

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

統合失調症の発症脆弱性に関する基礎研究：ストレス環境と遺伝子の役割

分担研究者：谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科細胞薬理学分野
研究協力者：倉増敦朗、岡村信行、櫻井映子、賈飛勇、徐阿晶

研究要旨

精神疾患の発症脆弱性にストレスは密接に関係している。今年度、我々は社会的隔離ストレスモデルを用いて、統合失調症発症脆弱性に関するストレスの役割について研究を行った。社会的隔離ストレスモデルとは離乳直後のマウスを1匹ずつ隔離して4週間飼育するストレスモデルであり、対照群として4-5匹で飼育したマウスと比較した。4週間隔離したマウスはそのホームケージでの自発運動量が、対照群と比較して有意に減少していた。また社会的隔離ストレス負荷は驚愕反応の強度を増加させ、事前音刺激による驚愕反応の抑制（Prepulse inhibition, PPI）を有意に低下させた。社会的隔離ストレスは統合失調症の陰性症状とよくその性質が似ていた。社会的隔離ストレス負荷後に、さらに覚醒剤であるメタアンフェタミン（MAP）を連続投与して逆耐性モデルを作成した。MAP 逆耐性モデルは統合失調症の陽性症状のモデルと考えられている。社会的隔離ストレスに MAP 逆耐性を負荷すると PPI がより強く抑制された。

ヒスタミン神経系は覚醒の維持など多くの機能を持ち重要なアミン系神経系である。我々は今まで H1、H2、H3 受容体遺伝子欠損マウス、HDC (histidine decarboxylase) knockout mouse を用いた研究から中枢ヒスタミン神経がメタアンフェタミン（MAP）逆耐性形成などの有害な刺激に対して抑制的に作用する可能性を示してきた。社会的隔離ストレスに MAP 逆耐性を負荷すると有意に脳内ヒスタミン含量が増加して、ヒスタミン神経系がこの統合失調症モデルに関係のあることが示唆された。さらに統合失調症の陰性症状のモデルである社会的隔離ストレスを H1 受容体遺伝子欠損マウス（H1KO）に負荷し、社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性モデルを組み合わせたマウスにおいて驚愕反応とモリス水迷路試験を行い、精神障害発現形成におけるヒスタミン H1 受容体の役割を検討した。野生型マウスに与えた社会的隔離ストレスは、MAP の驚愕反応における効果を著明に増大させた。しかし H1KO マウスには社会的隔離ストレスと MAP の逆耐性形成による効果が認められなかった。また社会的隔離ストレスにより野生型マウスの空間認知機能は低下したが、H1KO マウスでは変化しなかった。H1 拮抗作用が覚せい剤とストレスによる精神障害の発現抑止に関係していることが示唆された。最近、多くの新規非定型抗精神病薬が開発され、その多くが強い H1 拮抗作用を持っている。この H1 拮抗作用は副作用である眠気や体重増加に関係があると今まで考えられてきた。今年度の我々の研究から H1 拮抗作用のある新規非定型抗精神病薬の認知機能改善などの治療効果の一部が H1 受容体を介していることが示唆された。

A. 研究目的

精神疾患の発症脆弱性にストレスは密接に関係している。今年度、我々は社会的隔離ストレスモデルを用いて、統合失調症発症脆弱

性に関するストレスの役割について研究を行った。

B. 研究方法

社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性モデルと遺伝子改変マウスを用いた研究：

C57Black マウス、H₁受容体遺伝子ノックアウトマウス (H1KO) とその野生型を離乳直後(3 週齢)に一匹ずつ個別にケージで飼育して社会的隔離ストレスを4週間与え、4-5匹のグループで飼育した群と比較した。測定した行動はホームケージにおける自発運動量(スーパーメックス®、室町機械)、120dBの音刺激による驚愕反応の強度と微弱事前音刺激による驚愕反応の減弱(PPI)、およびモリス水迷路による空間認知学習機能である。驚愕反応はコロンバス社製の Responder-X®を使用した。またそれぞれの群に、生理食塩水(0.9% NaCl)に溶解したメタンフェタミン(ヒロポン、大日本製薬)1mg/kgを1日1回、明期の午前9時から午前10時の間に、7日間連続で腹腔内投与し、投与毎に受動型遠赤外線センサーによる運動量測定装置 SUPER-MEX(室町機械、東京)と運動量解析システム CompAct AMS(室町機械、東京)を用いて、自発運動量を測定した。行動観察終了後に屠殺して脳を取り出し、モノアミン(ヒスタミンを含む)を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

H1KO マウスは、相同組み換え法を用いる定法に従って作成された。通常のポリプロピレン製ケージにおがくずを入れ、飼料および水は自由に摂取させ、温度と湿度はそれぞれ22±2℃および65%±5%に保った室内で、12時間の明暗周期下で飼育した。本研究は、東北大学動物実験指針に従い、使用する全ての動物の取り扱いに注意して行なった。

C. 研究結果

実験1：社会的隔離ストレス+MAP 逆耐性モデル研究

3週令の C57BL/6 マウスを個別に飼育した群と4匹を同じケージに入れてグループで飼育した群の自発運動量を隔離ストレス4週後

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(図1)。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驚愕反応が亢進していた。統合失調症の患者では微弱な事前音刺激に対する慣れ(PPI)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 PPI 慣れの現象も低下していた(図2)。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。Isolation 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。

実験2：H1KO マウスにおける社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性モデル研究

野生型マウスは C57BL/6 マウスと同様に社会的隔離ストレスを与えると、有意に驚愕反応の強度が増加し PPI が低下した。しかし、H1KO マウスではこのような社会的隔離ストレスの効果が見られなかった。図3に驚愕反応の amplitude を、図4に PPI の抑制率(%)を示した。空間認知機能を調べたモリスの水迷路の実験でも、図5に示したように野生型に社会的隔離ストレスを与えたマウスでは、グループ飼育のマウスに比べ空間認知機能が低下していたが、H1KO マウスでは、社会的隔離ストレスによる空間認知機能の低下が認められなかった。さらに社会的隔離ストレスに対する単回または連続投与した MAP の効果について検討したところ、図6に示したように、野生型では MAP の投与により PPI の変化が見られたが、H1KO では

この場合も社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性による変化はなかった。

野生型マウスでは社会的隔離ストレスにより、大脳皮質のドーパミン含量が低下し代謝回転率が増加しドーパミンの過剰な遊離がその行動異常に寄与していることが考えられた。しかし H1KO マウスではこのようなドーパミン系の変化がなく、社会的隔離ストレスの影響がないことが推定された。

D. 考察

ストレスは統合失調症やうつ病の発症脆弱性に深く関係している。ストレスとドーパミン、セロトニンは多く研究されているが、ヒスタミン神経系との関係はあまり明確ではない。我々は、以前からストレスにおけるヒスタミン神経系の役割を研究して、急性ストレス下で神経由来のヒスタミンは多量に遊離され、さらにヒスタミン合成亢進や代謝亢進を示すことを報告している。またラットは慢性ストレス状態でヒスタジンを多く含んだ水を好むことが報告されている。このことは、ストレス下で抑制されたヒスタミン神経系を賦活するための合目的な行動とも考えられる。古くから東南アジアではチキンエキスを抗ストレス作用があるとして習慣的に用いている。このチキンエキスには、カルノシン (β-アラニルヒスタジン) やアンセリンなどヒスタジン含有ペプチドを多く含んでいる。このようなヒスタジン含有食品はストレス抵抗性を持ち、それがヒスタミン神経系を介していることを我々は報告している。慢性ストレス状態において、ヒスタミン神経系は他のセロトニン神経やノルアドレナリン神経と同様に機能が減弱していることも今まで基礎研究や PET 臨床研究を通して明らかにしてきた。

今年度は主に、社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性モデルを用いて統合失調症発症脆弱性について基礎的な研究を行った。野生型マウスやその遺伝的バックグラウンドである

C57BL/6 マウスに与えた社会的隔離ストレスは、MAP の効果を増大させた。また、MAP の連続投与による逆耐性形成後には空間認知学習機能が低下していた。しかし H1KO マウスには社会的隔離ストレスも MAP の逆耐性形成の効果も認められなかった。したがって精神障害発現と依存形成においてヒスタミン H1 受容体は重要な役割を持っている可能性が示唆された。MARTA (multi-acting receptor-targeted antipsychotics) に代表されるように多くの抗精神病薬が強い H1 作用を持っている。H1 受容体拮抗作用は副作用である眠気や体重増加に関係していると考えられ、治療効果との関係は今まで不明であった。今回の社会的隔離ストレスと MAP 逆耐性の影響に関する神経科学的な研究から、H1 受容体の遮断が H1 拮抗作用を持つ MARTA などの治療効果に関係していることが示唆された。

E. 結論

社会的隔離ストレスは統合失調症の陰性症状モデルとして有用で、MAP 逆耐性モデルと組み合わせることにより、統合失調症の発症脆弱性を研究するよい方法である。H1 受容体が遮断されていると社会的隔離ストレスによる行動変化やモノアミン変化が観察されなかった。このことは統合失調症の治療薬で最近注目を集めている MARTA などの新規治療薬の一部が H1 受容体遮断によりその治療効果を発揮していることを示している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 (著書も含む)

1. Suzuki H, J. I. Mobarakeh, Nunoki K, Sukegawa J, Watanabe H, Kuramasu A, Watanabe T, Yanai K, Yanagisawa

- T. Effects of activation of central nervous histamine receptors in cardiovascular regulation; studies in H1 and H2 receptor gene knockout mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 371(2):99-106 (2005)
2. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally-administered antihistamines measured by positron emission tomography with ¹¹C-doxepin in a placebo-controlled crossover study-design in healthy volunteers: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* In press
 3. Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Mochizuki H, Kato M, Kano M, Ishii K, Ishiwata K, Itoh M, Iwata R, Matsuoka H, Sato M, and Yanai K. A PET study of histamine H1 receptors in the schizophrenic patients assessed by [¹¹C]doxepin. *Eur Neuropsychopharmacol.* 15(2):185-191 (2005).
 4. J. I. Mobarakeh, K. Takahashi, S. Sakurada, S. Nishino, H. Watanabe, M. Kato, K. Yanai. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B in mice. *Peptides* in press
 5. Okuda T, Ito Y, Nakagawa N, Hishinuma T, Tsukamoto H, Iwabuchi K, Watanabe T, Kitaichi K, Goto J, Yanai K. Drug interaction between methamphetamine and antihistamines : behavioral changes and tissue concentration of methamphetamine in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 505: 135-144 (2004)
 6. Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K, Ishiwata K. Simplified PET measurement for evaluating histamine H1 receptors in human brains using [¹¹C]doxepin. *Nucl. Med. Biol.* 31(8):1005-1011 (2004)
 7. Ohinata K, Shimano T, Yamauchi R, Sakurada S, Yanai K, Yoshikawa M. The anorectic effect of neurotensin is mediated via a histamine H1 receptor in mice. *Peptides* 12:2135-2138 (2004).
 8. Chen Z, Sakurai E, Hu W, Jin C, Kiso Y, Kato M, Watanabe T, Wei E, Yanai K. Pharmacological function of carcinine on histaminergic neurons in the brain. *Br. J. Pharmacol.* 143(5):573-580 (2004)
 9. Sakurada S, H. Watanabe, H. Mizoguchi, A. Yonezawa, T. Orito, S. Katsuyama, A. Kuramasu, C. Sakurada, K. Yanai, T. Sakurada. Involvement of the histaminergic system in the nociceptin-induced pain-related behaviors in the mouse spinal cord. *Pain* 112(1-2): 171-182 (2004)
 10. Murakami, M., Nakagawasai, O., Suzuki, T., Mobarakeh, I.I., Sakurada, Y., Murata, A., Yamadera, F., Miyoshi, I., Yanai, K., Tan-No, K., Sasano, H., Tadano, T., and Iijima T. Antinociceptive effect of different types of calcium channel inhibitors and the distribution of various calcium channel $\alpha 1$ subunits in the dorsal horn of spinal cord in mice. *Brain Res.*

- 1024(1-2):122-129 (2004).
11. Ojima T, Ito C, Sakurai E, Sakurai E, Watanabe T, Yanai K. Effects of serotonin-dopamine antagonist on prepulse inhibition and neurotransmitter contents in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 366: 130-134 (2004)
 12. Murakami M, Mori T, Nakagawasai O, Hagiwara K, Sakurada Y, Mobarakeh I. J., Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Tan-No K, Yanai K, Tadano T, Iijima T. Inhibitory effect of pranidipine on N-type voltage-dependent Ca²⁺ channels in mice. *Neurosci Lett.* 367: 118-122 (2004)
 13. Kano M, Fukudo S, Tashiro A, Utsumi A, Tamaru D, Itoh M, Iwata R, Tashiro M, Mochizuki H, Funaki Y, Kato M, Hongo M, Yanai K. Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *Eur. J. Neurosci.* 20(3):803-10 (2004).
 14. M. Tashiro, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, Funaki Y, Itoh M, Iwata R, Wong DF, Yanai K. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness and brain histamine H1-receptor occupancy using [¹¹C]doxepin PET. *J. Clin. Pharmacol.* 44(8): 890-900 (2004)
 15. N. Okamura, Suemoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Sasaki H, Yanai K, Staufenbiel M, Y. Kudo, T. Sawada. A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J. Mol. Neurosci.* 24: 189-197 (2004)
 16. Huang YW, Hu WW, Chen Z, Zhang LS, Shen HQ, Timmerman H, Leurs R, Yanai K. Effect of the histamine H(3)-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res.* 151(1-2): 287-93 (2004)
 17. Okamura N, Maruyama M, Ebihara T, Matsui T, Nemoto M, Arai H, Sasaki H, Yanai K. Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc.* 52(4):645-6 (2004)
 18. Ishiwata K, Kawamura K, Wang WF, Tsukada H, Harada N, Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Iwata R, Yanai K. Evaluation of in vivo selective binding of [¹¹C]doxepin to histamine H1 receptors in five animal species. *Nucl Med Biol.* 31: 493-502 (2004)
 19. N. Okamura, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Y. Kudo, T. Sawada. Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.* 24(10):2535-2541 (2004)
 20. H. Mochizuki, Y. Kimura, K. Ishii, K. Oda, T. Sasaki, M. Tashiro, K. Yanai, and K. Ishiwata. Quantitative measurement of histamine H1 receptors in human brains by PET and [¹¹C]doxepin. *Nucl Med Biol.* 31(2):165-171 (2004)
 21. Y.-W. Huang, W.-W. Hu, Z. Chen, L.-S.

- Zhang, H.-Q. Shen, H. Timmerman, R. Leurs, K. Yanai. Effect of the histamine H3-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats. *Behav. Brain Res.* 151: 287-293 (2004)
22. T. Hamaguchi, M. Kano, H. Rikimaru, M. Kanazawa, M. Itoh, K. Yanai, and S. Fukudo. Brain activity during distension of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 16(3):299-309 (2004)
23. Dai H, Okuda H, Iwabuchi K, Sakurai E, Chen Z, Kato M, Iinuma K and Yanai K. (2004). Social isolation stress significantly enhanced the disruption of prepulse inhibition in repeatedly methamphetamine-treated mice. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1025: 257-266 (2004)
24. Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Yanai K. 2004. Metamphetamine and Brain Histamine: A Study Using Histamine-Related Genes Knockout Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1025: 129-134 (2004)
25. 谷内一彦, 岡村信行, 倉増敦朗 中枢ヒスタミン神経の解剖とその機能 *アレルギー・免疫* Vol. 12(2): 94-99 (2005)
26. 田代学, 鹿野理子, 福土審, 谷内一彦 ヒトの情動メカニズムにせまる脳イメージング研究の進歩 *日本薬理学会雑誌* Vol. 125(2): 88-96 (2005)
27. 田代学, 櫻田幽美子, 谷内一彦 脳イメージングの基礎と応用 *ペインクリニック* Vol. 26(1): 53-62 (2005)
28. 田代学, 谷内一彦, 望月秀紀, Jalal Izadi Mobarakeh, 櫻田忍 痛みとかゆみの受容におけるヒスタミン受容体の役割 *インクリニック* Vol. 25(11): 1495-1505 (2004)
29. 谷内一彦 アレルギー相談室Q&A *アレルギーの臨床* 24(11): 911 (2004)
30. 谷内一彦 理想的な抗ヒスタミン薬の基準と CONGA 会議 *Progress in Medicine* 24(1): 262-267 (2004)
31. 谷内一彦, 田代学, 岡村信行 フェキソフェナジン: 中枢に移行しない第2世代抗ヒスタミン薬 *Molecular Medicine* 41 (8): 1008-1015 (2004)
32. 望月秀紀, 田代学, 谷内一彦 中枢性かゆみの機序 特集かゆみ *総合臨床* 53 卷(5): 1645-1650 (2004)

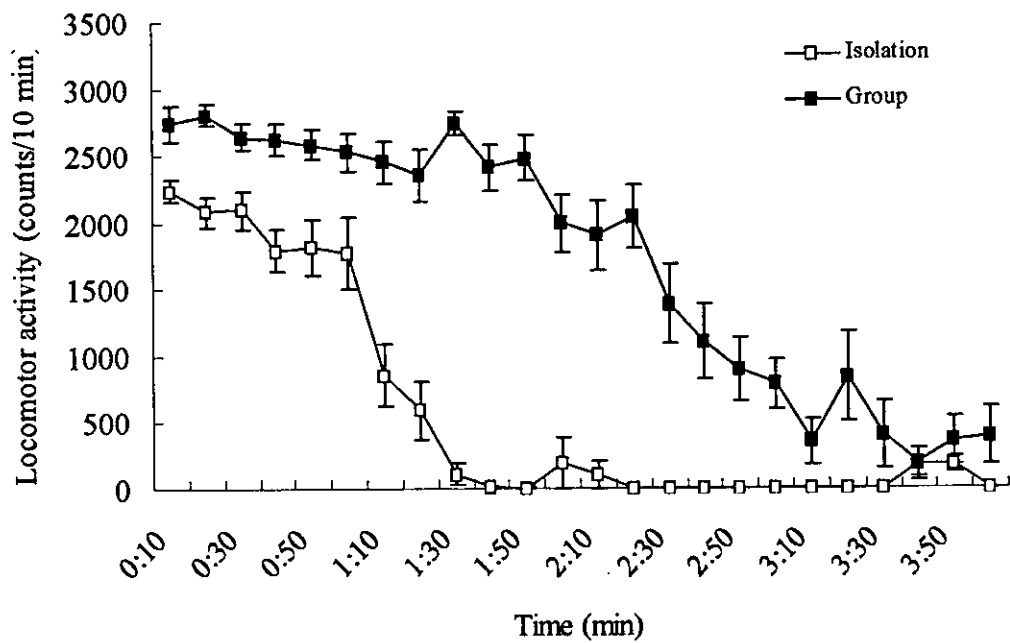


図1. 社会的隔離ストレスによるホームケージにおける自発運動量の減少。

離乳後から4週間隔離ストレス (□, isolation) を与えると、グループで飼育した群 (■, Group) と比較して自発運動量が低下している。社会的隔離ストレスは統合失調症の陰性症状モデルと考えられている。

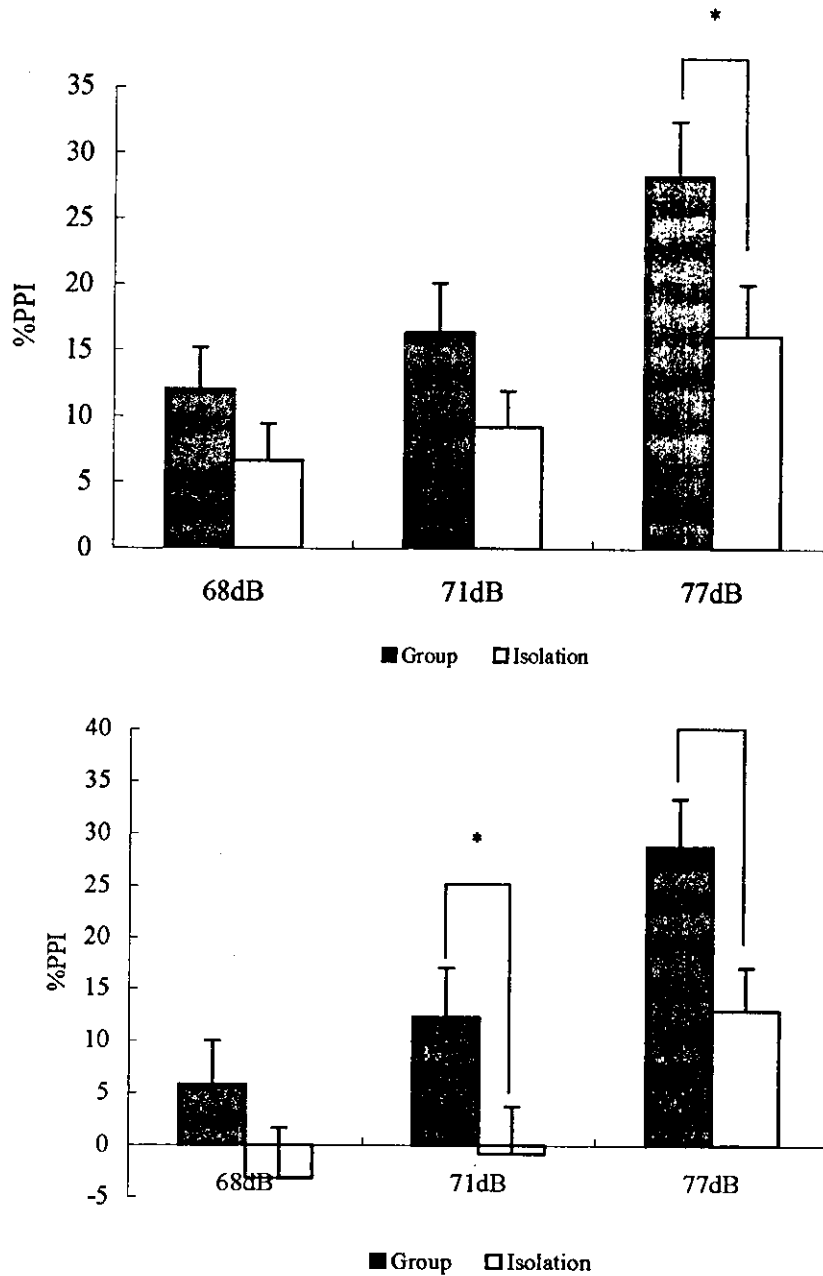


図2. 社会的隔離ストレスとMAP逆耐性モデルの驚愕反応。
 上図：社会的隔離ストレスによる驚愕反応のPPI。社会的隔離ストレスによりグループで飼育した対照と比較してPPIが抑制される。下図：社会的隔離ストレス負荷後にMAP逆耐性を作成してPPIを調べた。グループで飼育した対照と比較してより強くPPIが抑制される。

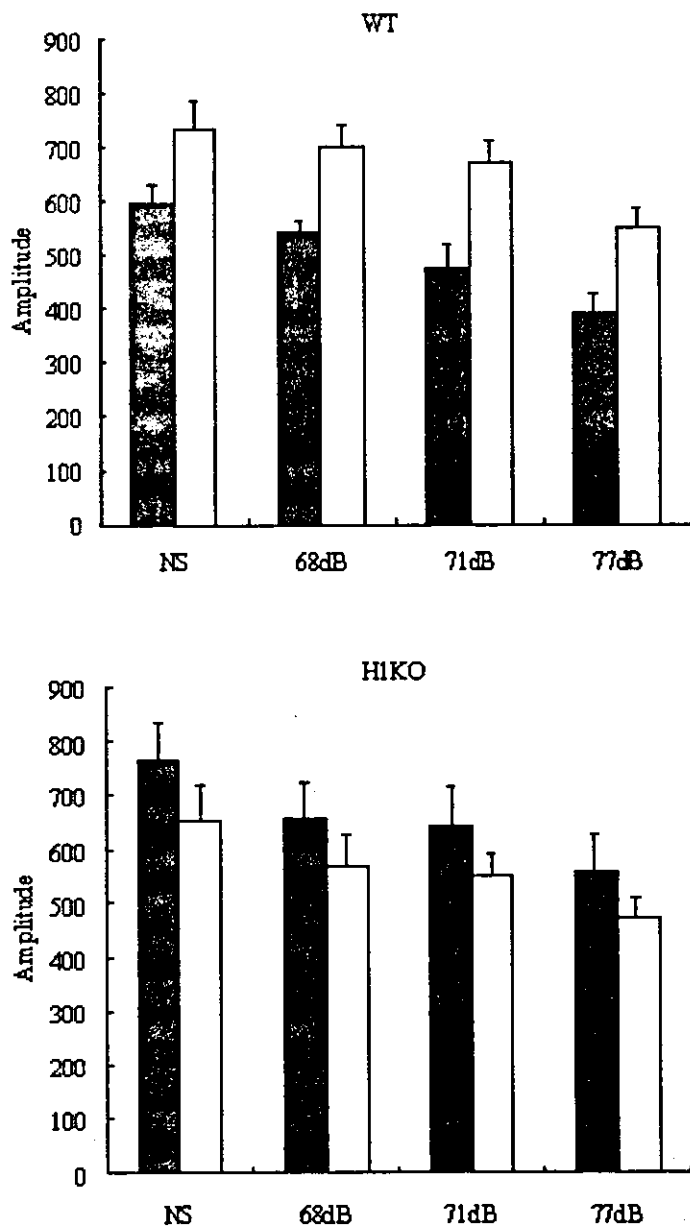


図3. 社会的隔離ストレスと H1 受容体：驚愕反応の amplitude。

上図：野生型マウス、下図：H1KO マウス。120dB の大きな音刺激による驚愕反応；120dB より 100 msec 事前に弱い音刺激を与えた時の驚愕反応の振幅を調べた。社会的隔離ストレスにより野生型ではその振幅が増大するが、H1KO では逆に低下する。■グループ飼育マウス、□社会的隔離ストレス負荷マウス。

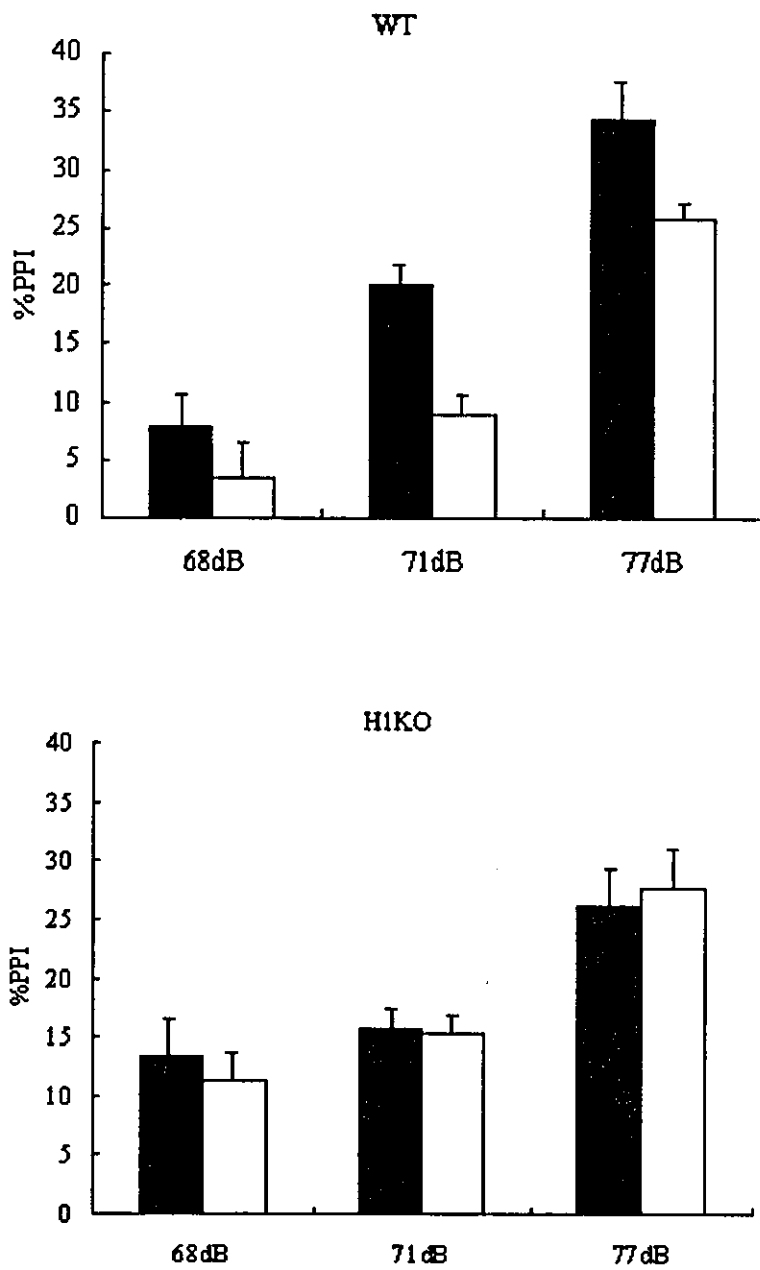


図4. 社会的隔離ストレスと H1 受容体：事前音刺激による驚愕反応抑制率 (PPI)
 120dB より 100 msec 事前に弱い音刺激を与えた時の驚愕反応の抑制を調べている。統合失調症では PPI が現弱することが報告されている。H1KO では社会的隔離ストレスの影響がない。■グループ飼育マウス、□社会的隔離ストレス負荷マウス。

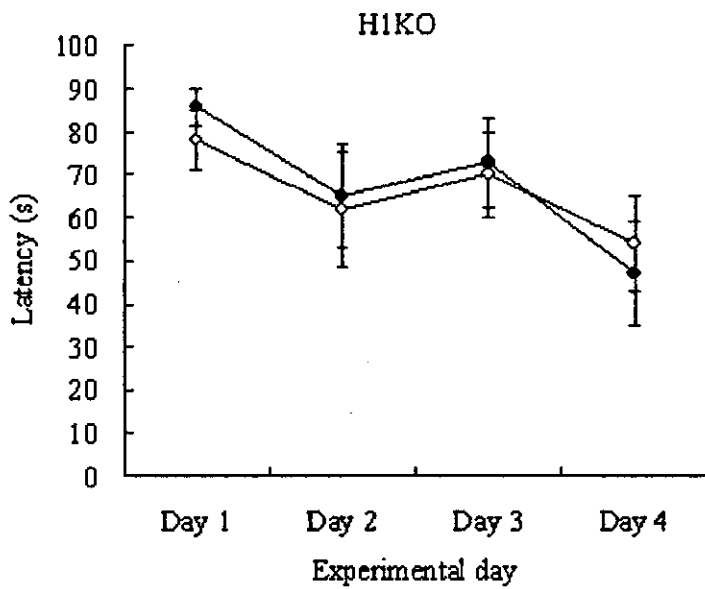
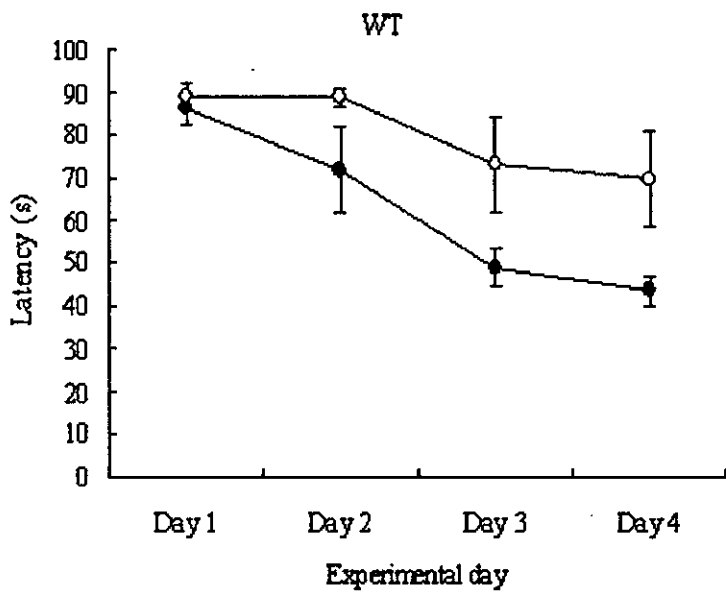


図5. 社会的隔離ストレスと H1 受容体：モリス水迷路による空間認知機能
 野生型マウスでは社会的隔離ストレスにより空間認知機能は低下するが、H1KO ではその影響がない。
 ●グループ飼育マウス、○社会的隔離ストレス負荷マウス。

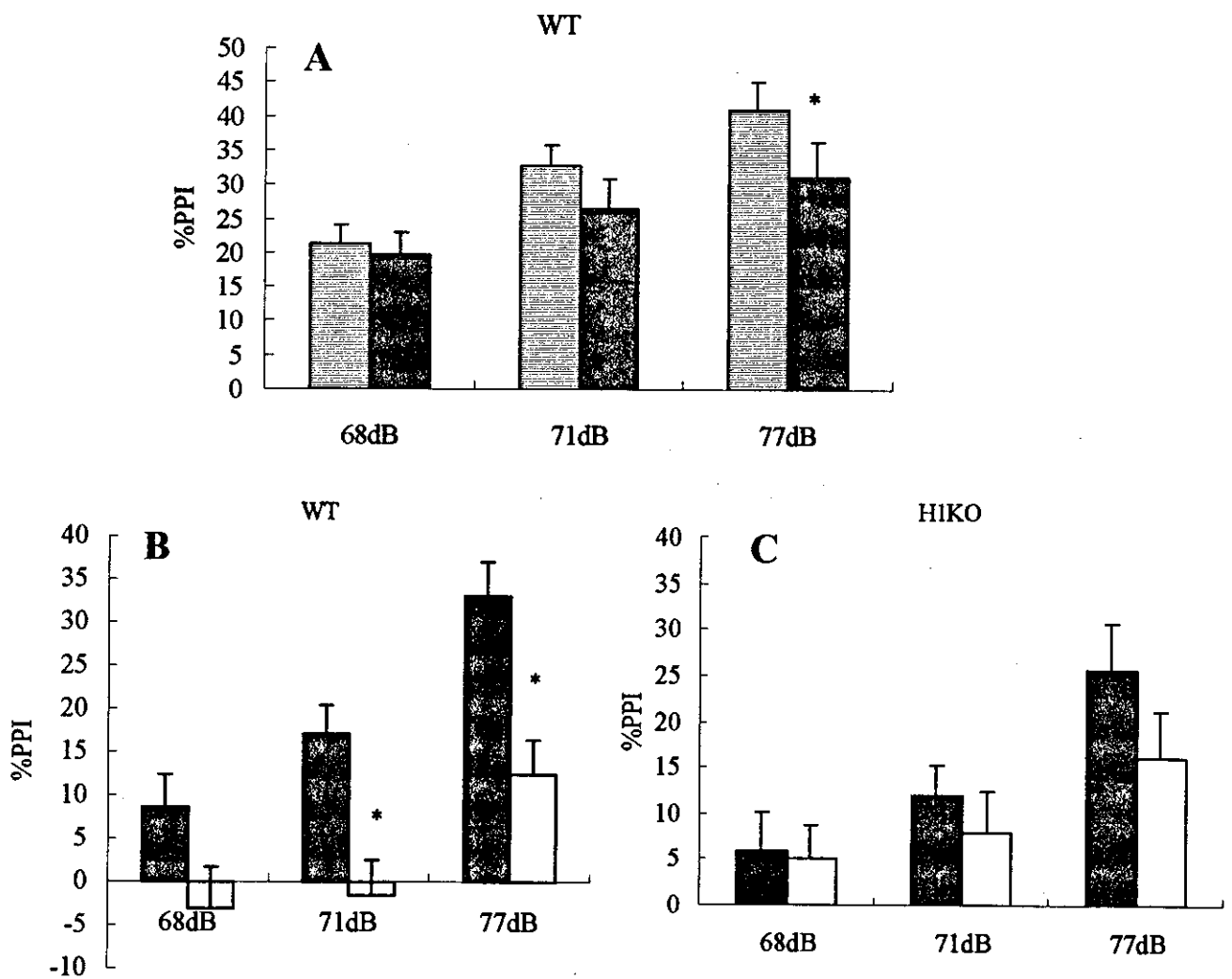


図6. 社会的隔離ストレスとMAP逆耐性形成を負荷したマウスにおける驚愕反応。MAP (1 mg/kg) を投与して驚愕反応の事前音刺激による抑制を計測した。
 A: 野生型マウスにMAP (1 mg/kg) 単回投与におけるPPI。B: 隔離ストレス+MAP逆耐性モデルにおけるPPI (野生型マウス)。C: 隔離ストレス+MAP逆耐性モデルにおけるPPI (H1KOマウス)。H1KOとその野生型では明確な差が認められる。■グループ飼育マウス、□社会的隔離ストレス負荷マウス。 Mann-Whitney U-test *P<0.05

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

事象関連機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の手法を用いて、ヒトが金銭という抽象概念的な報酬と罰の事象を体験する際の脳活動を測定した。この際、報酬や罰の事象が連続するときや、逆の性質の事象に突然切り替わるときなど、特異的な配列を取る場合に注目し、その事象の配列という文脈に依存した脳活動が存在するかどうかについて調べた。36名の健常被験者が実験に参加した。課題は、スクリーン上のトランプのマークが何色であるかを当てるというギャンブル課題であった。被験者には、マークの色を当てた時(勝ち)に金銭的報酬(増額)があり、外した時(負け)に金銭的罰(減額)があると指示をした。各報酬と罰の大きさは一定であったが、4連勝目のときと4連敗目のときに、最も強い情動が引き起こされていたことが、被験者の内省報告からわかった。さらに、4連勝目のときと4連敗目のときには、共通して、両側の帯状回前部および前頭前野内側面で有意な脳活動の上昇が認められた。また、4連敗直後の1勝のときと、4連勝直後の1敗のときには、共通して、右の前頭前野背外側部において有意な脳活動の上昇が認められた。これらの結果から、金銭という抽象概念的な報酬と罰を体験する際に、その事象の配列という文脈に依存した脳活動が存在しているということが示された。このような文脈に依存した脳活動は、ヒトが環境に応じて適切な反応をする際に重要な役割を担うと思われる。実際、帯状回前部、前頭前野内側面および前頭前野背外側部における機能不全は、様々な精神疾患で報告されている。このことは、うつ病や統合失調症の患者が環境の変化に対して極めて脆弱であるという臨床症状とよく合致しており、病態との関連が示唆された。

A. 研究目的

報酬や罰を体験するという事は、単なる受動的行為に留まらず、起こりえる報酬や罰を予測し、それらの性質を判別する能力が求められる。また、その報酬や罰に応じて、注意や覚醒のレベルを変化させ、適切な反応を選択する必要がある。しかし、統合失調症患者は、このような事象の文脈に応じた適切な反応に障害があることが知られている。一方、健常人においても、このような報酬や罰の事象の文脈に対応した脳活動については未だ研究がなされていない。そこで我々は、事象関連機能的 MRI の手法を用いて、金銭という抽象概念上の報酬と罰が様々な配列の文脈を

とるときに、健常人の脳ではその文脈がどのように表象されているのかについて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文脈に依存した脳活動が関連しているのではないかと考えている。

B. 研究方法

対象:36名の日本語を母語とする右利きの健常被験者(男性19名、女性17名)が実験に参加した。被験者の平均年齢は20.8歳(SD=2.98)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て、実験を行った。

課題：事象関連 fMRI の手法を用いて、単純なギャンブル課題 (Elliott et al., 2000) における報酬・罰の心理的文脈に関連する脳活動を測定した。各試行の最初に、視覚刺激として伏せられたトランプのカードがスクリーン上に提示される。被験者はトランプのマークの色 (赤か黒) を推測し、ボタンを押して当てることが求められた。被験者がマークの色を正しく当てた場合 (すなわち勝ちの場合) は、+1000 円の金銭的報酬があり、逆に、間違えた色を答えて外した場合 (すなわち負けの場合) は、-1000 円の金銭的罰がある。被験者は、このルールに従ってギャンブルを繰り返し、課題終了までに、できるだけ多くの金銭的報酬を得るように努力することが指示された。しかし、実際には、この勝ち負けの結果の配列というのは、被験者の押したボタンに関係がなく、事前に全て決定されているため、全ての被験者が同じ配列の文脈を体験している。また、この課題においては、報酬と罰の体験される文脈に関連した脳活動を調べるために、報酬および罰の事象が繰り返されるようにデザインした。すなわち、『4連勝』、『4連敗』を設定し、『勝ちの総数』と『負けの総数』、『4連勝』と『4連敗』、『4連敗直後の1勝』と『4連勝直後の1敗』は、課題全体でみたときに、それぞれが同じ数になるようデザインした。なお被験者が、勝ちと負けの事象の特殊な配列に関して、どのように感じていたのかについては、11点ポイントの評価尺度を用いて撮像直後に内省報告させた。

fMRI 撮像方法：以下の撮像パラメータを用いて、全脳を覆う水平断の 34 スライスで撮像し、脳血液酸素化依存性信号変化 (BOLD) を測定した。:反復時間 = 4000 ms、反響時間 = 60 ms、フリップ角 = 90°、FOV = 256 x 256 x 256 mm³、ボクセルサイズ = 4 x 4 x 3 mm³、マトリックス = 64x 64、スラ

イス厚 = 3mm、スライス間ギャップ = 0.99mm

データ解析：fMRI 時系列データは、statistical parametric mapping (SPM99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて解析した。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 inter-subject の結果を計算した。

本研究では、脳活動が、連勝や連敗という事象の特殊な配列の文脈に依存すると仮定した。そこで、次のような 10 個の条件を設定して、解析を行った。

- (1) W1: W1、W2、W3、W4 以外の勝ち
- (2) W2: 2 連勝目
- (3) W3: 3 連勝目
- (4) W4: 4 連勝目
- (5) SW: 4 連敗直後の 1 勝目
- (6) L1: L2、L3、L4、SL 以外の負け
- (7) L2: 2 連敗目
- (8) L3: 3 連敗目
- (9) L4: 4 連敗目
- (10) SL: 4 連勝直後の 1 敗目

今回の研究では、報酬や罰の事象の配列という文脈に関わる脳活動を調べるため、連続した文脈に関連した脳活動として W4-W1、L4-L1 を、事象の性質が切り替わる文脈に関わる脳活動として、SW-W1、SL-L1 に特に注目した。また被験者の主観的情動体験に関わる脳活動として、内省報告のスコアと相関する脳活動についても調べた。

C. 研究結果

4 連勝目 (W4) の事象では W1 に比べて、前頭葉内側面と帯状回前部において有意な脳活動の上昇が認められた (図 1 a)。また、4 連敗目 (L4) の事象でも、L1 に比べて、前頭葉内側面、および帯状回前部で有意な活動の上昇が認められた (図 1 b)。なお、前頭葉内側面と帯状回前部の脳活動は、被験者の内

省報告によるスコアと有意に相関していた。

一方、4連敗直後の1勝(SW)では、W1の事象に比べて、右中前頭回において、有意な脳活動の上昇が認められた(図2a)。また、L1に比べて、4連勝直後の1敗(SL)も、右中前頭回において、有意な脳活動の上昇が認められた(図2b)。

D. 考察

本研究で観察された前頭前野内側面の活動は、顕著に感情を刺激するような文脈でおこっているようである。実際、PETの先行研究でも、情動を体験するのに伴って前頭前野内側面の脳活動の上昇が認められている(George et al., 1995)。また、前頭葉腹側部の内側面に損傷を受けた患者は、情動に伴う自律神経反応が消失し(Damasio et al., 1990)、損傷前に比べて、患者は自らの情動を感じる能力が変化するという報告もあり(Hornak et al., 1996)、本研究の結果と矛盾しない。一方、主観的な情動の体験に異常をきたしやすい大うつ病の患者では、前頭前野内側面や帯状回前部の機能不全や血流低下(Awata et al., 1998)が報告されており、病態との関連も示唆された。

また本研究では、報酬と罰との切り替えの事象、すなわち4連敗直後の1勝や4連勝直後の1敗で、右前頭前野背外側部に有意な脳活動の上昇が認められた。一方、ウィスコンシンカード分類テスト(Wisconsin Card Sorting Test, WCST: Milner, 1971)の遂行中においても、健常人では右前頭前野背外側部で脳活動が上昇するのが報告されている(Meyer-Lindenberg et al., 2002)。本質的に、本研究でもWCSTでも、被検者は切り替えの事象に直面することになる。したがって、右前頭前野背外側部の活動は、事象の性質があるものから別のものへ切り替わるという文脈に依存しており、抽象概念上のカテゴリー間における、注意や情動の高次の切り替えに関して、非常に重要な役割を担っている

と考えられる。これは、予測外のことや既知の関連とは異なることが起きたときと、右前頭前野背外側部の活動とが関連しているという報告に矛盾しない(Fletcher et al., 2001)。一方、統合失調症の患者では、WCSTを行っている時に、健常被検者に比べて特に右前頭前野背外側部で活動の低下が認められることが知られている(Riehemann et al., 2001)。これらの結果は、右前頭前野背外側部の機能不全が、突然の環境変化に対して不適応を来し易い(Norman and Malla, 1993)という統合失調症患者の脆弱性と、関連している可能性があると考えられる。

E. 結論

金銭という抽象概念的な報酬と罰の事象について、それらの事象の配列という文脈に依存した脳活動が健常人では存在することを示した。帯状回前部、前頭前野内側面、右前頭前野背外側部の活動は、このような文脈と深く関連していた。先行研究を考慮すると、これらの領域の活動は、ヒトが新しい環境に適応する時などに非常に重要な働きを担うと考察される。実際、環境変化に脆弱性を示す統合失調症において前頭前野背外側部における機能不全が報告されており、病態との関連が示唆された。

参考文献

- 1) Elliott, R., Friston, K. J., Dolan, R. J. (2000) Dissociable neural responses in human reward systems. *J. Neurosci.* 20: 6159-6165.
- 2) George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P., Post, R. M. (1995) Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am. J. Psychiatry* 152: 341-351.

- 3) Damasio, A. R., Tranel, D., Damasio, H. (1990) Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav. Brain Res.* 41: 81-94.
 - 4) Hornak, J., Rolls, E. T., Wade, D. (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 34: 247-261.
 - 5) Awata, S., Ito, H., Konno, M., Ono, S., Kawashima, R., Fukuda, H., Sato, M. (1998) Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 52: 97-105.
 - 6) Milner, B. (1971) Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br. Med. Bull.* 27: 272-277.
 - 7) Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., Weinberger, D. R., Berman, K. F. (2002) Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neurosci.* 5: 267-271.
 - 8) Fletcher, P. C., Anderson, J. M., Shanks, D. R., Honey, R., Carpenter, T. A., Donovan, T., Papadakis, N., Bullmore, E. T. (2001) Responses of human frontal cortex surprising events are predicted by formal associative learning theory. *Nature Neurosci.* 4: 1043-1048.
 - 9) Riehemann, S., Volz, H. P., Stuzer, P., Smesny, S., Gaser, C., Sauer, H. (2001) Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenia patients during the Wisconsin Card Sorting Test—a fMRI study. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 251: 66-71.
 - 10) Norman, R. M., Malla, A. K. (1993) Stressful life events and schizophrenia: A review of the research. *Br. J. Psychiatry* 162: 161-166.
- 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) 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) Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, Sato K, Ono S, Kinomura S, Nakagawa M, Sugiura M, Watanabe J, Kawashima R, Fukuda H. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiology of Aging*, 25: 455-463, 2004
 - 3) 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*, 21: 547-567, 2004.
 - 4) Kawashima R, Taira M, Okita K, Inoue K, Tajima N, Yoshida H, Sasaki T, Sugiura M, Watanabe J, Fukuda H. A functional MRI study of simple

- arithmetic - A comparison between children and adults. *Cognitive Brain Research*, 18: 225-238, 2004
- 5) Watanabe J, Sugiura M, Miura N, Watanabe Y, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R. The human parietal cortex is involved in spatial processing of tongue movement -an fMRI study-. *Neuroimage*, 21: 1289-1299, 2004.
 - 6) Sugiura M, Goto R, Okada K, Yamaguchi K, Ito M, Fukuda H, Kawashima R. Target dependency of brain mechanism involved in dispositional inference: a PET study. *Neuroimage*, 21: 1377-1386, 2004.
 - 7) Matsumura M, Sadato N, Kochiyama T, Nakamura S, Naito E, Matsunami K, Kawashima R, Fukuda H, Yonekura Y. Role of the cerebellum in implicit motor skill learning: a PET study. *Brain Research Bulletin*. 63: 471-483, 2004.
 - 8) Yomogida Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sassa Y, Sato T, Yoshihiko M, Kawashima R. Mental visual synthesis is originated in the fronto-temporal network of the left hemisphere. *Cerebral Cortex*, 14: 1376-1383, 2004.
 - 9) Sugiura M, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. Different roles of the frontal and parietal regions in memory-guided saccade: A PCA approach on time course of BOLD signal changes. *Human Brain Mapping*, 23: 129-139, 2004.
 - 10) Riera J, Bosch J, Yamashita O, Kawashima R, Sadato N, Okada T, Ozaki T. fMRI activation maps based on the NN-ARx model. *Neuroimage*, 23: 680-697, 2004
2. 学会発表
 - 1) Yokoyama S, Nakamura W, Watanabe J, Sassa Y, Iwata K, Akitsuki Y, Miura N, Jeong H, Ikuta N, Riera J, Okamoto H, Usui N, Taira M, Sato S, Horie K, Kawashima R. An event-related fMRI study of how active and passive sentences are comprehended in Japanese. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 2) Sassa Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Iwata K, Ikuta N, Miura N, Okamoto H, Sato S, Kawashima R. The role of the left frontal cortex during judgment of grammatical violation : an fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 3) Sassa Y, Akitsuki Y, Usui N, Taira M, Kawashima R, Tanaka T, Kubota K. Brain activation during rapid listening with an fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 4) Watanabe J, Miura N, Iwata K, Sassa Y, Namikawa Y, Kawashima R. Parietal and Prefrontal Activation are involved in Algebraic Calculation - an fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 5) Riera J, Iwata K, Jimenez JC, Ozaki T, Kawashima R. A bottom-up approach for fMRI and NIRs fusion. I- Theory. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain

- Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
- 6) Riera J, Bosch J, Yamashita O, Kawashima R, Sadato N, Ozaki T. fMRI activation maps based on the NN-ARX model. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 7) Riera J, Ripoll J, Kawashima R. A de-blurring method to remove the effect of nuisance tissues from NIRs signals. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 8) Miura N, Watanabe J, Iwata K, Sassa Y, Riera J, Tsuchiya H, Takahashi M, Kitamura M, Kawashima R. An fMRI study of reading of ancient writings. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 9) Jeong H, Iwata K, Watanabe J, Sassa Y, Akitsuki Y, Ikuta N, Miura N, Okamoto H, Yokoyama S, Riera J, Haji T, Usui N, Taira M, Horie K, Sato S, Kawashima R. FMRI Evidence for the Neural Correlates of the Typological Differences among L1, L2, and L3. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 10) Uchida S, Iwata K, Watanabe J, Sassa Y, Miura N, Fukuda H, Kawashima R. Brain activation with the change of cognitive load during Paced Visual Serial Addition Task. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 11) Akitsuki Y, Iwata K, Sassa Y, Miura N, Ikuta N, Jeong H, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R. Brain activities during evaluation of color combination attractiveness of female faces with makeup: An event-related fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 12) Akitsuki Y, Sassa Y, Nakamura M, Awata S, Matsuoka H, Kawashima R. Brain activities associated with repetition priming effects: An event-related fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 13) Ikuta N, Iwata K, Sassa Y, Watanabe J, Akitsuki Y, Miura N, Okamoto H, Riera J, Sato S, Matsue Y, Kawashima R. Changes in the activation pattern during the course of sentence comprehension. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 14) Usui N, Haji T, Nose I, Sassa Y, Kawashima R, Taira M, Tanaka T, Kubota K. Brain activation during rapid listening with an fMRI study: Effects of training. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
 - 15) Kim J, Koizumi M, Ikuta N, Fukumitsu Y, Akitsuki Y, Iwata K,

- Jeong H, Miura N, Okamoto H, Sassa Y, Watanabe J, Yokoyama S, Yusa N, Sato S, Horie K, Kawashima R. An fMRI study of scrambling effects on sentence comprehension. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
- 16) Sugiura M, Shah NJ, Zilles K, Fink GR. Neural mechanisms of task-irrelevant memory retrieval and its suppression. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, Hungary, June 2004.
- 17) Wan X, Iwata K, Riera J, Kitamura M, Kawashima R. Step for fusion of EEG and fMRI. 57th Annual Meeting of American Clinical Neurophysiology Society. Montreal, Canada, September 2004.
- 18) 秋月祐子、川島隆太：情動に関する functional MRI—報酬に対する脳活動変化の文脈依存性. 第27回日本神経科学大会. 大阪, 2004.9 (シンポジウム)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項はない。