

(statistical parametric mapping) 99 を用いて、Talairach と Tournoux の脳アトラスに基づいた空間的な脳画像の標準化を行った後、H₁ 受容体結合能の画像的な比較を行った。SPM99 における空間的標準化のための血流テンプレートとしては、ダイナミックスキャンの早期加算画像を用いた。

3) 情動を測定するタスクの開発とアレキシサイミア研究への応用

様々なイメージを PICT ファイルとして登録しておき、マッキントシュ (G3) コンピュータ上において PsyScope (free soft, <http://psyscope.psy.cmu.edu/>) を用いてモニターに呈示した。マッキントシュにボタンボックスを接続して反応時間と正答率を正確に測定した。今回用いた刺激は、様々な表情を持った顔 (幸福、悲しみ、驚き、怒り) とそれぞれの情動レベルを Neutral との間で4段階変化させた画像である。アルコール飲用による反応時間の変化を調べた。さらに心理学的アンケート (TAS-20) により選出されたアレキシサイミア群で、その脳内表情認知メカニズムを H₂¹⁵O 静注法 PET により調べた。アレキシサイミアとは、心身症に特徴的な認知、感情様式を表す概念で、感情を認識して感情と情動喚起に伴う身体感覚を区別することが困難な性格傾向である。自分の感情を表現することが乏しく、他者の感情について語ることも難しい。TAS-20 スコアにより正常群とアレキシサイミア群に分けて比較した。

4) 社会的隔離ストレスと鎮静性抗ヒスタミン薬の MAP 逆耐性作成への影響

ラットやマウスに MAP を投与して逆耐性モデルを作成した。ラットには同時に鎮静性抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンと非鎮静性抗ヒスタミン薬であるエバスチン投与しその影響を自発運動量と驚愕反応 (Prepulse inhibition, PPI) を指標に調べた。またマウスを離乳後に単独で飼育して社会的隔離ストレスを与えて MAP 逆耐性形成への効果を同様に自発運動量と驚愕反応を指標に調べた。

倫理的配慮について

ヒト研究においては、ヘルシンキ宣言 (エディンバラ修正) にそって研究計画を作り、それぞれのプロトコールごとに東北大学医学部倫理委員会の承認後研究を行った。動物実験については東北大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) ガス相法とメチルトリプレート法による [¹⁴C] 標識薬剤合成とループ法と固相抽出法によるルーチン合成法の確立

ガス相法とメチルトリプレート法を用いて [¹⁴C] ドキセピンを合成した。比放射能は供給時点 (EOS) にて 2000 μ Ci/nmol 以上であり、連続して高比放射能のリガンドを合成できた。Lithium aluminum hydride in THF を毎回調整する必要がないために準備が簡略になり、1日2回標識合成することも可能になった。さらにループ法という簡便な方法を開発して標識合成法を自動化し、薬剤管理委員会 (倫理委員会) にデータを提出し、審査を経て新標識薬剤合成法により東北大学の ¹⁴C-リガンド臨床研究を開始している。さらに本システムを用いて ¹⁴C-ドネペジルを新規 ¹⁴C-標識化合物として開発し、その結合評価によりインビボでアセチルコリンエステラーゼをイメージングできることがわかった。3次元 PET によりヒト脳でのアセチルコリンエステラーゼのイメージングを現在計画中である。

2) PET を用いたうつ病と統合失調症における H₁ 受容体測定

正常被験者5名において動脈ラインを留置して動脈血の放射能と代謝物を測定して各個人ごとの動脈インプットを用いて Logan 法により H₁ 受容体結合能 (BP=Bmax/Kd) を測定した。その値を別な正常被験者で既に求めている平均的な動脈インプットを用いて求めた H₁ 受容体結合能と比較したところ、相関係数 R=0.99 で一致することがわかった (図1)。このこと

から Logan モデルで結合能を調べた場合は動脈血を採血しなくても平均的な標準の動脈インプットで十分に計測できることが判明した。健常者群との比較において、うつ病患者の前頭葉皮質、前帯状回、前頭前野などにおいて H₁ 受容体結合能の低下を認めた。低下が確認された脳部位は、うつ病に関係するといわれている前頭葉を中心に広く観察された (図3)。うつ病の症状の SDS スコアと逆相関する部位も主に前頭葉・帯状回を中心に認められた。本研究により H₁ 受容体がうつ病患者の認知機能低下に関係していることが示唆された。

同様に統合失調症のハロペリドール服用群で前頭葉を中心に正常被験者群より有意に H₁ 受容体結合能の低下を認めた (図2)。またこの低下は統合失調症の症状のスコアである BPRS 総得点と有意に相関した。本 PET 研究からヒスタミン神経系の機能低下がうつ病や統合失調症発症脆弱性に関係している可能と考えられた。

3) 情動を測定するタスクの開発とアレキシサイミアへの応用

ヒトは多くの表情のなかで笑顔に早く反応することが知られている (笑顔の優位性)。被験者に少量のアルコール (30ml) を負荷することにより笑顔の優位性が増大することが分かった。さらに表情認知課題と H₂¹⁵O 静注法 PET により、感情のイメージングを行い、アレキシサイミアと正常反応者において表情認知の脳内メカニズムの違いを H₂¹⁵O-PET で調べたところ、アレキシサイミアでは優位に左半球を利用していることが判明した (図3)。

4) 社会的隔離ストレスと鎮静性抗ヒスタミン薬の MAP 逆耐性作成への影響

8週令の SD ラットを用いた MAP の急性投与に対するクロルフェニラミンの影響は、経時的に自発運動量を増加させただけでなく事前音刺激に対する慣れ (Pre-pulse inhibition, PPI) を消失させた。しかし非鎮静性抗ヒスタミン薬であるエバスチンは MAP の行動変化に何

の影響も及ぼさなかった (図4)。覚醒剤使用時に鎮静性抗ヒスタミン薬を服用することの危険性が明らかになった。3週令の C57BL/6 マウスを SLC より購入し、個別に飼育したマウスと4匹を同じケージに入れてグループで飼育したマウスの自発運動量を購入後4週目に測定したところ、有意に個別飼育したマウスの行動量は減少していた。さらに4週目から隔日にメタンフェタミン (以下 MAP と省略) 1mg/kg を7回投与し、MAP を投与する毎に30分後に測定した自発運動量も、個別飼育群では少なかった。一週間断薬した後に MAP 1mg/kg を再チャレンジして20分後に驚愕反応を調べたところ、個別飼育群はグループ飼育群に比べて音刺激に対する感受性が亢進していた (図5)。統合失調症の患者では事前音刺激に対する慣れが生じないことが報告されているが、慣れの現象が観察されたグループ飼育群に比べ個別飼育群では慣れの現象も低下していた。脳内ヒスタミン含量、モノアミン含量を測定したところ、個別飼育群ではグループ飼育群に比べ、ヒスタミンおよび覚醒系のモノアミン含量が多く、ドパミンの代謝回転が減少していた。社会的隔離ストレス負荷時に MAP 逆耐性が促進されることが明確になった。

D. 考察

ポジトロン標識薬剤、特に ¹¹C 標識化合物のルーチン合成法を確立した。本システムを用いて ¹¹C-ドキシペンの臨床応用を広範に行うことができた。また新規標識薬剤として ¹¹C-ドネペジルを標識して生きている状態で脳アセチルコリンエステラーゼを測定できることがわかり、ヒトへの臨床応用に向けて準備を行っている。

我々は精神疾患のストレス脆弱性にヒスタミン神経系が関与しているという仮説を持っている。すなわちストレスを受けるとヒスタミン神経系が賦活して多くのヒスタミンが遊離してその後に H₁ 受容体が脱感作を受けると考

えている。うつ病と統合失調症の病態に対するヒスタミン神経系の関与を [^{11}C]ドキセピンをを用いた PET による脳内 H_1 受容体の測定を行った結果、うつ病と統合失調症患者群ともの前頭葉、帯状回、前頭前野などにおいて H_1 受容体結合能の低下を認めた。Drug-free が望ましいが倫理的問題もあり今回はうつ病では SSRI であるフルボキサミンのみ、統合失調症ではハロペリドールと抗コリン薬のみ可能とした。うつ病と統合失調症において H_1 受容体結合が低下していたことから、2つの精神疾患に共通してヒスタミン神経系の機能減弱が病態に関係している可能性を指摘したい。うつ病や統合失調症の発症にストレス脆弱性がありその結果としてヒスタミン神経系が機能低下している可能性が考えられる。

E. 結論

今年が1年目ということで統合失調症の発症脆弱性について様々な面から統合的な研究を行った。小動物から PET 研究まで3年計画の1年目を行い、ストレスやヒスタミン神経系が統合失調症に深く関係している証拠をつかむことができた。新しい治療法の開発の可能性について次年度以降方向性を見出したいと考えている。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. J. I. Mobarakeh, J. W. Nalwalk, T. Watanabe, S. Sakurada, M. Hoffman, R. Leurs, H. Timmerman, I. Silos-Santiago, K. Yanai and L. B. Hough. Impropion antinociception does not require neuronal histamine or histamine receptors. *Brain Res.* In press 2003
2. L.-S. Zhang, Z. Chen, Y.-W. Huang, W.-W. Hu, E. Sakurai, E.-Q. Wei, K. Yanai. Effects of

endogenous histamine on seizure development of pentylentetrazole-induced kindling in rats. *Pharmacology* in press

3. H. Mochizuki, M. Tashiro, M. Kano, Y. Sakurada, M. Itoh, K. Yanai. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* in press 2003
4. M. Kano, S. Fukudo, J. Gyoba, K. Miyuki, M. Tagawa, H. Mochizuki, M. Itoh, M. Hongo, K. Yanai. Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: a H_2^{15}O -PET study. *Brain* in press 2003
5. Z. Chen, Z. Li, E. Sakurai, J. I. Mobarakeh, H. Ohtsu, T. Watanabe, T. Watanabe, K. Inuma and K. Yanai. Chemical kindling induced by pentylentetrazol in histamine H_1 receptor gene knockout mice (H_1KO), histidine decarboxylase-deficient mice ($\text{HDC}^{-/-}$) and mast cell-deficient W/W^v mice. *Brain Res.* In press 2003
6. Y. Funaki, M. Kato, R. Iwata, E. Sakurai, E. Sakurai, M. Tashiro, T. Ido, and K. Yanai. Evaluation of the binding characteristics of [^{11}C -methoxy]donepezil in the rat brain for in vivo visualization of acetylcholinesterase. *J. Pharmacol. Sci.* 91: 105-112 (2003)
7. M. Kano, J. Gyoba, M. Kamachi, H. Mochizuki, M. Hongo, K. Yanai. Low doses of alcohol have a selective effect on the cognition of happy facial expression. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 18(2):131-139(2003)
8. Measurement of hypocretin/orexin content in the mouse brain using an enzyme immunoassay: the effect of circadian time, age and genetic background. *Peptides* 23(12):2203-2211 (2002).
9. S. Sakurada, T. Orito, S. Furuta, H. Watanabe, J. I. Mobarakeh, K. Yanai, T. Watanabe, T. Sato, K. Onodera, C. Sakurada, T. Sakurada. Intrathecal histamine induces spinally mediated behavioral responses through tachykinin NK1 receptors.

- Pharmacol. Biochem. Behav. 74: 487-493 (2003)
10. A. J. Xu, Z. Chen, K. Yanai, Y. W. Huang, E. Q. Wei. Effect of TAK-147, a novel acetylcholinesterase inhibitor on spatial cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Neurosci. Lett.* 331:33-36 (2002)
 11. H. Mochizuki, M. Tashiro, M. Tagawa, M. Kano, M. Itoh, N. Okamura, T. Watanabe and K. Yanai. The effects of a sedative antihistamine, d-chlorpheniramine, on visuomotor spatial discrimination and regional brain activity as measured by positron emission tomography (PET). *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 17(8):413-418 (2002)
 12. Ohtsu H, Kuramasu A, Tanaka S, Terui T, Hirasawa N, Hara M, Makabe-Kobayashi Y, Yamada N, Yanai K, Sakurai E, Okada M, Ohuchi K, Ichikawa A, Nagy A, Watanabe T. Plasma extravasation induced by dietary supplemented histamine in histamine-free mice. *Eur J Immunol* 2002 Jun;32(6):1698-708
 13. H. Toyota, C. Dugovic, M. Koehl, A. D. Laposky, C. Weber, K. Ngo, Y. Wu, D. H. Lee, K. Yanai, E. Sakurai, T. Watanabe, C. Liu, J. Chen, A. J. Barbier, F. W. Turek, W.-P. Fung-Leung, and T. W. Lovenberg. Behavioral characterization of mice lacking histamine H3 receptors. *Mol. Pharmacol.* 62: 389-397 (2002)
 14. R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, S. Furumoto, K. Terasaki, K. Yanai. [¹⁸F]Fluoromethyl triflate, a novel and reactive [¹⁸F]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [¹⁸F]fluorocholeline. *Applied Radiation Isotopes* 57: 347-352 (2002)
 15. J. I. Mobarakeh, S. Sakurada, T. Hayashi, T. Orito, K. Okuyama, T. Sakurada, A. Kuramasu, T. Watanabe, T. Watanabe and K. Yanai. Enhanced antinociception by intrathecally-administered morphine in histamine H1 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 42(8): 1079-1088 (2002)
 16. R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, K. Yanai, M. Kato, T. Ido and K. Ishiwata. A combined loop-SPE method for the automated preparation of [¹¹C]doxepin. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 45: 271-280 (2002)
 17. M. Tagawa, M. Kano, N. Okamura, M. Higuchi, M. Matsuda, Y. Mizuki, H. Arai, T. Fujii, S. Komemushi, M. Itoh, H. Sasaki, T. Watanabe, and K. Yanai. Differential cognitive effects of ebastine and d-chlorpheniramine in healthy subjects: Correlation between psychomotor performance and plasma concentration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53(3): 296-304 (2002)
 18. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, Yanai K. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci.* 2002; 72(4-5):409-14.
 19. K. Yanai and T. Watanabe. Histamine as a neurotransmitter in the central nervous system. In: A. Falus & N. Grossman eds. *Histamine Biology* in press 2003
 20. 谷内一彦、岩淵健太郎、鹿野理子 精神疾患におけるヒスタミン神経系の役割。医学のあゆみ 204 : 262-264 (2003)
 21. 遠藤雅俊、櫻井映子、渡邊建彦、谷内一彦 ヒスタミンとストレス応答。 *Clinical Neuroscience* 21(2) : 180-183 (2003)
 22. 谷内一彦、田代学 眠気とインペアード・パフォーマンス 医薬ジャーナル 39 : 156-162 (2003)
 23. 谷内一彦、田代学、望月秀紀、櫻田幽美子 抗ヒスタミン薬の中樞作用 アレルギーの臨床 22(13) : 71-76 (2002)
 24. 岩淵健太郎、佐藤光源、谷内一彦 精神薬物療法と脳画像解析 精神医学 44(11) : 1181-1187 (2002)

25. 田代学、谷内一彦 抗ヒスタミン薬の画像研究から明らかにされる H1 受容体の中樞薬理作用。アレルギー科 13(5):434-442(2002)
26. 谷内一彦 花粉症の薬物治療法と患者の QOL：眠気とインペアード・パフォーマンス 朝日メディカル別冊 平成 14 年 2 月
27. 谷内一彦、望月秀紀、田代 学。眠気の神経機構。Clinical Neuroscience 20(4): 398-401 (2002)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

図1. 各被験者のpTAC とLogan法を用いて推定したBPと標準pTACとLogan法を用いて推定BPの相関

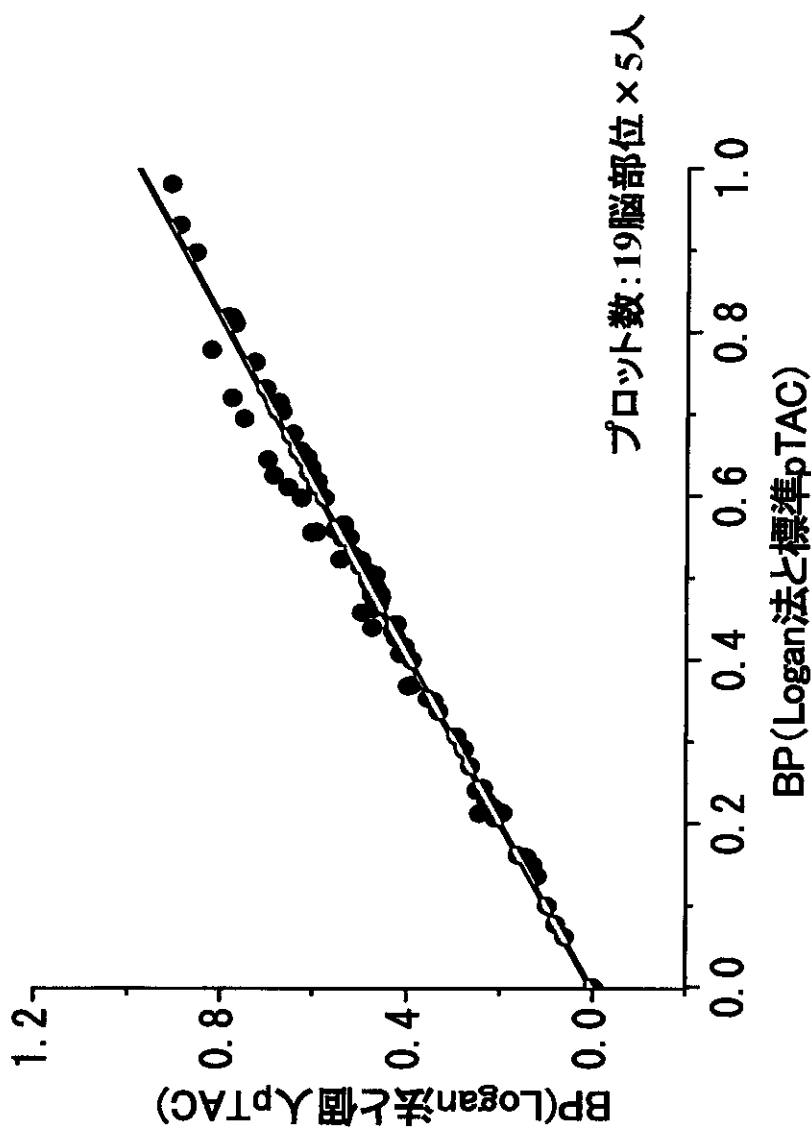
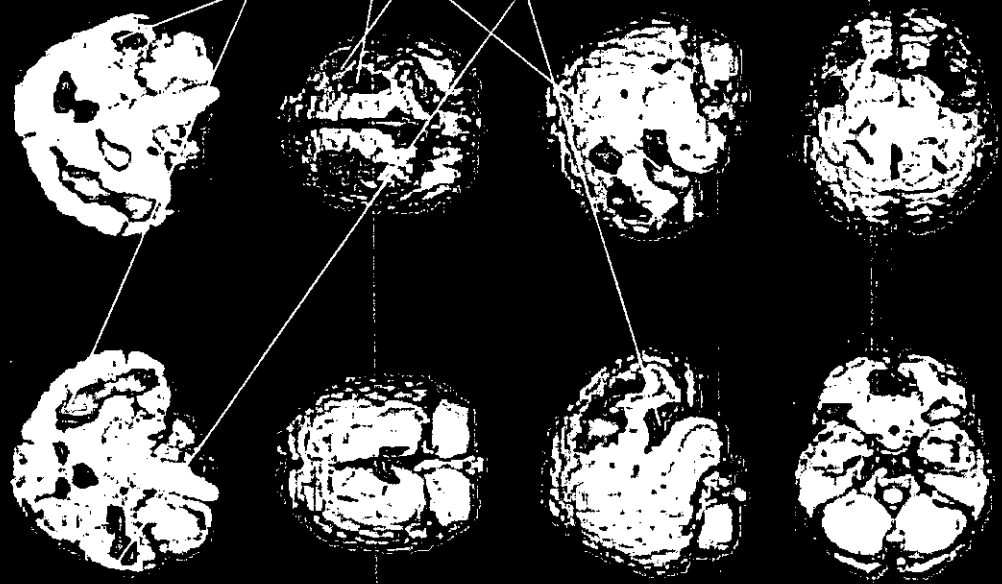


図2. 統合失調症患者群におけるヒスタミンH₁受容体結合能の減少: SPM99による解析

正常比較群 > 統合失調症Haloperidol内服群 (p<0.001)

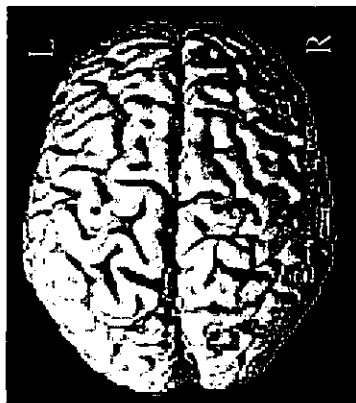


Region	Brodman Area	Side	Talairach coordinates (x, y, z)			Z score
<i>Gyrus frontalis medialis</i>	8	L	-10	32	44	4.37
<i>Gyrus frontalis inferior</i>	47	L	-28	30	-12	4.33
<i>Gyrus-frontalis medius</i>	9	L	-28	42	36	4.05
<i>Gyrus frontalis medius</i>	6	L	-46	4	46	3.95
<i>Gyrus frontalis inferior</i>	47	R	46	26	-2	3.87
<i>Gyrus occipitalis medius</i>	19	L	-50	-60	-4	3.69
<i>Gyrus lingualis</i>	18	R	16	-82	0	3.54
<i>Precuneus</i>	7	R	16	-34	50	3.53
<i>Gyrus frontalis medialis</i>	6	L	-12	-8	48	3.46
<i>Precuneus</i>	7	L	-14	-36	48	3.43

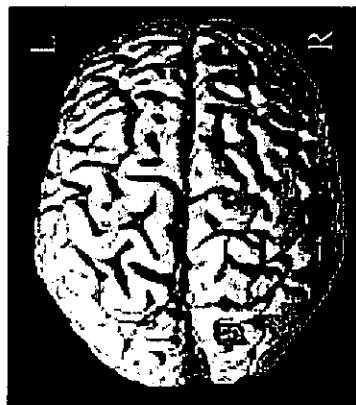
図3. アレキシミアにおける顔の表情認知時の脳活動の違い: $H_2^{15}O$ 脳血流量

(A) Decreased rCBF in alexithymic group in comparison to non-alexithymic group during emotional face processing

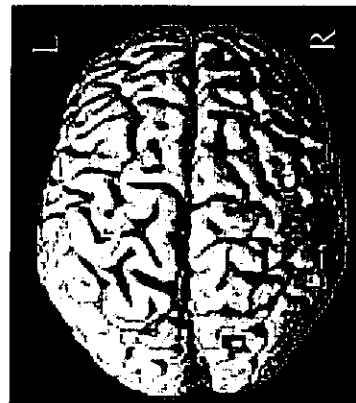
a; Angry Face



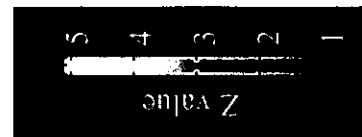
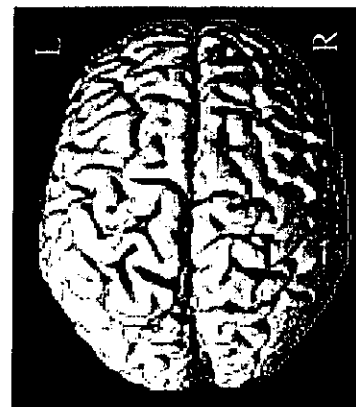
b; Sad Face



c; Happy face

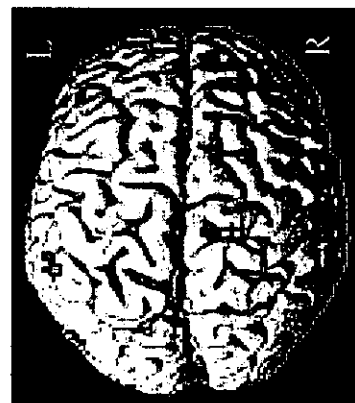


d; Neutral face

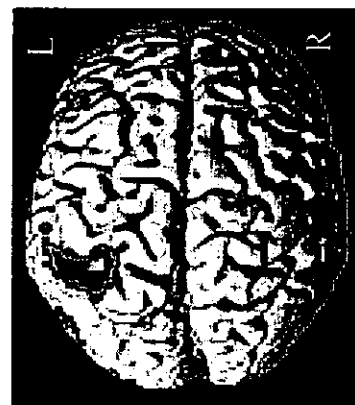


(B) Increased rCBF in alexithymic group in comparison to non-alexithymic group during emotional face processing

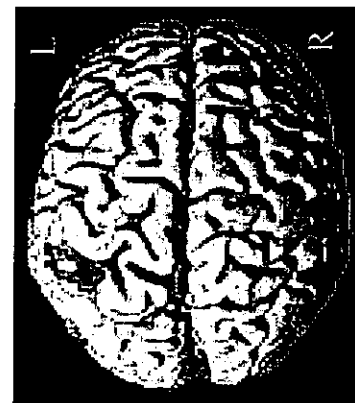
a; Angry Face



b; Sad Face



c; Happy face



d; Neutral face

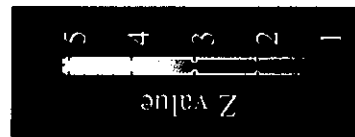
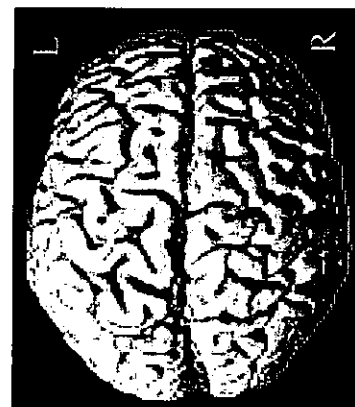


図4. 鎮静性抗ヒスタミン薬によるMAP急性効果の増大

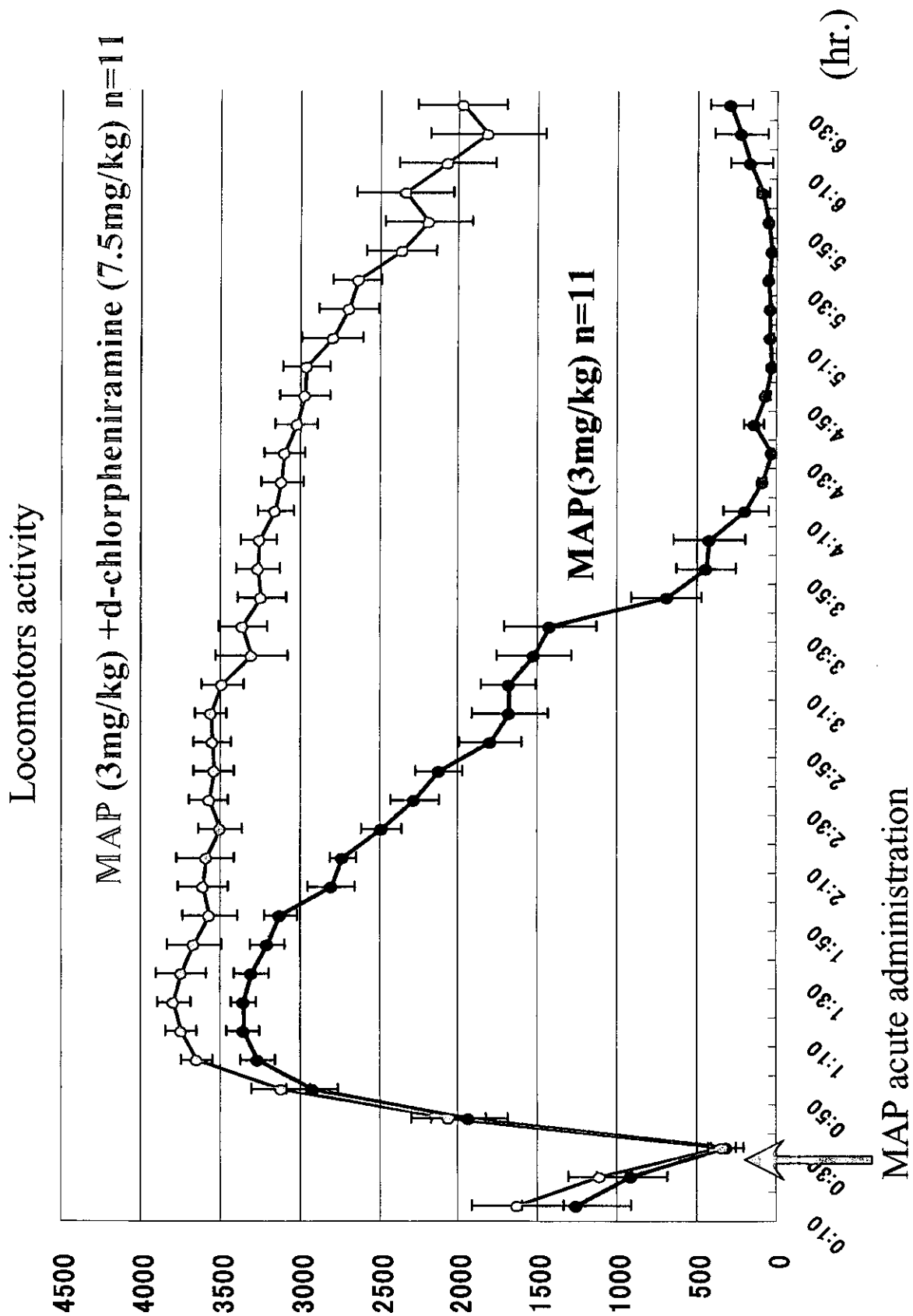
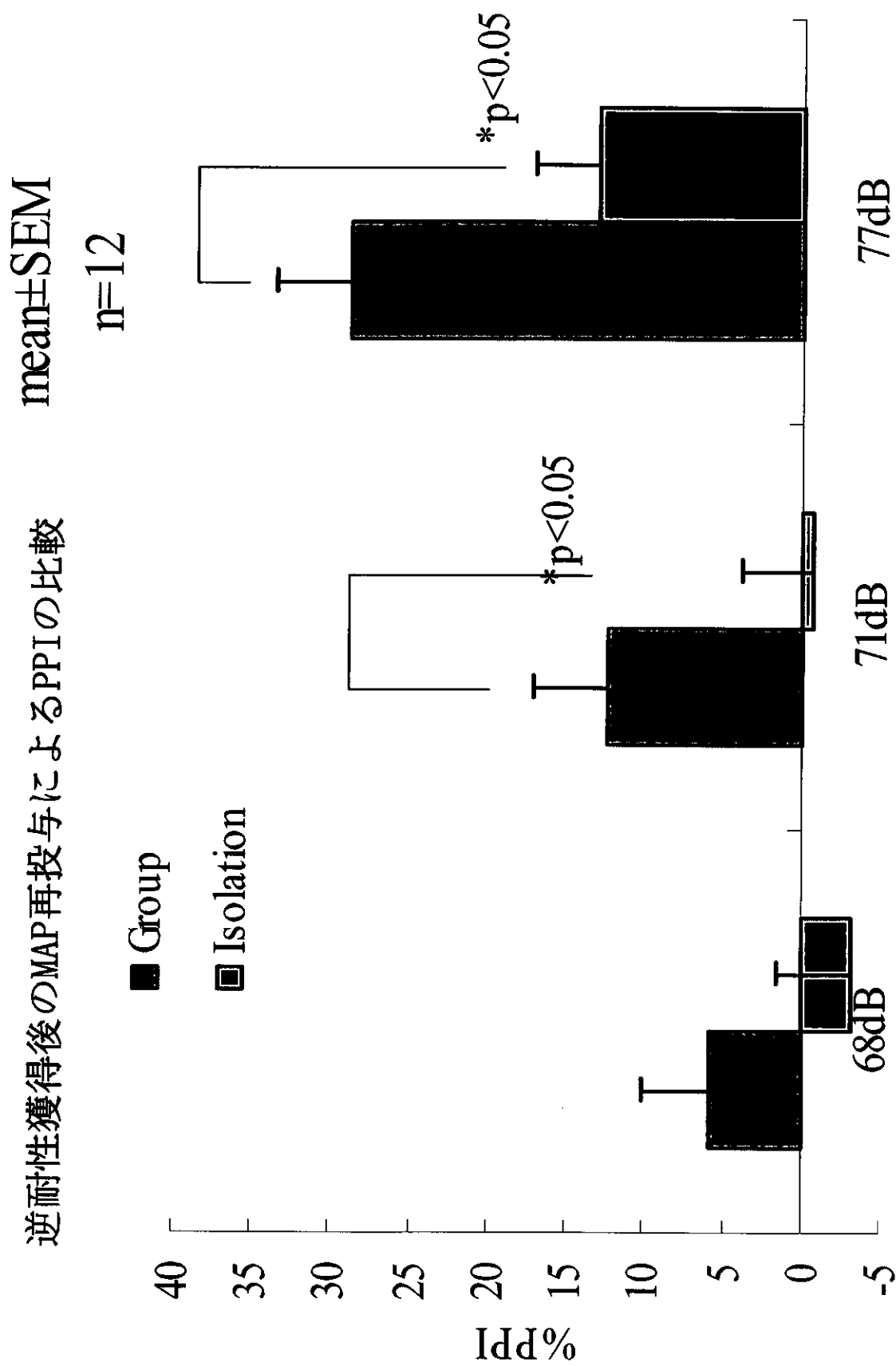


図5. 社会的隔離ストレスによるMAP逆耐性効果の増大



厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

脳機能イメージングを用いた潜在記憶や作業記憶の脳内時空間パターンの研究

分担研究者 川島隆太 東北大学未来科学技術共同研究センター開発研究部未来新素材創製

研究要旨

脆弱性の神経機構を明らかにするため event-related functional MRI 法を用いて、ワーキングメモリー課題遂行中の、情報の取り込み、保持、引き出しのそれぞれのフェーズでの脳活動を分離して解析する試みを行った。課題は遅延サックード課題と呼ばれる視空間的ワーキングメモリー課題を用いた。最初に3つのターゲットを順次提示し、被験者にはその位置と順番を記憶させた(取込み期)。遅延期では固視点を凝視するように指示をした。この間、被験者はターゲットの空間位置と順番の情報を記憶に保持してはならない。その後、全てのターゲットを提示し、被験者には記憶していたターゲットの位置と順番を目で追うように指示をした(引出し期)。10.5秒間のインターバルにおいて次ぎのトライアルを行わせた。上記の課題遂行中に2秒ごとに functional MRI データを採取して、取込み期、遅延期、引出し期の3つのフェーズ中の脳活動を分離し、解析を行った。Functional MRI 信号(BOLD 信号)の性質を考えると、第3、4スキャン目の画像に取込み期の、第5、6スキャン目の画像に遅延期の、第7、8スキャン目に引出し期の活動が最も反映されると考えられた。取込み期には、両側半球の頭頂間溝領域皮質、側頭葉-後頭葉移行部(MT野)、前頭眼野、運動前野に賦活が認められた。遅延期には、頭頂間溝領域皮質、前頭眼野、運動前野、右半球前頭前野に賦活が認められた。引出し期では、取込み期とほぼ同様の脳活動が観察されたが、下前頭回にも賦活が生じていた。前頭眼野と運動前野の活動は、取込み期に増加し、遅延期ではやや減弱、引出し期で再び増加するパターンを呈している。視覚・空間的スケッチパッドによる空間位置の記憶の一時的な保存に関連する活動と眼球運動双方の要素が混じった活動であると考えられる。これに対して、頭頂間溝領域皮質の活動は、遅延期から引出し期にかけて増加している。視覚・空間的スケッチパッドの活動そのものを見ている可能性が高い。側頭葉-後頭葉移行部(MT野)は取込み期と引出し期でのみ活性化を示しており、眼球運動の制御に関連していると考えられる。右半球前頭前野の活動は、遅延期でのみ増加しており、やはりこの領域に実行機能があることを示唆している。下前頭回は、引出し期で活性化しており、ワーキングメモリーをもとに運動プログラムを作成する機能を持っているのではないかと推測される。

A. 研究目的

生物学的脆弱性は、統合失調症の発病・再発や慢性化の基盤となる。本研究では、脆弱性は記憶や実行機能などの認知障害の異常として現れるために、その神経機構を脳機能イメージング手法を用いて解明し、脆弱性の神経基盤の解明を行おうとするものである。そのために、今年度は、健常人を対象として作動記憶に関す

る神経ネットワークを解明し、次年度以降の統合失調症患者を対象とした研究の基礎的検討を行う。

B. 研究方法

19名の右利き若年健常被験者を対象とした。後述する遅延サックード課題を遂行中の脳活動を fMRI の事象関連デザインを用いて計測し

た。MRI 装置は Siemens 社製 Vision 1.5T を用いた。撮像のパラメータは、TR 2000 msec、TE 60 msec、FA 90 度、ボクセルのサイズは 4 x 4 x 8 mm、マトリックスは 64 x 64 x 16 であった。全部で 400 スキャン (800 秒) の撮像を行った。

課題は遅延サックード課題を用いた (図 1)。被験者の眼前に設置した、スクリーンに固視点を常に提示した。1 トライアルは 10 スキャン (20 秒) で構成した。固視点から、視野角 5 度離れた位置に 30 度ずつ 12 ヶ所のターゲットを設定した。まず、0.5 秒ごとに計 3 ヶ所のターゲットを赤く点灯させ、被験者には、その位置と順番を記憶するように指示をした。6.5 秒間の遅延期間後、全てのターゲットを黒く点灯させ、被験者にはこの時に、覚えていた位置に覚えていた順番通りに眼球を動かすように指示をした。10.5 秒間のインターバルの後に次のトライアルを開始した。被験者には、全部で 40 トライアルの試行を行わせた。この中で、20 トライアルは 3 つのターゲット刺激は右の視野のみに、のこりの 20 トライアルは左の視野のみに提示した。右視野注意課題と左視野注意課題の順番はランダムに提示し、被験者には 2 つのバージョンがあることは告げなかった。

画像処理は spm99 を用いた。各被験者の fMRI 画像は、頭部の動きの補正を行ったのち、空間的標準化を行った。右視野注意課題、左視野注意課題別に、各スキャン (スキャン番号 1 ~ 10) の平均画像を作成した。全被験者のデータを用いて、ベースライン状態のスキャン (スキャン番号 1 と 10) と比較して有意な活動を示した領域を、スキャン (スキャン番号 2 ~ 9) ごとに抽出した。

今回の実験では、BOLD 信号を検知しているため、脳神経細胞が活性化してから、それを血流の増加として検出できるまでに約 6 秒の遅延と前後約 2 秒間に渡るなまりが生じる。したがって、空間位置の記憶の encode に関連する脳活動は、スキャン番号 3・4 に、空間位置の

作動記憶の保持に関連する活動は 5・6 に、retrieval に関連する活動は 7・8 に、強く描出される (図 2)。

C. 研究結果

結果を図 3~5 に示す。図 6 は各賦活領域の活動の課題中における推移傾向をまとめている。グラフには縦軸が functional MRI 信号の補正值、横軸にはスキャン番号が示してある。左視野注意課題では、encode に関連する活動 (図 3) は、両側半球の前頭眼野と頭頂間溝皮質、外側後頭葉に認められた。作動記憶の保持に関連する活動 (図 4) は、両側半球の頭頂間溝皮質と右半球の前頭前野に認められた。前頭眼野の活動は減弱した。Retrieval に関連する活動 (図 5) は、encode と同様に、両側半球の前頭眼野と頭頂間溝皮質、外側後頭葉に認められた。右前頭前野の活動は消褪した。右視野注意課題では、それぞれのフェーズでの活動パターンは、左視野注意課題とまったく同一であった。

D. 考察

ワーキングメモリー (working memory) の概念は、言語理解などの人間の高次な脳活動を説明可能な記憶のモデルとして、1970 年代に Baddeley 達により提唱された。ワーキングメモリーは、認知活動を遂行するために一時的に貯蔵されている情報 (記憶) とその情報処理過程全体を包括する概念である。Baddeley のモデルでは、情報処理の中心的な役割を担う中央実行系 (central executive) と、その下位に記憶システムとして、言語的な情報の記憶貯蔵に関わる音韻ループ (phonological loop) と、非言語的な視空間情報の記憶貯蔵に関わる視覚・空間的スケッチパッド (visuo-spatial sketchpad) を想定した。コンピュータに置き換えて考えると、central executive は演算を行う CPU であり、音韻ループと視覚・空間的スケッチパッドは並列して配置された揮発性の

メモリー装置に相当すると考えられる。本研究結果では、前頭眼野と運動前野の活動は、取込み期に増加し、遅延期ではやや減弱、引出し期で再び増加するパターンを呈している。視覚・空間的スケッチパッドによる空間位置の記憶の一時的な保存に関連する活動と眼球運動双方の要素が混じった活動であると考えられる。これに対して、頭頂間溝領域皮質の活動は、遅延期から引出し期にかけて増加している。視覚・空間的スケッチパッドの活動そのものを見ている可能性が高い。側頭葉-後頭葉移行部 (MT 野) は取込み期と引出し期でのみ活性化を示しており、眼球運動の制御に関連していると考えられる。右半球前頭前野の活動は、遅延期でのみ増加しており、やはりこの領域が *central executive* であることを示唆している。下前頭回は、引出し期で活性化しており、ワーキングメモリーをもとに運動プログラムを作成する機能を持っているのではないかと推測される。

神経心理学的にはヒト脳におけるワーキングメモリーは前頭連合野外側面の機能と密接な関連を持つことが示唆されている。サルにおける脳の破壊実験でも同様の結果が得られている。脳機能イメージングを用いたワーキングメモリー機構の研究も盛んに行われるようになってきており、前頭前野に *central executive* 機能が存在するとの結論達してきている。

E. 結論

脳機能イメージングを用いた研究により、脆弱性の基盤となる、作動記憶に関する神経ネットワークを解明した。さらに大脳右半球前頭前野の領域に実行機能があることも解明した。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukiura T, Fujii T, Okuda J, Ohtake H, Kawashima R, Itoh M, Fukuda H, Yamadori A (2002) Time-dependent contribution of the hippocampal complex during remembering the past: A PET study. *NeuroReport* 17: 2319-2323
- 2) Miura N, Taneda A, Shida K, Kawashima R, Kawazoe Y, Fukuda H, and Shimizu T. (2002) BREED: Automatic Brain Tissue Extraction Method from 3D MRI T1-Weighted Data. *J Compt Assist Tomogr* 26: 927-931
- 3) Kawashima R, Watanabe J, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Schormann T, Sato K, Fukuda H, Zilles K (2002) Direction of cross-modal information transfer affects human brain activation - A PET study. *Eur J Neurosci* 16: 137-144
- 4) Umetsu A, Okuda J, Fujii T, Nagasawa T, Yanagawa M, Sugiura M, Inoue K, Kawashima R, Suzuki K, Tabuchi M, Murata T, Mugikura S, Higano S, Takahashi S, Fukuda H, Yamadori A (2002) Brain activation during the Fist-Edge-Palm test: A Functional MRI study. *Neuroimage* 17: 385-392.
- 5) Tsukiura T, Fujii T, Okuda J, Umetsu A, Suzuki K, Tabuchi M, Yanagawa I, Nagasaka T, Kawashima R, Fukuda H, Takahashi S, Yamadori A, Fukatsu R, Otsuki T (2002) Neural basis of people's name retrieval: Evidences from brain-damaged patients and fMRI. *J. Cogn. Neurosci.* 14: 922-937.
- 6) Ito H, Yokoyama I, Tamura Y, Kinoshita T, Hatazawa J, Kawashima R, Iida H (2002) Regional changes in human cerebral blood flow during dipyridamole stress: Neural activation in the thalamus and prefrontal cortex. *Neuroimage* 16: 788-793
- 7) Watanabe J, Sugiura M, Sato K, Sato Y, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R (2002) The Human Prefrontal and Parietal

- Association Cortices Are Involved in NO-GO Performances: An Event-Related fMRI Study. *NeuroImage* 17: 1207-1216
- 8) Fujii T, Okuda J, Tsukiura T, Ohtake H, Suzuki M, Kawashima R, Itoh M, Fukuda H, Yamadori A (2002) Encoding-related brain activity during deep processing of verbal materials: a PET study. *Neurosci res* 44:429-438.
 - 9) Kawashima R, Sugiura M, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y (2002) An event-related fMRI study of spatial working memory. In Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K (editors), *Frontiers of human memory*. Tohoku University Press, Sendai, pp61-70
 - 10) Sugiura M, Fukuda H, Itoh M, Kawashima R. (2002) Relationship between memory retrieval and emotion: Factor analysis on brain imaging data. In Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K (editors), *Frontiers of human memory*. Tohoku University Press, Sendai, pp241-252
 - 11) Nakamura K, Kawashima R. (2002) Temporal pole and memory. In Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K (editors), *Frontiers of human memory*. Tohoku University Press, Sendai, pp227-240
 - 12) Tsukiura T, Fujii T, Fukatsu R, Okuda J, Otsuki T, Umetsu A, Suzuki K, Tabuchi M, Kawashima R, Yanagawa I, Nagasaka T, Takahashi S, Yamadori A. (2002) Neural basis of people's name retrieval: Evidence from brain-damaged patients and fMRI. In Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K (editors), *Frontiers of human memory*. Tohoku University Press, Sendai, pp211-226
 - 13) 川島隆太 (2002) 朝刊10分の音読で脳力が育つ. PHP研究所. (単著)
 - 14) 山家智之, 南家俊介, 仁田新一, 田林光一, 川島隆太, 福田寛, 吉澤誠 (2002) バーチャルリアリティーなどの視覚刺激に対する血管運動反応のカオス解析. *血管医学*. 3: 91-97
 - 15) 川島隆太 (2002) 「知・情・意」の統合を育む. *教育と医学*. 50: 38-43
 - 16) 川島隆太 (2002) 高次機能のブレインイメージング. 医学書院. (単著)
 - 17) 川島隆太 (2002) 読み・書き・計算が子どもの脳を育てる. 子どもの未来社. (単著)
 - 18) 上条憲一, 川島隆太, 山崎敏正 (2002) 動作イメージ課題における脳内活動の functional MRI による観察. *臨床脳波*. 44:148-153
 - 19) 杉浦元亮, 川島隆太 (2002) 自己の顔認知のイメージング研究. *月刊 脳の科学*. 24: 378-380
 - 20) 杉浦元亮 (2002) 「自己」と「固有性」をめぐるヒト脳機能イメージング. *中山賞活動報告書 2002 セルフの人間科学*. pp 21-31
 - 21) 佐々祐子, 杉浦元亮, 渡辺丈夫, 秋月祐子, 佐藤滋, 川島隆太 (2002) 言語処理とその能の活動領域の考察. *情報研報*. 66: 91-97
 - 22) 川島隆太 (2002) 「読み・書き・計算」が前頭葉を活性化する. *教育ジャーナル*. 41: 26-29
 - 23) 川島隆太 (2002) 脳のはたらきを画像で観る. 心の発達, ことばの発達. *クバプロ*. pp 80-92
- ## 2. 学会発表
- 1) Kawashima R. Neuroimaging can be applied to cognitive rehabilitation -concepts and clinical implementations of learning therapy. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002 (シンポジウム)
 - 2) Kawashima R: Neural basis of learning therapy. 1st International Symposium for Learning Therapy. Kyoto, Japan, 2002. 12 (シンポジウム)
 - 3) Sugiura M, Watanabe J, Satoh T, Akitsuki

- Y, Sassa Y, Imaizumi O, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Differential activation of temporoparietal structures during recognition of famous names and that of personally familiar names: an event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 4) Sugiura M, Watanabe J, Sassa Y, Akitsuki Y, Maeda Y, Imaizumi O, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Functional anatomy of articulation. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 5) Satoh T, Sugiura M, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y, Harada A, Satoh K, Fukuda H, Kawashima R: Brain areas associated with humor appreciation. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 6) Horino S, Sugiura M, Satoh T, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Activation of the left parietal cortex during imagery of taste: an event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 7) Yamashita K, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Watanabe T, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: The different brain network of two groups - relative pitch and perfect pitch. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 8) Sugiura M, Watanabe J, Satoh K, Harada A, Yamaguchi K, Itoh M, Fukuda H, Kawashima R: Activation of the right orbitotemporal junction during reading a story: an fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 9) Kobayashi N, Sugiura M, Watanabe J, Hagimoto S, Horino S, Satoh T, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: A brain network involved in deception: an fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 10) Taki Y, Goto R, Alan Evans, Ph.D., Alex Zijdenbos, Peter Neelin, Jason Lerch, Sato K, Ono S, Kinomura S, Nakagawa M, Sugiura M, Watanabe J, Fukuda H, Kawashima R: What factor is associated with global and local changes of white matter in human brain? 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 11) Sugiura M, Watanabe J, Harada A, Satoh K, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Recognition of faces of a superficial acquaintance, a close friend, and one's own: event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 12) Watanabe J, Sugiura M, Inoue K, Kanegae T, Tsukamoto S, Taira M, Kawashima R: Effect of alcohol on the activation of the human prefrontal cortex during NO-GO performances - An event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 13) Sassa Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sato S, Fukuda H, Kawashima R: Difference in brain activation during hearing Japanese sentences containing grammatical error or semantic anomaly. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002

- Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 14) Sato K, Taki Y, Kinomura S, Watanabe J, Sugiura M, Harada A, Fukuda H, Kawashima R: Cross-generational Changes in Brain Shape of Japanese. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 15) Yomogita Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sassa Y, Sato T, Imaizumi O, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: The left prefrontal cortex plays an important role in imagination. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 16) Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 17) Miura N, Taneda A, Shida K, Kawashima R, Fukuda H, Kawazoe Y, Shimizu T: Automatic Brain Tissue Segmentation Method from MRI T1-weighted Data. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 18) Hakoda N, Miura N, Shida K, Kawashima R, Fukuda H, Kawazoe Y, Shimizu T: Morphological analysis of MR brain images by spherical harmonics. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 19) Shida K, Hakoda N, Miura N, Kawashima R, Shimizu T, Fukuda H, Kawazoe Y: A principal component analysis on whole brain shape utilizing a spherical harmonics expansion. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai Japan, June 2002
- 20) 川島隆太: 読み書き計算が痴呆を治す. 第9回老年行動学会. 鹿児島, 2001.7 (特別講演)
- 21) 川島隆太: 視線感知の脳内メカニズム—心の理論の解明をめざして—. 第26回日本神経心理学会総会. 東京, 2002.9 (シンポジウム)
- 22) 杉浦元亮, 渡邊丈夫, 秋月祐子, 佐々祐子, 松江克彦, 川島隆太: ヒト脳において世界はどのように構成されているか fMRI 研究. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002.7.
- 23) 渡邊丈夫, 杉浦元亮, 井上健太郎, 鐘ヶ江孝, 塚本正次郎, 泰羅雅登, 川島隆太: Effect of alcohol on the activation of the human prefrontal cortex during NO-GO performances - An event-related fMRI study. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002.7
- 24) 佐々祐子, 杉浦元亮, 渡邊丈夫, 秋月祐子, 佐藤滋, 福田寛, 川島隆太: fMRI による統語処理と意味処理の機能局在化の解析. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002.7.
- 25) 秋月祐子, 杉浦元亮, 渡邊丈夫, 佐々祐子, 栗田圭一, 松岡洋夫, 前田泰弘, 松江克彦, 福田寛, 川島隆太: attractiveness of color combination: an event-related fMRI. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002.7
- 26) 岩田一樹, 杉浦元亮, 渡邊丈夫, Jorge Riera 三浦直樹, 秋月祐子, 佐々祐子, 渡部芳彦, 生田奈穂, 岡本英行, 前田泰弘, 松江克彦, 川島隆太: 視覚的注意の効率的配分に関する脳領域. 第2回感性福祉学会. 仙台, 2002.11
- 27) 三浦直樹, 種田晃人, 志田和人, 川島隆太, 川添良幸, 福田寛, 清水俊夫: 3次元頭部MRI画像脳領域自動抽出法の提案とその性能評価. 情報処理学会第64回全国大会. 東京, 2002.3

28) 箱田直子, 三浦直樹, 志田和人, 川島隆太,
川添良幸, 福田寛, 清水俊夫: 球面調和関数
展開による脳表面形状特性解析. 情報処理学
会第 64 回全国大会. 東京, 2002. 3

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

図1 遅延サッケード課題

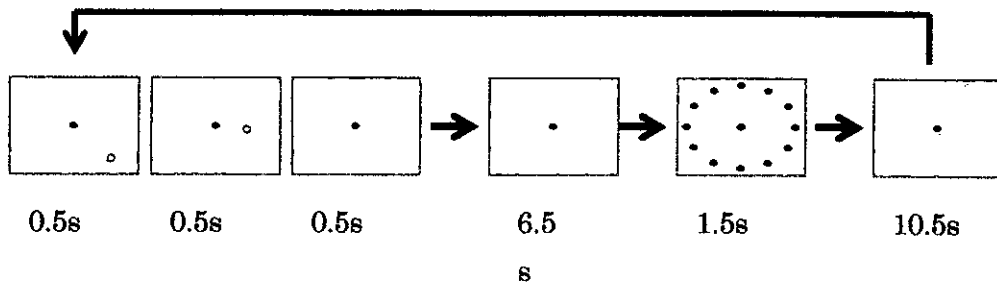


図2 MRI (BOLD) 信号の推移の仮説

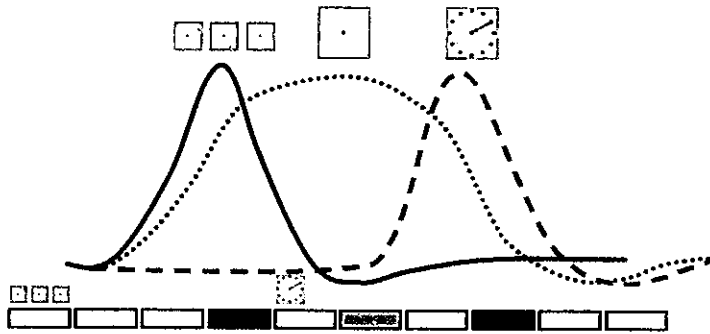
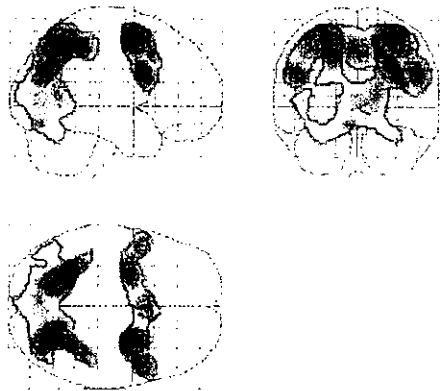


図3 作動記憶の encode に関する脳活動

右注意課題



左注意課題

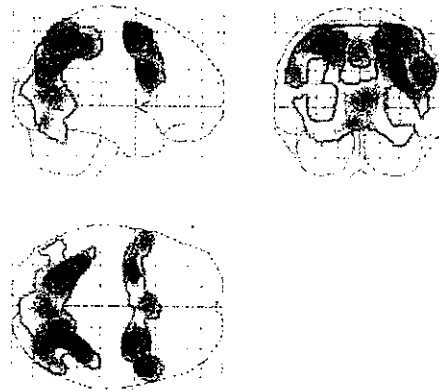
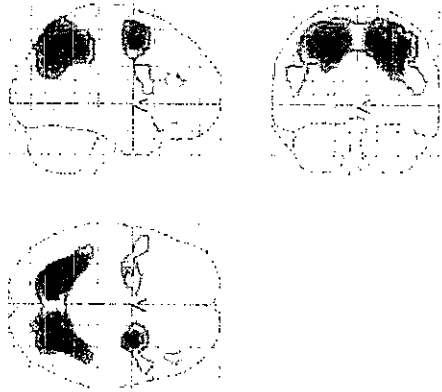


図4 作動記憶の保持に関する脳活動

右注意課題



左注意課題

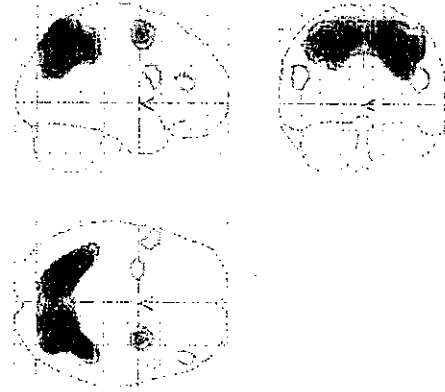
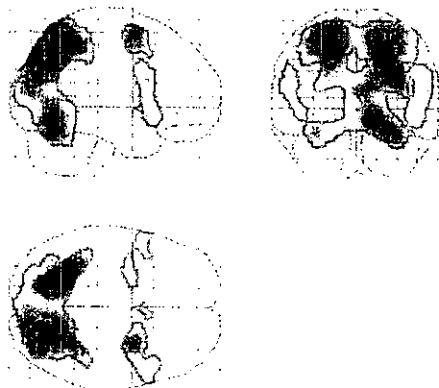


図5 作動記憶の retrieval に関する脳活動

右注意課題



左注意課題

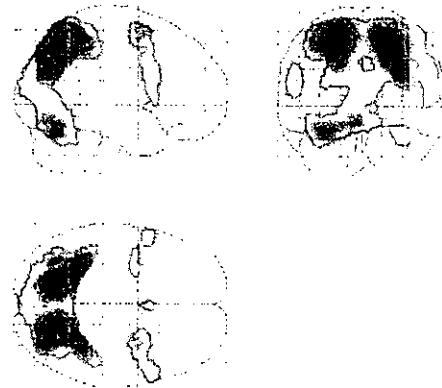
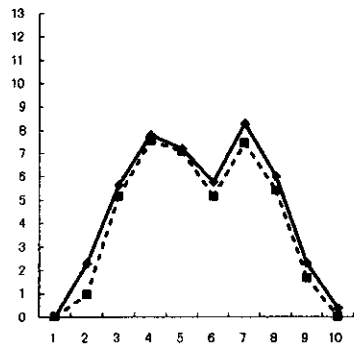
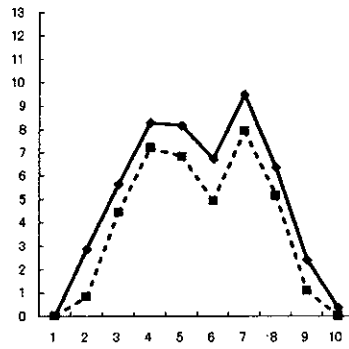


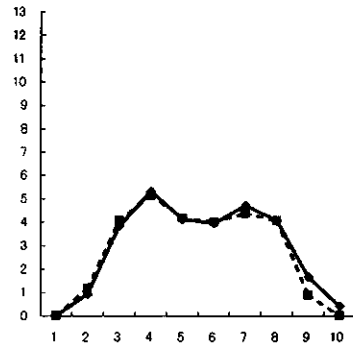
図6 さまざまな領域のBOLD信号の推移



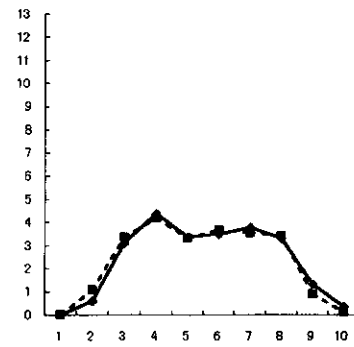
right frontal eye field



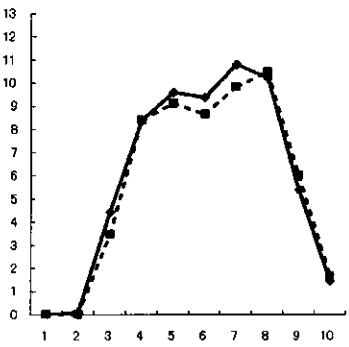
left frontal eye field



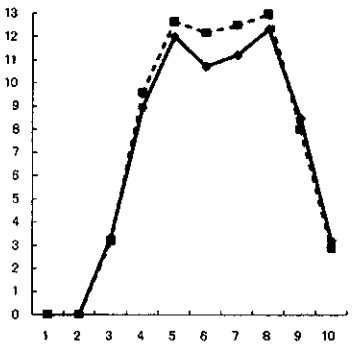
right premotor



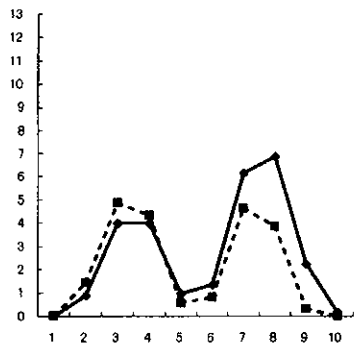
left premotor cortex



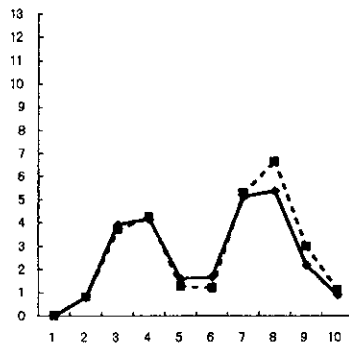
right intraparietal cortex



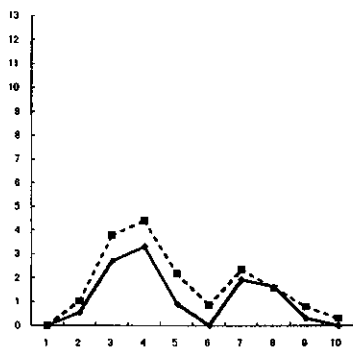
left intraparietal cortex



right cerebellum



left cerebellum



right temporo-occipital