

図2. 個々の pTAK と平均の pTAK による BP の相関。上図：個人の pTAK と過去に報告された pTAK の相関。下図：個人の pTAK と平均の pTAK の相関。pTAK; 血漿中時間放射能曲線。BP; 脳 H1 受容体結合能 (Bmax/KD)。

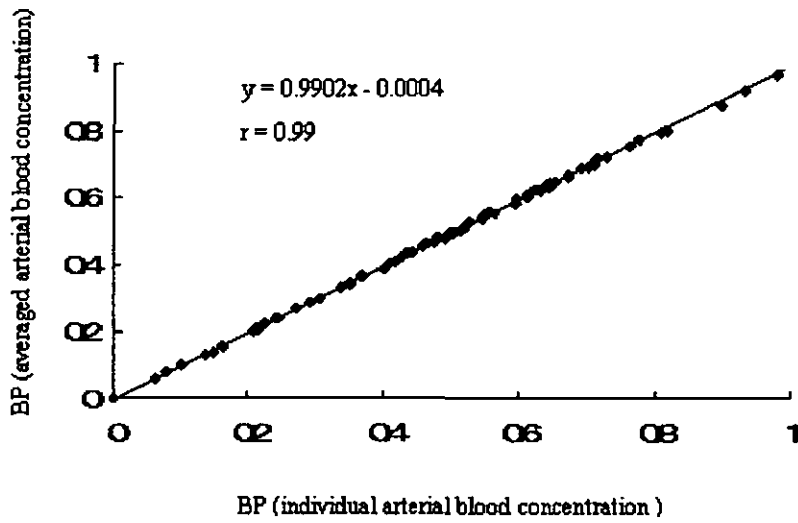
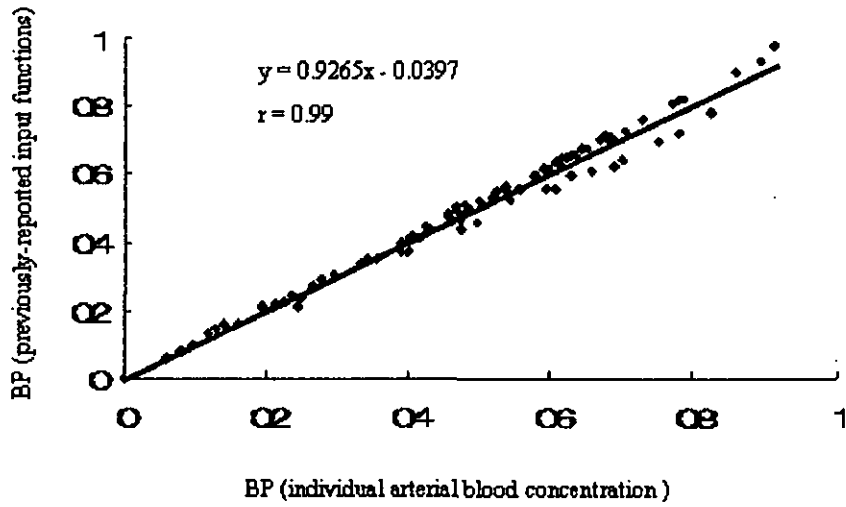


図3. 平均画像による統合失調症患者の脳内 H1 受容体結合能。

空間的に標準化した BP 画像を統合失調症患者群と正常者群毎に平均した画像を示している。正常被験者の平均画像では、前頭葉や側頭葉、帯状回、線条体、視床などにおいて、高い<sup>11</sup>C]ドキセピン結合能を認めたのと比較して、統合失調症患者の平均画像では特に皮質でその集積が低かった。

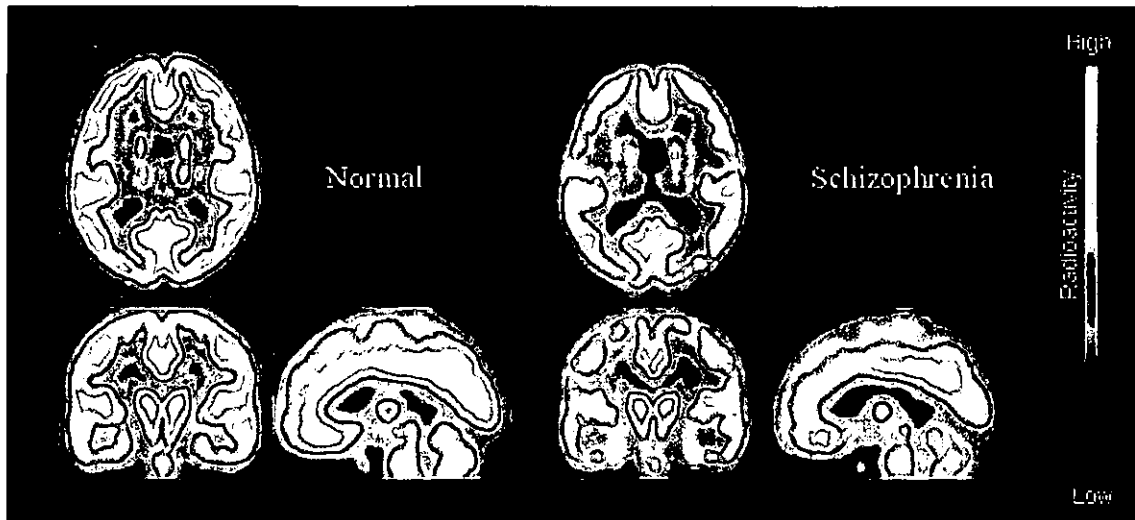
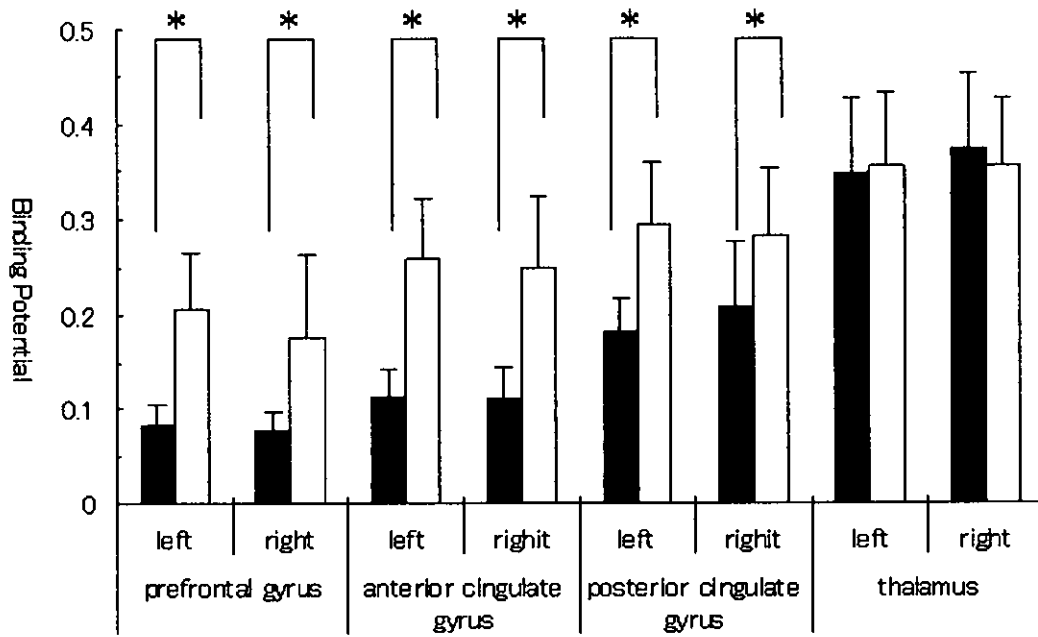


図4. H1受容体結合能 (BP, Bmax/KD) のROI解析

前頭前野、前部帯状回、後部帯状回、および視床に設定した関心領域毎の、 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピン結合能の値を示している。統合失調症患者の前頭前野、前部/後部帯状回における $[^{11}\text{C}]$ ドキセピン結合能は、正常者のそれと比較して有意に低かった。



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

事象関連電位における N400 の振幅は、反復プライミングの指標として用いられてきた。近年、事象関連電位による研究から、統合失調症の患者群では、単語の直後反復において、この N400 のピークが現弱しており、反復プライミング効果が消失していることがわかってきた。しかしその原因となる脳領域は特定されておらず、また反復プライミング効果に関わる脳活動自体も十分には特定されていない。そこで、事象関連機能的 MRI の手法を用いて、この反復プライミング効果に関わる脳活動を調べる実験を行った。

実験対象者は、日本語を母語とする右利きの健常者 14 名とした。機能的 MRI 撮像では事象関連のデザインを用いた。刺激として、132 個の、ひらがな 2 文字の単語を用いた。この単語のうち、24 個は標的単語として動物の名前であり、残り 108 個はそれ以外の単語である。動物の名前以外の 108 個の単語は、そのうち 54 個が、最初の提示の直後に反復提示される。なお、残り 54 トライアルについては、固視点のみが提示され、この状態をベースラインとした。実際の課題遂行においては、被験者は、提示された単語が動物に属すると判断した場合のみ、できるだけ速く人差し指でボタンを押すことが求められた。この課題遂行中の脳活動を以下のパラメーターを用いて全脳を撮像した。

baseline に比べて、initial presentation の時には、left prefrontal cortex で有意な脳活動の上昇がみられた。しかし、immediate repeated presentation では、この領域で有意な活動上昇は認められなかった。また、initial presentation の時には、repeated presentation の時に比べて、left posterior inferior prefrontal cortex, bilateral fusiform cortex, bilateral lateral occipital cortex, primary visual cortex で有意な上昇が認められた。しかし、immediate repeated presentation の時には、initial presentation に比べて有意な活動の上昇をしているところは認められなかった。initial presentation に比して、repeated priming では、fusiform/lateral occipital cortex を含む様々な領域で脳活動の reduction が起こっていることが分かった。さらに、我々のデータは left inferior prefrontal cortex が、反復プライミング効果に重要な役割を果たしていることを示唆している。

A. 研究目的

事象関連電位における N400 の振幅は、反復プライミングの指標として用いられてきた。近年、事象関連電位による研究から、統合失調症の患者群では、単語の直後反復において、この N400 のピークが現弱しており、反復プライミング効果が消失していることがわかつ

てきた<sup>12)</sup>。しかしその原因となる脳領域は特定されておらず、また反復プライミング効果に関わる脳活動自体も十分には特定されていない。

そこで、上記の実験を基に、事象関連機能的 MRI の手法を用いて、この反復プライミング効果に関わる脳活動を調べる研究を行っ

た。前頭葉は、分裂病の病因と深く関わりがあるという報告が多いため、特に我々は前頭葉領域とこの反復プライミング効果が関連しているのではないかと考えている。

## B. 研究方法

実験対象者は、日本語を母語とする右利きの健常者14名（男性12名、女性2名）とした。実験参加者の平均年齢は21.9歳（SD=3.42）であった。参加者全員に対して、ヘルシンキ宣言に則り、実験の目的と安全性について書面および口頭にて説明したのちに、書面による同意書を得た。

機能的MRI計測には事象関連のデザインを用いた。課題は全体で242トライアル（2つのダミートライアルを含む）とした。刺激として、132個の、ひらがな2文字の単語を用いた。これらの単語のmean frequency of occurrenceは、データベースにより親密度を統制した。この単語のうち、24個は標的単語として動物の名前であり、残り108個はそれ以外の単語である。動物の名前以外の108個の単語は、そのうち54個が、最初の提示の直後に反復提示される。これらの単語は、ヘッドコイル上のスクリーンに2.4–2.8sのランダムな間隔で、200msの間提示される。なお、残り54トライアルについては、固視点のみが提示され、この状態をベースラインとした。ベースラインはpseudo-randomに試行全体に配置されている。

実際の課題遂行においては、被験者は、提示された単語が動物に属すると判断した場合のみ、できるだけ速く人差し指でボタンを押すことが求められた。機能的MRI撮像パラメータは、スライス数:20、スライス厚:6mm、ギャップ:0、TR:2000ms、TE:50ms、FOV:192、マトリックス:64x64、スキャン数:312、であった。

機能的MRI画像のpreprocessingと統計解析は、SPM2を用いて行った。各被験者につ

いて、下記のコンディションを想定し、random effect modelを用いてintersubjectの結果を計算した。

1) ひらがな単語初回提示 (initial presentation)

2) ひらがな単語直後反復提示 (immediate repeated presentation)

3) ダミー問題: 動物の名前でボタン押しさせる (target presentation)

4) コントロール: fixation 提示 (baseline)

今回の研究では、反復プライミング効果に関わる脳活動を調べるため、initial-baseline, repeated-baseline, initial-repeated (masked with initial-baseline), および repeated-initial (masked with repeated-baseline) に特に注目した。

## C. 研究結果

baselineに比べて、initial presentationの時には、left prefrontal cortex (ブロードマン45野と47野を含む)で有意な脳活動の上昇がみられた。しかし、immediate repeated presentationでは、この領域で有意な活動上昇は認められなかった。また、initial presentationの時には、repeated presentationの時に比べて、left posterior inferior prefrontal cortex, bilateral fusiform cortex, bilateral lateral occipital cortex, primary visual cortexで有意な上昇が認められた( $P < 0.05$  FDR)。しかし、immediate repeated presentationの時には、initial presentationに比べて有意な活動の上昇をしているところは認められなかった。

## D. 考察

initial presentationに比して、repeated primingでは、fusiform/lateral occipital cortexを含む様々な領域で脳活動のreductionが起こっていることが分かった。この結果は他のプライミング効果についての

先行研究ともよく一致している<sup>3)</sup>。さらに、我々のデータは left inferior prefrontal cortex (ブロードマン47野を含む)が、反復プライミング効果に重要な役割を果たしていることを示唆している。この結果は、left inferior prefrontal area が lexico-semantic process に深く関与しているという最近の報告と矛盾しない結果であろう<sup>4)</sup>。将来的には統合失調症群との比較を行い、N400に関する事象関連電位の先行研究結果とあわせて、病態との関連を調べることが有意義であろう。

#### E. 結論

機能的MRIを用いた計測により、健常人が反復プライミングを遂行するときに活動する脳神経ネットワークが明らかになった。反復プライミング効果は、統合失調症患者で消失が認められることから、統合失調症の発症脆弱性と大脳左半球前頭前野の機能(低下/不全)の関連が強く示唆された。

#### 参考文献

- 1) Matsuoka et al., Biological Psychiatry 1999; 46: 137-140
- 2) Matsumoto et al., Clinical Neurophysiology 2001; 112: 662-673
- 3) Wiggs and Martin, Current Opinion in Neurobiology 1998; 8: 227-233
- 4) Vigliocco, Current Opinion in Neurobiology 2000; 10: R78-80

#### 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) Riera JJ, Watanabe J, Iwata K, Miura N, Aubert E, Ozaki T, Kawashima R. A state-space model of the hemodynamic approach: non-linear filtering of BOLD

signal. Neuroimage, 2004 in press

- 2) Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: an event-related fMRI study. Neuroimage, 19: 1674-1685, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) Watanabe J, Sugiura M, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. The human parietal cortex is involved in Three-dimensional movements of the tongue - An fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 2) Goto R, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Sato T, Kawashima R, Fukuda H. Age-effects on Brain perfusion SPECT in normal subjects : a comparison between standardization with and without anatomical information of MRI. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 3) Kinomura S, Goto R, Inoue K, Taki Y, Sato K, Kawashima R, Fukuda H. Subcortical ischemic change of the brain correlates with cortical gray matter volume reduction: A morphometric MRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 4) Lerch J, Zijdenbos A, Goto R, Taki Y, Sato K, Kawashima R, Fukuda H, Evans A. Cortical thinning in normal aging. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 5) Sato K, Kinomura S, Taki Y, Goto R,

- Inoue K, Watanabe J, Ono S, Fukuda H, Kawashima R. Deformation field as a representation of brain structural changes with aging. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 6) Taki Y, Goto R, Evans A, Sato K, Kinomura S, Ono S, Kawashima R, Fukuda H. Voxel based morphometry of age related structural change of gray matter for each decade in normal male subjects. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 7) Ikuta N, Sugiura M, Sassa Y, Watanabe J, Akitsuki Y, Iwata K, Miura N, Okamoto H, Watanabe Y, Sato S, Matsue Y, Kawashima R. An fMRI study of sentence reading. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 8) Miura N, Iwata K, Watanabe J, Sugiura M, Akitsuki Y, Sassa Y, Ikuta N, Okamoto H, Watanabe Y, Riera J, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R. An fMRI study of reading aloud. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 9) Okamoto H, Takahashi T, Sugiura M, Sassa Y, Ikuta N, Iwata K, Watanabe J, Akitsuki Y, Miura N, Matsue Y, Kawashima R. Brain areas involved in understanding of second language in Japanese -An fMRI study-. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 10) Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. Brain activities during evaluation of attractiveness of color combination: An event-related fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 11) Iwata K, Sugiura M, Watanabe J, Riera J, Akitsuki Y, Sassa Y, Watanabe Y, Miura N, Ikuta N, Okamoto H, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R. Brain Activation Related to Spatial Divided Attention - an fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 12) Watanabe Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sassa S, Iwata K, Ikuta N, Miura N, Imaizumi O, Watanabe M, Matsue Y, Kawashima R. Brain Regions Involved in Appetite: an Event-related fMRI Study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 13) Riera J, Watanabe J, Iwata K, Miura N, Aubert E, Kawashima R. A method to estimate neuronal dynamic from BOLD signals. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 14) Sassa Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Iwata K, Ikuta N, Miura N, Okamoto H, Sato S, Fukuda H, Kawashima R. Brain activation of different grammatical processing in Japanese sentences :an event related fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, USA, June 2003.
- 15) Riera J, Poghosyan V, Ioannides AA. Realistic head shape surfaces using spherical splines. 9th International

Conference on Functional Mapping of the  
Human Brain. New York, USA, June 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記事項はない。





Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (代表的なもののみ)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R	Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study	NeuroImage	19	1674-1685	2003
Hall FS, Sora I, Uhl GR	Sex-Dependent Modulation of Ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice.	Neuropsychopharmacology	28	620-628	2003
松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 山崎尚人	統合失調症の異種性: オーダーメイド医療を目指して	脳と精神の医学	14	285-291	2003
Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K, Ishiwata K	Quantitative measurement of histamine H <sub>1</sub> receptor in human brains by PET and [ <sup>11</sup> C]doxepin	Nucl Med Biol	31	165-171	2004
Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch KP.	Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders.	Genes Brain Behav	2	350-364	2003
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—PETによる探索的臨床研究	医学のあゆみ	204	262-264	2003

20030726

以降は雑誌/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。