁別課題では両側性に後頭葉 (lateral occipital gyri, lingual gyri, posterior fusiform gyri) が活動した。顔の向き弁別課題では右半球で前方や外側 (fusiform gyrus, inferior temporal gyrus) に活動が広がった。顔の既知・未知弁別課題ではさらに右側頭極も活動していた。課題間で活動を直接比較すると、顔を用いた二つの課題では共通して右紡錘状回 / 下側頭回 (right fusiform/inferior temporal gyri) が活動していた。この結果は先行研究の結果と一致する。これらの領域は顔の知覚と関係していると考えられる。右の側頭極は記憶を必要とする既知・未知弁別課題で特異的に活動を示した。この領域が壊れると逆行性の記憶障害が見られることから、右側頭極は顔の記憶に深く関係する領域であると考えられる。

—声の記憶—

B. 研究方法

実験課題：テスト課題には、良く知っている人の声から知らない人の声を弁別する課題を用いた。刺激として7つの文章をさまざまな人に読み上げてもらった声を録音して用いた。声の既知・未知弁別課題では、被験者は次々と提示される声の既知のものか未知のものかを答えることを求められた。既知の声には被験者の友だちや同僚といった日常的に会う人の声を用いた。未知の声は被験者が会ったこと

ない人の声を用いた。対照課題として、自分自信の声を弁別する課題を用いた。用いた声は被験者自信の声と未知の人の声であった。この課題では声の調子 (高さやイントネーションなど) から話者を弁別することは既知・未知弁別課題と同じである。しかし、「誰々の声」という記憶に基づく認識を必要としない。自分の声も日常聞いているが、直接聞こえる声と録音した声はことなるため記憶の系をそれほど賦活しないと考えた。さらに、もう一つの対照課題として文書の始まりが母音か子音かを弁別する課題を用いた。この課題では、「あ (A) けまして・・・」という始まりなら母音、「く (Ku) わしくは・・・」なら子音と答える。話者を弁別することは必要としないが、聴覚刺激 (声) の特性は顔とマッチしている視覚刺激である。そのため、声の認識に必要な聴覚の要素の分析に関与する脳の活動は捕らえられなかったと考えた。

課題の順序は被験者ごとに変え、カウンターバランスをとった。他の記憶の要素が成績に影響を及ぼさないように、一人の被験者には同じ未知の声を繰り返すことのないようにした。

測定方法：健常な右利きの20—30代男性7人が被験者として各課題を遂行した。被験者はベッドに横になり、手足や頭を動かさない状態で課題をおこなった。コンピュータで制御された音声刺激をステレオイヤホンを通して被験者に提示した。課題中は特別な視覚刺激は与えなかった。また、各課題で眼球の動きに差があるか否かを眼電図から評価した。

(倫理面への配慮)

口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、被験者全員から書面にて同意を得た。

C. 研究結果と考察

課題成績：各課題の成績は声の既知・未知課題 84% (68-97%)、自己の声弁別課題 91% (68-100%)、母音・子音弁別課題 96% (87-100%)であった。母音・子音弁別課題は声の既知・未知弁別課題とくらべやや簡単である傾向があった(Wilcoxon, $P=0.02$)が声の既知・未知課題と自己の声弁別課題の間には差がなく適当な対照課題であったと評価できた。

PET 結果：声の既知・未知課題で対照課題と比較して強い活動を示した領域は、左の前頭葉 (frontal pole)、右の側頭葉 (temporal pole, entorhinal cortex)、および左の頭頂葉 (precuneus) に見られた。いずれの領域も先行研究からエピソード記憶に関与する課題での活動が報告されている。これらの領域のうち、左前頭極と右側頭極は被験者の認識の回数と活動の大きさに弱いながらも相関が見られた。この結果からこれらの領域は、現在受けた刺激 (声) と記憶の声との照合に関係しているのではないかと考えている。

D. 考察

これまでの神経心理学的報告から、側頭極は個人の記憶 (personal memory) に関与していることが示唆されてきた。今回の PET 研究の結果は健常者において、顔や声といった記憶が側頭極の機能に基づくことを示した。今回の記憶の内容は「顔」や「声」といった言語に関係のないものであった。左半球ではなく右半球の側頭極が賦活したことは用いた刺激が非言語的なものであったことを反映していると考えられる。今後は、PET 計測の結果をさらに解析するとともに、高齢者で上記の課題を行い、その成績と局所脳血流の変化の関係を明らかにし、高齢者における記憶機能の低下を正しく理解することを目指す。

E. 結論

健常男性が記憶に基づき (照らし合わせ) 顔や声の既知・未知弁別を行なうときには右側頭極が活動することが分かった。右側頭極は、顔や声といった非言語的な情報の記憶に関与していると考えられる。

F. 論文発表

Nakamura K, Kawashima R, Sato N, Nakamura A, Sugiura M, Kato T, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Schormann T, Zilles, K. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study. *Brain* 123: 1903-1912, 2000.

Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices. A PET study. *Neuropsychologia* in press.

Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, Sato N, Nakamura A, Kato T, Hatano K, Schormann T, Zilles K, Sato K, Ito K, Fukuda H. Activation reduction in anterior temporal cortices during repeated recognition of faces of personal acquaintances. *NeuroImage* in press.

G. 知的所有権の取得状況

なし。

研究協力者 中村克樹

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

初期アルツハイマー病患者の高次脳機能障害の早期診断に関する研究
分担研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

研究要旨: 大脳高次機能障害を、双極子度(Dipolarity)から推定し、AD の分別精度を求めた。また脳血流 SPECT と組合せることにより、早期診断に結びつくか、その予備的検討を行った。結果、Dipolarity 単独での AD 分別精度は高くなく、他検査との組み合わせの必要性があることがわかった。SPM99 に、Dipolarity と脳血流 SPECT を組み合わせ検討したところ、AD 群では Dipolarity が相関する血流低下部位は、MMSE が相関する血流低下部位とほぼ一致し、両側側頭葉皮質～両側頭頂葉皮質で特に有意に低下していた。このことより、今後、Dipolarity と脳血流 SPECT とを組合せることにより、早期診断に結びつく可能性が示唆された。

A. 研究目的

初期アルツハイマー病 (AD) 患者の大脳高次機能障害を、脳活動自動判定装置により得られる双極子度(Dipolarity)から量的に推定し、脳血流 SPECT と組み合わせ、早期診断に結びつくかその予備的検討を行った。

B. 研究方法

対象は、当センター物忘れ外来を受診し DSM-IV, NINCDS-ADRDA にて経時的に AD と最終的に診断された患者 33 例、及び正常者 25 例に対し、脳活動自動判定装置による Dipolarity の計測、脳血流 SPECT (^{99m}Tc -ECD、Patlak Plot 法) 及び神経心理学的検査 (MMSE) を施行した。これらについて下記 3 点の検討をおこなった

1. Dipolarity と MMSE の相関
2. Dipolarity 単独での診断精度
3. Dipolarity と SPECT の検討
(倫理面への配慮) 対象とした正常例に関しては当センターの倫理委員会で承認を受

C. 研究結果

AD 群及び正常群の性別、年齢、MMSE、mCBF(ml/100g/min) は下記表に示す。

	AD 群	正常群
性別 男性	13	15
女性	20	10
年齢	72.1±9.3	72.2±9.3
MMSE	19.4±8.3	27.5±3.9
mCBF(ml/100g/min)	37.4±5.6	38.7±4.7

1. Dipolarity と MMSE の相関

スピアマンの順位相関係数を用いて検定したところ相関関係が有意 ($p < 0.01$) であった。

2. Dipolarity 単独での診断精度

Dipolarity 96% 程度をしきい値とした場合、感度と特異度は共に 60% 程度であった。

3. Dipolarity と SPECT の SPM による解析

Fig1 に示すとおり、AD 群で、Dipolarity と相関して血流が低下する領域は、両側側頭葉～両側頭頂葉皮質と前頭葉皮質の一部

であり、Fig2に示す、MMSEと相関して血流が低下する領域とほぼ一致した。

正常群では、側頭-頭頂葉皮質の所見は乏しく、前頭葉優位に相関していた。

D. 考察

人間の思考・認識・記憶の想起といった大脳高次機能は、脳内にある多数のニューロンの電気的な活動を反映する。これら多数のニューロンの電気的な活動は、頭皮上の脳波分布から脳内の活動部位を推定する双極子追跡法をベースに脳機能研究所(川崎市、武者利光代表)で開発された脳活動自動判定装置を用いることにより、等価双極子で近似することが可能である。その原理は、先ず被験者の頭皮電位を複数個のセンサを装着して脳内神経活動に基づく電位、いわゆる脳波を測定し、安静時に発生する α 波を取り出してコンピューター処理を行い、多数のニューロンの電気的な活動である電流双極子(Dipole)を、計算により1つの大きな電流双極子(等価双極子)で近似する。この近似の正確さの指標となるものが双極子度(Dipolarity)と呼ばれるものである。このDipolarityは、3次元頭部モデルによる計算機シミュレーションにより、皮質上の電気活動の不均一性により低下する

ことが明らかになっており、ADのように、ニューロンの脱落をきたす疾患では、皮質のニューロンの電気的な活動が不均一になり、Dipolarityが低下するという特徴がある。本研究でもDipolarityと脳高次機能のひとつの指標であるMMSEをスピアマンの順位相関係数を用いて検定したところ、相関関係が有意($p < 0.01$)であった。脳活動自動判定装置は、real timeに脳内電位発生源を追跡できる特性がある他、MMSEをはじめとした従来のような問診式の判定結果と異なり、客観的で正確迅速な判定が可能である。ただ、Dipolarity単独でのAD診断精度は、現状の検査機器及び解析法では、感度、特異度共に60%程度、と決して高くなく、ADの診断の際には、他検査と組み合わせ判定する必要がある。そこでDipolarityと脳血流SPECTを組み合わせ検討した結果、Fig1、Fig2に示すとおり、AD群では、Dipolarityが相関する血流低下部位は、MMSEが相関する血流低下部位とほぼ一致し、両側側頭葉皮質～両側頭頂葉皮質で有意に低下していた。このことはSPECTと組み合わせることにより、早期診断の補助検査となり得ることを示唆し、また本研究をさらに早期ADに限って行った場合、別の新しい知見が得られる可能性があること

も考えられる。脳活動自動判定装置は MRI や SPECT に比べ安価で簡易な検査機器であり、従来の聞き手の介在する問診式検査と異なり、人間関係、学習効果などの影響がなく、検診などの際に利用し、疑いのある群にはさらなる検査を行うといった利用法が現実的と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kogure D, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 41(7):1155-1162,2000

北山徳行、松田博史、坂本茂貴、大西 隆、朝田 隆、宇野正威、上島国利
アルツハイマー病における脳の灰白質容積と局所血流量の経時的変化—画像統計解析法と関心領域設定法の併用—

脳と精神の医学 11(4):315-323, 2000

2. 学会発表

Imabayashi E, Matsuda H, Ohnishi T, Sakamoto S, Asada T, Kunihiro T, Takano H, Nakano S. Usefulness of 3D-SSP for diagnosing early Alzheimer's disease using SPECT

The 47th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 6, 2000, Saint Louis

Sakamoto S, Matsuda H, Ohnishi T, Kunihiro T, Takano H, Asada T, Nakano S. Influence of apolipoprotein E genotype on a longitudinal SEPCT study in early Alzheimer's disease

The 47th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 6, 2000, Saint Louis

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

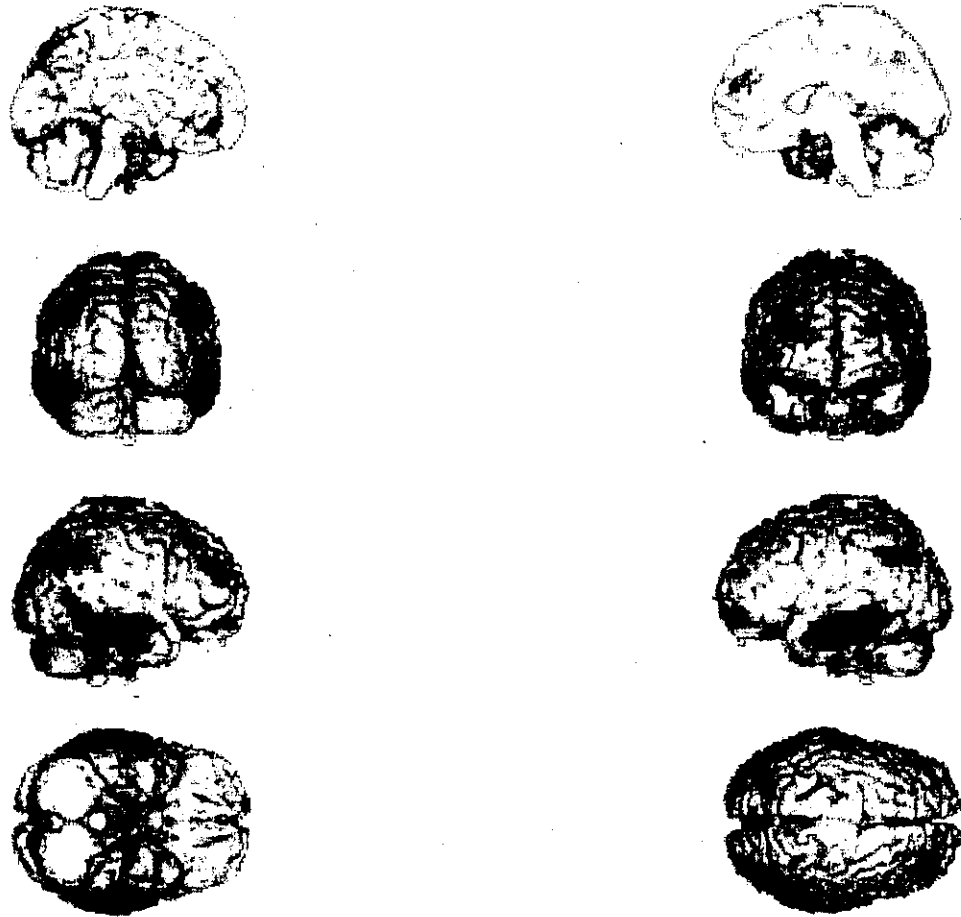


Fig1. AD 群にて Diporality と正の相関をする血流低下部位
(thresholds height $p=0.05$ uncorrected $p=0.01$)

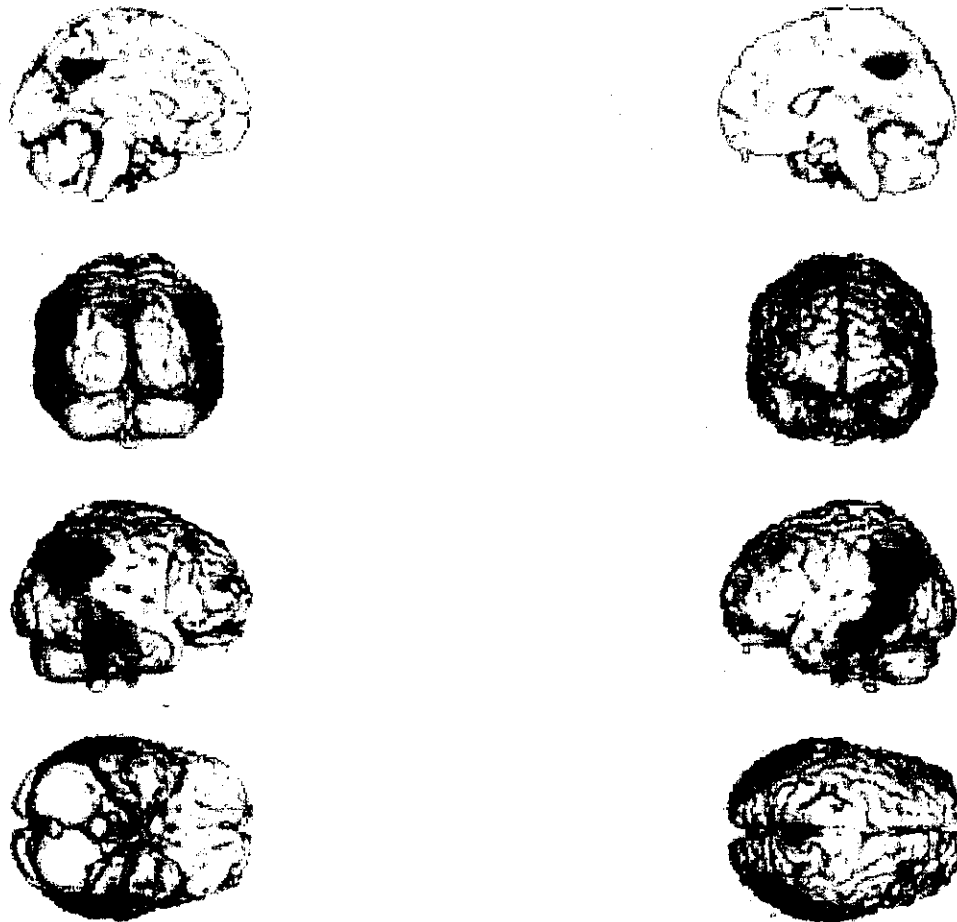


Fig2. AD 群にて MMSE と正の相関をする血流低下部位
(thresholds height $p=0.05$ uncorrected $p=0.01$)

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

高齢者の脳の proton MR spectroscopy に関する研究

分担研究者 石垣武男 名古屋大学医学部放射線医学教室

研究要旨 正常ボランティアの脳皮質の spectrum pattern が前頭葉、後頭葉、と側頭葉海馬では異なることが明らかになった。

A.研究目的

高齢者の脳機能を脳実質の代謝物を測定することによって評価するための基礎データとして、正常例における脳の各部位における各代謝物の存在比を測定する。

B.研究方法

脳の器質的疾患や手術歴、てんかんの既往のない成人 20 名（男 11、女 9）を対象とした。年齢は 20 代 3 名、30 代 5 名、40 代 4 名、50 代 4 名、60 代 4 名で、前頭葉、後頭葉、側頭葉（海馬）皮質の代謝物 spectrum を、3 Tesla MR 装置 Medscape S-300 Bruker 社（ドイツ）を用いて single voxel (1cc) の Press 法で測定した。

（倫理面への配慮）

3 Tesla MR 装置の安全性と検査目的について被験者に十分に説明し文書で同意書を得た。

C.研究結果

皮質の各代謝物の存在濃度比は従来 1.5Tesla 装置での報告とほぼ同様であり、NAA/Cr 比は前頭葉、後頭葉では 2.0 前後と低いのに対し、海馬

では 1.2 前後と低く、部位による差異を示した。加齢により NAA は低下傾向に、mI と Cho は増加傾向を示したが、明らかな有意差は検出できなかった。

D.考察

少数例の検討で比較的再現性のある結果が得られたのは皮質にほぼ局限した Voxel of Interest(VOI)を設定できたことが大きいと考えられる。今回の結果は痴呆症例の対照データとして使用可能と思われる。

E.結論

正常ボランティアの脳皮質の spectrum pattern は前頭葉、後頭葉と側頭葉海馬では異なる。

F.共同研究者

名古屋大学医学部放射線医学教室
深津 博

G.研究発表

1.論文発表

投稿準備中

2.学会発表

発表準備中

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

表情の認知に関わる神経相関と加齢の影響 —高磁場 MRI と脳賦活検査による研究—
分担研究者 米倉 義晴 福井医科大学 高エネルギー医学研究センター長

研究要旨 健常若年者と高齢者において表情認知課題を遂行中に脳賦活検査を行い、側頭葉内側部における脳賦活の加齢変化について検討した。課題遂行時に両側の前頭前野と紡錘状回が有意に賦活された。前頭葉では加齢による変化を認めなかったが、内側側頭葉では顔の持つ感情的特色により陰性感情で左扁桃、陽性感情で右海馬傍回がそれぞれ加齢の影響を受けていることが示された。

A. 研究目的

顔の認知に関する研究は実験心理学的研究から損傷脳による神経心理学的研究を経て、最近では主に脳賦活検査により進められている。その神経相関は相貌失認を生じることで知られる後頭・頭頂葉、視線に関する上側頭回、表情に関わる扁桃体、さらに高次の判断を行う前頭葉など広範に渡ると推測されている。中でも扁桃体を含む側頭葉内側部は加齢による変化を受けやすく、神経病理学的にも特有の所見を呈することが知られている。そこで、健常若年者と高齢者において表情認知課題を遂行中に脳賦活検査を行った。

B. 研究方法

若年被験者 12 名（平均 25 歳）、高齢被験者 12 名（平均 65 歳）が被験者として参加した。いずれも右利きで健康な成人である。高齢被験者は独立して社会で生活している者で、神経心理学的テストにおいても痴呆症状を呈する者はいなかった。福井医科大学倫理委員会の承認を受けて、被験者に実験の目的と方法を説明し書面で同意を得た。

課題の刺激に人の顔の写真を用いた。画面には男女の顔が左右に並んで次々と映り、被験者はその性別を判断して指示されたボタンを押すことを要求された。男女の顔には感情を表出していない条件 (Neu 条件)、笑顔の表情を示す条件 (Pos 条件)、怒りまたは嫌悪の表情を示す条件 (Neg 条件) の 3 つがあった。対照条件 (Ctl 条件) として左右に並んだ四角形の大きさの判断を行わせた。実験は block type で各刺激の提示時間は 2.5 秒、刺激間には 1.7 秒のインターバルを設定した。MRI の撮像は 3T 装置を用い、SPM99 により解析した。

C. 研究結果

課題の正解率は両群で有意差はなかった。課題遂行時に若年者、高齢者ともに両側の前頭前野と紡錘

状回が有意に賦活された。若年者では Neg 条件では Neu 条件より左扁桃の賦活が有意に強かった。群間の比較で若年者が高齢者より有意に賦活が強かったのは、Neg 条件では左扁桃、Pos 条件では右海馬傍回、右角回、右舌状回、Neu 条件では中脳、左舌状回であった。今回の解析結果では前頭葉に加齢の影響は認められなかった。高齢者においてのみ右海馬のシグナル変化が年齢と有意な負の相関を示した。また神経心理学的検査によって得られた各被験者の平均得点と右海馬傍回のシグナル変化との間に正の相関が高齢者でのみ認められた。

D. 考察

本研究により顔・表情の認知に関わる領域の中でも、加齢の影響を受けやすい領域と受けにくい領域が存在することが分かった。内側側頭葉では顔の持つ感情的特色により陰性感情で左扁桃、陽性感情で右海馬傍回がそれぞれ加齢の影響を受けていることも示された。今後は単に刺激に反応した増分を検討するだけでなく、シグナルがピークに達するまでの時間や反応の形にも検討を加える必要があると考えられる。

E. 結論

表情の認知に関わる領域の中でも、加齢の影響を受けやすい領域と受けにくい領域が存在し、fMRI により脳の加齢変化を画像として評価できる可能性が示された。

F. 研究発表

- 1) Iidaka T: Cognitive Brain Res 9: 73, 2000
- 2) Iidaka T: Cognitive Brain Res 11: 1, 2001

研究協力者

飯高哲也、岡田知久、定藤規弘、村田哲人、大森晶夫

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認知速度の低下に関する研究

分担研究者 福山 秀直 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター

研究要旨:パーキンソン病は高齢者に運動障害を来す代表的疾患であるが、認知障害も伴うことが報告されている。今回、我々はパーキンソン病の認知速度の低下に注目し、その病態をあきらかにするため、脳賦活試験を行った。その結果、尾状核頭部の機能障害が、認知速度の低下に関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)は高齢者に運動障害をきたす代表的疾患の一つであるが、認知障害を高率に伴うことが報告されている。我々は、PDの認知障害のうち、認知速度の低下に注目した研究を行ってきた。昨年度は、認知処理の速度を、オリジナルの認知課題であるMental operations(MO課題)の言語課題(MO-verbal課題)と空間認知課題(MO-spatial課題)を用いて、行動学的に評価した。その結果、MO-verbal課題では高齢健常者(NC)に比べ、PDで認知速度が低下していることを示した。一方、MO-spatial課題では両群で認知速度の差はあきらかではなかった。今回我々は、昨年度の結果を踏まえ、PDにおける認知速度低下の病態をあきらかにする目的で、ポジトロン断層法(PET)を用いた脳賦活試験を行った。

B. 研究方法

- 1.)被験者:PD、NC各7名。年齢は56歳から66歳(平均は61.7歳)。全員右利き。被験者には研究の意義について十分な説明を行い、書面で同意を確認した。
- 2.)課題:MO課題ではまずPrime Stimulus(PS)をモニター中央に提示した後、Instruction Stimulus(IS)を同じ部位に順に提示した。被験者はPSで覚えた情報をISの提示に従い、心内で順に操作し、ISの提示終了

後、結果を解答した。①MO-Verbal課題:PSとして任意の曜日、ISとして1、2又は3の数字がランダムに提示された。被験者には、提示された数字分だけ先の曜日を順に思い浮かべることがを要求した。②MO-Spatial課題:PSとして任意の一つのます目に視標を付けた縦横3ますの基盤模様、ISとして上下左右のいずれかの方向を指す1本ないしは2本の矢印をランダムな順序で提示した。被験者は矢印の方向に矢印の数のます目分、指標が移動していく様子を想像した。③control課題:点滅する注視点を呈示した。

MO課題ではそれぞれ4種類の提示頻度(0.25、0.33、0.50、0.67Hz)、control課題では2種類の提示頻度(0.25、0.67Hz)の課題を各1スキャン、計10スキャン施行した。60秒間の画像データ収集中はISを一定頻度で連続呈示し、データ収集終了後に解答を得るようにした。したがってデータ収集中には運動の要素は含まれなかった。

- 3.)撮像方法とデータ解析:PETスキャナーはGE Advance、トレーサーは $H_2^{15}O$ を用いた。データ解析はSPM99で行った。

C. 研究結果

MO-verbal課題、MO-Spatial課題の遂行によって、両群共に、後頭頂葉、小脳に加え、運動前野で広範な脳活動が認められた。MO-verbal課題の提示頻度が増加すると、NCで

は尾状核頭部、視床、内側運動前野の活動の増加が観察された。一方、PDでは提示頻度の上昇に伴って、内側運動前野と左外側運動前野の活動が増加した。両群を比較すると、PDで尾状核頭部の活動が低下し、左外側運動前野の活動が亢進していた。MO-Spatial課題、control課題では、両群とも刺激提示頻度が増加しても尾状核頭部の活動は変化しなかった。

D. 考察

行動学的評価で、認知速度の低下が示されたMO-verbal課題では、提示頻度が上昇すると、NCに比べ、PDで尾状核頭部の活動が障害されていた。一方、認知速度の低下がみられなかったMO-Spatial課題では、尾状核頭部の活動は両群で差がなかった。以上の結果より、尾状核頭部の機能障害が、PDで認知処理の速度が低下していることに関連している可能性がある。

E. 結論

パーキンソン病における認知速度低下の病態をあきらかにする目的で、脳賦活試験を行った。その結果、尾状核頭部の機能障害が、認知速度の低下に関連している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Dong Y, Fukuyama H, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Nakamura K, et al. Essential role of the right superior parietal cortex in Japanese kana mirror reading: An fMRI study. *Brain* 2000; 123: 790-9.

② Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, Nagahama Y, Yamauchi H, Ono S, et al. Glucose metabolism in the rat frontal cortex recovered without the recovery of choline acetyltransferase activity after lesioning of the nucleus basalis magnocellularis. *Neurosci Lett* 2000; 280: 9-12.

③ Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, et al. Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2001; 11: 85-92.

④ Naito Y, Tateya I, Fujiki N, Hirano S, Ishizu K, Nagahama Y, et al. Increased cortical activation during hearing of speech in cochlear implant users. *Hear Res* 2000; 143: 139-46.

⑤ Nakamura K, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Toma K, Fukuyama H, et al. Participation of the left posterior inferior temporal cortex in writing and mental recall of kanji orthography: A functional MRI study. *Brain* 2000a; 123: 954-67.

⑥ Nakamura K, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Fukuyama H, Konishi J, et al. Attentional modulation of parieto-occipital cortical responses: implications for hemispatial neglect. *J Neurol Sci* 2000b; 176: 136-43.

⑦ Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, et al. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000; 20: 7438-45.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表