

齢とともに増加する傾向はみられたが有意ではなく、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。

F 結論

正常例および痴呆症状のない患者群において大脳皮質の各代謝物の濃度比を測定した。今後は痴呆症例における値の変化と、治療後の反応について検討したい。

G 健康危険情報

特になし

H 研究発表

1. 論文発表

3 Tesla MR 装置を用いた MR スペクトロスコピーの有用性 映像情報 Medical 33:612-618, 2001

2. 学会発表

3 Tesla MRI を用いた Multiple System Atrophy 症例の volume selective MR Spectroscopy の経験
第 28 回日本磁気共鳴医学会

I 知的財産権の出願・登録状況

なし

機能的MRIによる脳賦活検査における Hemodynamic Response の加齢による変化の検討
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 表情認知課題に関する脳賦活検査における血行動態 (HDR) の加齢変化について検討した。若年者と高齢者で HDR の明らかな差は認められず、表情認知に関する課題で観察される高齢者における側頭-頭頂領域や海馬・扁桃体を含む側頭葉内側部の脳賦活の低下は脳機能の変化によるものと考えられた。

A. 研究目的

本研究では、機能的 MRI を用いる絵の記銘と顔の表情認知に関する脳賦活検査により、健常高齢者では課題遂行中に側頭-頭頂領域や海馬・扁桃体を含む側頭葉内側部の脳賦活が若年者と比較して有意に低下していた。しかし、MRI による脳賦活検査ではその信号強度に BOLD 効果が介在し、解析に用いる局所の血行動態 (HDR) のモデルに一定の関数を用いる。HDR が加齢によりまた部位により変化した場合は同方法による解析は妥当性に欠ける可能性がある。この点を検証するために、3 テスラ MRI 装置と事象関連型課題を用いて、HDR を若年者と高齢者で比較検討した。

B. 研究方法

10 名の若年者 (男:女=5:5, 年齢 19~28 歳) と 4 名の高齢者 (男:女=3:1, 年齢 62~64 歳) を対象とした。いずれも健康で脳血流に影響を与える薬物は摂取していない。また高齢者は独立して生活し、痴呆を含む精神神経学的異常は認められない。

GE 社製 MRI 装置 (3 テスラ) を用いて、EPI 法 (TR=2500msec, TE=30msec, 64×64×28 枚) により機能画像を、T2 強調画像 (TR=6000msec, TE=70msec, 256×256×28 枚) により解剖学的画像を撮像した。実験課題では視覚的に呈示される顔の表情と性別の判断を行った。画面の上半分に性別または表情の曖昧な顔が 1 つ、下半分には性別または表情の明瞭な顔が 2 つそれぞれ呈示され、被験者は上の顔が下の顔のどちらにより似ているかを判断してボタンを押した。顔刺激は 2500msec 呈示、刺激間隔 (ISI) は 9500msec であった。48 回の表情判断と 48 回の性別判断が別個の試行で行われた。SPM99 を用いて realignment, slice timing の補正後、smoothing (8mm) を行った。表情と性別の合計 96 回の event に対して、それぞれ canonical HRF とその temporal derivative の関数を含んだ解析を行った。各被験者で有意に賦活された領域から右前頭前野、前部帯状回、左運動野、左右紡錘状回の時系列信号を抽出した。正答した event

に対する反応の平均 HDR を計算し、若年者は課題の正答率から高成績群 (Hi 群: 5 名) と低成績群 (Lo 群: 5 名) に分けて高齢者群 (Old 群: 3 名、課題の理解が不十分な 1 名を除外) と比較した。

C. 研究結果

課題の平均正答率は Hi 群で 92%、Lo 群で 82%、Old 群で 70% であった。反応時間はそれぞれ 1710 msec, 1716msec, 1794msec であった。右前頭前野と左右紡錘状回の HDR は 3 群間で大きな相違はなく、いずれも刺激呈示後約 6 秒でピークに達する反応が得られた。前部帯状回では Old 群の反応は若年群より約 60% 高く、左運動野では逆に約 50% 低かった。Old 群では被験者間変動が大きい傾向が認められた。

D. 考察

SPM99 の canonical HRF を用いて高齢者の認知課題遂行中の HDR をモデル化し、前頭前野と左右紡錘状回において若年者とほぼ同等の反応を得られた。これらの結果は高齢者で被験者間の変動が大きいことも含めて、D' Esposito と Huettel らの報告と一致していた。しかし左運動野と前部帯状回では群間で異なった反応が得られた。

E. 結論

表情認知課題を用いた脳賦活検査において、若年者と高齢者間で HDR の明らかな差は認められず、前年度に報告した高齢者における側頭-頭頂領域や海馬・扁桃体を含む側頭葉内側部の脳賦活の低下は脳機能の変化によるものと考えられる。

F. 研究発表

- 1) Iidaka T, et al: J Cognitive Neurosci 13: 1035-1047, 2001

研究協力者

飯高哲也, 岡田知久, 柏倉健一, 豊田浩士

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

ドーパミンと感覚入力の関連性に関する研究

分担研究者 福山秀直

京都大学医学研究科高次脳機能総合研究センター脳機能イメージング部門教授

中脳ドーパミン神経と感覚入力との関連を検討する目的で、C-11 標識 D 2 受容体親和性物質であるラクロプライドを用い、感覚刺激中の猫の尾状核、側坐核でのドーパミン放出を検討した。ドーパミン放出の左右差を検討するために D 2 受容体結合能を計算し解析した。その結果、刺激対側の側坐核にて優位な放出を認めた。また、尾状核においても対側でドーパミンの放出が強く疑われた。感覚刺激によりドーパミンの放出が認められたことから、ドーパミンが体性感覚と関係する症状に関与することが示唆された。

A. (研究目的)

中脳ドーパミン神経は、パーキンソン病に代表される運動系や覚せい剤の影響、報酬等の精神活動に関連すると考えられている。しかし女性高齢者で義歯をした人に多く見られる口部ジスキネジア、ジストニーにおける Sensory Trick など、異常な体性感覚入力と不随意運動との関連性や、三叉神経痛、帯状疱疹後の痛みに対するドーパミンの有効性などは感覚入力とドーパミンとの関連性を示唆するものである。われわれはドーパミン作動性神経と感覚入力の関連性を確認する目的で今回の研究を行った。

B. (研究方法)

全身麻酔下で猫手掌に電気刺激（5 Hz 50mA）を行い、C-11 標識 D 2 受容体親和性物質であるラクロプライドを用いて PET 検査を行った。Gunn らが報告した simplified

reference region model(1)を用い、非侵襲的に画素ごとに結合能 (Binding Potential:BP)の計算を行い parametric image を計算した。最初の 0 分から 10 分までの加算画像を脳血流イメージと考え、小脳に関心領域をとり、0 分から 1 時間までの小脳放射活性の time activity curve を入力関数とした。BP の Parametric Image を SPM 99 を用い、猫脳 MRI と重ね合わせた。その MRI 上で側坐核・尾状核に関心領域 (ROI) を設定し、各 ROI の BP について t 検定を行い、左右差を比較した。

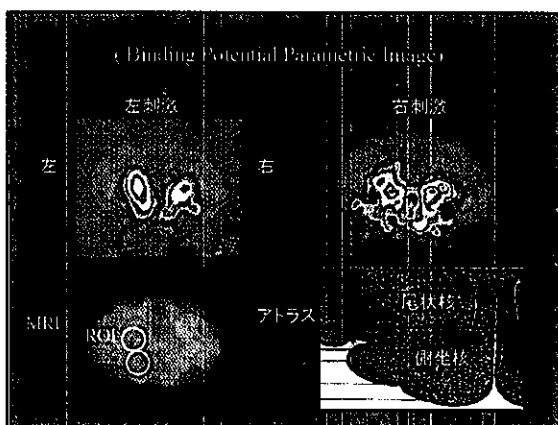
(倫理面への配慮)

刺激中は十分な麻酔を行い動物に苦痛を感じないように配慮した。

C. (研究結果)

刺激の対側側坐核でドーパミンの放出を示すラクロプライドの取り込み

低下を示した ($P < 0.033$)。対側尾状核でもドーパミンの放出の可能性が強く示唆された ($P < 0.058$)。



N=5	平均値 BP: (ml/g)	標準偏差	P
右側坐核	0.84	0.041	0.033
左側坐核	0.74	0.074	
右尾状核	1.26	0.188	0.058
左尾状核	1.07	0.017	

D. (考察)

過去に感覚神経伝導路とドーパミン神経細胞活動との関連を示した報告は散見されるが、その多くは電気生理学的手法によるものである。電気生理学的には感覚入力に伴うドーパミン神経細胞の活動の影響は、対側もしくは両側に認められ、活動そのものも亢進や抑制を示している(2)(3)。Nieoullonら(4)は1977年にマイクロダイヤリシスを用い感覚刺激中のドーパミン量の測定を行っているが、彼らの結果では刺激対側の黒質と刺激同側の尾状核でドーパミンが放出されている。今回われわれの結果では刺激対側の線条体でドーパミン放出が示されており、結果は彼らとまったく逆であった。

感覚神経の伝導路には、主に温痛覚(原始性感覚系)に関係する脊髄視床路から視床後外側腹側核を通る

経路と識別力のある触覚や運動覚

(識別性感覚系)に関係する薄束核、楔状束核を介し内側毛帯から視床後外側腹側核を通る大きく二種類の経路があるが、今回の体制感覚刺激は単純な電気刺激であるため刺激特異性がなく、その感覚刺激伝達経路とドーパミン神経核との関連に関してはいくつかの可能性が考えられる。

中脳ドーパミン神経の投射は主に黒質緻密部から線条体に投射するものと主に腹側被蓋野から側坐核に投射するものの大きく2つに分けられる。今回の実験結果からは優位に側坐核でのドーパミン放出がみられたので腹側被蓋野のドーパミン神経細胞に感覚刺激が影響したのと考えられる。腹側被蓋野への入力は大脳皮質、視床からの下降性のものと脳幹からの上行性のものがある。上行性のものの中に脊髄視床路と連絡のある中脳中心灰白質がある(5)ことから、1つの連絡路の可能性として主に温痛覚(原始性感覚系)に関係する脊髄視床路から中脳中心灰白質を通り腹側被蓋野から側坐核へ投射する経路が考えられる。また、線条体それ自体に関してもドーパミンの放出が強く疑われるので、そのことを考慮すると、他の経路としては感覚神経伝導路に関わる髄板内核から線条体に刺激が伝わり黒質、腹側被蓋野に刺激を伝え線条体、側坐核でドーパミンの放出が行われた可能性もある(6)。

E. (結論)

実験的体性感覚刺激でドーパミン放出が促進した。感覚入力と中脳ドーパミン神経核との連絡には複数の可能性が考えられた。ドーパミンが体

性感覚と関係する症状に関与することが示唆された。

ドーパミン作動神経の加齢による低下が感覚にどう影響するかが今後の課題である。

(参考文献)

(1) Roger N. G., Adriaan A., Vincent J. C. et al; Parametric Imaging of Ligand-Receptor Binding in PET Using a Simplified Reference Region Model. *NeuroImage* 6:279-87, 1997

(2) Wolfram S., Ranulfo R.; Responses of Nigrostriatal Dopamine Neurons to High-Intensity Somatosensory Stimulation in the Anesthetized Monkey. *J Neurophysiol* 57: 201-17, 1987

(3) Barasi S.; Responses of Substantia Nigra Neurons to Noxious Stimulation. *Brain Res* 171:121-30, 1979

(4) Nieoullon A., Cheramy A., Glowinski J.; Nigral and Striatal Dopamine Release under Sensory Stimuli. *Nature* 269:340-42, 1977

(5) Harmann PA., Carlton SM., Willis WD.; Collaterals of Spinothalamic Tract Cells to the Periaqueductal Gray: a Fluorescent Double-Labeling Study in the Rat. *Brain Res* :441:87-97, 1988

(6) Matsumoto N., Minamimoto T.,

Kimura M. et al; Neurons in the Thalamic CM-Pf Complex Supply Striatal Neurons With Information About Behaviorally Significant Sensory Events. *J Neurophysiol* 85:960-76, 2001

F. (共同研究者)

京都大学医学研究科
高次脳機能総合研究センター
脳機能イメージング部門
井上 学、勝見幸則

京都大学医学研究科
放射線医学講座助手
向 高弘

G. (研究発表)

なし

H. (知的所有権の取得状況)

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	頁
Nakamura K, Kawashima R	Temporal pole and memory	Yamadori A	Frontiers of Human Memory	Tohoku University Press	Sendai	2002	inpress

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<伊藤健吾>					
Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, et al	Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts.	Brain Research Bulletin	54	313-317	2001
Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, et al	Activation Reduction in Anterior Temporal Cortices during Repeated Recognition of Faces of Personal Acquaintances.	NeuroImage	13	877-890	2001
Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, et al	Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study.	Neuropsychologia	39	1047-1054	2001
Nakamura A, Yamada T, Abe Y, et al	Age-Relater Changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans.	Neuroscience Letters	312	13-16	2001
Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, et al	Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia. A-6[18F]fluoro-L-dopa PET study.	Brain		in press	
<加藤隆司>					
Kawashima R, Hatano G, OizumiK,et al	Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts.	Brain Research Bulletin	54	313-317	2001
Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, et al	Activation Reduction in Anterior Temporal Cortices during Repeated Recognition of Faces of Personal Acquaintances.	NeuroImage	13	877-890	2001
Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, et al	Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study.	Neuropsychologia	39	1047-1054	2001
Nakamura A, Yamada T, Abe Y, et al	Age - Relater Changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans.	Neuroscience Letters	312	13-16	2001

加藤隆司, 伊藤健吾		核医学による痴呆診断		新医療		in press	
<山田孝子>							
Nakamura A, Yamada T, Abe Y, et al	Age - Relater Changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans.	Neuroscience Letters	312	13-16	2001		
<福田 寛>							
Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, et al	Different neural systems for recognizing plants, animals And artifacts.	Brain Research Bulletin	54(3)	313-317	2001		
Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, et al	Activation reduction in anterior temporal cortices during Repeated recognition of faces of personal Acquaintances.	Neuroimage	13	877-890	2001		
Zilles K, Kawashima R, Dabringhaus A, et al	Hemispheric shape of European and Japanese brain:3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical and gender Differences.	Neuroimage	13	262-271	2001		
Sugiura M, Kawashima R, Takahashi T, et al	Different distribution of the activated areas in the dorsal premotor cortex during visual and auditory reaction-time differences.	Neuroimage	14	1168-1174	2001		
三浦直樹、渡部彰 一郎、志田和人、他	重ね合わせ変形による標準脳断面画像作成	電気学会論文誌C	121(10)	1593-1598	2001		
<小嶋祥三>							
Nakamura K, Kawashima R Sugiura M, et al	Neural substrare for recognition of familiar voices A PET study.	Neuropsychologia	39	1047-1054	2001		
Sugiura M, Kawashima R Nakamura K, et al	Activation reduction in anterior temporal cortices during repeated recognition of faces of personal acquaintances.	NeuroImage	13	877-890	2001		
Itoh K, Izumi A, Kojima S.	Object discrimination learning in aged Japanese monkeys.	Behavioral Neuroscience	115-112	259-270	2001		
Nakamura A, Yamada T, Abe Y, et al	Age-relates changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans.	Neuroscience Letters	312	13-16	2001		

Nakamura K	Perseverative errors in object discrimination learning by Aged Japanese monkeys.	Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes	27	345-353	2001
Tsuchida J, Kubo N, Kojima S.	Position reversal learning in aged Japanese macaques.	Behavioural Brain research	129	107	2002
<松田博史>					
Kitayama N, Matsuda H, Ohishi T, et al	Measurements of both hippocampal blood flow and gray Matter volume in the same individuals with Alzheimer's disease.	Nucl Med Commun	22	473-477	2001
Matsuda H	Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease.	Ann Nucl Med	15	85-92	2001
Nakano S, Asada T, Matsuda H, et al	Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease.	J Nucl Med	42	1441-1445	2001
Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, et al	Changes in Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging : Is Alzheimer disease an exaggerated aging process?	AJNR Am J Neuroradiol	22	1680-1685	2001
<石垣武男>					
深津 博	3 Tesla MR 装置を用いた MR スペクトロスコピーの有用性	映像情報	33	612-618	2001
<米倉義晴>					
Iidaka T, Oomori M, Murata T, et al	Neural Interaction of the Amygdala with the Prefrontal and Temporal Cortices un the processing of Facial Expressions Revealed by fMRI.	Journal of cognitive Neuroscience	13(8)	1035-1047	2001
<福山秀直>					
Hanakawa T, Ikeda A, Sadato N, et al	Functional mapping of human medial frontal motor areas, The combined use of functional magnetic resonance imaging and cortical stimulation.	Exp Brain Res	138	403-409	2001
Ikeda A, Matsumoto R, Ohara S, et al	Asymmetric tonic seizures with bilateral parietal lesions Resembling frontal lobe epilepsy.	Epileptio Disord	3	17-21	2001
Nakamura K, Honda M, Hirano S, et al	Modulation of the Visual Word Retrieval System in writing : Afunctional MRI Study on the Japanese orthographies.	J Cogn Neurosci	14	104-105	2002

Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H, et al	Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with isolated memory impairment.	J Neuroimage	in press
Oga T, Honda M, Toma K, et al	Abnormal cortical mechanism of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp : an fMRI study.	Brain	in press
Ino T, Inoue Y, Kage M, et al	Anterior bank of the parieto-occipital sulcus is related to The mental navigation process in human.	Neurosci Left	in press

20010172

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。