

12. 仙波純一, 和久田真紀, 須原哲也: 慢性 Phencyclidine 投与によるラット新生仔脳内 BDNF の変化. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 2004.7.21-23
13. 稲次基希, 安東潔, 須原哲也, 岡内隆, 前田純, 永井裕司, 大林茂, 成相直, 大野喜久郎: ラット片側脳への 6-OHDA 投与における神経変性と巡回行動-PET リガンドを用いた脳画像解析. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 2004.7.21-23
14. 大林茂, 秋根良英, 須原哲也, 永井裕司, 岡内隆, 池平博夫, 前田純: サルとヒトにおける論理思考の脳機能マッピング Functional brain mapping of thinking in monkeys and humans. 第 27 回日本神経科学大会, 第 47 回日本神経化学会大会合同大会(Neuro2004), 大阪, 2004.9.21-23
15. 稲次基希, 吉崎崇仁, 大林茂, 須原哲也, 岡野栄之, 黒岩俊彦, 成相直, 大野喜久郎: 脳神経機能再生医療の評価法としての PET の有用性. 第 63 回日本脳神経外科学会総会, 名古屋, 2004.10.6-8
16. 高野晶寛, 須原哲也, 生駒洋子, 安野史彦, 一宮哲哉: [¹¹C]DASB を用いた抗うつ薬によるセロトニントランスポーター占有率の経時的変化に関する検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
17. 生駒洋子, 須原哲也, 安野史彦, 太田深秀, 前田純, 高野晶寛: [¹¹C]DAA1106 を用いた末梢性ベンゾジアゼピン受容体の定量評価法の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
18. 佐合賢治, 吉川京燦, 石川博之, 田村克巳, 古賀雅久, 須原哲也, 池平博夫, 鈴木和年, 棚田修二, 辻井博彦, 佐々木康人: CT 付き PET 画像を利用した頭頸部腫瘍における PET-MRI 画像作成法の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
19. 石川博之, 吉川京燦, 佐合賢治, 田村克巳, 古賀雅久, 須原哲也, 鈴木和年, 棚田修二, 辻井博彦, 佐々木康人: 鼻腔悪性黒色腫患者の重粒子線治療における MET-PET 診断と短期予後の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
20. 田村克巳, 吉川京燦, 石川博之, 佐合賢治, 松野典代, 須原哲也, 棚田修二, 久保敦司, 辻井博彦: MET-PET による子宮頸部扁平上皮癌の予後予測. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
21. 高橋郁磨, 外山比南子, 大林茂, 上村幸二, 永井裕司, 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関係解析法の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
22. 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, 向高弘, 山本文彦, 藤本紀子, 前田稔: NMDA レセプターグリシンサイトへのイメージング剤としての [¹¹C]4-ヒドロキシキノロン誘導体の合成および評価. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004.11.4-6
23. Ji B., Maeda J., Inoue K., Akita H., Harashima H., Suhara T.: Transport of lactoferrin through the rat blood brain barrier in vivo. 第 19 回日本薬物動態学会年会, 金沢, 2004.11.17-19
24. 前田純, 安野史彦, 高野晶寛, 生駒洋子, 須原哲也: 新規末梢性ベンゾジアゼピン受容体 PET トレーサーの開発とその応用. 第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪,

2004.12.10

25. 荒川亮介, 大久保善朗, 一宮哲哉, 館野周, 西條朋行, 伊藤敬雄, 高野晶寛, 安野史彦, 須原哲也: 抗精神病薬による維持療法時のドーパミン D2 受容体占有率の検討. 第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 2004.12.10

26. 八幡憲明, 高橋英彦, 伊藤逸生, 高野晶寛, 荒川亮介, 伊藤滋朗, 安野史彦, 一宮哲哉, 西條朋行, 肥田道彦, 織田健司, 松浦雅人, 須原哲也, 大久保善朗: PET、MRI を用いた統合失調症の研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成 16 年度研究報告会. 東京. 2004.12.15.

27. 稲次基希, 吉崎崇仁, 前田純, 岡内隆, 安東潔, 大林茂, 成相直, 大野喜久郎, 岡野栄之, 須原哲也: 6-OHDA ラット胎児脳移植の PET によるシナプス前機能, 後機能評価. 第 4 回日本再生医療学会総会, 大阪, 2005.3.1-2

松浦雅人

1. Fukumoto M, Matsuura M, Matsuda T, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Nemoto Y, Kojima T: fMRI study on schizophrenia and epileptic psychosis. 14th World Congress of International Society for Brain Electromagnetic Tomography, Chiba, 2004.4

2. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Matsuura M, Asai K, Okubo Y: Neural substrates of moral emotions (guilt and embarrassment): an fMRI study. Asia Pan-pacific Congress of Biological Psychiatry, Souel, 2004.7

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

4. 本下真衣, 松田哲也, 大久保博美, 大久保起延, 松田玲子, 鹿中紀子, 根本安人, 松島英介, 松浦雅人, 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 21 回眼球運動研究会, 神奈川, 2004

5. 根本安人, 小島卓也, 鈴木正泰, 安芸竜彦, 松浦雅人, 大久保起延, 大久保博美, 松島英介, 倉知正佳, 林拓二: 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置の開発. 第 100 回日本精神神経学会, 札幌, 2004.5

6. 鹿中紀子, 松田哲也, 野田雄二, 松島英介, 松浦雅人, 小島卓也. CPT の年齢発達. 第 24 回御茶ノ水精神生理研究会, 東京. 2004.6

7. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 大久保起延, 大久保博美, 根本安人, 福本真衣, 松島英介, 泰羅雅登, 野田雄二, 小島卓也. 統合失調症患者における探索眼球運動の fMRI. 第 81 回日本生理学会大会, 札幌. 2004.6

8. 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 内山真: 昼間睡眠中の時間認知. 第 29 回日本睡眠学会, 東京, 2004.7

9. 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子, 李嵐, 渋井佳代, 栗山健一, 亀井雄一, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 第 29 回日本睡眠学会, 東京, 2004.7

10. 織田健司, 太田克也, 松島英介, 竹林宏, 松浦雅人, 堺則康, 恩田寛, 大久保善朗: リチウム・バルプロ酸投与で薬剤性過敏症候群となった双極性感情障害の症例. 第 17 回日本総合病院精神医学会, 東京, 2004.11

11. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介, 野田雄二, 小島卓也. CPT の年齢発達. 第 4 回 認知機能と精神障害研究会, 東京, 2004.10
 12. 早川梓, 木村真也, 笹井妙子, 山崎まどか, 井上雄一, 松浦雅人: 簡易ポリソムノグラフィーとミニモーションロガー併用による閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニングの有用性の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京. 2004.11
 13. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介, 野田雄二, 小島卓也. 年次変化に対する注意機能の発達—CPT 課題を用いて—. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京. 2004.11
 14. 本下眞衣, 松田哲也, 大久保博美, 大久保起延, 松田玲子, 鹿中紀子, 根本安人, 松島英介, 松浦雅人, 泰羅雅登, 小島卓也: fMRI と眼球運動空間遅延反応課題による統合失調症のワーキング・メモリ障害の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
 15. 山崎まどか, 前原健寿, 大野喜久郎, 大久保善朗, 松浦雅人: 側頭葉内側硬膜下電極におけるてんかん直流電位変動の検討—第 2 報—. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
 16. 八幡憲明, 高橋英彦, 伊藤逸生, 高野晶寛, 荒川亮介, 伊藤滋朗, 安野史彦, 一宮哲哉, 西條朋行, 肥田道彦, 織田健司, 松浦雅人, 須原哲也, 大久保善朗: PET、MRI を用いた統合失調症の研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成 16 年度研究報告会. 東京. 2004.12.15.
- 加藤元一郎
1. Kato Y., Kato M., Shintani M.: An earlier component of face perception detected by seeing-as-face task. 15th Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography, Hotel MIRACOSTA, Chiba, Japan, April 11-14, 2004
 2. Akiyama T, Kato M, Nakachi R, Saito F, Muramatsu T, Kashima H: Gaze discrimination and the upper bank of the right superior temporal sulcus. Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting 2004, San Francisco, USA, April 18-20, 2004
 3. Nakachi R, Akiyama T, Kato M, Saito F, Yoshino F, Muramatsu T, Kashima H: Inability to recognize stimuli within categories in progressive prosopagnosia. Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting 2004, San Francisco, USA, April 18-20, 2004
 4. Igarashi K., Sakai Y., Kato M.: Study of Executive Function and Working Memory in the Patients with ADHD (Attention Deficit / Hyperactivity Disorders) . Second International Conference on Working Memory, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, August 17-20, 2004
 5. 織田健司, 松島英介, 太田克也, 村田雄二, 加藤元一郎, 大久保善朗: 精神症状を示す SLE 患者の脳血流所見. 第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 2004.7.21-23
 6. 藤永直美, 加藤元一郎, 村松太郎, 吉野文浩, 三村將, 鹿島晴雄: 生物カテゴリーに特異的な視覚失認例における視覚的特徴 (知識) の想起障害について. 第 28 回日本神経心理学会, 広島, 2004.9.17-18
 7. 秋山知子, 斎藤文恵, 仲地良子, 村松太郎,

加藤元一郎, 鹿島晴雄: 片側扁桃体損傷における表情認知障害の左右差—「怒り」と「恐怖」「悲しみ」の乖離. 第28回日本神経心理学会, 広島, 2004.9.17-18

8. 瀬間久美子, 早川裕子, 加藤元一郎, 三村將: 左手に認められた病的把握現象の回復メカニズム 一症例の経過から. 第28回日本神経心理学会, 広島, 2004.9.17-18

9. 船山道隆, 加藤元一郎, 鹿島晴雄, 三村將: 脳梁損傷による半側空間無視. 第28回日本神経心理学会, 広島, 2004.9.17-18

H. 知的所有権の出願・登録状況
なし

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、5-HT トランスポーターリガンド[¹¹C]DASB 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、薬剤によっては現在の臨床用量が受容体占有率から推定される最適用量と大きく異なることが明らかとなり、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、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 [¹¹C]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 [¹¹C]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 [¹¹C]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 5-HT トランスポーター [¹¹C]DASB の定量法の検討および気分障害患者での検討

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 を用いてノイズに強い定量法 (Multilinear reference tissue model2) の検討開発を行った。今年度は気分障害患者での検討を開始した。

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

[¹¹C]FLB457 を用い、健常者 21 名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 慢性期統合失調症の維持療法時のドーパミン D₂ 受容体占有率の検討

慢性期統合失調症患者における維持療法時の薬物の用量は急性期に比べ、低用量でも十分である

可能性が示唆されており、[¹¹C]FLB457 を用い、ドーパミン D₂ 受容体占有率から、治療必要用量の検討を開始した。

③ 精神病薬による DA 代謝の変化

抗精神病薬治療後、[¹¹C]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 [¹¹C]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 Multilinear reference tissue model 2 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。また、血中動態および、受容体親和性を用いたシミュレーションを行い、実測データとの関連を検討した。

(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、被曝線量はおおよそ胃の集団検診や X 線 CT 検査の被曝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、無服薬統合失調症、気分障害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、その他の部位の検討の際、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。今年度、この結果をまとめたものが論文掲載された。

② DA 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 8 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 5-HT トランスポーター [¹¹C]DASB の定量法の検討および気分障害患者での検討

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 を用いてノイズに強い定量法 (Multilinear reference tissue model²) の検討開発を行った。気分障害患者での検討を開始し、2 名 (うち一名は異なる病相期に 2 度) PET 検査を施行した。さらに症例を増やし、病相との関連などについて検討を行う。

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

スルトプリドおよびスルピリド単回服用後の脳内 D₂ 受容体占有率を算出し、用量とドーパミン D₂ 受容体占有率の関係を検討した。用量の増加に従い、占有率は増加し、ED₅₀ 値 (占有率が 50% を呈する値) はスルトプリドで約 10mg、スルピリドで約 450mg であった。両者は臨床用量としては同様とみなされているが、今回の検討により、用量の大幅な見直しの必要性が示唆された。

② 慢性期統合失調症の維持療法時のドーパミン D₂ 受容体占有率の検討

慢性期統合失調症患者 7 名を対象にドーパミン D₂ 受容体占有率の検討を行った。予備的検討の段階であるが、症例により 70% (急性期に治療に必要と報告されている占有率) 以下の占有率でも維持療法が行われているものも認められた。

③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時間後で約73%、26時間後で約50%、53時間後で25%であった。占有率の検討を行った時間内での血中濃度の半減期は約14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。また、血中濃度のデータおよび受容体親和性の指標として既存のフルボキサミンの ED₅₀ 値を用いて受容体占有率の経時変化をシミュレーションした。推定された5-HTトランスポーター占有率と実測値とは良く合致した。

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、統合失調症におけるドーパミン代謝の変化も示唆された。 [¹¹C]DASB のノイズに強い定量法を開発し、気分障害での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。また慢性期統合失調症の維持療法における用量の再検討の必要性が示唆された。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有用である可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET imaging of peripheral benzodiazepine receptor in primate brain.
J Med Chem 47: 2228-2235, 2004
2. Sasaki S., Kurosaki F., Haradahira T., Yamamoto F., Maeda J., Okauchi T., Suzuki K., Suhara T., Maeda M.
Synthesis of ¹¹C-labelled bis(phenylalkyl)amines and their in vitro and in vivo binding properties in rodent and monkey brains.
Bilo Pharm Bull 27: 531-537, 2004
3. Semba J., Akanuma N., Wakuta M., Tanaka N., Suhara T.
Alterations in the expressions of mRNA for GDNF and its receptors in the ventral midbrain of rats exposed to subchronic phencyclidine.
Mol Brain Res 124: 88-95, 2004
4. Maeda J., Suhara T., Zhang M.-R., Okauchi T., Yasuno F., Ikoma Y., Inaji M., Nagai Y., Takano A., Obayashi S., Suzuki K.
Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [¹¹C]DAA1106 for PET: an imaging tool for glial cells in the brain.
Synapse 52: 283-291, 2004
5. Takano A., Suhara T., Maeda J., Ando K., Okauchi T., Obayashi 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 58:330-332, 2004
6. 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 schizophrenia.
Am J Psychiatry 161:1016-1022, 2004
7. 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 363: 33-37, 2004
8. Hatakeyama H., Akita H., Maruyama K., Suhara T., Harashima H.
Factors governing the in vivo tissue uptake of transferring-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo.
Int J Pharm 281:25-33, 2004
 9. Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Sagou K., Tian M., Suhara T., Kandatsu S., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H.
Carbon-11-methionine positron emission tomography imaging of chordoma.
Skeletal Radiol 33: 524-530, 2004
 10. Semba J., Wakuta M., Suhara T.
Long-term suppression of methamphetamine-induced c-Fos expression in rat striatum by the injection of c-fos antisense oligodeoxynucleotides absorbed in water-absorbent polymer.
Psychiatry Clin Neurosci 58:531-535, 2004
 11. Takano A., Suhara T.
The necessary parameters for estimating the time-course of receptor occupancy.
Int J Neuropsychopharmacol 8:143-144, 2005
 12. Zhang M.-R., Maeda J., Ito T., Ogawa M., Noguchi J., Suhara T., Halldin C., Suzuki K.
Synthesis and evaluation of N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹⁸F]fluoromethoxy-d(2)-5-methoxybenzyl)acetamide: a deuterium-substituted radioligand for peripheral benzodiazepine receptor.
Bioorg Med Chem 13: 1811-1818, 2005
 13. Yasuno F., Suhara T., Okubo Y., Ichimiya T., Takano A., Inoue M., Sudo Y.
Abnormal inter-regional relation of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia
Psychiatry Res in press
 14. Aung W., Okauchi T., Sato M., Saito T., Nakagawa H., Ishihara H., Ikota N., Suhara T., Anzai K.
In vivo PET imaging of inducible D2R reporter transgene expression using [¹¹C]FLB 457 as reporter probe in living rat.
Nucl Med Com in press
 15. Inaji M., Yoshizaki T., Okauchi T., Maeda J., Nagai Y., Okano H., Nariai T., Ohno K., Ando K., Obayashi S., Suhara T.
In vivo PET measurements with [¹¹C]PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats.
Cell Transplantation in press
 16. Umeda S., Akine Y., Kato M., Muramatsu T., Mimura M., Kandatsu S., Tanada S., Obata T., Ikehira H., Suhara T.
Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval.
NeuroImage in press
 17. Takano A., Suhara T., Kushumi I., Takahashi Y., Koyama T., Yasuno F., Ichimiya T., Inoue M., Sudo Y.
Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine in patients with schizophrenia.
Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat in press
- 学会発表
1. 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 schizophrenia.
Society of Biological Psychiatry 59th Annual Scientific Convention & Meeting, New York, April 27-May 1, 2004
 2. Maeda J., Lee Young-Joo., Takano A., Ikoma Y., Kusuhara H., Sugiyama Y., Suhara T.
Kinetic analysis of P-glycoprotein substrate [¹¹C]verapamil in monkey brain using positron emission tomography(PET)
Pharmaceutical Sciences World Congress, Kyoto, Japan, May 29- June 3, 2004
 3. Takano A., Suhara T., Kusumi I., Takahashi Y., Koyama T., Yasuno F., Ichimiya T.
Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentration.
XXIVth CINP Congress, Paris, France, June 20-24, 2004
 4. Ichimiya T., Suhara T., Okubo Y., Yasuno

- F., Takano A.
5-HT₂ receptor bindings in patients with bipolar disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]NMSP.
XXIVth CINP Congress, Paris, France, June 20-24, 2004
5. Haradahira T., Suhara T., Okauchi T., Maeda J., Suzuki K., Fuchigami T., Sasaki S., Maeda M.
Difference in agonist sensitivity of radioligands for the glycine-binding site of NMDA receptors
NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, Canada, July 15-17, 2004
6. Inaji M., Yoshizaki T., Okano H., Obayashi S., Nariai T., Ohno K., Hirakawa K., Suhara T.
PET imaging of synaptic transmission as a guide for neurogenerative treatment.
Academia Eurasiana Neurochirurgica The 12th convention, Nara, Japan, October 10-12, 2004
7. Obayashi S., Suhara T., Nagai Y., Inaji M., Maeda J.
PET investigation of monkey brain activity during visuo-motor task depending on reward magnitudes.
Society for Neuroscience 34th Annual Meeting San Diego, October 23-27, 2004
8. Inaji M., Nariai T., Yoshizaki T., Ando K., Okauchi T., Maeda J., Nagai Y., Obayashi S., Suhara T., Okano H., Ohno K.
PET measurement of pre- and post-synaptic dopaminergic function after neural transplantation in unilaterally 6-OHDA lesioned rats.
Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, October 23-27, 2004
9. Nagai Y., Obayashi S., Ando K., Inaji M., Okauchi T., Maeda J., Suhara T.
Degeneration process of nigrostriatal dopamine neurons of Parkinsonian monkeys measured by PET.
Society for Neuroscience 34th Annual Meeting San Diego, October 23-27, 2004
10. Matsumoto R., Kitabayashi Y., Narumoto J., Wada Y., Yokoyama C., Ueda H., Suhara T., Fukui K.
Regional cerebral blood flow changes of anorexia nervosa by behavioral therapy.
Society for Neuroscience 34th Annual Meeting San Diego, October 23-27, 2004
- Meeting San Diego, October 23-27, 2004
11. 高野晶寛、須原哲也、安野史彦、一宮哲哉
フルボキサミンによるセロトニントランスポーター占有率の経時的変化に関する PET を用いた検討
第 100 回日本精神神経学会総会、札幌、2004.5.20-22
12. 仙波純一、和久田真紀、須原哲也
慢性 Phencyclidine 投与によるラット新生仔脳内 BDNF の変化
第 34 回日本神経精神薬理学会、第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、2004.7.21-23
13. 稲次基希、安東潔、須原哲也、岡内隆、前田純、永井裕司、大林茂、成相直、大野喜久郎
ラット片側脳への 6-OHDA 投与における神経変性と巡回行動-PET リガンドを用いた脳画像解析-
第 34 回日本神経精神薬理学会、第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、2004.7.21-23
14. 大林茂、秋根良英、須原哲也、永井裕司、岡内隆、池平博夫、前田純
サルとヒトにおける論理思考の脳機能マッピング Functional brain mapping of thinking in monkeys and humans
第 27 回日本神経科学大会、第 47 回日本神経化学学会大会合同大会 (Neuro2004)、大阪、2004.9.21-23
15. 稲次基希、吉崎崇仁、大林茂、須原哲也、岡野栄之、黒岩俊彦、成相直、大野喜久郎
脳神経機能再生医療の評価法としての PET の有用性
第 63 回日本脳神経外科学会総会、名古屋、2004.10.6-8
16. 高野晶寛、須原哲也、生駒洋子、安野史彦、一宮哲哉
 [¹¹C]DASB を用いた抗うつ薬によるセロトニントランスポーター占有率の経時的変化に関する検討
第 44 回日本核医学会総会、京都、2004.11.4-6
17. 生駒洋子、須原哲也、安野史彦、太田深秀、前田純、高野晶寛
 [¹¹C]DAA1106 を用いた末梢性ベンゾジアゼ

- ピン受容体の定量評価法の検討
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
18. 佐合賢治、吉川京燦、石川博之、田村克巳、
古賀雅久、須原哲也、池平博夫、鈴木和年、
棚田修二、辻井博彦、佐々木康人
CT 付き PET 画像を利用した頭頸部腫瘍にお
ける PET-MRI 画像作成法の検討
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
19. 石川博之、吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、
古賀雅久、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、
辻井博彦、佐々木康人
鼻腔悪性黒色腫患者の重粒子線治療にお
ける MET-PET 診断と短期予後の検討
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
20. 田村克巳、吉川京燦、石川博之、佐合賢治、
松野典代、須原哲也、棚田修二、久保敦司、
辻井博彦
MET-PET による子宮頸部扁平上皮癌の予後
予測
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
21. 高橋郁麿、外山比南子、大林茂、上村幸二、
永井裕司、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
関係解析法の検討
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
22. 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、向高弘、
山本文彦、藤本紀子、前田稔
NMDA レセプターグリシンサイトへのイメー
ジング剤としての [11C]4-ヒドロキシキノ
ロン誘導体の合成および評価
第 44 回日本核医学会総会、京都、
2004.11.4-6
23. Ji B., Maeda J., Inoue K., Akita H.,
Harashima H., Suhara T.
Transport of lactoferrin through the rat
blood brain barrier in vivo.
第 19 回日本薬物動態学会年会、金沢、
2004.11.17-19
24. 前田純、安野史彦、高野晶寛、生駒洋子、
須原哲也
新規末梢性ベンゾジアゼピン受容体 PET ト
レーサーの開発とその応用
第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会、大
阪、2004.12.10
25. 荒川亮介、大久保善朗、一宮哲哉、館野周、
西條朋行、伊藤敬雄、高野晶寛、安野史彦、
須原哲也
抗精神病薬による維持療法時のドーパミン
D2 受容体占有率の検討
第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会、大
阪、2004.12.10
26. 稲次基希、吉崎崇仁、前田純、岡内隆、安
東潔、大林茂、成相直、大野喜久郎、岡野
栄之、須原哲也
6-OHDA ラット胎児脳移植の PET によるシナ
プス前機能、後機能評価
第 4 回日本再生医療学会総会、大阪、
2005.3.1-2
- 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 東京医科歯科大学大学院 教授

研究要旨

われわれは統合失調症とてんかん精神病を対象に、視覚誘導性サッケード、アンチサッケード、視標追跡眼球運動、注意喚起時の追跡眼球運動の4種類の眼球運動課題遂行時の機能的MRI撮像を行い、容易な課題では前頭眼野と頭頂眼野を主とする眼球運動関連皮質回路の過剰賦活がみられ、複雑な課題では視床と線条体の皮質下回路の賦活低下がみられることを報告してきた。今回は、健常者12例、統合失調症9例を対象に、難易度の異なる記憶誘導性眼球運動の遅延反応課題を用いた機能的MRI研究を行った。その結果、健常者群では難易度の上昇に伴って眼球運動関連の皮質回路および皮質下回路の賦活が増強した。統合失調症群では前頭前野の賦活低下とともに、難易度に応じた皮質下の視床-線条体回路の賦活増強がみられなかった。すなわち、統合失調症においては、従来より指摘されてきた前頭前野の機能低下に加えて、われわれが指摘してきた皮質下の視床-線条体回路の機能異常があると考えられた。

A. 研究目的

われわれは、各種眼球運動課題を用いた機能的MRI研究により、統合失調症とてんかん性精神病では、容易な課題で皮質の前頭・頭頂回路の過剰賦活がみられ、より複雑な課題で皮質下の線条体・視床回路の賦活低下がみられることを報告してきた。皮質の賦活は課題遂行度に依存するため、皮質下の賦活低下が精神病状態に特徴的ではないかと考えた。今回、この仮説を検証するために難易度の異なる記憶誘導性眼球運動の遅延反応課題を作成し、健常者と統合失調症患者を対象に機能的MRI研究を行った。

B. 研究方法

1) 対象

本研究は日本大学医学部MRI検査室で実施するため、日本大学医学部の倫理委員会の承認を得た。実験参加者は健常者12例、統合失調症9例で、全例に文章と口頭にて研究内容を説明し、文書による同意を得た。粗大な脳形態異

常をもつ例や、撮像中に1.5mm以上の動きのみられた例は統計処理から除外したため、今回の解析対象例は以下の18例となった。

	統合失調例	健常例
例数	7	11
平均年齢	34.0±11.3	34.7±12.4
教育年数	20.0±2.0	21.8±2.2
発症年齢	28.0±11.3	
服薬量	7.6±5.0(haloperidol換算)	

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、全脳を撮像した (TR 2000 ms, TE 20 ms, flip angle 90 deg, slice thickness 3mm, FOV 256×192 mm, Matrix 64×64, Pixel size 3.0×3.0 mm, No of slices 100)。

Visible Eye (Avotec Inc.) を用いて、眼前 10cm、視角 20° に視野を設定し、課題呈示と眼球運動のモニタリングを行った。

3) 課題

記憶誘導性眼球運動の遅延反応課題は、1 エポック 30 秒間の課題を 20 回繰り返す事象関連デザインとした。1 エポックは、以下の固視期 (16 秒間)、刺激呈示・記憶期 (10 秒間)、実行期 (4 秒間) よりなる。

a. 固視期：暗黒視野の中央に白い注視点(十字図形)を提示し、これを固視させる。

b. 刺激呈示・記憶期：注視点の周囲 8 方向の視覚 10° の位置に、視覚 1° の白い円図形を 0.2 秒間呈示する。このうち 1 箇所だけが白抜きに点灯しており、その標的刺激の位置を記憶するように教示する。標的刺激が 1 箇所の場合 (刺激呈示時間 0.2 秒)、連続して異なった位置の 2 箇所の場合 (刺激呈示時間 0.4 秒)、連続して異なった位置の 3 箇所の場合 (刺激呈示時間 0.6 秒) と、3 つの難易度の異なる課題がランダムに 20 回出現する。

c. 実行期：中央の注視点が消えたら、記憶した位置にただちに眼球を動かすように教示した。

4) 統計解析

画像解析には SPM2 (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

皮質においては、健常者群では課題難易度の上昇に伴って背外側前頭前野、前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野の賦活が上昇した。統合失調症群でも同様の部位に賦活が認められたが、Two sample t-test によって健常者から統合失調症を引いた差分画像を作成すると、統合失調症で

前頭前野の賦活低下が明らかとなった。

皮質下においては、特に難易度の高い課題において、健常者群では線条体・視床の賦活が明らかであったが、統合失調症群ではこのような皮質下の賦活は認めなかった。Pared t-test によって、難易度の高い課題から難易度の低い課題を引いた差分画像を作成すると、統合失調症で課題難易度の増加に伴う線条体・視床の賦活欠如が明らかとなった。

D. 考察

本課題は 7 個の妨害刺激の中から、意味のある 1 個の標的刺激を認知する選択的注意機能が必要とする。また反応するまでに 10 秒間という遅延があることにより、その空間情報を一時的に保持する短期空間記憶機能を要する。そして不必要なサッケードを抑制して、目的とする位置に眼球を動かす正確なサッケードを惹起しなければならない。

動物実験では空間記憶をコードするニューロンが背外側前頭前野に存在することが知られている。また、意味のある情報を一時的に保持し、次の行動に結びつける作業記憶や、不必要なサッケードの抑制機能も前頭前野に存在する。従って、本課題はこれまで行ってきた 4 種類の眼球運動課題と比較して、とくに前頭前野の機能を評価する方法と考えられる。さらに、機能的 MRI 検査で賦活された (あるいは、賦活されなかった) 部位が、疾患によるものなのか、課題遂行度 (難易度) に依存するものなのかの解釈を可能とするために、本課題では難易度の異なる 3 つの水準を用意した。

健常人では背外側前頭前野とともに、随意的なサッケードのトリガリングに関与する前頭眼野と補足眼野、視空間統合に関与する頭頂眼野の眼球運動関連皮質回路が賦活された。統合失調症でも課題難易度の上昇に伴い、これらの皮質回路の賦活が増強したが、前頭前野の賦活上昇のみが不十分であった。

また、健常人では課題難易度の上昇に伴って

線条体と視床の賦活が増強したが、統合失調症ではこのような皮質下の賦活上昇がみられなかった。視床は前頭前野との線維連絡により選択的注意制御に関与し、線条体は二重抑制回路を介して、視床と眼球運動の実行系である脳幹に情報を出力している。われわれのこれまでの各種眼球運動課題を用いた検討でも、線条体・視床の皮質下回路の機能低下が、統合失調症に特徴的な所見として得られていた。

従来の研究で、記憶誘導性サッケードは統合失調症でも前頭前野の脳損傷例でも障害されるが、それぞれの異常所見は質的に異なっていることが指摘されている。今回の検討により、統合失調症では前頭前野の機能障害に加えて、一次的な線条体・視床回路の機能障害を想定する必要があることが確認された。

E. 結論

統合失調症は前頭前野の機能障害に加え、皮質下の線条体・視床回路の機能障害が存在すると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuura M, 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* 69: 189-201, 2004
2. Matsuura M, Adachi N, Muramatsu R, Kato M, Onuma T, Okubo Y, Oana Y, Hara T: Intellectual Disability and Psychotic Disorders of Adult Epilepsy. *Epilepsia* 46: 2005 (in press)
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* 131: 147-155, 2004.

4. 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* 22: 1247-1254, 2004.
5. Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Noguchi E, Arinami T, Tanabe E, Yara K, Ohkubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Kojima T, Matsushima E, Toru M, Inada T: Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia. *Schizophr Res* 67: 111-113, 2004.
6. Matsuura M, Fukumoto M, Matsushima M, Matsuda T, Ohkubo T, Ohkubo H, Nemoto Y, Kanaka N, Kojima T, Taira M: Functional MRI study on neural network dysfunction in schizophrenia and epileptic psychosis. Nakagawa N, Hirata K, Koga Y, Nagata K (eds) *Frontiers in Human Brain Topography, International Congress Series 1270*: 311-314, 2004.
7. 松浦雅人、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、小島卓也、福本真衣、松島英介、泰羅雅登：統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI。精神経誌 106(7):906-909, 2004.
8. 根本安人、松田哲也、松浦雅人、本下真衣、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、鹿中紀子、松島英介、小島卓也：探索眼球運動の神経機構。日大医誌 63(7):352-359, 2004.
9. 松浦雅人：道路交通法改正後のてんかんをもつ人における運転免許，精神科医からみた問題点と課題。てんかん研究 22(1): 64-65, 2004.
10. 松浦雅人：てんかんと抑うつ症状。ともし

び 3: 4-13, 2004.

11. 松浦雅人: てんかんのメンタルヘルス, 診断をめぐって. 波 9: 279-280, 2004

12. 松浦雅人: てんかんとうつ. てんかんの精神症状と行動研究会編「てんかんーその精神症状と行動」42-47, 新興医学出版社、東京、2004.

13. 小島卓也, 大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、根本安人、鈴木正泰, 松田哲也、本下真衣、松島英介、松浦雅人: 統合失調症の基本障害と眼球運動異常. 脳精神医学 15(4):421-426, 2004.

14. 松浦雅人: てんかん精神病の生物学的基礎. 山内敏雄(編) てんかん学の最前線 10, 日研化学, 2004.

15. 松浦雅人(編者代表) てんかんの精神症状と行動研究会編「てんかんーその精神症状と行動」新興医学出版社、東京、2004.

16. 松浦雅人(分担執筆) 脳の機能異常. 損傷および全身性疾患による精神障害. 脳の病気のすべてがわかる本, 学研, 2004.

17. 松浦雅人(訳) てんかんハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2004

18. 松浦雅人(分担執筆): 解離性障害. 井上新平(監修) 精神科・神経科ナースの疾患別ケアハンドブック. メディカ出版, 大阪, 2004.

19. 伊藤ますみ, 加藤昌明, 足立直人, 岡崎光俊, 関本正規, 大沼禎一, 松浦雅人: 成人難治てんかんに対する診断・治療ガイドライン研究ー精神医学的側面を中心にー成人てんかん治療における pseudoseizure の特徴と診断. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成 15 年度研究報告書, 61-65, 2004.

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, 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, 2004.

3. Fukumoto M, Matsuura M, Matsuda T, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Nemoto Y, Kojima T: fMRI study on schizophrenia and epileptic psychosis. 14th World Congress of International Society for Brain Electromagnetic Tomography, Chiba, 2004.4

4. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Matsuura M, Asai K, Okubo Y: Neural substrates of moral emotions (guilt and embarrassment): an fMRI study. Asia Pan-pacific Congress of Biological Psychiatry, Souel, 2004.7

5. 松浦雅人: てんかんと法的問題. シンポジウム「てんかん医療の最前線」, 第 100 回日本精神神経学会、札幌、2004.5

6. 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

7. 本下真衣、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松田玲子、鹿中紀子、根本安人、松島英介、松浦雅人、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 21 回眼球運動研究会, 神奈川, 2004

8. 根本安人、小島卓也、鈴木正泰、安芸竜彦、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、松島英介、倉知正佳、林拓二: 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置の開発. 第 100 回日本精神神経学会、札幌、2004.5

9. 鹿中紀子、松田哲也、野田雄二、松島英介、松浦雅人、小島卓也. CPT の年齢発達. 第 24 回御茶ノ水精神生理研究会, 東京. 2004.6

10. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 大久保起延, 大久保博美, 根本安人, 福本真衣, 松島英介, 泰羅雅登, 野田雄二, 小島卓也. 統合失調症患者における探索眼球運動の fMRI. 第 81 回日本生理学会大会, 札幌. 2004.6

11. 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 内山真: 昼間睡眠中の時間認知. 第 29 回日本睡眠学会、東京、2004.7

12. 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子, 李嵐, 渋井佳代, 栗山健一, 亀井雄一, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 第 29 回日本睡眠学会、東京、2004.7

13. 織田健司, 太田克也, 松島英介, 竹林宏, 松浦雅人, 堺則康, 恩田寛, 大久保善朗: リチウム・バルプロ酸投与で薬剤性過敏症症候群となった双極性感情障害の症例. 第 17 回日本総合病院精神医学会, 東京, 2004.11

14. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介, 野田雄二, 小島卓也. CPT の年齢発達. 第 4 回認知機能と精神障害研究会, 東京, 2004.10

15. 早川梓, 木村真也, 笹井妙子, 山崎まどか, 井上雄一, 松浦雅人: 簡易ポリソムノグラフィーとミニモーションロガー併用による閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニングの有用性

の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京. 2004.11

16. 鹿中紀子, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介, 野田雄二, 小島卓也. 年次変化に対する注意機能の発達—CPT 課題を用いて—. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京. 2004.11

17. 本下真衣, 松田哲也, 大久保博美, 大久保起延, 松田玲子, 鹿中紀子, 根本安人, 松島英介, 松浦雅人, 泰羅雅登, 小島卓也: fMRI と眼球運動空間遅延反応課題による統合失調症のワーキング・メモリ障害の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11

18. 山崎まどか, 前原健寿, 大野喜久郎, 大久保善朗, 松浦雅人: 側頭葉内側硬膜下電極におけるてんかん直流電位変動の検討—第 2 報—. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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、1) 前頭前野の記憶機能に関する functional MRI 研究を施行し、左右前頭葉の後部（外側部）と前部（極部）の記憶検索における役割とその機能的連結を明らかにした。まず、後部と前部の連結度は低く、別々の役割を果たしていることが示唆された。しかし、両側前頭葉の後部の機能的連結度は高く、すなわち左右が協同的に働いていることが示唆され、その機能は、ワーキングメモリに関与した一過性の情報の保持に関与していることが示された。これ反対に、左側と右側の前頭前野の前方部は、機能的な連結が見られず、記憶検索において異なる役割を果たしていることが明らかになった。右側の前頭前野の前方部は、検索時の familiarity に基づいた、より潜在的な処理を担当しており、一方、左側の前頭前野の前方部は、記憶検索時における出典の監視機構や記憶痕跡の特徴の評価などのより意識的な処理に関与していることが示唆された。2) また、臨床的画像研究として老年期のうつ病に関する SEPCT 研究を行い、老年期うつ病性仮性痴呆において、他の痴呆（アルツハイマー病や前頭側頭型痴呆）とは異なる前頭葉の血流低下、すなわち両側前頭葉内側部と極部および底部の限局性の血流低下が認められることを示した。3) さらに、認知神経心理学的な研究として、もの自体の認知は可能だが、その向きを認知できない Orientation agnosia（向き失認）と言われる稀有な症例を報告し、その症状の発症後3年間の評価を行った。「向き」に依存的な観察者中心座標系の障害と両側後頭・頭頂葉接合部損傷との関係が示唆された。

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、1) 前頭前野の記憶機能に関する functional MRI 研究を施行し、左右前頭葉の後部（外側部）と前部（極部）の記憶検索における役割とその機能的連結に関する研究を行った。2) また、臨床的画像研究として老年期のうつ病に関する SEPCT 研究を行い、老年期うつ病性仮性痴呆において、他の痴呆（アルツハイマー病や前頭側頭型痴呆）とは異なる脳血流低下パターンが認められるか否かを検討した。3) さらに、認知神経心理学的な研究として、もの自体の認知は可能だが、その向きを認知できない Orientation agnosia（向き失認）と言われる稀有な症例について、その症状の発症後3年間の評価を行った。

B. 研究方法

1) 前頭前野の機能的連結に関する研究：実際には提示されていない刺激や起こっていない出来事に対して、誤って「提示された」あるいは「起こった」と判断してしまうことを「虚再認」と呼ぶ。本研究ではこれらの結果を踏まえ、虚再認メカニズムの神経レベルでのさらなる解明、および前頭前野の記憶機能の解明を目的とした event-related fMRI 研究を行

った。実験者は、まず聴覚的に提示する単語をできるだけ多く覚えるように被験者に教示し、続いて14語の意味的関連語からなるリストを18リスト学習させた(例:バター, トースト, サンドウィッチ...)。これらのリストは, Deese (1959), Roediger & McDermott (1995)のリストをもとに, 著者らが日本語版として修正を施したものである。各リストのテーマ語(例:パン)と第3連想語(例:ジャム)は学習段階では提示せずに, テスト段階で意味的関連のある新単語(related lure)として用いた。学習終了後, 10分の遅延時間をおき, その後テストフェーズとして, fMRI スキャンのフェーズを行った。被験者にはスクリーンに同時に提示される2つの対単語に対する再認判断を求めた。再認判断は4件法であり, 1)両方ともあった, 2)左の単語だけあった, 3)右の単語だけあった, 4)両方ともなかった, の選択肢を, 左手の人差指から小指までのそれぞれに割り当てられた反応ボタンを被験者に押させることで反応を検出した。各対単語は, 学習時で提示しなかった6リストを加えた全24リストからそれぞれ抜き出された単語であり, 以下の4条件, 1)旧単語2語(True word - True word (TT) 条件), 2)旧単語および関連のある新単語(True word - Related lure (TR) 条件), 3)関連のある新単語2語(Related lure - Related lure (RR) 条件), 4)関連のない新単語2語(Unrelated lure - Unrelated lure (UU) 条件)で構

成されていた。単語を対にして提示したのは、課題の難度を上げるためである。各条件につき6リストずつを被験者にカウンターバランスして割り当てた。本実験に参加したのは13名の健常者(平均年齢27.4歳, 平均教育歴16.3歳)であった。装置として用いたのは、1.5T MRI (Siemens Magnetom Vision)であり、EPIによる撮像を行った(4x4x4mmvoxel, 15 transverse slices, TR=2.5s, TE=50ms)。画像解析には、SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology)を用いた。左右前頭葉の後部(外側部)と前部(極部)の記憶検索における役割とその機能的連結を明らかにすべく、解析を行った。

2) 老年期うつ病性仮性痴呆の脳血流研究: 老年期うつ病で仮性痴呆を示すケース、アルツハイマー病(特にその初期において局在性脳萎縮を示す例)、前頭側頭型痴呆に^{99m}Tc-ECD-SPECTを施行した。脳SPECT画像の分析には、別に独立して作成したノーマルデータベース(合計60例)から、各例ごとに年齢・性を一致させた同世代健常群を選択し、SPM99を用いた解析により、Jackknife検定を施行し個々の症例における脳血流量低下部位を検討した(Height $P < 0.0$, Extent $P < 0.01$, p corrected)。また、各例において神経心理学的検査を施行した。各症例において、脳SPECT画像と神経心理学的症状や検査所見が一致するかどうかについて検討を行った。

3) Orientation agnosia (向き失認)に関する神経心理学的研究: 脳梗塞後、形態認知は保たれているが、「ものの向き」に関する認知障害を呈した症例について、その症状を3年間追跡し報告した。

(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) 前頭前野の機能的連結に関する研究の結果
まず、後部と前部の連結度は低く、別々の役割を果たしていることが示唆された。しかし、両側前頭葉の後部の機能的連結度は高く、すなわち左右が協同的に働いていることが示唆され、その機能は、ワーキングメモリに関与した一過性の情報の保持に関与していることが示された。これ反対に、左側と右側の前頭前野の前方部は、機能的な連結が見られず、記憶検索において異なる役割を果たしていることが明らかになった。右側の前頭前野の前方部は、検索時のfamiliarityに基づいた、より潜在的な処理を担当しており、一方、左側の前頭前野の前方部は、記憶検索時における出典の監視機構や記憶痕跡の特徴の評価などのより意識的な処理に関与していることが示唆された。この研究は、前頭葉内における記憶検索時の機能的な連結を明らかにした最初の研究である。

2) 老年期うつ病性仮性痴呆の脳血流研究の結果

アルツハイマー病の孤立性(進行性)健忘症型亜型では、頭頂葉内側部(precuneus)と後部帯状回の血流低下が顕著である。アルツハイマー病の視覚型亜型ないしは後部皮質萎縮型亜型では、血流低下は、上部頭頂葉と下部頭頂葉の外側面から上・中・下側頭葉の後部に及ぶと思われた。語義失語が中心の病像である意味痴呆では、左側側頭葉(上・中側頭回)を中心とした血流低下が認められ、常同行動や脱抑制行動が頻発する時期の前頭側頭葉優位型ピック病では、前頭葉と側頭葉の両側に異常が認められることが特徴であろう。進行性相貌失認を呈する右側前頭側頭葉優位型ピック病では、右前頭葉の背外側部、腹外側部、腹内側部に及ぶ広範な血流低下が認められ、さらに右側側頭葉(下側頭回および底部)に血流低下が認められた。また、仮性痴呆を示す重度老年期うつ病のSPECT所見の特徴は、両側(相対的に片側に偏らない)の前頭葉、特に内側部、外側部、底部の限局性の血流低下であると考えられた。また、アルツハイマー病および前頭側頭葉優位型ピック病において、SPECT画像所見と神経心理学的所見とに対応が認められた。すなわち、個々のケースにおいて、SPECT画像所見から予想される神経心理学的障害や行動異常が高い確率で出現していた。

3) Orientation agnosia (向き失認)に関する神経心理学的研究

症例は32才右利き女性。頭部MRI画像にて両側後頭・頭頂葉接合部の皮質下に対称性に損傷を認めた。発症後6ヶ月で、鏡像画や倒立画の弁別は良好であり回転している線画の呼称も可能だったが、その典型的な向きを判別できなかった。また、回転させた線画を模写させると、見本線画を典型的な向きに自発的に回転させて模写する症状(spontaneous rotation)が出現した。これらは先行研究(Turnbull, 1997)に一致し、したがって本例の「ものの向き」に関する認知障害はOrientation agnosia (向き失認)にほぼ合致する症状と考えられた。しかし、この症状は徐々に回復し、発症後3年では、典型的ではない向きに関する失認が残存し、ものの軸の知覚障害が疑われた。

D. 考察

1) 前頭前野の前方部(特に極部)の機能に関しては、研究が少なく、未だ不明な点が多い。今回の研究では、記憶検索時に左右の前頭前野の前方部が、外側部と時間的に独立して、異なる役割、すなわち右側は「見たところがあるかどうか」という潜在的自動的判断に、左側は「その出典の監視や想起の(再)評価」に関与することが示された。

2) 仮性痴呆を示す重度老年期うつ病の中では、両側前頭葉内側部と極部および底部の限局性の血流低下が認められた。他の疾患におけるSPECT画像を参考にしながら、物忘れを示す臨床的に類似した様々な疾患の鑑別診断を行うことが重要と考えられた。

3) 物体の認知過程に関して現在まで2つのアプローチが考えられている。一つは、物体には観察者の視点によって複数の景観・VIEWがあり、新たな視点から観察された物体の認知は学習された景観間の補完処理、例えばmental rotationなどによってなされるという考え方で、この立場は「視点」依存的アプローチと呼ばれている。この見方は、人間の脳内では観察者中心座標系で表現されると考えられている。もう一つの立場は「視点」非依存的アプローチと呼ばれるもので、物体は観察者の視点、すなわち「ものの向き」に関することなく認知され、脳内では物体中心座標系で表現されると考えられている。本例では、物体の認知がどの向きからでも可能だった。これは本例では「物体の認知」が向きに依存しない、すなわち物体中心座標系に障害がないことを示唆している。反対に本例では物体の典型的な「向き」の認知が困難であった。これは本例に「向き」に依存的な観察者中心座標系の障害があることを示唆している。つまり、物体の「向き」の認知は物体そのものの認知とは独立して行われていることが示唆されたといえよう。

E. 結論

前頭前野の極部は、familiarity の判断や検索の監視機構など、記憶の想起に重要な役割を果たしている。これと同時に、老年期うつ病性仮性痴呆の検討からは、この部位は気分や情動と記憶という側面でも大きな役割を果たしていることが示唆された。また、視点依存的な観察者中心座標系の機能は、両側後頭・頭頂葉接合部により担われている可能性が示唆された。

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

Yasushi Moriyama, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Haruo Kashima, Masaru Mimura: Repeated clinical episodes of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 38:653, 2004

Akinobu Kato, Motoichiro Kato, Hiromasa Ishii, Yosuke Ichimiya, Kazuyuki Suzuki, Hironaka Kawasaki, Shin-ichiro Yamamoto, Ryukichi Kumashiro, Kyosuke Yamamoto, Naohiro Kawamura, Naoaki Hayashi, Shohei Matsuzaki, Akira Terano, Kiwamu Okita, Akiharu Watanabe: Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria—multicenter collaborative study in Japanese. *Hepatology*

Research 30:71-78, 2004

Masaru Mimura, Shin-ichi Komatsu, Motoichiro Kato, Haruo Yoshimasu, Yasushi Moriyama, Haruo Kashima: Further evidence for a memory advantage of self-performed tasks in person with alcoholic Korsakoff's syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society* (in press)

Masaru Mimura, Ryo Watanabe, Motoichiro Kato and Haruo Kashima: Selective memory impairment for personally familiar colors following encephalitis. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* (in press)

Naomi Fujinaga, Taro Muramatsu, Misao Ogano, Motoichiro Kato: A 3-year follow-up study of 'orientation agnosia'. *Neuropsychologia* (in press)

Kenji Oda, Eisuke Matsushima, Yoshiro Okubo Katsuya Ohta, Yuji Murata, Ryuji Koike, Nobuyuki Miyasaka, Motoichiro Kato: Abnormal Regional Cerebral Blood Flow in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Psychiatric Symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2005 (in press)

Satoshi Umeda, Yoshihide Akine, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Masaru Mimura, Susumu Kandatsu, Shuji Tanada, Takayuki Obata, Hiroo Ikehira, and Tetsuya Suhara: Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval. *Neuroimage* (in press)

Satoshi Umeda, Yumi Nagumo, and Motoichiro Kato: Dissociative contributions of the medial temporal region and frontal cortex to prospective remembering. *Reviews in the Neurosciences* (in press)

Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Fumie Saito, Ryoko Nakachi, Haruo Kashima: A deficit in discriminating gaze direction in a case with right superior temporal gyrus lesion. *Neuropsychologia* (in press)

加藤元一郎: 失行の発現機序と責任病巣、臨床神経学 44: 839-841、2004

春原則子、宇野彰、金子真人、加藤元一郎、吉野文浩: 英語学習の困難さを主訴とした中学生・高校生の認知機能、神経心理学 20:264-271、2004