

Ⅱ. 分担研究報告書

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

神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診断法および
治療効果の客観的評価法の確立に関する研究

分担研究者 須原 哲也 独立行政法人放射線医学総合研究所 特別上席研究員

研究要旨

ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者のドーパミン (DA) およびセロトニン(5-HT)神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早期診断法の開発を行った。さらに2) 薬理治療法研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用と DA および 5-HT 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。1) 病態診断研究の成果として、統合失調症における視床枕および視床背内側核のドーパミン D2 受容体の有意な低下を明らかにした。また、ドーパミントランスポーターリガンド[¹¹C]PE2I の定量解析法を確立し、臨床応用を開始した。2) 薬理治療法研究では、各種抗精神病薬の用量とドーパミン D2 受容体占有率の関係を明らかにし、臨床最適用量の再評価の必要性を明らかにした。また、抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率と血中動態の経時的変化の解離を明らかにし、薬物作用部位での動態が薬物の用法の決定に有用であることを示した。

A.目的

向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用することでその薬効を発揮する。したがって向精神薬が有効な精神疾患ではその作用点である神経伝達系の異常が推定されている。ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) は、放射性同位元素の一種であるポジトロン放出核種によって標識された化合物を用いて、生体の生理的あるいは化学的情報を定量的に画像として描出する技術であり、ポジトロンの特性から定量性に優れたデータを得ることができる。特に神経伝達物質受容体などの神経化学的指標の測定においては、PET は生体で定量的な測定ができる数少ない方法のひとつであることから、神経伝達機能の変化が想定されている神経精神疾患における有力な研究法となっている。これまでの研究の蓄積から、ドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 神経伝達機能の異常が統合失調症や気分

障害の病態を説明することが明らかになってきている。本研究では、PET による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者の DA 神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早期診断法の開発を行う。さらに2) 薬理治療法研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用と DA および 5-HT 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。

B.研究方法

1)病態診断研究

統合失調症

① D₂受容体の検討

線条体外 D₂ 受容体に対するリガンドである [¹¹C]FLB457 を用い、抗精神病薬未服薬の統合失調症患者 10 名と健常対象群 19 名の比較検討を行

った。

② DA代謝の検討

前シナプスのDA代謝を測定しうる $[^{14}\text{C}]\text{DOPA}$ を用い、抗精神病薬未服薬ないし非服薬の統合失調症患者4名と健常対照者12名の比較検討を行った。

③ DAトランスポーターの選択的リガンド $[^{14}\text{C}]\text{PE2I}$ の定量法の検討

DAトランスポーターの選択性を高めた $[^{14}\text{C}]\text{PE2I}$ に関して動物を用いた脳内動態の検討の後、健常者を対象に定量法の検討を開始した。

気分障害

① 新規5-HTトランスポーター $[^{14}\text{C}]\text{DASB}$ の開発・定量法の検討

これまで5-HTトランスポーターのリガンドとして用いられていた $[^{14}\text{C}](+)\text{McN5652}$ より選択性、親和性の高い $[^{14}\text{C}]\text{DASB}$ の開発およびよりノイズに強い定量法の検討開発を行った。

2) 精神薬理学的研究

抗精神病薬による治療の評価

① 各種抗精神病薬によるドーパミンD₂受容体占有率の検討

$[^{14}\text{C}]\text{FLB457}$ を用い、健常者を対象に抗精神病薬スルトプリド、スルピリド服用前、服用後にPET検査を施行し、D₂受容体占有率を算出した。占有率として服薬前後の結合能の差を服薬前の結合能で除した値を用いた。スルトプリド、スルピリドの服用量とD₂受容体占有率の関係を調べた。

② 精神病薬によるDA代謝の変化

抗精神病薬治療後、 $[^{14}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて服薬後2日、1週間、4週間にPETを行い、縦断的に前シナプスのDA代謝の変化を調べた。

抗うつ薬による治療の評価

① 抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率の検討

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的で $[^{14}\text{C}]\text{DASB}$ を用いて健常者5名を対象に、抗うつ薬

フルボキサミン服用前、服用5時間後、26時間後、53時間後にPET検査を施行し、経時的に5-HTトランスポーターの占有率を算出し、同時に血中濃度の経時変化を測定した。

視床に関心領域を設定し、小脳を参照領域としてsimplified reference tissue法を用いて結合能を算出した。服薬前後の結合能の差を用いてセロトニントランスポーター占有率を算出した。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会で審査をうけたプロトコールに基づき、研究の意義、方法、危険性、本人の意思でいつでも中断できることなどを口頭かつ文書により十分に説明した上で、書面同意を得てから実施した。検査で使用した放射性薬剤については総て、外部の放射薬剤の専門委員も参加する治験等審査委員会の承認をうけた上で使用し、被爆線量はおおよそ胃の集団検診やX線CT検査の被爆量に相当することから、その点を説明文書に明記した。また、すでに処方されている薬を検査のために中断、wash outする方法は行わず、無服薬分裂病患者が対象になる際に検査のために治療を遅らせることがないように十分配慮した。さらに同意能力については複数の精神保健指定医が厳密に判定した。

C. 研究結果およびD. 考察

1) 病態診断研究

統合失調症

① D₂受容体の検討

統合失調症においてこれまで我々は前部帯状回において有意なドーパミンD₂受容体の結合の低下を報告したが、その際、視床を一つの部位として解析していた。しかし、視床は部位による機能の違いが古くから報告されており、今回、視床を分割して評価したところ主に背内側核と視床枕を含む領域で統合失調症においてドーパミンD₂受容体の結合の有意な低値が明らかとなった。さらに、症状との関連において、背内側核と視床枕の受容体結合能は陽性症状と有意な負の相関

を認めた。本研究の結果から視床の背内側核と視床枕のドーパミン D2 受容体の異常が統合失調症の病態や症状に関連している可能性が示唆される。

②DA代謝の検討

[¹¹C]DOPA を用いた前シナプスの DA 代謝測定については統合失調症 4 例の予備的検討で、前部帯状回に患者で高い取り込みを認めたが、他のすべての領域では予想に反してむしろ低下していた。特に海馬における低下は対照群の 2SD 以下と顕著であった。

③ DA トランスポーターの選択的リガンド [¹¹C]PE2I の定量法の検討

[¹¹C]PE2I についてはサルを用いた PET 検査の結果、[¹¹C]PE2I は 5-HT トランスポーターへほとんど結合せず、DA トランスポーターへの高い選択性をもつことが判明した。また従来のリガンドでは線条体の結合のみが評価可能であったが、[¹¹C]PE2I は視床など線条体外へも中等度の集積を示すことが明らかとなり、線条体外 DA トランスポーターの評価が可能になることが期待される。ヒトでの [¹¹C]PE2I を用いた研究を開始し、臨床応用する上で重要な定量法の確立を目指し、健常者 6 名を対象に PET 検査を行った。現在動脈血を必要としない reference 法を検討中である。

気分障害

① 新規 5-HT トランスポーター [¹¹C]DASB の開発・定量法の検討

これまで 5-HT トランスポーターのリガンドとして用いられていた [¹¹C](+)McN5652 より選択性、親和性の高い [¹¹C]DASB の開発、臨床応用を開始した。動脈採血を必要としない、よりノイズに強い定量法の開発をした。今後この [¹¹C]DASB をもちいて気分障害患者の検討を開始する。

2)薬理治療法研究

抗精神病薬による治療の評価

①各種抗精神病薬によるドーパミン D2 受容体占有率の検討

スルトプリド (10mg-200mg) 単回服用後の脳内 D₂ 受容体占有率を算出したが、25mg で約 70% をこえる占有率を呈することが明らかとなり、臨床用量 (300mg-1200mg) よりもかなり低く、用量の再検討が必要と考えられた。

スルピリド (200mg-600mg) 単回服用後の脳内 D₂ 受容体占有率を算出したが、600mg でも 70% 以下の占有率しか呈さないことが明らかとなった。

②抗精神病薬による DA 代謝の変化

予備的検討として測定できた 2 例で抗精神病薬治療後の DA 代謝の変化については追跡し、海馬、扁桃核、視床において DA 代謝の亢進を認めた。

抗うつ薬による治療の評価

① 抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率の検討

フルボキサミンによるセロトニントランスポーターの平均占有率は 5 時間後で 75%、26 時間後で 52%、53 時間後で 28% であった。血中濃度の平均半減期は 14 時間、セロトニントランスポーター占有率の半減期は 42 時間であった。

フルボキサミンの用量用法の決定の際には血中濃度のみならず脳内セロトニントランスポーター占有率の検討も重要であると考えられた。

E. 結論

1) 病態診断研究の結果、統合失調症における背内側核と視床枕を含む領域での D₂ 受容体の有意な低下を明らかにした。また、[¹¹C]DASB のノイズに強い定量法を開発し、今後、セロトニントランスポーターの詳細な評価が可能になった。

2) 治療診断研究の結果、抗精神病薬の受容体占有率から臨床用量の見直しをする必要性を明らかにした。また抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率の経時変化から用量用法の決定に血中濃度と異なる指標が必要であることを示した。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda J., **Suhara T.**, Kawabe K., Okauchi T., Obayashi S., Hojo J., Suzuki K.
Visualization of α 5 subunit of GABA_A/benzodiazepine receptor by [¹¹C]Ro15-4513 using positron emission tomography.
Synapse 47: 200-208, 2003
2. Zhang M.-R., Maeda J., Furutsuka K., Yoshida Y., Ogawa M., **Suhara T.**, Suzuki K.
[¹⁸F]FMDAA1106 and [¹⁸F]FEDAA1106: Two positron-emitter labeled ligands for peripheral benzodiazepine receptor (PBR).
Bioorg Med Chem Lett 13: 201-204, 2003
3. Maeda J., **Suhara T.**, Okauchi T., Semba J.
Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex.
Neurosci Lett 336(3):171-174, 2003
4. Oda K., Okubo Y., Ishida R., Murata Y., Ohta K., Matsuda T., Matsushima E., Ichimiya T., **Suhara T.**, Shibuya H., Nishikawa T.
Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity.
Biol Psychiatry 53: 150-156, 2003
5. Yasuno F., **Suhara T.**, Nakayama T., Ichimiya T., Okubo Y., Takano A., Ando T., Inoue M., Maeda J., Suzuki K.
Inhibitory effect of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on human explicit memory.
Am J Psychiatry 160: 334-340, 2003
6. Obayashi S., **Suhara T.**, Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Nagai Y., Iriki A.
Front-parieto-cerebellar interaction associated with intermanual transfer of monkey tool-use learning.
Neurosci Lett 339: 123-126, 2003
7. Shioe K., Ichimiya T, **Suhara T.**, Takano A., Sudo Y., Yasuno F., Hirano M., Shinohara M., Kagami M., Okubo Y., Nankai M., Kanba S.
No association between genotype of the promotor region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET.
Synapse 48: 184-188, 2003
8. **Suhara T.**, Takano A., Sudo Y., Ichimiya T., Inoue M., Yasuno F., Ikoma Y., Okubo Y.
High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography.
Arch Gen Psych 60: 386-391, 2003
9. Zhang M.-R., Kida T., Noguchi J., Furutsuka K., Maeda J., **Suhara T.**, Suzuki K.
[¹¹C]DAA1106: Radiosynthesis and In Vivo Binding to Peripheral Benzodiazepine Receptors in Mouse Brain.
Nucl Med Biol 30: 513-519, 2003
10. Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Zhang M.-R., Nishikawa T., Konno R., Suzuki K., **Suhara T.**
Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [¹¹C]L-703,717, a PET Radioligand for the Glycine-Binding Site of NMDA Receptors.
Synapse 50: 130-136, 2003
11. Ichise M., Liow J.-S., Lu J.-Q., Takano A., Model K., Toyama H., **Suhara T.**, Suzuki K., Innis RB., Carson RE.
Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain.
J Cereb Blood Flow Metab 23: 1096-1112, 2003
12. Kida T.,Noguchi J., Zhang M.-R., **Suhara T.**, Suzuki K.
Metabolite analysis of [¹¹C]Ro15-4513 in mice, rats, monkeys and humans
Nucl Med Biol 30: 779-784, 2003
13. Fuchigami T., Haradahira T., Arai T., Okauchi T., Maeda J., Suzuki K., Yamamoto F., **Suhara T.**,Sasaki S.,

- Maeda M.
Synthesis and Brain Regional
Distribution of [¹¹C]NPS 1506 in Mice
and Rat: an
N-Methyl-D-aspartate(NMDA) Receptor
Antagonist.
Biol Pharm Bull 26:1570-1573, 2003
14. Semba J., Wakuta M., Maeda J., **Suhara T.**
Nicotine withdrawal induces
subsensitivity of
hypothalamic-pituitary-adrenal axis to
stress in rats: implications for
precipitation of depression during
smoking cessation.
Psychoneuroendocrinology 29:215-226,
2004
15. Takano A., **Suhara T.**, Ikoma Y., Yasuno F.,
Maeda J., Ichimiya T. Sudo Y., Inoue M.,
Okubo Y.
Estimation of the time course of
dopamine D2 receptor occupancy in
living human brain from the plasma
pharmacokinetics of antipsychotics.
Int J Neuropsychopharmacol 7:19-26,
2004
16. Obata T., Someya Y., **Suhara T.**, Ota Y.,
Hirakawa K., Ikehira H., Tanada S.,
Okubo Y.
Neural damage due to temporal lobe
epilepsy: Dual-nuclei (proton and
phosphorus) magnetic resonance
spectroscopy study.
Psychiatry Clin Neurosci 58:48-53, 2004
17. Yasuno F., **Suhara T.**, Ichimiya T., Takano
A., Ando T., Okubo Y.
Decreased 5-HT_{1A} receptor binding in
amygdale of schizophrenia.
Biol Psychiatry 55: 439-444, 2004
18. Obayashi S., **Suhara T.**, Nagai Y., Okauchi
T., Maeda J., Iriki A.
Monkey brain areas underlying
remote-controlled operation.
Eur J Neurosci 19: 1394-1407, 2004
19. Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K.,
Tomemori T., Sagou K., Tian M.,
Kandatsu S., Kamada T., Tsuji H.,
Suhara T., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H.
[¹¹C]methinine positron emission
tomography and survival in patients
with bone and soft tissue sarcomas
treated by carbon ion radiotherapy.
Clin Cancer Res 10: 1764-1772, 2004
20. Takano A., **Suhara T.**, Maeda J., Ando K.,
Okauchi T., Obaysshi S., Nakayama T.,
Kapur S.
Relationship between cortical dopamine
D₂ receptor occupancy and suppression of
conditioned avoidance response in
non-human primate.
Psychiatry Clin Neurosci in press
21. Yasuno F., **Suhara T.**, Okubo Y., Sudo Y.,
Inoue M., Ichimiya T., Takano A.,
Nakayama K., Halldin C., Farde L.
Low dopamine D₂ receptor binding in
subregions of the thalamus in patients
with schizophrenia.
Am J Psychiatry in press
22. Zhang M.-R., Maeda J., Ogawa M., Noguchi
J., Ito T., Yoshida Y., Okauchi T.,
Obayashi S., **Suhara T.**, Suzuki K.
Development of a new radioligand,
N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-
(2-[¹⁸F]fluoroethyl
-5methoxybenzyl)acetamide, for PET
imaging of 'peripheral benzodiazepine
receptor' (PBR) in primate brain.
J Med Chem in press
23. Maeda J., **Suhara T.**, Zhang M.-R., Okauchi
T., Ichimiya T., Inagi M., Ohbayashi S.,
Suzuki K.
Imaging for brain glial cells by novel
peripheral benzodiazepine receptor
ligand [¹¹C]DAA1106: study for in vivo
rat autoradiography and monkey PET
study.
Synapse in press
24. Yoshizaki T., Inaji M., Kouike H.,
Shimazaki T., Sawamoto K., Ando K.,
Date I., Kobayashi K., **Suhara T.**,
Uchiyama Y., Okano H.
Isolation and transplantation of
dopaminergic neurons generated from
mouse embryonic stem cells Neurosci
Lett in press
2. 学会発表
1. **Suhara T.**
Partial volume correction strategies for human
[¹¹C]DASB PET studies XXIst International
Symposium on Cerebral Blood
Flow, Metabolism, and Function
VIth International Conference on Quantification

- of Brain Function with PET, Calgary, Canada, June 29-July 3, 2003
2. Ichise M., Liow J.S., Lu J.Q., Takano A., Modell K., Toyama H., Suahra T., Innis R.B., Carson R.E.
Quantification of central serotonin transporter binding potential and relative tracer delivery by using multilinear reference tissue models for human [¹¹C]DASB PET studies.
50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, New Orleans, June 22, 2003
 3. Obyashi S., Suhara T., Nagai Y., Okauchi T., Maeda J., Iriki A.
Brain imaging of monkey tool use under the control of joystick.
Sixth IBRO world congress of neuroscience, Prague, July 10-15, 2003
 4. Ikoma Y., Suhara T., Yasuno F., Takano A., Ota M., Maeda J.
Quantitative analysis for peripheral benzodiazepine receptor with [¹¹C]DAA1106
International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003
 5. Takano A., Suhara T., Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T., Okubo Y.
Estimation of time course of dopamine D₂ receptor occupancy from plasma pharmacokinetics of antipsychotics
International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003
 6. 佐々木茂貴、前田稔、山本文彦、神田貴博、石橋信康、淵上剛志、原田平輝志、須原哲也、岡内隆、前田純、張明榮、川辺光一、木田多香代、荒井拓也
NMDA 受容体の PET リガンド開発(1): イオンチャンネル部位選択的なりガンドの開発と評価
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 7. 原田平輝志、須原哲也、岡内隆、前田純、張明榮、川辺光一、木田多香代、荒井拓也、佐々木茂貴、前田稔、山本文彦、淵上剛志、西川徹、三品晶義
NMDA 受容体の PET リガンド開発(2): グリシン結合部位選択的なりガンドの開発と評価
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 8. 原田平輝志、須原哲也、岡内隆、前田純、張明榮、川辺光一、木田多香代、荒井拓也、佐々木茂貴、前田稔、山本文彦、黒崎文枝
NMDA 受容体の PET リガンド開発(3): ポリアミン結合部位(NR2B サブユニット)選択的なりガンドの開発と評価
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 9. 高野晶寛、須原哲也、安野史彦、一宮哲哉、大久保善朗
血中濃度から推定される抗精神病薬による受容体占有率の経時変化
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 10. 安野史彦、須原哲也、一宮哲哉、高野晶寛、大久保善朗
統合失調症におけるセロトニン 1A 受容体結合の検討
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 11. 大久保善朗、須原哲也、一宮哲哉、織田健司、山崎まどか、笹井妙子、伊藤滋朗、安野史彦、高野晶寛、中山貴至、浅井禎之、松浦雅人
[¹¹C]WAY 100653 および [¹¹C]FLB457 を用いたてんかんのレセプターイメージング
「脳を守る」平成 9 年採択研究課題終了シンポジウム、東京、2003. 1. 24
 12. 須原哲也
受容体・情報伝達系からみた治療薬 精神疾患の克服-統合失調症の治療戦略-
第 26 回日本医学会総会、福岡、2003. 4. 4
 13. 高橋郁麿、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、岡内隆、前田純、入来篤史、須原哲也、内山明彦
PET 脳賦活検査における賦活部位間の相関図作成に関する研究
第 42 回日本エム・イー学会大会、札幌、2003. 6. 3
 14. 須原哲也、安野史彦、安藤智道、鈴木和年、大久保善朗
喫煙に対する渴望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究
喫煙科学研究財団平成 14 年度助成研究発表会、東京、2003. 7. 17
 15. 大林茂、永井裕司、須原哲也、岡内隆、前田純、来篤史
サル道具遠隔操作の脳機能画像
第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003. 7. 23
 16. Ono K., Yoshihara K., Suzuki H., Onozaki K.,

- Suhara T., Sawada M.
Preservation of hematopoietic properties in transplanted bone marrow cells in brain
第 46 回日本神経化学会大会、新潟、2003.9.24-26
17. 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、須原哲也
カニクイザルのドーパミン神経変性過程のポジトロン CT による測定
第 34 回日本獣医画像診断学会、青森、2003.10.2
18. 前田純、須原哲也、岡内隆、仙波純一
フェンサイクリジン誘発前頭皮質ドーパミン遊離に対する代謝調節型グルタミン酸受容体作動薬の影響
第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.9-10
19. 安東潔、永井裕司、大林茂、前田純、岡内隆、稲次基希、須原哲也、石井一、谷岡功邦
パーキンソン病モデルザルの脳内ドーパミン神経変性と症候の発現
第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10
20. 高野晶寛、須原哲也、生駒洋子、安野史彦、前田純、一宮哲哉、大久保善朗
抗精神病薬の血中動態からのドーパミン D2 受容体占有率の経時的变化の推定
第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10
21. 安野史彦、須原哲也、高野晶寛、一宮哲哉、小坂淳、大久保善朗
海馬領域に局在する後部シナプス 5-HT_{1A} 受容体の顕在記憶に対する抑制的な影響
第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10
22. 笹井妙子、山崎まどか、織田健司、大久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人
 [¹¹C]WAY-100635 と PET によるてんかんの 5-HT_{1A} 受容体の検討
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
23. 山崎まどか、笹井妙子、織田健司、大久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人
 [¹¹C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D2 受容体の検討
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
24. 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、須原哲也
黒質線条体ドーパミン神経の変性過程のポジトロン CT による測定
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
25. 高橋郁磨、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、須原哲也、内山明彦
PET 脳賦活検査における活動部位間相関図の構築
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
26. 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、松野典代、張宏、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人
PET-CT の性能評価(2)
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10-27-29
27. 北條順子、中尾隆二、根本和義、須原哲也、鈴木和年
臨床用ドーパミントランスポーターリガンド [¹¹C]PE21 の製造法の確立
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
28. 伊藤岳人、福村利光、中尾隆士、須原哲也、鈴木和年
MDR1 リガンド [¹¹C]Verapamil の製造及び品質・安全性の評価
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
29. 淵上剛志、原田平輝志、岡内隆、前田純、荒井拓也、須原哲也、鈴木和年、山本文彦、佐々木茂貴、前田稔
NMDA 受容体診断薬としての 4-ヒドロキシキノロン誘導体の合成及び評価
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
30. 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、山田実、松野典代、帳宏、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人
PET-CT 画像と 68Ge 線源による吸収補正 PET 画像との比較
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
31. 田村克巳、吉川京燦、佐合賢治、松野典代、須原哲也、棚田修二、留森貴志、久保敦司、村田啓、佐々木康人
重粒子線治療後の脈絡膜原発悪性黒色腫において、経過観察にて施行した MET-PET の集積変化
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29
32. Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Sagou K., Tian M., Suhara T., Kamada T., Tsuji H., Kandatsu S., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H.

Imaging of Osteosarcoma with Positron Emission Tomography and ^{11}C -Methionine.
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29

33. 高野晶寛、須原哲也、生駒洋子、安野史彦、一宮哲哉、大久保善朗
抗精神病薬の血中動態からの脳内動態の経時的変化の予測
第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、2003. 12. 5

34. 高橋英彦、伊藤逸生、高野晶寛、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、西條朋行、浅井禎之、織田健司、肥田道彦、池田裕美子、浅井邦彦、須原哲也、大久保善朗
PET, MRI を用いた統合失調症の研究(班名 14 公-1 精神疾患における脳の画像解析学的研究)
厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 精神疾患関連研究班
第 13 回合同シンポジウム、東京、2003. 12. 15

35. 安西和紀、U Winn Aung, 佐藤昌昭、齋藤俊行、中川秀彦、石原弘、伊古田暢夫、岡内隆、須原哲也
PET を用いたラットにおける in vivo 遺伝子発現イメージング
日本薬学会第 124 年会、大阪、2004. 2. 29-31

36. Maeda J., Zhang M.-R., Okauchi T., Ikoma Y., Suzuki K., Suhara T.
Pre-clinical evaluations of novel peripheral benzodiazepine receptor PET tracer [^{11}C]DAA1106
日本薬理学会年会、大阪、2004. 3. 8-10

37. 稲次基希、吉崎崇仁、須原哲也、岡内隆、前田純、安東潔、成相直、大林茂、岡野栄之、大野喜久郎
 [^{11}C]PE2I を用いた PET イメージングによるラット胎仔脳移植評価
第 3 回日本再生医療学会総会、千葉、2004. 3. 24

H. 知的所有権の出願・登録状況：なし。

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

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法
および診断法の確立に関する研究

分担研究者 松浦雅人 日本大学医学部精神神経科学教室 助教授

研究要旨

機能的 MRI を用い、サックード、アンチサックード、視標追跡眼球運動、注意喚起時の追跡眼球運動の 4 課題を健常者 21 例、統合失調症 18 例、統合失調症類似の臨床症状を呈するてんかん性精神病 9 例に実施した。健常者ではサックード課題遂行時に前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野が賦活され、アンチサックード課題遂行時にはさらに前頭前野、および線条体 - 視床の賦活が増加した。追跡眼球運動遂行時には左側の前頭 - 頭頂眼野が賦活され、注意喚起時には右側前頭 - 頭頂眼野の賦活も増加した。これらは要求される課題負荷量の増加に応じて脳賦活量が增大する生理的賦活増加現象と考えられた。統合失調症では、サックード課題遂行時にすでに前頭前野を含む前頭葉皮質の過剰賦活がみられ、前頭葉の機能効率低下あるいは許容量低下があると考えられた。また、アンチサックード課題による線条体 - 視床の賦活はみられず、皮質下の機能低下が示唆された。しかし、これらの所見はてんかん性精神病でもみられ、精神病一般に関連した神経回路障害かもしれない。一方、統合失調症では注意喚起時の追跡眼球運動で右半球の賦活増加がみられず、左右半球側性化障害が示唆され、この異常はてんかん性精神病では確認されず、統合失調症に特有の神経回路障害の可能性が示唆された。

A. 研究目的

機能的 MRI は、通常の臨床用 MRI 装置が使用でき、空間および時間分解能が高く、被爆などの侵襲性がないため繰り返し検査できるなどの利点をもつ。従来の血流研究では、統合失調症は各種認知課題遂行中に前頭前野の血流低下（hypofrontality）が報告されることが多かった。しかし、この hypofrontality は疾患による前頭前野の機能障害を反映しているのか、遂行成績の悪さ（その原因には、前頭前野の機能障害以外に、不注意、動機の希薄さ、不適切な課題処理戦略、難しすぎて処理能力を超えてしまった場合などさまざまな要因が考えられる）を反映しているにすぎないのかは明らかでなかった。そこで、統合失調症と臨床症状は統合失調症に類似したてんかん性精神病を対象

に、機能的 MRI を用いて難易度の異なる複数の課題遂行中の脳血流変化を調べ、統合失調症に特有な神経回路障害部位を同定することを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象

本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。対象は、健常者 21 例（男性 11 名、女性 10 名、平均年齢 39.2 ± 10.2 歳）、統合失調症患者 18 例（それぞれ 12 名、6 名、 34.8 ± 7.9 歳）、てんかん性精神病患者 9 例（それぞれ 2 名、7 名、 38.9 ± 15.1 歳）である。全例が文書と口頭にて研究の主旨を説明し、インフォームドコンセントの得られた paid volunteer である。

2) 方法

MRI 装置は、通常の 1.5T 臨床用装置 (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) を用い、Gradient-recalled echo planar imaging (EPI)法で、スライス厚 3mm で全脳を撮像した (TR 4000 ms, TE 62 ms, flip angle 90 deg, FOV 192×192 mm, Matrix 64×64, Pixel size 3.0×3.0 mm, No of slices 40)。課題呈示と眼球運動のモニタリングには Visible Eye (Avotec Inc.) を用い、眼前 10cm、視角 20° に視野を設定した。以下の4つの課題につき、40秒間の課題遂行と40秒間の中心固視を5回繰り返す box-car デザインとし、416秒間に104回の撮像を行った。

課題は、1) 視標誘導性サッケード (視野の中央に視覚 1° の視標を点灯させ、これが 500~1500ms の間隔でランダムに左右 10° の位置にジャンプし、これをできるだけ正確に早く眼で追う)、2) アンチサッケード (視標がジャンプした際に、それと左右対称の位置にできるだけ正確に早く眼を移動する)、3) 視標追跡眼球運動 (0.5Hz の周期で左右 10° に振り子様に移動する視覚 1° の視標を眼で追う)、4) 注意喚起時の追跡眼球運動 (振り子様に移動する視標が 500~1500ms の間隔でランダムに点滅し、その数をカウントしながら視標を眼で追う) とした。

画像解析には SPM99 (Wellcome Department, London, UK) を用い、スライスごとのずれを補正する *realign*、標準脳に合わせる *normalize*、x y z 方向への *smoothing* の前処理後に、通常の手順で統計的検定を行った。

C. 研究結果

1) サッケードおよびアンチサッケード課題

健常者は、サッケード課題遂行時に前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野が賦活され、アンチサッケード課題遂行時にはこれらの眼球運動関連皮質領野の賦活増加とともに、皮質下の線条体-視床の賦活が増加した。差分画像を作成すると、

前頭前野の賦活も増加していることがわかる。これは、要求される課題負荷量の増加に応じて脳賦活量も増大した結果で、生理的賦活増加現象と考えられる。

統合失調症例は、課題遂行成績の良い群9例 (男性6名、女性3名、平均年齢 34.9±7.5 歳、教育年数 11.5±3.1 年、発病年齢 24.9±4.4 歳、BPRS 総得点 41.6±8.7 点、haloperidol 等価服薬量 16.2±13.1mg) と不良な群9例 (それぞれ6名、3名、34.7±8.3 歳、10.9±2.7 年、26.7±8.3 歳、42.1±7.1 点、15.7±19.1mg) に分けて検討した。てんかん性精神病は、脳に粗大な形態変化がない例を選択して、群平均画像を作成した。

統合失調症の遂行成績良好群では、サッケード課題遂行時に、健常人と同様に前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野が賦活されるが、すでに前頭前野を含む過剰賦活がみられた。また、アンチサッケード課題による皮質下の線条体-視床の賦活はみられなかった。てんかん性精神病群でも同様に、前頭前野を含む過剰賦活と皮質下機能低下がみられた。

一方、統合失調症の遂行成績不良群では、サッケード課題遂行時に、健常人と同様に前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野が賦活されるが、アンチサッケード課題による生理的賦活増加はみられなかった。

2) 追跡眼球運動および注意喚起追跡眼球運動

健常者は、追跡眼球運動遂行時に左側の前頭-頭頂眼野が賦活され、注意喚起時には右側前頭-頭頂眼野の賦活が増加した。重ね書き画像を作成すると、注意喚起に応じた右側半球賦活の生理的賦活増加現象が明らかとなる。

統合失調症は、標準的な追跡眼球運動遂行時に両側の前頭-補足-頭頂眼野が過剰賦活され、注意喚起時には逆説的な賦活低下がみられた。

てんかん性精神病群では、追跡眼球運動遂行時に前頭-頭頂眼野が賦活され、注意喚起時に

は右前頭前野を含む右側前頭 - 頭頂眼野の賦活が増加した。

D. 考察

上記の神経回路賦活パターンは、健常者、統合失調症、てんかん性精神病の順に個体差が大きくなり、今後、個々の例ごとに詳細に検討する必要があると思われた。また、遂行度が正常な場合にのみ機能的 MRI 検査で賦活低下の解釈が可能となるため、認知課題を患者の水準に合わせて変更したが、今後、遂行度をモニターして解析の交絡因子として共分散分析を行うか、事象関連機能的 MRI デザインとし、正反応と誤反応を分けて統計処理を行う必要があると思われた。

E. 結論

統合失調症は、前頭前野の機能効率低下あるいは許容量低下と、皮質下の機能低下を示したが、これらはてんかん性精神病でもみられた。一方、左右半球の側性化障害は統合失調症に特有の神経回路障害と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuura M, Adacjo N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N: A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 1866:1-13, 2003
2. Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Determining vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis using exploratory eye movements. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 57:433-440, 2003

3. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and sub-cortical networks. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2004 (in press)

4. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N: Polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2004 (in press).

5. Takahashi H., Koeda M., Oda K., Matsuda T., Matsushima E., Matsuura M., Asai K., Okubo Y.: An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *NeuroImage*, in press

6. 松浦雅人: 精神疾患と眼球運動異常. *脳科学* 25: 685-692, 2003.

7. 松浦雅人: 統合失調症の眼球運動障害と前頭葉. *臨床精神医学* 32: 377-384, 2003.

8. 松浦雅人, 小島卓也: 精神医学・医療の国際比較—生物学的精神医学. *こころの科学* 109: 96-99, 2003.

9. 松田哲也, 松浦雅人, 大久保起延, 大久保博美, 根本安人, 松田玲子, 鹿中紀子, 福本真衣, 高橋晋, 松島英介, 泰羅雅登, 小島卓也: 精神医学における fMRI の基礎とタスクパラダイム. *脳精神医学* 14: 91-98, 2003.

10. 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也, 大久保博美, 根本安人, 鹿中紀子, 松島英介, 泰羅雅登, 小島卓也: 探索眼球運動の神経機構—fMRI を用いた健常者と統合失調症の賦活部位の検討. *臨床脳波* 45: 227-233, 2003.

11. 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人, 松田哲也, 根本安人, 鹿中紀子, 松島英介, 泰羅雅登, 小島卓也: 探索眼球運動の神経機構—fMRI を用いた統合失調症の賦活と課題成績・精神症状との関連. *精神医学* 45: 1285-1290, 2003.

2. 学会発表

1. Matsuura M: Voluntary eye movement abnormalities and functional MRI study of schizophrenia. (Symposium on Recent Advances in Functional Neuroimaging in Asia) International Congress of Biological Psychiatry, Cairns, Feb. 2004
2. Matsuura M: Disturbance of neural networks of schizophrenia. (Symposium on Endophenotypic Markers, Neural Networks, and Genetics for Schizophrenia) International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, Feb. 2004.
3. 松浦雅人、福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、根本安人、小島卓也: 統合失調症とてんかん精神病の fMRI 研究. 第 6 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 東京、2004.3
4. 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、福本真衣、高橋晋、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 精神医学における fMRI の基礎とタスクパラダイム (シンポジウム: 精神医学における機能的 MRI). 第 24 回日本生物学的精神医学会、金沢、2003.4
5. 松浦雅人: 統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI 研究 (シンポジウム: 精神医療における脳イメージングの可能性). 第 99 回日本精神神経学会、東京、2003.5
6. 松浦雅人: 統合失調症の fMRI による脳機能解析 (シンポジウム: 精神疾患の脳機能画像解析と診断・治療への応用). 第 33 回日本神経精神薬理学会、奈良、2003.10
7. 福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也: 統合失調症の non-overlap saccade、overlap saccade 課題遂行時の脳賦活部位—機能的 MRI による検討. 第 24 回日本生物学的精神医学会、金沢、2003.4
8. 松浦雅人、三上智子、成瀬暢也、守屋裕文、松島英介、福良洋一、大久保博美、大久保起延、小島卓也: 統合失調症、覚醒剤精神病、てんかん性精神病の探索眼球運動. 第 99 回日本精神神経学会、東京、2003.5
9. 松浦雅人、福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、根本安人、鹿中紀子、小島卓也: てんかん性精神病の機能的 MRI 研究. 第 37 回日本てんかん学会、仙台、2003.10
10. 福本真衣、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松浦雅人、松田玲子、鹿中紀子、根本安人、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 各種眼球運動課題を用いた統合失調症とてんかん性精神病の fMRI 研究. 第 3 回精神疾患と認知機能研究会. 東京、2003.11
11. 笹井妙子、山崎まどか、織田健司、大久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人: [¹¹C]WAY-100635 と PET によるてんかんの 5-HT_{1A} 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10
12. 山崎まどか、笹井妙子、織田健司、大久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人: [¹¹C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D₂ 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法 および診断法の確立に関する研究

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 助教授

研究要旨

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立のためには、その基礎となる神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。本年は、人の顔認知に関する MEG を用いた神経画像学的研究と、顔認知とそれに付随する情動的な価値に関する神経心理学的な検討を行った。すなわち、1) 顔検出メカニズムの神経基盤に関する検討と 2) 人に関する情動的価値が如何に人物同定障害に影響を与えるかに関する検討である。機能性精神疾患の多くでは、対人関係障害がその核であることが多く、特に統合失調症においては、人や顔の認知に関連した妄想や幻覚が出現することが多い。本検討は、機能性精神疾患における症状出現メカニズムの認知神経科学的な基盤を研究するものである。人の顔認知には、まず物体が顔であることを認識する早期過程から、顔の再認・同定、さらにはその顔に対する情動的価値付けまでいくつかのプロセスが存在することが今回の研究から明らかにされた。機能性精神病では、この分離しうるプロセスのどこの過程が障害されているのか今後検討する必要がある。

A. 研究目的

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立のためには、その基礎となる神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。本年は、人の顔認知に関する MEG を用いた神経画像学的研究と、顔認知とそれに付随する情動的な価値に関する神経心理学的な検討を行った。すなわち、1) 顔検出メカニズムの神経基盤に関する検討と 2) 人に関する情動的価値が如何に人物同定障害に影響を与えるかに関する検討である。機能性精神疾患の多くでは、対人関係障害がその核であることが多く、特に統合失調症においては、人や顔の認知に関連した妄想や幻覚が出現することが多い。本検討は、機能性精神疾患における症状出現メカニズムの認知神経科学的な基盤を研究するものである。

B. 研究方法

1) Seeing-as-face task を作成・施行した。この課題では、4つの楕円と4つの長方形から構成される図版を用い、その視覚刺激に対する MEG 応答を記録した。この図版は、楕円に注目した場合のみ人の顔として捉えられ（楕円条件）、長方形の場合は単なる図形配列として認知される（長方形条件）。被検者には、同一図版の呈示を二度行い、その間の教示により、知覚認知のみが異なる様デザインしてある。この実験系を差分する事により、被検者の顔認知に関する神経基盤を取り出すことが可能である。

2) 右側優位の側頭葉損傷と両側前頭葉腹内側部損傷を有すヘルペス脳炎例において、妻などかけがえのない人物は他者に取り違える一方、担当医などさほど親しくない人物には重複現象が生じるという特異な人物同定障害（misidentification

syndrome) を認めた。本例では、右側頭葉底面部ほぼ全域、扁桃体や海馬を含む右側頭葉内側部の大部分、両側前頭葉眼窩部の後方約 1/3 の部分に病変があり、左側頭葉内側部に軽度の損傷を認めた。本例に妻や病院スタッフの写真を用いた Misidentification triggering test を施行し、情動的価値が異なる人物(顔)に対して同定障害の出現の様相が異なることを検証した。

(倫理面への配慮)

両検査ともに、研究参加者および症例に対して、文書で informed consent を得た。

C. 研究結果

1) Seeing-as-face task(MEG study)の結果

加算平均波形では、長方形条件、楕円条件ともに全ての被検者において潜時 90 ms, 120 ms, 170 ms, 220 ms 周囲での 4 つの成分が認められた。また、これらの条件間での差分波形を求めた差分波形では、潜時 120 ms, 170 ms での成分がより強調された。差分波形をチャンネルの位置に応じた空間的勾配から検討すると、120ms での応答は両側の後頭葉で、170ms での応答は右側頭一後頭葉で強く認められた。長方形条件、楕円条件で得られた応答とその差分波形から、それぞれ Root Mean Square (RMS)を求め、その時間的・空間的勾配を検討した。204 チャンネルの RMS では、潜時 120 ms および 170 ms 付近での長方形条件・楕円条件間の応答振幅の乖離を認め、差分波形からの RMS では同潜時でピークを認めた。またチャンネルの位置ごとに応答振幅を検討すると、加算平均波形での結果と同様、120 ms での応答は右後頭葉で、170 ms での応答は右側頭一後頭葉で強く認められた。楕円条件(顔としてみる条件)で得られた応答から、被検者全例において刺激提示後およそ 160 ms - 175 ms で右後頭・側頭領域に ECD が推定された。一方、長方形条件では同様の潜時で有意な ECD は推定されなかった。潜時 170ms での ECD は従来から報告されている右側の fusiform face area における顔再認プロ

セスに相当すると考えられた。また、潜時 120ms での早期反応は図形が顔であることを検出する顔検出機構を反映すると考えられ、この活動の神経基盤を MEG を用いて明らかにしたのはこの研究が最初である。

2) Misidentification triggering test の結果

情動的価値の高い人物では顔の同定が不十分となり同程度に価値の高い他者に取り違えるのに対し、情動的価値の低い人物では顔の同定は可能だがその同一性が脆弱となり重複現象が生じると解釈できる結果を得た。顔の認知には二つの経路、すなわち、側頭葉下部を經由し顔の形態知覚、同定を担う形態経路と、辺縁系を經由し顔の情動的認知を担う情動経路があることが知られている。検査結果からは、本例の人物同定障害は形態認知経路と情動的認知経路の統合不全と考えられた。

D. 考察

1) 潜時 170ms での ECD は従来から報告されている右側の fusiform face area における顔再認プロセスに相当すると考えられた。また、潜時 120ms での早期反応は図形が顔であることを検出する顔検出機構を反映すると考えられ、この活動の神経基盤を MEG を用いて明らかにしたのはこの研究が最初である。

2) 顔の認知には二つの経路、すなわち、側頭葉下部を經由し顔の形態知覚、同定を担う形態経路と、辺縁系を經由し顔の情動的認知を担う情動経路があることが知られている。検査結果からは、本例の人物同定障害は形態認知経路と情動的認知経路の統合不全と考えられた。

E. 結論

人の顔認知には、まず物体が顔であることを認識する早期過程から、顔の再認・同定、さらにはその顔に対する情動的価値付けまでいくつかのプロセスが存在することが今回の研究から明らかにされた。機能性精神病では、この分離しうるプロセ

スのどこの過程が障害されているのか今後検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Komatsu S, Mimura M, Kato M, Kashima H: Cross-script and within-script Priming in alcoholic korsakoff patients. Perceptual and Motor skills. 96:495-509, 2003
2. Kato Y, Muramatu T, Kato M, Shintani M., Yoshino F., Shimono M., Ishikawa T: An earlier component of face perception detected by seeing-as-face task. Neuroreport. 15 : 225-229, 2004
3. 加藤元一郎、秋山知子、鹿島晴雄：前頭葉機能と社会機能、精神科治療学. 18:1029-1037, 2003
4. 加藤元一郎、三村将：時間とリズムの認知、特集・脳と時間、Brain Medical. 15:173-179, 2003
5. 加藤元一郎、鹿島晴雄：高次機能リハビリテーション、新世紀の精神科治療 第6巻 認知の科学と臨床。武田雅俊編、中山書店。353-371、2003
6. 加藤元一郎：記憶障害の病態、特集 脳の機能解析－局在と病態－、最新医学. 58 (3) :415-423、2003
7. 加藤元一郎、秋山知子：社会的行動障害と神経心理学的介入法、臨床精神医学. 32 (10) : 1227-1234、2003
8. 梅田 聡、加藤元一郎：虚記憶と前頭前野の機能について、臨床精神医学. 32 (12) : 1515-1520、2003
9. 秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、斉藤文恵、三村将：情動に修飾される人物同定障害を生じたヘルペス脳炎の一例、高次脳機能研究、2004 (印刷中)

2. 学会発表

1. Kato M : The role of dorsolateral, orbital and medial frontal lobes in executive functions: A neuropsychological study. The 21st-Century Center of Excellence Program: Psychological Studies, The Third International Workshop, Executive Functions in Higher Cognitive Processes: Behavioral and Neural Correlates. March 10-12, 2003, Kyoto
2. Shintani M, Shibukawa Y, Kato M, Suzuki T, Nakamura Y, Kumai T, Shimono M, Ishikawa T : Cortical responses (Mirror Neuron System) in patients with temporomandibular disorders during observation of jaw movement: an MEG study. The 9th Annual Meeting of the Organizatin for Human Brain Mapping, New York, USA, June 19-22, 2003.
3. 加藤元一郎：ヒトと世界—ヒトはどのように世界に対応しているか—、前頭前野と思考障害、シンポジウム、第27回日本神経心理学会総会. 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

業績

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
AKM Moinul Hossain, Murata Y, Zhang L, Taura S, Saitoh Y, Mizusawa H, Oda K, Matsushima E, Okubo Y , Shibuya H	Brain perfusion SPECT in patients with corticobasal degeneration: Analysis using statistical parametric mapping	Movement Disorder	18 (6)	697-703	2003
Suhara T , Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Okubo Y , Yasuno F, Ikoma Y	High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography	Arch Gen Psych	60	386-391	2003
Obayashi S, Suhara T , Kawabe K, Okauchi T, Maeda J, Nagai Y, Iriki A	Front-parieto-cerebellar interaction associated with intermanual transfer of monkey tool use learning	Neurosci Lett	339	123-126	2003
Maeda J, Suhara T , Okauchi T, Semba J	Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in th rat prefrontal cortex	Neurosci Lett	336 (3)	171-174	2003
Zhang M-R, Maeda J, Furutsuka K, Yoshida Y, Ogawa M, Suhara T , Suzuki K	[¹⁸ F]FMDAA1106 and [¹⁸ F]FEDAA1106 : Two Positron-Emitter Labeled Ligands for Peripheral Benzodiazepine Receptor(PBR)	Bioorg Med Chem Lett	13	201-204	2003
Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, Okubo Y , karlsson P, Lundkvist C, Olsson H, Guilloteau D, Emond P, Farde L	[¹¹ C]PE21:a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain	Eur J Nucl Med Mol Imaging	30	1220 -1230	2003
Shioe K, Ichimiya T, Suhara T , Takano A, Sudo Y, Yasuno F, Hirano M, Shinohara M, Kagami M, Okubo Y , Nankai M, Kanba S	No association between genotype of the promotor region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET	Synapse	48	184-188	2003
Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, Arakaki H, Okubo Y , Nishikawa T, Shimizu H	Sleep spindles in human prefrontal cortex : an electrocorticographic study	Neuroscience Research	45 (4)	419-427	2003
Zhang M.-R., Kida T., Noguchi J., Furutsuka K., Maeda J., Suhara T , Suzuki K	[¹¹ C]DAA1106: Radiosynthesis and In Vivo Binding to Peripheral Benzodiazepine Receptors in Mouse Brain	Nucl Med Biol	30	513-519	2003

Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Zhang M-R., Nishikawa T., Konno R., Suzuki K., Suhara T	Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [¹¹ C]L-703,717, a PET Radioligand for the Glycine-Binding Site of NMDA Receptors	Synapse	50	130-136	2003
Ichise M., Liow J-S., Lu J-Q., Takano A., Model K., Toyama H., Suhara T. , Suzuki K., Innis RB., Carson RE	Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹ C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain	J Cereb Blood Flow Metab	23	1096-1112	2003
Kida T.,Noguchi J., Zhang M.-R., Suhara T. , Suzuki K	Metabolite analysis of [¹¹ C]Ro15-4513 in mice, rats, monkeys and humans	Nucl Med Biol	30	779-784	2003
Fuchigami T., Haradahira T., Arai T., Okauchi T., Maeda J., Suzuki K., Yamamoto F., Suhara T. ,Sasaki S., Maeda M	Synthesis and Brain Regional Distribution of [¹¹ C]NPS 1506 in Mice and Rat : an N-Methyl-D-aspartate(NMDA) Receptor Antagonist	Biol Pharm Bull	26	1570-1573	2003
Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M , Moriya H, Nishikawa T, Kojima T	Determining vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis using exploratory eye movements	Psychiatry and Clinical Neuroscience	57	433-440	2003
Komatsu S, Mimura M, Kato M , Kashima H	Cross-script and within-script Priming in alcoholic korsakoff patients	Perceptual and Moter skills	96	495-509	2003
Yasuno F, Suhara T , Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y , Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K	Inhibitory role of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory	Am J Psychiatry	160 (2)	334-40	2003
Oda K, Okubo Y , Ishida R, Murata Y, Ota K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Suhara T , Shibuya H, Nishikawa T	Regional cerebral blood flow in depressed patients with MRI white matter hyperintensity	Biol Psychiat	53 (2)	150-6	2003
Ako, M, Kawara T, Uchida S, Miyazaki S, Nishihara K, Mukai J, Hirao K, Ako J, Okubo Y	Correlation between electroencephalography and heart rate variability during sleep	Psychiat clin Neuros	57	59-65	2003
Maeda J, Suhara T, Kawabe K, Okauchi T, Obayashi S, Hojo J, Suzuki K	Visualization of α 5 subunit of GABA _A /benzodiazepine receptor in vivo by [¹¹ C]Ro15-4513	Synapse	47	200-208	2003
Matsuura M , Adachi N, Oana Y, Okubo Y , Kato M, Nakano T, Takei N	A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders	Schizophr Res	186 6	1-13	2003
Shirahama Y.,Ohta, K., Takashima A., Matsushima E., Okubo Y	Magnetic brain activity elicited by visually presented symbols and Japanese characters	Neuroreport	15 (5)	771-775	2004

Takano A., Suhara T. , Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T. Sudo Y., Inoue M., Okubo Y	Estimation of the time course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from the plasma pharmacokinetics of antipsychotics	Int J Neuropsychopharmacol	7	19-26	2004
Obata T., Someya Y., Suhara T. , Ota Y., Hirakawa K., Ikehira H., Tanada S., Okubo Y	Neural damage due to temporal lobe epilepsy: Dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study	Psychiatry Clin Neurosci	58	48-53	2004
Yasuno F., Suhara T. , Ichimiya T., Takano A., Ando T., Okubo Y	Decreased 5-HT _{1A} receptor binding in amygdala of schizophrenia.	Biol Psychiatry	55	439-444	2004
Semba J., Wakuta M., Maeda J., Suhara T	Nicotine withdrawal induces subsensitivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in rats : implications for precipitation of depression during smoking cessation	Psychoneuroendocrinology	29	215-226	2004
Obayashi S., Suhara T. , Nagai Y., Okauchi T., Maeda J., Iriki A	Monkey brain areas underlying remote-controlled operation	Eur J Neurosci	19	1397-1407	2004
Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Tomemori T., Sagou K., Tian M., Kandatsu S., Kamada T., Tsuji H., Suhara T. , Suzuki K., Tanada S., Tsujii H	[¹¹ C]methinine positron emission tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy	Clin Cancer Res	10	1764-1772	2004
Kato Y., Muramatsu T., Kato M. , Shintani M., Yoshino F., Shimono M., Ishikawa T	An earlier component of face perception detected by seeing-as-face task	Neuroreport	15	225-229	2004
Takahashi H., Koeda M., Oda K., Matsuda T., Matsushima E., Matsuura M. , Asai K., Okubo Y	An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia	NeuroImage		in press	
Yasuno F., Suhara T. , Okubo Y. , Sudo Y., Inoue M., Ichimiya T., Takano A., Nakayama K., Halldin C., Farde L	Low dopamine D ₂ receptor binding in subregions of the thalamus in patients with schizophrenia	Am J Psychiatry		in press	
Takano A., Suhara T. , Maeda J., Ando K., Okauchi T., Obayashi S., Nakayama T., Kapur S	Relationship between cortical dopamine D ₂ receptor occupancy and suppression of conditioned avoidance response in non-human primate	Psychiatry Clin Neurosci		in press	
Zhang M.-R., Maeda J., Ogawa M., Noguchi J., Ito T., Yoshida Y., Okauchi T., Obayashi S., Suhara T. , Suzuki K	Development of a new radioligand, N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹⁸ F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET imaging of 'peripheral benzodiazepine receptor' (PBR) in primate brain	J Med Chem		in press	