

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

高齢者の脳機能障害解明と  
リハビリテーションに関する研究

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 西谷 信之

平成18(2006)年3月

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

目 次

I. 総合研究報告

高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションに関する研究 ----- 1

西谷 信之

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 11

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 15

高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションに関する研究

主任研究者 西谷信之 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究 室長

**研究要旨** 急速に進行する高齢化社会にあって、高齢者障害者自身の「主体性の回復」とそれによる機能訓練の促進が、重要かつ緊急性の高い課題である。本研究では、感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構に焦点を当て、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを目的に、脳機能の老化と障害の病態評価と情報処理機構の解明を非侵襲的計測法により行い、脳賦活による意欲の向上・自主性の回復のための脳賦活手法の確立を行った。

（１）ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究では、触覚刺激装置や他の皮膚伸展刺激・音周波数振動刺激等の簡便な刺激装置を作成し、感覚入力情報の要素（入力頻度と内容）が感覚野、感覚連合野その他領域の賦活に及ぼす影響と脳内情報処理に関する機構を明らかにし、皮膚触覚刺激による脳活動賦活と脳機能障害の病態解明への有効性を明らかにし、刺激モダリティの多様化を図った。また刺激の模倣の訓練への導入が、脳賦活に効果的であることを明らかにした。（２）脳血管性うつ病(vascular dementia: VD)の病態解明と脳賦活法の研究では、脳血管性うつ病(vascular depression: VD)の長期予後についての臨床的な検討を行い、非血管性うつ病に比べて認知症の発病率が高く予後が不良であることを明らかにした。VDにおける脳賦活課題施行中、基底核-前頭葉領域や前部帯状回、左前頭前野の活性化の低下を脳機能画像検査により明らかにし、同部位の機能障害と長期的な予後の低下との相関を明らかにした。VDと遂行機能や注意機能との関係から、VDに対する認知的リハビリテーション施行の可能性の理論的根拠を示した。（３）視聴覚重複障害者においても使用可能な触覚刺激に着眼し、触覚ディスプレイ装置を改良し脳機能解明と賦活に有効な装置を開発した。また機能訓練への拡張を図るために、携行装着型触覚刺激装置や、両手３指ずつ計６指への刺激が可能な触覚刺激装置を開発した。

本研究事業の結果は、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活において、簡便な体性感覚刺激や、前頭葉機能、特に注意機能や実行機能の賦活課題の有効性を示唆するとともに、高齢脳機能障害者自身の「主体性の回復」と機能回復を促進する、模倣の導入などによる認知リハの手法の確立と効率向上に貢献するものと考えられる。また操作性の良い、身体のような部位に詳細な情報の表示可能な装置の開発は、高齢障害者が自ら操作を行うための、今後の装置の開発に寄与するもので意義がある。以上高齢障害者のADL能力改善とQOL向上に繋がり、高齢化社会における社会福祉と医療行政に貢献できると期待される。

## 分担研究者

山脇成人

広島大学大学院医歯薬総合研究科

教授

伊藤和幸

国立身体障害者リハビリテーションセンター

研究所

研究員

### A. 研究目的

感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構に焦点を当て、脳機能の老化と障害の病態評価と情報処理機構の非侵襲的解明に基づき、脳賦活の手法を確立し、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高め、高齢脳機能障害者自身の「主体性の回復」と社会復帰の促進を図ることを、本研究事業の目的とする。

### B. 研究方法

脳機能解明・賦活研究では、健常者、脳血管障害者、非脳血管性うつ病患者を対象として、脳波・脳磁場・fMRI等の非侵襲的脳機能評価法による脳機能賦活に適した刺激・課題の選定と、症状調査およびうつ状態機能評価スケール等を用いた。一方脳機能賦活機器開発研究では、視聴覚障害や脳機能障害による麻痺等においても感覚入力が可能な触覚刺激装置を、脳活動賦活刺激装置として改良・開発した。

#### (1) ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究

- a) 触覚刺激による感覚情報認知と、手指による模倣等の運動応答時の脳内情報処理に関する機構を、若年および高齢者より記録し、加齢による脳機能変化を明らかにした。
- b) 刺激呈示は、既存の触覚グラフィックディ

スプレイを改良し、呈示条件（刺激強度・頻度・刺激内容）の異なる刺激呈示が可能な装置を用いた。触覚&聴覚の複合感覚刺激に対する感覚情報認知と運動課題遂行時の、脳内情報処理に関する機構解明のための装着型刺激装置を用いた。

- c) 6指刺激装置の刺激パターンの改良（同期・非同期刺激、仮現運動刺激、刺激周波数の変更等）を行い、脳機能賦活向上の可能性を検討した。
- d) 触覚刺激に加えて、小型スピーカーからの音を、空気振動による振動覚刺激として皮膚に提示し、周波数変化の認識に関わる脳活動の変化を評価した。
- e) 皮膚進展刺激として、手背側にフックを固定しその部分を他覚的に牽引し刺激した。またピンの代わりに直径数ミリのブラシを皮膚に接触させ、これらの刺激に対する脳内情報処理機構を明らかにした。

#### (2) 脳血管性うつ病 (vascular depression: VD) の病態解明と脳賦活法の研究

##### 1) VDにおける認知情報処理に関する脳機能と病態解明

- a) VD患者の認知情報処理機能に関する脳部位とその障害の病態解明のために、言語流暢性課題、手指タッピング課題、視覚刺激課題を用い、fMRIにより脳機能を評価した。
- b) 症状評価をハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、QOL評価表、Global Assessment of Functioning (GAF) などにより行った。
- c) VDと非VDとを比較し、VDにおいて障害されている認知情報処理機能・部位を特定した。

##### 2) 治療反応性と病態との関連解明の研究

- a) 入院治療時のMRI所見（潜在性脳梗塞の有

無) から対象をVD群およびnon-VD群に分け、両群の間で経過観察期間中のうつ病相の期間、回数、入院回数、脳卒中、パーキンソニズム、痴呆、その他の予後について比較を行った。

- b) 治療前において病態解明に用いた賦活課題を用いて、治療後の脳機能を再検した。
- c) 症状評価はHAMD・QOL評価表・GAF等により行った。
- d) VDの治療反応性の低さに関連する障害されている機能・部位を特定した。

### 3) VDが脳卒中後のリハビリテーションの効果に影響を与える要因と予後改善のための治療方法の研究

- a) ADL評価に加えて、各種の認知機能検査(前頭葉機能、注意機能、覚醒水準等)、障害に対するコーピングスタイルの評価を行った。
- b) 注意等前頭葉機能改善を目的とし認知的リハビリテーション(認知リハ)を行った。
- c) 認知的リハ未施行のうつ病患者とADLの改善度を比較し、認知的リハが脳卒中後うつ病患者のリハビリテーションの効果に与える影響と要因を評価し、脳卒中後うつ病患者に対して最適な認知的リハの施行方法について検討を行った。

### (3) 機能賦活機器開発研究

- a) 既存の触覚グラフィックディスプレイを改良し、呈示条件(刺激強度・頻度・刺激内容)の異なる刺激呈示可能な装置を開発した。文字・図形を離散ドットの突起の集合体で呈示し、文字呈示は書き順情報を含めた提示を可能とした。
- b) 触覚&聴覚の複合感覚刺激に対する感覚情

報認知と、規程の運動課題遂行時の、脳内情報処理に関する機構解明のための装着型刺激装置の作成を行った。

- c) 両手3指ずつ、計6指への刺激が可能な触覚グラフィックディスプレイ装置を開発した。

**(倫理面への配慮)** 本研究は、ヘルシンキ宣言(2000年改訂版)、日本神経科学学会「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題に関する指針、ならびに所属機関の生物医学研究倫理規程に従って行った。被験者または保護者・関係者に対して、研究内容・計測内容を口頭ならびに文書により十分に説明しインフォームドコンセントを徹底し、理解を得た後に、本人もしくは親権者の自主的な判断により計測への参加の同意を得た。同意の撤回による不利益を何ら被らないことも合わせて説明した。

## C. 研究結果

### (1) ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究

健常者および模倣障害を示す障害者を対象に、MEGを用いて感覚運動統御機構の解明を実施し、脳賦活刺激装置の有効性を明らかにした。

新たに開発された触覚グラフィックディスプレイ装置による研究では、感覚入力情報の要素(触覚グラフィックディスプレイ刺激ピンの形状、ピン間隔、刺激頻度、刺激時間、および刺激提示内容)が感覚野、感覚連合野その他領域の賦活に及ぼす影響と脳内情報処理に関する機構を明らかにし、同装置による最適な刺激条件の検討を行った。皮膚触覚刺激に対する大脳皮質感覚野並びに連合野の応答潜時や大きさが、高齢者では若年者に比して、一次感覚野では有意な差を認めないものの、連合野で遅延かつ低下して

いた。これらの結果を、改良型および装着型触覚刺激装置試作の基礎資料とした。

触覚グラフィックディスプレイ装置を用いて、触覚情報の認知と手指による運動出力（触覚情報の再現）時の脳内情報処理に関する機構を明らかにした。自ら手背などの特定部位を触覚的に刺激した場合と、他人による刺激における体性感覚野などの脳内活動の相違を比較した。その結果他人の刺激に同調し自らも同様の触覚刺激を行う場合(模倣)に、当該脳部位の活動が亢進する事が明らかになった。

動作を示唆する視覚情報の認知とその模倣における障害の機序を解明するために、模倣障害を特異的な病態とするアスペルガー症候群の患者において脳機能を明らかにした。その結果両側の後下前頭部の活動が遅滞かつ低下していることが明らかになった。

刺激モダリティの多様化を図るために、触覚グラフィックディスプレイ装置に加えて、ブラシによる手背への刺激、皮膚進展刺激による、脳内情報処理に関わる機構を明らかにし、触覚ディスプレイ装置による刺激結果と比較した。その結果いずれの刺激においても、触覚グラフィックディスプレイ装置による刺激と同様に、体性感覚野・感覚運動連合野等にその応答を認め、認知機能評価に簡便な刺激装置としての有効性を明らかにした。

また音周波数振動刺激装置による脳機能評価でも、数種類の周波数振動刺激に対応した感覚野の活動分布が認められた。それに加えて両側一次聴覚野においても、いずれの刺激周波数においても、刺激呈示後約100－140ミリ秒に活動を認めた。認知弁別機能の評価と脳機能賦活のために、6指触覚刺激装置による刺激プログラ

ムの構築と、その最適化を行っている。

## (2) 脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究

平成2年度から11年度の間に広島大学病院および県立広島病院精神科で入院治療をおこなった50歳以上発症のうつ病患者のうち、治療時に頭部MRIを施行され、初回入院治療であった170例の患者を対象とし、調査票にて治療開始以降現在までの健康状態（うつ病、痴呆、その他の神経疾患、身体疾患など）に関する質問を実施した。89例（VD群39例、男性13例、女性26例、non-VD群50例、男性18例、女性32例、平均経過観察期間9.4年）から回答が得られた。VD群ではnon-VD群と比較してうつ病相期間（平均2.6年対1.3年）、入院回数（平均1.1回対0.4回）ともに有意に多く、経過観察期間中に痴呆を発症した割合（18%対4%）も有意に高かった。VDの程度は、入院経過中の機能障害の程度と相関していた。高齢うつ病患者の治療反応性の低さには、脳血管障害の併存（VD）、男性、加齢、治療期間中のジスキネジア・せん妄・パーキンソニズムの出現等が影響していた。

VDにおける認知情報処理に関わる脳機能と病態解明研究では、対象を広島大学病院に通院中で回復期にある50歳以上のうつ病患者とした。内訳はVD患者10例（男性3例、女性7例、平均年齢63.2歳）、non-VD患者10例（男性3例、女性7例、平均年齢69.2歳）であった。各課題施行中の活性領域を同定し各群で比較した。言語流暢性課題において、non-VD群では左前頭葉、帯状回前部、前障、海馬傍回、紡錘状回、楔前部、VD群では左前頭葉の活性化を認めた。手指タッピング課題において、non-VD群では左右頭頂葉、左

右前頭葉、後頭葉、VD群では、左右頭頂葉、右前頭葉の活性がみられた。視覚刺激課題において、non-VD群では後頭葉、左右前頭葉、左右頭頂葉、左右楔前部、VD群では後頭葉、右前頭葉の活性を認めた。いずれの課題においても、non-VD群に比較しVD群では活性領域が小さい傾向にあり、特に言語流暢性課題において顕著であった。

老年期うつ病の病相回数と脳機能障害との関連を、fMRIによる言語流暢性認知課題遂行中の脳機能として評価した。複数回のうつ病反復例は、健常例や単回例と比較して、前部帯状回、左前頭前野の活性化が有意に低下していた。

注意障害をTrail-making Test、Stroop test等にて評価し、脳卒中に伴う脳機能障害が脳卒中患者の抑うつ症状に影響を与えることを明らかにした。また認知リハによる注意障害の改善を認めた。

### (3) 脳機能賦活機器の開発に関する研究

視聴覚重複障害者においても使用可能な触覚刺激に着眼し、従来の触覚ディスプレイ装置の呈示ピンの形状や間隔を改良し脳機能解明と賦活に有効な装置を開発した。触覚グラフィックディスプレイ装置を、麻痺への装着が可能な携行装着型触覚刺激装置の開発を行った。

さらにヒト脳感覚運動統御機構の解明研究で得られたデータに基づき、両手3指ずつへの刺激が可能な触覚グラフィックディスプレイ装置を開発した。脳活動賦活用の6指刺激装置は各指単独または同時刺激が可能であり、各指内の刺激も1点突起による単一刺激でなく8点（2点4列）の刺激または、上下（または逆）方向に突起が移動するような仮現運動刺激も可能とした。

以上のいずれの刺激装置の、ミリ秒レベルで、また様々な刺激様式の呈示が制御可能となるようにした。

### D. 考察

ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究の結果は、脳機能の賦活に、また認知機能の非侵襲的評価に、皮膚触覚刺激が有用であることを示した。脳賦活によるリハビリテーションの一手法として、模倣が有効な手段と考えられた。脳機能障害が存在する場合でも、他の情報伝達神経経路を介して模倣により脳活動が亢進することから、脳賦活に対する模倣の導入のみならず、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に模倣が有効である事を示唆するものである。

触覚グラフィックディスプレイ刺激装置に変わり得る、他の体性感覚刺激装置の有用性とそれによる脳活動の評価研究の結果から、従来の電気刺激と同等に、体性感覚情報処理の機能評価に、両皮膚刺激装置が有用であることが証明されたと考えられる。皮膚上の異なる機械的受容器への刺激は、異なった感覚情報を誘発し、少なくとも大脳皮質第一次体性感覚野にまで、個々の異なった体性感覚情報として伝達される。今回開発した刺激装置は、聴覚障害者において音情報に代わり振動覚情報として情報提供が可能であることを、客観的な脳活動の変化として示しただけではなく、現在使用可能なオプタコンの改良の可能性をも示唆するものである。さらには日常接することの多い疎な触覚刺激に代わり、皮膚伸展刺激部位を変えることで、全身の皮膚の神経支配領域に従った個々の皮膚分布別に、密度の高い刺激呈示が可能で、全身のあらゆる部位への皮膚刺激による、多彩な脳活動

賦活の可能性があることを示唆している。一方音周波数を変換した振動皮膚刺激装置により、両側の一次聴覚野の活動が誘発されたことは、脳組織の可塑性に基づく機能再生や機能代償を考慮する上で重要な所見であると考えられる。またこれらは、脳科学データに基づいた、視覚障害者のみならず高齢障害者が自ら操作を行うことの可能な今後の装置の開発に貢献すると考えられる。

脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究では、VDではうつ病自体の長期的予後が低く、痴呆の発症率が高いことを実証的に明らかにした。また持続的な器質性の認知障害をきたしやすいことが明らかとなった。一方痴呆への進展はnon-VD群では4%と同年代の健常高齢者と同程度であることから、老年期うつ病の中でも特にVD患者において認知障害に注意しながら治療をおこなっていく必要性が示唆された。さらにこのことは、うつ傾向の改善が認知リハによる脳機能回復に重要であることを示唆する。fMRIによるVDで認められる機能障害についての研究の結果から、VDでは一次感覚野（視覚野）や運動野などの要素的な脳領域の機能は比較的保たれているが、前頭前野や前帯状回などの高次脳機能領域の機能低下を認めた。これは前頭前野や前帯状回などの前頭葉機能の障害が、VD患者の持続的な認知機能障害や痴呆への進展に関連している可能性を示唆するものと考えられた。本研究では、うつ病の罹患歴のない健常高齢者との比較をおこなっていないため、健常高齢者と比

較する必要があるが、前頭葉機能、特に注意機能や実行機能の賦活を促す課題は、脳血管性うつ病の病態解明のみならず、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に有用であると考えられ、VDに対する認知的リハ施行の理論的根拠を示した。

脳機能賦活機器の開発に関する研究では、高齢障害者が自ら操作を行い得る脳賦活・機能訓練用装置としては、利便であることが要求される。本研究事業において開発・改良した刺激装置は、刺激部もコンパクトで、かつ制御コンピュータの操作も簡便なため、高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションにむけた脳機能賦活機器の一つのモデルとなると考えられる。

## E. 結論

本研究事業の結果は、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活において、簡便な体性感覚刺激や、前頭葉機能、特に注意機能や実行機能の賦活課題の有効性を示唆するとともに、高齢脳機能障害者自身の「主体性の回復」と機能回復を促進する認知リハの手法の確立と効率向上に貢献するものと考えられる。また操作性の良い、身体のような部位に詳細な情報の表示可能な装置の開発は、高齢障害者が自ら操作を行うための、今後の装置の開発に寄与するもので意義がある。以上高齢障害者のADL能力改善とQOL向上に繋がり、高齢化社会における社会福祉と医療行政に貢献できるものと期待される。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文誌

1. Nishitani, N.: Dynamics of Cognitive Processing in the Human Hippocampus by Neuromagnetic and Neurochemical Assessments. *NeuroImage* 20: 561-571, 2003.
2. Nishitani, N., Avikainen, S., Hari, R. Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol* 55: 558-562, 2004.
3. Nishitani, N., Schürmann, M., Amunts, K., Hari, R. "Broca's region: From action to Language". *Physiology* 20: 60-69, 2005.
4. Hari, R. and Nishitani, N: From viewing of movements to imitation and understanding of other persons' acts: MEG studies of the human mirror-neuron system. (eds.) Kanwisher, N., Duncan, J. *Functional Neuroimaging of Visual Cognition Attention and Performance XX*, 463-479, 2004, Oxford, Oxford University Press.
5. Shirao, N., Okamoto, Y., Okada, G., Okamoto, Y., Yamawaki, S.: Temporomesial activation in young females associated with unpleasant words concerning body image. *Neuropsychobiology* 48: 136-142, 2003.
6. Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S.: Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 7: 887-893, Epub 2004.
7. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N.: Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 245-251, 2004.
8. Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Kahkonen S.: Visual emotional stimuli modulation of auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:99-103. 2005.
9. Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G, Yamawaki S.: Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 57: 982-990, 2005.
10. Shirao N, Okamoto Y, Okada G, Ueda K, Yamawaki S.: Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 327-333, 2005.
11. Shirao N, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S.: Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. *Br J Psychiatry* 86: 48-53, 2005.
12. Kurosaki M, Shirao N, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S.: Distorted Images of One's Own Body Activates the Prefrontal Cortex and Limbic/Paralimbic System in Young Women: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 2005 Sep 13; [Epub ahead of print]
13. Sakajiri, M., Okada, S., Ito, K., Sadakane, A., Sugiyama, N., Tomita, H., Ifukube, T.: A Tactile Display System in the Use of a PC for Individuals Who Are Deaf-Blinds. 9<sup>th</sup> International Conference, ICCHP 2004. 1129-1136, 2004.

## 邦文誌

1. 西谷信之, 柴崎浩: MEGによる高次脳機能研究. 神経研究の進歩 47: 882-890, 2003.
2. 西谷信之: 言語機能の脳内メカニズム一言語野の進化一. 神経研究の進歩 47: 701-707, 2003.
3. 西谷信之: 高次脳機能と機能画像. 臨床脳波 45: 351-357, 2003.
4. 西谷信之: 脳磁図による脳機能の解明. Frontiers in Medicine 56: 12-16, 2005.
5. 西谷信之: 脳機能評価と検査法の進歩ー脳機能評価としての有用性ーMEG. 脳と循環 10: 199-205, 2005.
6. 山下英尚, 山脇成人: 高齢者の気分障害. 老年精神医学雑誌 14: 1145-1155, 2003.
7. 山脇成人, 山下英尚: Vascular depression の概念・診断. Depression Frontier 1: 8-14, 2003.
8. 山下英尚, 山脇成人: 高齢者の気分障害. 老年精神医学講座 各論, ワールドプランニング, 東京 1: 31-49, 2004.
9. 岡本泰昌, 山下英尚, 上田一貴, 白尾直子, 山脇成人: ストレスの適応破綻の脳内メカニズムfMRIとMEGを用いた脳機能画像解析. 心身医学 44: 185-192, 2004.
10. 岡田剛, 岡本泰昌, 山下英尚, 上田一貴, 旭修司, 山脇成人: うつ病患者の前頭葉機能に及ぼす抗うつ薬の効果:fMRIを用いた検討. 精神薬療研究年報 36: 248-253, 2004.
11. 岡本泰昌, 白尾直子, 上田一貴, 世木田幹,
21. 伊藤和幸: ビデオキャプチャによる眼球運動計測および環境制御への応用. ヒューマンインタフェース学会誌 5: 429-436, 2003.
22. 坂尻正次, 伊藤和幸, 岡田伸一, 富田英雄, 伊福部達: 盲ろう者のためのカナ呈示触覚ディスプレイシステムの開発. ヒューマンインタフェース学会誌 5: 455-464, 2003.
23. 伊藤和幸: カタカナ呈示による点字利用が困難な盲ろう者向けパソコン利用支援機器. テクノエイド通信 32: 9, 2003.
24. 伊藤和幸: 透明文字盤Etran方式のPC利用に
- 山下英尚, 山脇成人: ストレス適応の脳内メカニズム. 精神神経学雑誌 106: 365-371, 2004.
12. 山下英尚, 山脇成人: 高齢者の抗不安薬の使い方. Modern Physician 24: 1031-1034, 2004.
13. 山下英尚, 山脇成人: 抗うつ薬の中断による離脱症候群. 日本医事新報 4192: 92-93, 2004.
14. 山脇成人, 山下英尚: 高齢うつ病の現状と課題. ジェロントロジーホライズン 17: 71-75, 2005.
15. 山下英尚, 山脇成人: 高齢者へのリエゾン精神医学. 現代老年精神医学 永井書店, 東京 (印刷中).
16. 山下英尚, 岡田剛, 志々田一浩, 高見浩, 藤川徳美, 岡本泰昌, 森信繁, 山脇成人: 脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究. 分子精神医学 (印刷中).
17. 山脇成人, 山下英尚: 血管性うつ病と痴呆の鑑別. 臨床と研究 (印刷中).
18. 伊藤和幸: ビデオキャプチャによる眼球運動計測および環境制御への応用. ヒューマンインタフェース学会誌 5: 429-436, 2003.
19. 伊藤和幸, 坂井忠裕, 坂尻正次: カナ呈示による盲ろう者向けパソコン利用支援機器について. 第18回リハ工学カンファレンス講演論文集 18: 213-214, 2003.
20. 伊藤和幸: 注視中の拡大表示付き視線マウスインタフェース. ヒューマンインタフェース学会誌 5: 55-60, 2003.
- よる代替について. 電子情報通信学会福祉情報工学研究会技術研究報告書 104: 1-4, 2004.
25. 田中久美子, 伊藤和幸: 重度身障者のための1ボタン自然言語入力システムに向けて. 電子情報通信学会福祉情報工学研究会技術研究報告書 104: 43-47, 2004.
26. 伊藤和幸: PC利用によるEtran方式の意思伝達方法. 第19回リハ工学カンファレンス講演論文集 19: 97-98, 2004.
27. 伊藤和幸: 仮名パターンの表現方法とその

効果. 第20回ライフサポート学会予稿集 20 : 67-68, 2004.

28. 伊藤和幸: IT利用に必要な支援〜リハビリ工学 (研究者の立場から). リハビリテーションエンジニアリング 19 : 31-34, 2004.
29. 伊藤和幸, 伊福部達: ビデオキャプチャ画像処理による視線検出及び意思伝達装置への応用. 電子情報通信学会論文誌(D) J88-D-I : 527-535, 2005.
30. 伊藤和幸, 湯下和雄: 画像処理を利用したマウスポインティングデバイスの開発について. 信学技報 105: 39-43, 2005.
31. 伊藤和幸: 光キーボードユーザ向けマウスポインティングデバイスについて. 第20回リハビリ工学カンファレンス論文集 20: 72-73, 2005.

## 2. 学会発表

### 国際

1. Nishitani, N., Avikainen, S. and Hari, H.: Abnormal Imitation-Related Cortical Activation Sequences in Asperger's Syndrome. 10<sup>th</sup> Annual Meeting of The Organization for Human Brain Mapping, June 13-17, 2004, Budapest, Hungary
2. Hidehisa Yamashita, Kazuhiko Mori, Masatsugu Nagao, Yasumasa Okamoto, Shigeru Morinobu. and Shigeto Yamawaki. Effects of atypical antipsychotic drugs on the quality of sleep in elderly patients with schizophrenia. ICGP 3rd Annual Meeting, December 12-14, 2003, Puerto Rico
3. Tokumi Fujikawa, Hidehisa Yamashita and Shigeto Yamawaki. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms of dementia. ICGP 3rd Annual Meeting, December 12-14, 2003 Puerto Rico
4. Kazuhiro Shishida, Akira Hashizume, Kazutaka Ueda, Hidehisa Yamashita, Yasumasa Okamoto, Kaoru Kurisu, Shigeto Yamawaki. Neuromagnetic cortical desynchronization during verbal fluency task. 8th International Evoked Potentials Symposium, October 5-8, 2004, Fukuoka, Japan
5. Yamashita H, Okada G, Takami H, Fujikawa T, Okamoto Y, Yamawaki S: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression and silent cerebral infarction.
6. -preliminary study-. 4th Annual meeting of In-

ternational College of Geriatric Psychoneuropharmacology, October 14-17, 2004, Basel, Switzerland

7. Kazuhiro Shishida, Akira Hashizume, Kazutaka Ueda, Hidehisa Yamashita, Yasumasa Okamoto, Kaoru Kurisu, Shigeto Yamawaki: Neuromagnetic cortical desynchronization during verbal fluency task. 8th International Evoked Potentials Symposium, October 5-8, 2004, Fukuoka, Japan
8. Yamashita H, Okada G, Takami H, Fujikawa T, Okamoto Y, Yamawaki S: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression and silent cerebral infarction. -preliminary study-. 4th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology October 14-17, 2004, Switzerland
9. Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, Okada G, Ueda K, Yamawaki S: Attenuated anterior cingulate cortex activation during verbal fluency task in recovered late-onset depression with prior two or more episodes. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, November 2-5, 2005, Pittsburgh, USA
10. Yamashita H, Fujikawa T, Takami H, Yanai I, Yamawaki S: Long term follow up of patients with major depression and silent cerebral infarction. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, November 2-5, 2005, Pittsburgh, USA
11. Shishida K, Hashizume A, Onoda K, Yamashita H, Okamoto Y, Kurisu K, Yamawaki S: Neuromagnetic event-related desynchronization in upper and lower bands during verbal fluency task. Society for Neuroscience, 35th Annual Meeting, November, 12, 2005, Washington DC, USA

### 国内

1. 西谷信之: 動作の観察と模倣から一感覚運動連関機構. 第50回言語発達遅滞研究会 特別講演 2003/7/26, 東京
2. 西谷信之: 感覚運動連関機構の解明研究. 第33回 日本臨床神経生理学学会 シンポジウム: 新しい視覚刺激による高次脳活動, 2003/10/1-3, 旭川
3. 西谷信之: 感覚運動連関機能の研究, 神経内科セミナー特別講演, 2003/10/10, 北九

州，産業医科大学

4. 西谷信之：動作の観察と模倣から一ヒト・ミラー・ニューロン・システムー，第6回日本ヒト脳機能マッピング学会 シンポジウム：MEGによるヒト前頭葉機能マッピング，2004/3/21-22，東京
  5. 西谷信之：言語の起源と進化のニューロイメーシングによる研究，第6回日本進化学会ワークショップ「言語の進化」，2004/8/4-7，東京
  6. 西谷信之：ブローカは語るー非言語的立場からー，第34回日本臨床神経生理学会 シンポジウム「発話の認知神経科学」，2004/11/17-19，東京
  7. 西谷信之：動作の観察と理解，模倣，第44回日本生体医工学学会 オーガナイズセッション「世界のMEG研究最前線」，2005/4/25-27，筑波
  8. 西谷信之：アスペルガー症候群の模倣障害のMEGによる病態解明，第10回日本神経精神医学会シンポジウム「広汎性発達障害をめぐって」，2005/11/18，東京
  9. 西谷信之：ヒト高次脳機能の非侵襲的解明ー神経生理学的挑戦ー，第8回日本ヒト脳機能マッピング学会 キーノートレクチャー，2006/3/11-12，岡崎
  10. 志々田一宏，橋詰 顕，上田一貴，山下英尚，岡本泰昌，栗栖 薫，山脇成人：ウェーブレット変換を用いた脳磁界信号の時間・周波数分析，第6回日本ヒト脳機能マッピング学会，2004/3/21-22，東京
  11. 志々田一宏，橋詰 顕，上田一貴，山下英尚，岡本泰昌，栗栖 薫，山脇成人：語彙流暢性課題施行中の脳磁場脱同期/同期，第34回日本臨床神経生理学会学術大会，2004/11/17-19，東京
  12. 山下英尚，岡田剛，志々田一浩，高見浩，藤川徳美，岡本泰昌，森信繁，山脇成人：脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究，ABC研究会，2004/10/12，大阪
  13. 志々田一宏，橋詰 顕，上田一貴，山下英尚，岡本泰昌，栗栖 薫，山脇成人：言語流暢性課題遂行時の $\beta$ 帯域活動の相互相関，第5回脳磁場ニューロイメーシング，2004/12/13-14，岡崎
  14. 志々田一宏，橋詰 顕，上田一貴，山下英尚，岡本泰昌，栗栖 薫，山脇成人：発声を伴う／伴わない言語流暢性課題時の脳磁場周波数解析，第35回日本臨床神経生理学会，2005/11/30-12/2，福岡
  15. 志々田一宏，橋詰 顕，上田一貴，山下英尚，岡本泰昌，栗栖 薫，山脇成人：随意運動後の $\beta$ 帯域同期と性格傾向の相関，第6回脳磁場ニューロイメーシング，2005/12/2-4，岡崎
  16. 山脇 成人，岡本 泰昌，山下 英尚，木下亜紀子，志々田一宏，小野田慶一，田中 沙織，Nicolas Schweighofer，銅谷賢治：衝動性と将来報酬予測機能におけるセロトニンの役割，統合脳5領域 平成17年度 冬の合同班会議・シンポジウム，2005/12/21-23，東京
  17. 伊藤和幸，坂井忠裕，坂尻正次：カナ呈示による盲ろう者向けパソコン利用支援機器について，第18回リハ工学カンファレンス，2003
  18. 坂尻正次，伊藤和幸，富田英雄，伊福部達：盲ろう者のPC利用を目的としたかな呈示機，第19回リハ工学カンファレンス，2004
  19. 伊藤和幸：“仮名パターンの表現方法とその効果”，第20回ライフサポート学会，2004/9，東京都
  20. 伊藤和幸：画像処理を利用したマウスポインティングデバイスの開発について，2005/7/14，仙台
  21. 伊藤和幸：光キーボードユーザ向けマウスポインティングデバイスについて，第20回リハ工学カンファレンス，2005/9/1，佐賀
  22. 河合俊宏，伊藤英一，伊藤和幸，中山剛，田中芳則，寺師良輝，畠中規：重度身体障害者のスイッチ操作時における微少動作圧計測，文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」障害者・高齢者のコミュニケーション機能に関する基礎研究，2005年度第2回成果報告会，2005/12/26，東京
  23. 伊藤和幸：肢体不自由者向けポインティングデバイスに関してー視線入力装置とマウス，ポインティングデバイスー，文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」障害者・高齢者のコミュニケーション機能に関する基礎研究，2005年度第2回成果報告会，2005/12/26，東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

## 別添 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hari, R., Nishitani, N:	From viewing of movements to imitation and understanding of other persons' acts: MEG studies of the human mirror-neuron system	Kanwisher, N., Duncan, J.	Functional Neuroimaging of Visual Cognition Attention and Performance XX	Oxford University Press	Oxford	2004	463-479
山下英尚, 山脇成人	高齢者の気分障害		老年精神医学講座 各論	ワールドプランニング	東京	2004	31-49
山下英尚, 山脇成人	高齢者へのリエゾン精神医学		現代老年精神医学	永井書店	東京		印刷中

## 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
Nishitani, N	Dynamics of Cognitive Processing in the Human Hippocampus by Neuromagnetic and Neurochemical Assessments	NeuroImage	20	561-571	2003
Nishitani, N., Avikainen, S., Hari, R	Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome	Ann Neurol	55	558-562	2004
Nishitani, N., Schürmann, M., Amunts, K., Hari, R	Broca's region: From action to Language	Physiology	20	60-69	2005
Shirao, N., Okamoto, Y., Okada, G., Okamoto, Y., Yamawaki, S	Temporomesial activation in young females associated with unpleasant words concerning body image	Neuropsychobiology	48	136-142	2003
Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S.	Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops	Nat Neurosci	7	887-893	2004
Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N	Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	254	245-251	2004

Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Kahkonen S.	Visual emotional stimuli modulation of auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.	255	99-103	2005
Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G, Yamawaki S	Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study	Biol Psychiatry	57	982-990	2005
Shirao N, Okamoto Y, Okada G, Ueda K, Yamawaki S	Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	255	327-333	2005
Shirao N, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S	Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study.	Br J Psychiatry	86	48-53	2005
Kurosaki M, Shirao N, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S	Distorted Images of One's Own Body Activates the Prefrontal Cortex and Limbic/Paralimbic System in Young Women: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study	Biol Psychiatry		Sep 13; [Epub ahead of print]	2005
Sakajiri, M., Okada, S., Ito, K., Sadakane, A., Sugiyama, N., Tomita, H., Ifukube, T	A Tactile Display System in the Use of a PC for Individuals Who Are Deaf-Blinds	ICCHP		1129-1136	2004
西谷信之, 柴崎浩	MEGによる高次脳機能研究	神経研究の進歩	47	882-890	2003
西谷信之	言語機能の脳内メカニズム—言語野の進化—	神経研究の進歩	47	701-707	2003
西谷信之	高次脳機能と機能画像	臨床脳波	45	351-357	2003
西谷信之	脳磁図による脳機能の解明	Frontiers in Medicine	56	12-16	2005
西谷信之	脳機能評価と検査法の進歩—脳機能評価としての有用性—MEG	脳と循環	10	199-205	2005
山下英尚, 山脇成人	高齢者の気分障害	老年精神医学雑誌	14	1145-1155	2003
山脇成人, 山下英尚	Vascular depressionの概念・診断	Depression Frontier	1	8-14	2003

岡本泰昌, 山下英尚, 上田一貴, 白尾直子, 山脇成人	ストレスの適応破綻の脳内メカニズム fMRIとMEGを用いた脳機能画像解析	心身医学	44	185-192	2004
岡田剛, 岡本泰昌, 山下英尚, 上田一貴, 旭修司, 山脇成人	うつ病患者の前頭葉機能に及ぼす抗うつ薬の効果 :fMRIを用いた検討	精神薬療研究年報	36	248-253	2004
岡本泰昌, 白尾直子, 上田一貴, 世木田幹, 山下英尚, 山脇成人	ストレス適応の脳内メカニズム	精神神経学雑誌	106	365-371	2004
山下英尚, 山脇成人	高齢者の抗不安薬の使い方	Modern Physician	24	1031-1034	2004
山下英尚, 山脇成人	抗うつ薬の中断による離脱症候群	日本医事新報	4192	92-93	2004
山脇成人, 山下英尚	高齢うつ病の現状と課題	ジェロントロジーホライズン	17	71-75	2005
山下英尚, 岡田剛, 志々田一浩, 高見浩, 藤川徳美, 岡本泰昌, 森信繁, 山脇成人	脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究	分子精神医学			印刷中
山脇成人, 山下英尚	血管性うつ病と痴呆の鑑別	臨床と研究			印刷中
伊藤和幸, 坂井忠裕, 坂尻正次	カナ呈示による盲ろう者向けパソコン利用支援機器について	第18回リハ工学カンファレンス講演論文集	18	213-214	2003
伊藤和幸	注視中の拡大表示付き視線マウスインタフェース	ヒューマンインタフェース学会誌	5	55-60	2003
伊藤和幸	ビデオキャプチャによる眼球運動計測および環境制御への応用	ヒューマンインタフェース学会誌	5	429-436	2003
坂尻正次, 伊藤和幸, 岡田伸一, 富田英雄, 伊福部達	盲ろう者のためのカナ呈示触覚ディスプレイシステムの開発	ヒューマンインタフェース学会誌	5	455-464	2003
伊藤和幸	カタカナ呈示による点字利用が困難な盲ろう者向けパソコン利用支援機器	テクノエイド通信	32	9	2003
伊藤和幸	透明文字盤Etran方式のPC利用による代替について	電子情報通信学会福祉情報工学会研究会技術研究報告書	104	1-4	2004
田中久美子, 伊藤和幸	重度身障者のための1ボタン自然言語入力システムに向けて	電子情報通信学会福祉情報工学会研究会技術研究報告書	104	43-47	2004

伊藤和幸	P C利用による E t r a n方式の意思伝達方法	第19回リハ工 学カンファレ ンス講演論文 集	19	97-98	2004
伊藤和幸	仮名パターンの表現方法 とその効果	第20回ライフ サポート学会 予稿集	20	67-68	2004
伊藤和幸	IT利用に必要な支援〜リ ハ工学（研究者の立場か ら）	リハビリテー ションエンジ ニアリング	19	31-34	2004
伊藤和幸，伊福部 達	ビデオキャプチャ画像処 理による視線検出及び意 思伝達装置への応用	電子情報通信 学会論文誌(D)	J88-D-I	527-535	2005
伊藤和幸，湯下和 雄	画像処理を利用したマウ スポインティングデバイ スの開発について	信学技報	105	39-43	2005
伊藤和幸	光キーボードユーザ向け マウスポインティングデ バイスについて	第20回リハ工 学カンファレ ンス	20	72-73	2005





ACADEMIC  
PRESS

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

NeuroImage

NeuroImage 20 (2003) 561–571

[www.elsevier.com/locate/ynimg](http://www.elsevier.com/locate/ynimg)

Rapid Communication

## Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments

N. Nishitani\*

*Cognitive Science Section, Department of Sensory & Communication Disorders, Research Institute, National Rehabilitation Center  
for Persons with Disabilities, Tokorozawa 359-8555, Japan*

Received 3 December 2002; revised 29 April 2003; accepted 8 May 2003

### Abstract

Various features of cognitive processing have been studied using event-related electric potentials and magnetoencephalography (MEG), as well as neuroimaging. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a unique, noninvasive approach of measuring cellular metabolism that reflects the static metabolic state. The present study is the first to show noninvasively the dynamic neurophysiological and metabolic changes that occur during cognitive processing in vivo in the human hippocampus, as measured by MEG and spin-echo dynamic <sup>1</sup>H-MRS time-locked to the onset of the stimulus. The stimuli consisted of unpleasant and pleasant pictures of faces of human or primate babies. The event-related synchronization of  $\theta$  activity and levels of creatine/phosphocreatine and choline-containing compounds relative to the respective level in the resting condition increased significantly, more in the right hippocampus than in the left, during the target discrimination task and also more in the right hippocampus in response to the unpleasant target picture than the pleasant one. These results suggest that excitatory postsynaptic metabolism in the hippocampus, especially in the right hippocampus, is involved in discriminative and cognitive processing of emotional information. This newly devised method combining event-related MEG with MRS can be used to noninvasively elucidate the dynamic features of neurophysiology and neurochemical metabolism and represents a promising approach toward improving our understanding of brain pathophysiology.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Dynamics; Neurochemical metabolism; Magnetoencephalography; MEG; Human; In vivo; Hippocampus; Magnetic resonance spectroscopy; MRS

### Introduction

Cognitive processing of emotional information and facial features has been studied using neuroimaging (Adolphs et al., 1996; Haxby et al., 1996; Morris et al., 1998). Magnetoencephalography (MEG)<sup>1</sup> has excellent spatiotemporal resolution and can identify activated brain areas as well as the time course of activation of different brain areas from

the magnetic signals that arise from brain structures in a manner that is completely noninvasive and free of distortion. MEG has also been used to analyze the activity and rhythm of the hippocampus (Ioannides et al., 1995; Tesche et al., 1996; Kikuchi et al., 1997; Tesche, 1997; Nishitani et al., 1998, 1999a; Tesche and Karhu, 2000).

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a unique, noninvasive approach to measuring cellular metabolism and has been used to study neuronal diseases based on the presence of neurochemical metabolites associated with brain diseases (e.g., Kario et al., 1999). MRS has been used to measure the static state of metabolism, but not the dynamic state which occurs, for example, during cognitive processing evoked by a stimulus. While some studies have sought a connection between neurochemical metabolism and cognitive function (Ferrier et al., 2000; Sawrie et al., 2000), they did not identify a clear association between

\* Corresponding author. Cognitive Sciences Section, Dept. of Sensory & Communicative Disorders, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, 4-1 Namiki, Tokorozawa 359-8555, Japan. Fax: +81-42-998-0322.

E-mail address: [nobu@rehab.go.jp](mailto:nobu@rehab.go.jp) (N. Nishitani).

<sup>1</sup> Abbreviations used: Cho, choline-containing compounds; Cr, creatine and phosphocreatine; ERS, event-related synchronization; MEG, magnetoencephalography; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAA, N-acetylaspartate.

neurochemical metabolism and active cognitive processing, since they did not use MRS and cognitive tests simultaneously.

To noninvasively investigate the neurophysiology and neurochemical metabolism during cognitive processing in the hippocampus, we developed a new approach to event-related MRS using proton MRS ( $^1\text{H}$ -MRS) time-locked to the onset of the stimulus. We then noninvasively estimated changes in the human hippocampal rhythm and levels of several neurochemicals including choline-containing compounds (Cho), creatine/phosphocreatine (Cr), and *N*-acetylaspartate (NAA) as the subject viewed emotional pictures and performed a discrimination task.

## Methods

### Subjects

Ten healthy, right-handed volunteers, consisting of 4 males and 6 females, aged 21–30 years (mean: 26 years), participated in this study and were assessed by the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). None of the subjects had a previous history of neurological or visual disorders. This study was approved by the Committee of Ethics of the National Rehabilitation Center for persons with disabilities in Tokorozawa, Japan. All subjects gave their informed consent for participating in this study.

### Stimuli and task

Four pictures, consisting of unpleasant and pleasant pictures of faces of human and primate babies, were selected from the International Affective Pictures System (Lang et al., 1997). Two pictures [either (a) the pleasant human baby and unpleasant human baby pictures or (b) the pleasant primate baby and unpleasant primate baby pictures] were presented in random order, once every 2.0 s (range, 1.8–2.2 s), to the subject. The duration of presentation of each picture was 300 ms. One human or primate baby picture served as the nontarget stimulus (70%) and the second picture served as the target stimulus (30%). For MRS recording, the pictures were projected onto a screen that had been placed outside the magnetic resonance (MR) system via a projector (XV-C1, Sharp, Japan) and the subject viewed them via a mirror positioned on the head coil. The distance between the subject's eyes and the mirror was 20 cm and the actual size of the projected pictures was  $7 \times 6$  cm on the mirror ( $13 \times 10$  cm). For MEG recording, the stimulus pictures were projected onto a screen placed 1.5 m in front of the subject via a projector (VistaGRAPHX 2500, Electrohome, Ontario, Canada), which was positioned outside a magnetically shielded room. The size of the projected pictures for MEG recording was  $50 \times 40$  cm (size on screen). These sizes and distances used in both MRS and MEG recordings make the same visual angle. The sequence of stimulus pictures was produced on a personal computer

by STIM (Neuroscan, El Paso, TX, USA) for MRS recording, and by Multi Stim (Medical Try System, Japan) for MEG recording. Before starting each session, the subject was shown the target stimulus picture and nontarget stimulus picture. Either the unpleasant or the pleasant picture was selected as the target stimulus in each session. The stimulus target pictures were counterbalanced across the subjects.

The subject was asked to silently count the number of times the target picture was shown and to report the total number of the target picture at the end of each session in both MRS and MEG recordings.

### MRS

#### Measurement

The MR-guided images of MRS were acquired on a 1.5 Siemens Magnetom system Vision Plus (Siemens, Erlangen, Germany) equipped with version B23B software and with a standard, circularly polarized head coil. The MR protocol consisted of multislice sagittal, coronal, and axial T2-weighted MR images acquired under the following parameter settings to determine the exact position of the volume-of-interest (VOI) in all three orientations: TR, 3500 ms; TE, 99 ms; flip angle, 180 degrees; slice thickness, 5 mm; slice gap, 1 mm; field-of-view,  $188 \times 250$  mm; matrix,  $176 \times 256$ ; scan time, 59 s; and in-plane resolution,  $1.07 \times 0.98$  mm<sup>2</sup>. The position of VOI was posterior to the inferior horn of lateral ventricle, and VOI did not include the amygdala.

A spin-echo  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy sequence with point-resolved spectroscopy (Bottomley, 1987) volume preselection (TR, 1500 ms; TE, 135 ms) was applied to reduce the effect of lipid contamination. The size and shape of the VOI in the hippocampal region were optimized as a rectangular box of dimensions  $10 \times 20 \times 10$  mm. The diagonal line of the VOI rectangle was fitted along the long axis of either the left or the right hippocampus of each subject as seen in the sagittal images and was positioned on the axial plane to cover the hippocampus (Fig. 1, middle). The hippocampal VOI consisted of the head and body portions of the hippocampus, the parahippocampal gyrus, and a small amount of the parahippocampal white matter and cerebrospinal fluid. At the beginning of each recording, the position of the VOI was confirmed in the axial, coronal, and sagittal MR sections. A localized shim for making the magnetic field uniform within the MR system was manually characterized by a 6- to 10-Hz line width. Chemical-shift selective (CHESS) saturation water suppression was applied (Bottomley et al., 1985; Haase et al., 1985), and the bandwidth of the Gaussian CHESS radiofrequency (Rf) pulse was 60 Hz. The MRS scan time was 1024 ms.

Under the activation condition, the stimulus pictures were presented a total of 90 times, and the acquisition time was about 3 min per measurement block. The  $^1\text{H}$ -MR spectra were time-locked to the onset of the target stimulus with a 200-ms delay and then averaged. The length of the trigger-

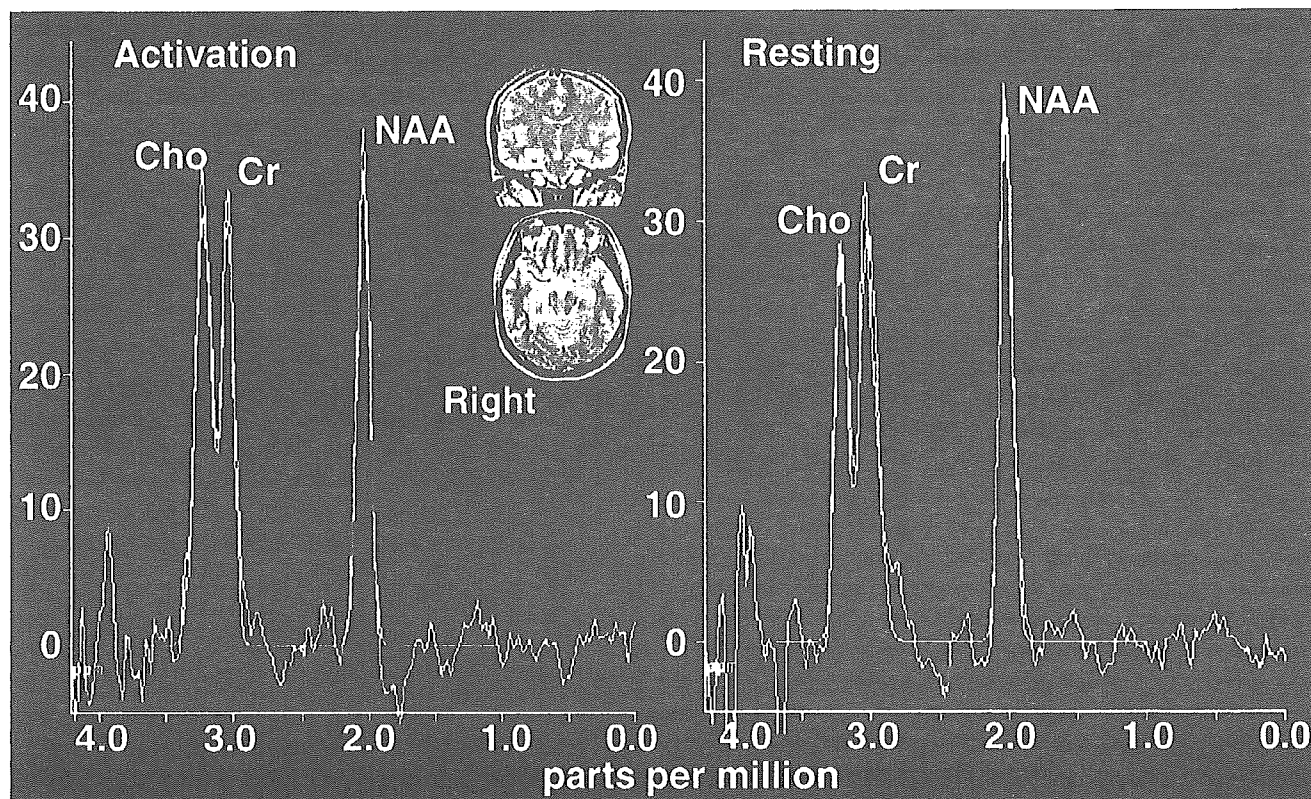


Fig. 1. Position of the volume-of-interest (VOI) on the right hippocampus of a representative subject on a MR-guided image (middle) and the typical averaged MR spectra time-locked to the onset of the target stimulus that had been obtained during discrimination of the unpleasant target pictures (left) and during the resting condition (right). The dimensions of a single voxel are 20 mm (x-axis), 30 mm (y-axis), and 20 mm (z-axis). Three main spectra of choline-containing compounds (Cho), creatine/phosphocreatine (Cr), and *N*-acetylaspartate (NAA) were detected at the positions of 3.22, 3.04, and 2.02 parts per million (ppm), respectively.

delay time was decided based on the following: (a) previous studies showed that the hippocampus became active 300–400 ms after the stimulus onset (Halgren et al., 1980; Nishitani et al., 1998, 1999a); (b) the mechanical time for water suppression is 85.5 ms (upon the application of 60-Hz CHESS Rf pulse and gradient spoiling); and (c) noninvasive estimation of the neurochemical dynamics in the hippocampal region by MR spectroscopy showed that the Cho and Cr ratios relative to those during the resting condition began to increase dramatically about 275–300 ms after the onset of the target stimulus (Nishitani and Maeno, 2002). Before and after the measurements during the activation condition were made,  $^1\text{H}$ -MR spectra were recorded 30 times from the same VOI in the hippocampal region without any visual stimuli (resting condition). To confirm the reproducibility of the MEG and MRS signals, measurements during each session (i.e., activation condition, resting condition) were repeated at least once, and the order of the experimental conditions was counterbalanced across the subjects.

#### Data analyses

The processing of MR spectral data included 4-Hz Gaussian apodization in the time domain and Fourier trans-

formation. The spectra were corrected by water reference processing with a 20-Hz low-pass filter, subtraction of the water signal, and frequency shift correction by the water signal. Furthermore, the spectra were phase-corrected, baseline-corrected, and curve-fitted to a Gaussian curve in which the frequencies of Cho, Cr, and NAA were 3.22, 3.04, and 2.02 parts per million, respectively. Group averages of the spectra corresponding to each target stimulus were obtained, after confirming the reproducibility of the averaged MR spectra among the target stimuli for each individual VOI. The levels of Cho, Cr, and NAA were calculated by integration of the area under the peak of Cho, Cr, and NAA, respectively. The relative levels of Cho, Cr, and NAA were obtained by comparing the Cho, Cr, and NAA levels with the respective level obtained during the resting condition.

#### MEG

All procedures of measurements and data analysis were done with the same manner as those in our previous studies that were found to give reliable results (e.g., Nishitani et al., 1998, 1999a, 1999b; Nishitani and Hari, 2000, 2002).

### Measurements

The magnetic signals of the brain were recorded with a helmet-shaped, 122-channel neurogradiometer (Neuromag, Helsinki, Finland) and analyzed as described previously (Nishitani et al., 1998, 1999a, 1999b; Nishitani and Hari, 2000, 2002). During the experiment, the subject was seated in a magnetically shielded room. The position of the head with respect to the sensor array was determined by measuring the magnetic fields produced by small currents delivered to three head position indicator (HPI) coils attached to defined scalp sites. To align the MEG and magnetic resonance imaging (MRI) coordinate systems, the locations of the HPI coils with respect to the preauricular points and the nasion were determined with a three-dimensional digitizer (Isotrak 3S1002, Polhemus Navigation Sciences, Colchester, VT, USA). At the beginning of each measurement, the magnetic signals produced by the three HPI coils on the scalp were measured by the MEG sensors, in order to determine the position of the head with respect to the sensor array. MR images of the head were obtained with a 1.5-T Siemens Magnetom system Vision Plus (Siemens, Erlangen, Germany). Vertical bipolar electrooculograms (EOGs) were simultaneously recorded to monitor eye movements and blinks using electrodes placed above and below the right eye. To monitor the subject's vigilance, the waveforms of the EOGs and selected channels of the MEG were inspected continuously during the recording. The recording passband was 0.03–100 Hz for the MEG and 0.01–1000 Hz for the EOG. The sampling rate for digital conversion was 403 Hz, and the data were stored on an optical disk for later off-line analysis. The recording time for each session was 5 min. When an epoch contained MEG signals exceeding 1500 fT/cm or EOG signals exceeding 150  $\mu$ V (<5% of all epochs) at any channel, or when a subject was judged to be drowsy, the measurement was discarded from the analysis and additional data were collected.

### Signal analyses

The spontaneous signals were analyzed off-line to obtain precise alignment with the onset of the stimulus. Signals associated with each epoch were reviewed visually, and the epochs containing eye blinks, eye motion artifacts, and other artifacts were omitted from the analysis. The signals from 100 ms before to 900 ms after each stimulus onset were averaged separately off-line for each session. The first 10% of the entire 1-s time window (between 100 ms before the stimulus onset to the stimulus onset) served as the baseline for amplitude measurements at each channel. After confirming the reproducibility of the averaged MEG waveforms of each individual subject, the data for each of the target and nontarget stimuli per task were averaged, and the averages were digitally low-pass filtered at 40 Hz prior to further analysis for measurements of latency and amplitude. The processed data were utilized for construction of isocontour maps and source modeling. All latencies and ampli-

tudes of peaks were measured in the channel with the largest signal.

### Source modeling

The sources of the MEG signals were modeled as previously described (Hämäläinen et al., 1993; Nishitani et al., 1998, 1999a, 1999b; Nishitani and Hari, 2000, 2002). A spherical head model was adopted, based on the individual MR images obtained from each subject (Hämäläinen et al., 1993). The time integration was set to 0 ms for construction of isocontour maps and source identification. The sources of the magnetic fields were modeled as equivalent current dipoles (ECDs), and the three-dimensional location, direction, and current strength of each ECD, best describing the measured field patterns at given response peak latencies, were estimated from the preprocessed data using the least-squares method, based on data from 20–30 channels at areas including the local signal maximum (Hämäläinen et al., 1993). An ECD was calculated for every 1-ms segment over a period of 50 ms, containing the peak of each main response. Only single sources accounting for >80% of the field variance and confidence volumes <1 cm<sup>3</sup> were considered. Thereafter, the analysis period was extended to the entire measurement epoch and to all channels, by using a multidipole model in which the strengths of the previously found ECDs were allowed to vary as a function of time while their locations and orientations were kept fixed. The measured signals obtained using the model were extracted via signal-space projection (Tesche et al., 1995; Uusitalo and Ilmoniemi, 1997), and a new ECD was identified based on the residual field pattern. Each time a new ECD was obtained, the waveforms predicted by the multidipole model were compared with the measured signals. If the model left some dominant signals unexplained, the data were reevaluated to allow more accurate estimation of the generator areas, although this was done conservatively so as only to explain the dominant features of the field pattern. The estimated dipoles were superimposed on the subject's own MR image according to the alignment of the MEG and MRI coordinate systems. Finally, the locations of the sources were transformed into Talairach's standard brain space (Talairach and Tournoux, 1988). This approach was previously used and was found to give reliable results (Hämäläinen et al., 1993; Nishitani et al., 1998, 1999a, 1999b; Nishitani and Hari, 2000, 2002; Raji et al. 2000).

### Cortical rhythm analysis

Amplitude spectra were averaged over those calculated from event-related epochs of raw data, each 1 s starting 100 ms before each stimulus onset. The time behavior of brain activity was evaluated in the time domain by means of the Temporal Spectral Evolution (TSE) method, which was employed to quantify event-related suppression or enhancement of rhythm as a function of time (Salmelin and Hari, 1994). The signals were off-line filtered through the individually selected pass-band of 4 Hz in width around the