

在していると主張している。彼女はこの社会的認知システムを「社会的脳」と呼び、Amygdala(扁桃体)を中心に、superior-temporal sulcus(上側頭溝：STS)、orbito-frontal cortex(眼窩前頭皮質)から構成されているとしている。特にSTS近傍は、顔の認識や視線に特殊化された領域であるとされている(例えば、Calder, Lawrence, Keane, Scott, Owen, Christoffels, & Young, 2002; Hoffman & Haxby, 2000)。

さらにKobayashi & Kohshima (1997)は、霊長類における目を形態学的に観察し、ヒトの特殊性を報告している。彼女らの報告によると、他の霊長類に比べヒトの目は、左右に長く、強膜が瞳に比べ大きく、瞳と強膜のコントラストがはっきりしている。この特殊性は、体や、顔を向けることなく、瞳を向けるだけで自分の意図、興味、関心を他人へ伝達することを可能にさせる。まさに進化の産物ともいえよう。

自閉児やアスペルガー症候(高機能広汎性発達障害)群に日常的な観察から見られる視線があわない、あわせないとといった特徴のみならず、これまでの研究知見が、他者の視線を介した認知、情動処理等において健常人(児)のそれと異なることが指摘されてきた(例えば、Grelotti, Gauthier, & Schultz, 2002)。

本研究は、他者の視線を介しての情報処理についてアスペルガー症候患者と健常成人の間で比較することから、アスペルガー症候群の認知的特殊性を明らかにすることを目的とした。

研究1

観察者とのアイコンタクトや見つめ合っ

ている状態から突然視線をそらすような行動から、他者の観察者への関心や意図、他者の情動状態さえ、察知しているのである(Argyle, & Cook, 1976)。日常生活から容易に推察されるこのような事態を観察者側の「注意の視覚的空間方向定位 (Visual Orienting)」(以後、視覚的注意の移動と呼ぶ)の視点でとらえると、次のようなことが推察される。つまり、他者の視線方向が左右に移動することにより、観察者の視覚的注意が他者の視線方向に移動するわけである。

1990年代後半から、他者の視線による視覚的注意の移動に関する認知神経科学的な検討が多く見られる。それらの代表的なものに、Posnerの視覚手がかり法(Visual Cueing Method)を応用したものが多く報告されている(Posner, 1978, 1980; Posner, Nissen, & Ogden, 1978)。

典型的な方法は、手がかり刺激として視線を左右に向けた顔(写真や絵)が中央に呈示され、それに伴うターゲットに対して同定や検出等を行うものである。多くの研究では、左あるいは右側に瞳を向けた手がかり刺激を用い、視線方向にターゲットが呈示される場合をCUE(一致)条件とし、逆側に呈示される場合をUNCUE(不一致)条件とする。また、実験参加者はターゲットに先行して呈示される顔刺激は課題とは関係ないことを告げられ、実際のところ視線方向にターゲット呈示される確率は50%である。手がかりとターゲットが呈示されるまでの間隔(SOA)は複数条件設定されることが多く、自動的な注意の移動を検討する上で必要な非常に短いSOA条件(概ね50ms～300ms)と意識的な注意の移動を検討すると考えられる比較的長

い SOA 条件 (500 ms ~ 1000 ms) が用意される。

このようなパラダイムを健常成人に実施した場合、視線方向にターゲットが呈示される CUE 条件の方が UNCUE 条件よりも速いこと (以後 CUE 効果) が明らかとなっている (Downing, Dodds, & Bray, 2004; Driver, Davis, Ricciardelli, Kidd, Maxwell, & Baron-Cohen, 1999; Friesen & Kingstone, 1998; Hietanen, 1999; Hietanen & Leppänen, 2003; 小川, 2002; Yoshizaki, Yasuda, Kamei, Nakamura & Sugimoto, in preparation)。この視線による CUE 効果の特徴は、SOA が比較的短い時間から生起すること、SOA が比較的長い時間でも持続すること、視線と逆に呈示される可能性が高い事態でも見られること (Driver et al., 1999)、課題に関係なく生起すること (Friesen & Kingstone, 1998)、復帰抑制 (IOR) 効果はみられないことなど、が挙げられる。

これらの特徴で重要な点は、視線による CUE 効果は反射的な注意の移動を反映していることにある。最近 Kingstone, Smilek, Ristic, Friesen & Eastwood (2003) も指摘しているように、視線手がかりが中心に呈示されているにもかかわらず、反射的な視覚的注意の移動が生じることは、「視線」の特殊性を反映していると考えられてきた。

本研究の第 1 の目的は、このような他者の視線方向への注意の移動が、アスペルガー症候群患者に見られるかどうかを明らかにすることにある。このような視線による自動的な注意の移動は生得的な機構、EDD モジュールの働きの反映とも考えられる。この前提にたつと、アスペルガー症候群患者には注意の移

動、特に短い SOA での CUE の効果は、健常者に比べ小さいか、あるいは観察されないことが予想される。

第 2 の目的は、顔、視線のような生物学的な手がかりではなく、矢印のような非生物学的な手がかりによる注意の移動について検討することにある。

Jonides(1981)に代表されるように、中心に呈示される矢印からは反射的な注意の移動は生じないとされてきた。つまり、注意の移動は比較的長い SOA でしか認められないのである。このことは、他者視線が画面中心に呈示されているにもかかわらず反射的な注意の移動がみられる現象を、「顔」や「視線」の処理の特殊性の反映として注目されたのである。

しかしながら近年、中心に呈示された矢印においても反射的な視覚的注意の移動が生起することが報告されている。Tipple(2002)は、凝視点を挟んだ位置に呈示された 2 つの矢印 (75 ms) の後に呈示されるアルファベット文字 (“X” か “O”) の弁別を被験者に要求した。SOA は 100 ms と 300 ms の 2 条件であった。矢印の方向はターゲットの位置を予測しないにも関わらず、SOA 条件に関係なく CUE 効果が認められた。

さらに Kingstone のグループも Tipple(2002)を支持する興味深い報告をしている。Ristic, Friesen, & Kingstone (2002)の実験 1 では、成人に対して、顔線画と矢印を手がかりとしてターゲット検出における CUE 効果を検討した。その結果、手がかりのタイプに関係なく CUE 効果は SOA195 ms 条件で見られ、さらに長い SOA 条件(600 ms / 1005 ms)でも同じ傾向が認められた。3 歳 ~ 5 歳児を対象に同じ手続きで行われた実験 2 で

も、成人と同様の結果が得られた。これらの結果は、生物学的な手がかりである視線同様、非生物学的な手がかりともいえる矢印においても反射的な視覚的注意の移動が生じることが明らかにするとともに、このメカニズムが発達のかなり早い段階で得られていることを示す。

Ristic et al.(2002)や Tipples(2002)の知見の意味は、「視線の特異性が、視線手がかりを中心に呈示しても注意の反射的な移動が生起させる」とする定説を支持しないものあり、非生物学的な矢印でさえ発達の初期に獲得している可能性を示唆している点にある。反射的な注意の移動を支えるメカニズムを考えた場合、神経生理学的基盤、長期間の学習経験によるエキスパートシステムの構築、発達初期段階からの顔への選好性といった観点からみて、視線が特異的であることは比較的整合的に解釈できる。しかしながら、「視線」に対応するような「矢印」のメカニズムが存在することは考えにくい。また視線による注意の移動の研究に比べ、矢印に代表される非生物学的な手がかりによる反射的な視覚的注意の移動についての検討は非常に少ない。

以上の結果を参考にすると健常者を対象とした場合、視線同様、矢印においても反射的な移動は予想できる。注目されるのはアスペルガー症（高機能広汎性発達障害）患者の結果である。視線による CUE の効果が見られないにも関わらず、矢印による CUE の効果が認められれば、視線による空間方向定位と、矢印のそれとは異なる神経基盤、認知システムが介在しているとも推察される。

B.研究方法

要因計画 参加者群（HFPDD 群／健常成人群）、手がかりタイプ（矢印／視線）、SOA（180 ms 条件／300 ms 条件／650 ms 条件）、一致性（一致条件／中立条件／不一致条件）の 4 要因計画で行われた。参加者群要因以外は被験者内要因であった。

実験参加者 HFPDD 群は、NPO 法人アスペ・エルデの会に在籍するアスペルガー症候群（高機能広汎性発達障害）を持つ 18 歳～26 歳（平均 21.6 歳：SD=2.65）の男女 15 名（女性 2 名）であった。健常成人群は 18 歳～23 歳（平均 19.9 歳：SD=1.46）の大学生、男女各 10 名であった。何れの実験参加者も健常な視力、あるいは矯正視力を有した。

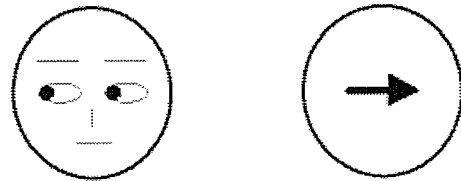


図 1-1 使用された手がかり刺激の例
刺激 すべての刺激は白色の背景に黒色で描かれた。すべての円の大きさは視角にして 4.34 度であった。この円は視線、矢印の両課題で使用された。

手がかり刺激としての視線は図 1-1 に示されている。顔の輪郭は円(4.34° × 4.34°)で目、鼻、眉、口が同じく黒色線で描かれた。顔刺激は 3 種類用意された。視線の方向が左側、右側、正面に向けられているように見せるため、黒色で塗りつぶされた瞳は横長の目の左側、右側、中心にそれぞれ描かれた。顔刺激の大きさは視角にして縦 4.34 度、横 4.34 度であった。目は縦横 0.62 度、横 1.24 度の楕円で瞳の大きさは直径 0.54 度の円で黒く塗りつぶされていた。左右の目は凝視点を通

る垂直子午線に対して左右対称に配置された。また各目の中心は、凝視点を通る水平線上に位置し、距離は凝視点から水平（左右）方向に0.93度に位置した。眉、口は図2に示すような水平線分で描かれ、長さは1.08度であった。鼻は垂直線分で描かれ、長さは0.46度であった。

矢印課題の手がかり刺激となる線画が図1-1に示されている。すべての矢印手がかり刺激は、長さは視角にして2.08度であった。右向きあるいは左向きの手がかり刺激における三角形の矢尻は0.93度であった。

両課題に私用されたターゲットは、「*」で、顔の輪郭となった円の中心に呈示された。大きさは視角にして0.31度×0.31度であった。**装置** 刺激はコンピュータとそれに接続された17インチXGAディスプレイによって呈示された。反応の採取は、Cedrus社製の反応キー（RB-730）により行われた。刺激呈示の制御、反応の記録にはCedrus社製SuperLab Pro for Windows (Ver. 2.04)が使用された。頭部を固定し、画面と目との距離を一定に保つために顔面固定台が使用された。

手続き 実験は個別に行われた。実験中、実験参加者は画面から目までの距離を37cmに保つために頭部を固定され、画面中心を凝視するように強く求められた。1試行の流れは以下のものであった。

1試行は以下の4つのフレーズからなつた。まず、チャイム音とともに3つの円が水平に500ms間呈示された。中央の楕円の中心には「●」が呈示された。この3つの円はターゲットに対する反応があるまで呈示された。中央の円の中心から左右の円の中心までの距離は視角にして8.0度であった。次に、手がか

り刺激が中央の楕円にかわって100ms間呈示された。手がかり刺激が消えた後、3つの円が再び呈示された。呈示時間は、80ms間、200ms間、550ms間の3条件であった。最後に、左右いずれかの円の中心にターゲット「*」が呈示された。実験参加者は、ターゲットが呈示された位置をボタン押しにより、出来るだけ速く、出来るだけ正確に反応することが求められた。右側の円にターゲットが呈示されれば右手の人差し指、左側の円に呈示されれば左手の人差し指で反応するよう求められた。ターゲットの前に呈示される手がかり刺激は、課題には無関係である旨が実験参加者に伝えられた。また、ターゲットが呈示されない場合もあることも告げられていた。実験参加者の反応があれば、画面はすべて消去された。画面消去から、2000ms後に次試行がスタートした。キー押し反応の有無、ターゲット呈示からボタン押しまでの時間が1ms単位で計測された。

76試行からなるブロックが2回本試行として実施された(計152試行)。1ブロック中、すべての条件が均一に呈示された。ターゲットが呈示される試行は、1ブロック中72試行(手がかりタイプ(2)×一致性(2)×SOA条件(3)×ターゲットの位置(左右:2)×繰り返し(3))であった。ターゲットが呈示されない、いわゆるcatch試行は1ブロック中4試行(手がかりタイプ(2)×手がかりの方向(2))であった。24試行からなる練習試行終了後、本試行が実施された。ブロックの間には数分の休憩を挟んだ。

C. 研究結果

キャッチ試行に反応したのは、健常成人群

では全体で 1 試行, HFPDD 群も 1 試行だけであった。120 ms 未満, あるいは 1200 ms を超えた反応は誤答と見なした。このような試行は健常成人群ではなく, HFPDD 群でも 0.6% 未満であった。誤答率は両群とも 1% 未満であった。各群の正答に要した反応時間の平均と SD を表 1-1 (健常成人群), 表 1-2 (HFPDD 群) に示した。

表 1-1 健常成人群における各条件の平均反応時間と SD (ms)

	SOA180 ms		SOA300 ms		SOA650 ms	
	一致	不一致	一致	不一致	一致	不一致
視線	396 (70)	419 (72)	390 (68)	411 (81)	394 (66)	373 (61)
矢印	392 (68)	434 (75)	385 (69)	414 (79)	399 (72)	382 (63)

各群において, 正答に要した反応時間を使って分散分析 (3 要因分散分析後に単純・単純主効果検定) を仮説に關係する箇所に実施し, 一致条件, 不一致条件の差 (つまり CUE の効果, IOR 効果) を検討した。

まず健常成人群においては, CUE の効果が認められたのは, 矢印の SOA180 ms 条件, 視線の SOA180 ms 条件だけで, 他の条件では一致, 不一致条件間に差は見られなかった。

表 1-2 HFPDD 群における各条件の平均反応時間と SD (ms)

	SOA180 ms		SOA300 ms		SOA650 ms	
	一致	不一致	一致	不一致	一致	不一致
視線	300 (34)	318 (39)	286 (36)	286 (37)	300 (38)	294 (43)
矢印	306 (46)	317 (36)	284 (31)	293 (33)	302 (36)	307 (45)

これに対して, HFPDD 群では, 顔, 矢印ともに SOA180 ms, 並びに SOA300 ms 条件で CUE の効果が見られた。これに対して, SOA650 ms 条件では, 顔, 矢印手がかりともに IOR 効果が認められた。

1.4. 考察

両群の分散の等質性に問題が残るため, 結論は慎重にならざるを得ないが, 両群間の注

意の移動に異なる傾向が認められた。

健常成人群の知見はこれまでの知見をおおむね支持したといえる。視線だけでなく, 矢印においても SOA180 ms 条件で CUE の効果が認められた。手がかりからの時間間隔があっても (SOA300, 650 ms) CUE の効果は消失したものの, IOR 効果は見られなかった。これは, 視線, 矢印の呈示により自動的な視覚的注意の移動が生じたことを示唆している。今回の結果を見る限り, 手がかりの違いで空間方向定位の機構が異なることは実証できなかった。

HFPDD 群は, 矢印, 視線の手がかりにより SOA180, 300 ms で視覚的注意の移動が生じていることが示唆された。健常成人群に比較すると, 注意の停留が比較的長いことを意味している。さらにおもしろいことに, SOA 650 ms の時点で復帰抑制 (IOR 効果) が生じていることが示唆された。

これまでの知見を概観する限り, 視線を手がかりとした場合に復帰抑制が生起した報告はない。HFPDD 群では, 健常成人群と異なる空間方向定位の機構を使用している可能性, あるいは視線による空間方向定位機構の不全が生じている可能性が示唆された。

研究 2

対人場面でヒトが使用する多種多様な知識は, 社会的スキーマと呼ばれる。他者の情報を理解しようとするとき, このスキーマを最大限利用することは, 情報処理の効率を上げるだけでなく, 的確な現象理解を可能にする。対人認知場面でヒトが働かせる知識の代表的なものがステレオタイプである。

潮村(2004)によれば, ステレオタイプとは,

社会的カテゴリを基礎として形成されていた認識枠組みとその内容のことを指す。性別、年齢、職業、国籍などの社会的カテゴリと結びついた知識は非常に多い。ステレオタイプは、社会的に望ましくない認知傾向と結びつくことも多いが、ステレオタイプを使用することで予測可能性を高め、認知的経済性を高めるといって意味で適応的なものであるといえる。

一方、認知心理学的アプローチを使った対人認知の最近の研究においては、社会的スキーマ（知識）が社会的認知過程において自動的に活性化することも注目されている(Bargh, 1999)。

以上のことをうけ、本研究では他者を認識した際の性ステレオタイプ活性をとりあげる。他人と接触した際に性、人種等を自動的に判断し、さらにそのステレオタイプが自動的に活性化していることは容易に想像できる。しかし、我々が日常的に出会う他者全てにそのような活性化が生じているとは考えがたい。こちらに働きかけている、つまりこちらを見ている他者に対するステレオタイプ活性が優勢であるとも考えられる。なぜなら、他者がこちらを見つめていること自体が、他者がコミュニケーションを取りたい、あるいはこちらに興味を持っているシグナルといえるからである。

最近 Macrae, Hood, Milne, & Rowe(2002)は、健常成人を対象に、間接プライミング技法を応用した実験を通してこのことを確認している。彼らはプライマーとして直視している顔写真、左右に目を向けている顔写真、並びに閉眼の顔写真をプライマーとして呈示して、後続の文字列（SOA は 250 ms）の語彙

判断を実験参加者に求めた。プライマーの性と語の性ステレオタイプ（例：男性らしい語「ジープ」、女性らしい語「花」）の関連性を操作した。プライマーの性と単語の性ステレオタイプが不一致であるときの反応時間から一致時の反応時間を引いたものをプライミング量とし、性ステレオタイプ活性の量とした。その結果、プライマーの顔が直視している条件でのプライミング量が他の2条件よりも大きいことが明らかとなった。これは、直視している他者の呈示が観察者の性ステレオタイプを自動的に活性化したことで、性ステレオタイプに含まれる語彙へのアクセスが速くなったことを示唆している。

本研究の目的は、このような視線によって左右される性ステレオタイプ活性が、アスペルガー症候群（高機能広汎性発達障害）群に見られるのかについて検討することである。実験1では、健常成人を対象に実施する。つまりステレオタイプ活性の時間的な変化を見る。実験2では、アスペルガー症候群（以下、HFPDD 群）を対象に実施する。

B.研究方法

実験参加者 正常な視力あるいは矯正視力を持つ大学生 32 名（男性 16 名、女性 16 名）が実験に参加した。年齢は 19 歳から 22 歳で平均年齢は 20.1 歳（SD = .93）であった。

要因計画 視線方向（直視／そらし目）×ステレオタイプ（ステレオ／反ステレオ）×SOA（250 ms／750 ms）の 3 要因で、すべて被験者内で行った。

刺激 16 人（男性 8 人、女性 8 人：20 歳～22 歳）の顔の白黒写真が先行刺激として用意された。各人物につき、視線方向が正面を見て

いるもの（直視）と視線方向が左側，あるいは右側にそれているもの（そらし目）の3種類の写真を用意した。合計48枚の写真が用意された。直視やそらし目に関係なくすべての人物の顔の向きは正面向きで統一された。大きさは視角にして7.7度×8.4度であった。

使用された語は次の手続きで選定された。天野・近藤(1999)の「日本語の語彙特性」の親密度得点が6.5以上の単語の中から，178語が抽出され，さらに大学生34人が178個の語について次のような評定を行った。各語が，女らしいか，男らしいかを，「非常に女らしい」「女らしい」「やや女らしい」「どちらでもない」「やや男らしい」「男らしい」「非常に男らしい」の7段階で評価された。各語の平均得点が算出された。評定段階は「非常に女らしい」を「1」で評価する場合と反対に「7」で評価する場合があり，評定者間でカウンターバランスがとられた。平均得点は得点が高いほど女性らしく低いほど男性らしくなるようにデータの変換が行われた。

「女性語」は得点の高い順から，一般的にカタカナで表記され，文字数が4文字あるいは5文字のもの8語が選択された。「男性語」は得点の低い順から女性語と同様の規準で8語選択された。また，形容詞や固有名詞を表すもの（キュートやシンデレラなど），意味が重複するもの（ボクシングに対してボクサーやレスリング）は使用しなかった。平均得点は男性語1.9点，女性語6.2点であった。

非語は16個用意され，使用される語のそれぞれ2文字を他の文字に変えて作られた。

また，練習試行に男性らしさ，女性らしさの両方が弱い語4つ（ジュース，ラーメン，スニーカー，ピラミッド）と，その語から作

成される非語4つが用意された。文字列の大きさは縦が6.2度～8.2度，横が1.2度であった。本試行に使用された語，非語の一覧を表2-1に示す。

表 2-1 使用した語，非語刺激

男性語	女性語	非語	
トランク	ハイヒール	トランホサ	ホイヒーロ
ラグビー	マニキュア	ジグヤー	マスキュロ
ボクシング	イヤリング	ダクアング	イメリカグ
ネクタイ	バスガイド	エクセイ	バリガイジ
パイロット	ネックレス	パトロヨ	ネッカマス
プラモデル	エプロン	プラコデロ	テパロン
トラック	スカーフ	ヘラッツ	マカーヒ
サバイバル	デザート	ウバトバル	エザーグ

装置 刺激は Compaq 社製 Deskpro EXS P800/MT とそれに接続された 17 インチ XGA ディスプレイ SONY 社製 CPD-230 によって呈示された。反応採取は Cedrus 社製の反応キー (RB-730) によって行われた。刺激の制御は Cedrus 社製 SuperLab Pro for Windows (Ver. 2.04) によって行われた。

手続き 実験は個別に行われた。実験者は女性であった。実験参加者は，コンピュータの画面から 37 cm の距離に顔面固定台によって頭部を固定され，画面中央の凝視点に注目するように教示された。

1 試行の流れは，チャイム音とともに凝視点が 800 ms 間現れ，続いて，顔刺激が 200 ms 間呈示され，その後 50 ms 間あるいは 550 ms 間のブランクがあり，文字列が縦書きで呈示された。文字列の水平方向の呈示位置は，プライマーが直視条件時は中央に，そらし目条件時は視線方向に中心から 3.4 度であった。

実験参加者には、顔写真の呈示後に呈示される文字列が語であるか語でないかをできるだけ速く、できるだけ正確に反応することが求められた。文字列は実験参加者が反応するか、あるいは 1500 ms 経過すると消失した。試行間隔は 1500 ms だった。反応は右手、あるいは左手の人差し指（語）と中指（非語）でボタンを押すことによって行われた。反応の手は実験参加者間でカウンターバランスされた。

本試行は合計 256 試行（顔写真の人物 8 名 × 顔写真の性 × 視線方向（左右） × ステレオタイプ（ステレオ / 反ステレオ） × 語彙性（語 / 非語） × SOA(250 / 750) で、これを 4 ブロックに分けて、1 ブロック 64 試行で行われた。ブロック間で 16 名の顔写真が同数回出現し、文字列の呈示回数もブロックごとで偏りがないように調整された。本試行の前には練習試行が 32 試行行われた。

C. 研究結果

実験参加者個々に正答に要した反応時間と誤答率が算出された。200 ms 以下の反応は誤反応として扱ったが、外れ値は全参加者中で 1 つも見られなかった。表 2-2 には正答に要した反応時間の平均と SD 並びに誤答率の平均が示されている。表からもわかるように誤答率はきわめて低いため、以下は語判断時の正答に要した反応時間を使用して分析を行った。

表 2-2 各条件における反応時間(ms)の平均と SD, 並びに誤答率の平均（健常成人群）

	語				非語	
	直視		そらし目		直視	そらし目
	ステレオ	反ステレオ	ステレオ	反ステレオ		
SOA250 ms	平均 569	579	607	590	613	637
	SD 55	63	75	55	66	62
	誤答率(%) 3.3%	3.1%	3.3%	6.8%	1.9%	2.1%
SOA750 ms	平均 559	565	587	574	591	612
	SD 62	72	64	57	70	63
	誤答率(%) 2.5%	3.6%	5.3%	4.1%	2.6%	2.4%

ステレオタイプ、SOA、視線を要因とした 3 要因分散分析を実施した。主効果の結果より、SOA250 ms 条件よりも SOA750 ms 条件の方が ($F(1, 31) = 13.71, p < .001$), そらし目条件よりも直視条件の方が反応時間が速いこと ($F(1, 31) = 23.58, p < .001$) が明らかとなった。全体としてプライミング効果は認められなかった ($F(1, 31) = .68, ns$)。

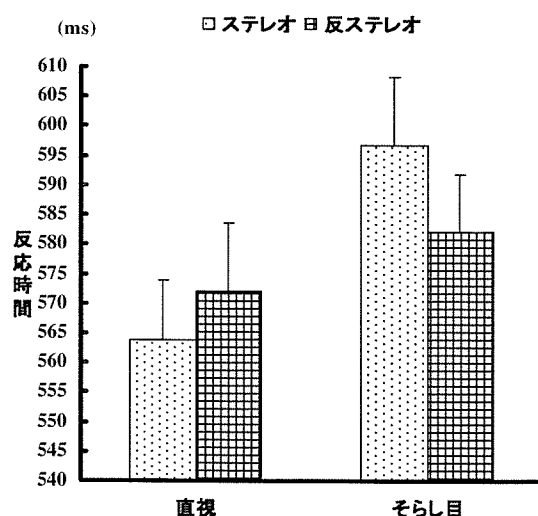


図 2-1 健常大学生群におけるステレオタイプと視線の交互作用（バーは標準誤差）

図 2-1 でもわかるように、ステレオタイプと視線の交互作用が認められた ($F(1, 31) = 5.72, p < .05$)。この交互作用について単純主効果の検定を行ったところ、そらし目条件では反ステレオタイプ条件 (582 ms) の方が、ステレオタイプ条件 (597 ms) よりも反応時間が速いものに対して ($F(1, 31) = 5.63, p < .05$), 直

視条件ではステレオ(564 ms), 反ステレオ条件(572 ms)間に差が見られなかった($F(1, 31) = 1.76, ns$)。この交互作用については、図 2-1 に示されている。

その他の交互作用は有意ではなかった。

D.考察

予想された直視条件における正プライミング効果は認められなかった。しかしながら、そらし目条件では顕著な負のプライミング効果が認められた。

今回の結果は、Macrae et al.(2002)を支持しなかった。彼らの結果は、直視条件で正のプライミング効果が見られ、そらし目条件でその傾向が小さいことを実証している。本実験では直視条件で正のプライミングの傾向は見られるものの、統計的には有意ではなかった。これに対してそらし目条件では有意な負のプライミング効果が認められた。

この結果の差異には、2つの研究の手続き上の違いがもたらした可能性がある。本実験では、ターゲット文字列を目の方向に呈示し、さらに縦書きで呈示した。つまり、直視条件では中央に、左右へそらし目条件では視線方向に文字列を呈示している。この操作は、プライマーの視線によって空間的注意の移動を生じることを想定したものであった。実際、先の研究1でこのことは明らかになっている。また、本実験の結果をみてもそらし目条件での反応時間の遅延は顕著である。このような視線方向への注意の移動、さらにはそれに伴う復帰抑制が、そらし目条件での反応の遅延をもたらし、さらにはプライミング効果にも何らかの影響を与えたのかもしれない。

Macrae et al. (2002) では、ターゲットの位

置は固定されているにもかかわらず、そらし目による反応時間の遅延は生じていない。この理由は、英語を代表とする欧米の表記は左から右へ水平方向にかかれ、実験事態でも文字列が水平に呈示されていることにあるのかもしれない。左から右に読む読書習慣をもつ欧米人においては、視線による左右への注意の移動は文字列の読字時間に大きく影響しなかったとも考えられる。

以上のような Macrae et al. (2002)との整合しない点はあるものの、他者の視線がステレオタイプ活性に影響を与える点からは、彼らの知見を支持している。今回特に他者が目をそらした場合、性ステレオタイプの活性が見られた。その活性化のメカニズムには2つの可能性が考えられる。1つは目をそらした他者の性とは異なる性の知識が活性化した可能である。もう1つは、他者の性の知識を抑制した可能である。

この機構については、時間的要素を含めさらに検討すべきである。

HFPDD 症候群

B.研究方法

実験参加者以外は、実験1と同一の条件で行われた。

実験参加者 NPO 法人アスペ・エルデの会に在籍する HFPDD 症候群（高機能広汎性発達障害）を持つ 18 歳～26 歳（平均 21.5 歳：SD=2.53）の男女 18 名（女性 2 名）であった。いずれも正常な視力、あるいは矯正視力を持つものであった。

C.研究結果

実験参加者個々に正答に要した反応時間と誤答率が算出された。200 ms 以下の反応は誤反応として扱ったが、実験 1 と同様に、外れ値は全参加者中で 1 つも見られなかった。表 2-3 には正答に要した反応時間の平均と SD 並びに誤答率の平均が示されている。実験 1 同様、以下は語判断時の正答に要した反応時間を使用して分析を行った。

表 2-3 各条件における反応時間(ms)の平均と SD, 並びに誤答率の平均 (HFPDD 症候群)

	語				非語		
	直視		そらし目		直視	そらし目	
	ステレオ	反ステレオ	ステレオ	反ステレオ			
SOA250 ms	平均	653	665	685	682	701	722
	SD	122	139	140	114	119	122
	誤答率(%)	6.3%	5.6%	5.6%	8.3%	7.2%	6.8%
SOA750 ms	平均	654	633	662	654	672	709
	SD	134	124	136	122	118	135
	誤答率(%)	4.0%	3.4%	8.3%	5.9%	5.7%	5.4%

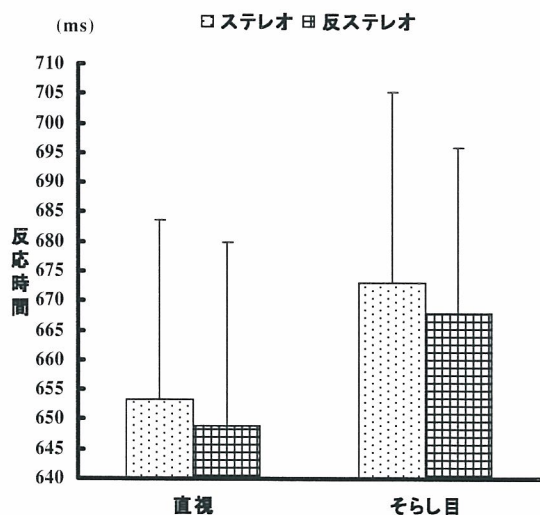


図 2-2 HFPDD 症候群における視野要因とステレオタイプ要因の関係 (バーは標準誤差)

実験 1 と同様に、語条件における視線 × SOA × ステレオタイプの分散分析を行った。主効果に関する結果は実験 1 と同様で、SOA250 ms 条件の方が速いこと ($F(1, 17) = 6.15, p < .05$), 直視条件の方が速いこと ($F(1,$

$17) = 11.09, p < .001$), さらにステレオタイプ、反ステレオタイプの間には差がないこと ($F(1, 17) = .070, ns$) が明らかとなった。

また実験 1 で見られたステレオタイプ × 視線の交互作用は、見られなかった (図 2-2: $F(1, 17) < .01, ns$)。他の交互作用も見られなかった。

D. 考察

視線による性のプライミング効果は認められなかった。この傾向は健常成人群とは全く異なるものであった。

E. 結論

他者の視線がもたらす性ステレオタイプ活性の傾向は、2 群間で大きく異なるものであった。

HFPDD は、他者の視線によって性に関する知識の自動的な活性化は生じないのかもしれない。これに対して、健常成人は、他者が目をそらすことで、他者の性とは逆の性の知識の活性化、あるいは他者の性の知識の抑制が生じるのかもしれない。

しかしながらこの 2 群間の傾向の違いは、いくつかの統制できていない要因の影響を受けている可能性はある。

反応時間は健常成人群と比較して遅く、誤答率も高いことを考えれば、語彙に関する知識の違いがこの両群の傾向の違いをもたらした可能性はすてきれない。その意味でも IQ や語彙力を統制できていないのは大きな問題といえる。

もう 1 つは参加者の性の問題である。健常成人群は 16 名ずつの男女が参加している。これに対して、HFPDD 群は女性が 2 名だけで

あった。そこで健常成人群について性を要因に入れて検討しなおしたところ、性による傾向の違いは認められなかった。

以上のように問題はまだ残されているものの、今回の知見は、他者の視線によって社会的スキーマ（知識）の活性化が影響を受ける可能性を示唆したこと、さらにアスペルガー症候群ではそのような影響が顕著ではないことが示唆された。

(引用文献)

- 天野成昭・近藤公久(編)／NTT コミュニケーション科学基礎研究所監修 (1999). 日本語の語彙特性 (データベースシリーズ) 三省堂
- Argyle, M., & Cook, M. (1976). *Gaze and mutual gaze*. Oxford, England: Cambridge University Press.
- Bargh, J. A. (1999). The cognitive monster: The case against the controllability of automatic stereo-type effects. In S. Chaikaen, & Y. Trope (Eds.), *Dual-process theories in social psychology*. New York: Guilford Press. (pp. 361-382.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindedness: An essay on autism and theory of mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Brothers, L. The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1, 27-50.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D., Keane, J., Scott, S. K., Owen, A. M., Christoffels, I., & Young, A. W. (2002). Reading the mind from eye gaze. *Neuropsychologia*, 40, 1129-1138.
- Downing, P. E., Dodds, C. M., & Bray, D. (2004). Why does the gaze of others direct visual attention? *Visual Cognition*, 11, 71-79.
- Driver, J., Davis, G., Ricciardelli, P., Kidd, P., Maxwell, E., & Baron-Cohen, S. (1999). Gaze perception triggers reflexive visuospatial orienting. *Visual Cognition*, 6, 509-540.
- Friesen, K. C., & Kingstone, A. (1998). The eyes have it! : Reflexive orienting is triggered by nonpredictive gaze. *Psychonomic Bulletin & Review*, 5, 490-495.
- Grelotti, D. J., Gauthier, I., & Schultz, R. Social interest and the development of cortical specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology*, 40, 13-25.
- Hietanen, J. K. (1999). Does your gaze direction and head orientation shift my visual attention? *Neuroreport*, 10, 3443-3447.
- Hietanen, J. K., & Leppänen, J. M. (2003). Does facial expression affect attention orienting by gaze direction cues? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 29, 1228-1243.
- Hoffman, E. A., & Haxby, J. V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature*

- Neuroscience*, 3, 80-84.
- Jonides, J. (1981). Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. In J. Long, & A. Baddley (Eds.), *Attention and performance IX*. Hillsdale, New Jersey: LEA. (pp. 187-203).
- Kingstone, A., Smilek, D., Ristic, J., Friesen, C. K., & Eastwood, J. D. (2003). Attention, researchers! It is time to take a look at the real world. *Psychological Science*, 12, 176-184.
- Kingstone, A., Tipper, C., Ristic, J., & Ngan, E. (2004). The eyes have it! An fMRI investigation. *Brain & Cognition*, 55, 269-271.
- Kobayashi, H., & Kohshima, S. (1997). Unique morphology of the human eye. *Nature*, 387, 767-768.
- Macrae, C. N., Hood, B. M., Milne, A. B., & Rowe, A. C. (2002). Are you looking at me? Eye gaze and person perception. *Psychological Science*, 13, 460-464.
- 小川時洋 (2002). 他者の視線方向による注意シフトの特性について. 基礎心理学研究, 21, 31-35.
- Posner, M. I. (1978). *Chronometric explorations of mind*. Hillsdale, New Jersey: LEA.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25.
- Posner, M. I., Nissen, M. J., & Ogden, W. C. (1978). Attended and unattended processing modes: The role of set for spatial location. In H. L. Pick & E. Saltzman (Eds.), *Modes of perceiving and processing information*. Hillsdale, New Jersey: LEA. (pp. 137-157).
- Ristic, J., Friesen, C. K., & Kingstone, A. (2002). Are eyes special? It depends on how you look at it. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 507-513.
- Tippler, J. (2002). Eye gaze not unique: Automatic orienting in response to uninformative arrows. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 314-318.
- 潮村公弘 (2004). ステレオタイプと偏見 岡隆 (編) 社会的認知研究のパーспекティブ 培風館 (pp. 85-100)
- Yoshizaki, K., Yasuda, Y., Kamei, S., Nakamura, J., & Sugimoto, S. (in preparation) The Irises Have It! What Mechanisms in Gaze Perception Trigger Reflexive Orienting.
- 付記
- 本研究の一部は、平成 17 年度愛知淑徳大学研究助成（共同研究：吉崎一人・古井景）の援助を受けた。
- 本研究の実施に際し、愛知淑徳大学コミュニケーション研究科の加藤公子氏、西村律子氏に多大な協力を得た。ここに深く感謝の意を表します。
- 研究 2 の実験 1 は、前島知恵が吉崎の指導のもとに行った平成 16 年度愛知淑徳大学卒業研究の一部である。

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

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
Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N.	Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers.	Arch Gen Psychiatry	63	90-100	2006
Tsuchiya K, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Takei N	Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population	Schizophr Res	76	337-342	2005
Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi, Okada H, Torizuka T, Kaneko M.	Neural substrates in judgment process while playing go: a comparison of amateurs with professionals.	Cognitive Brain Reserach	23	164-170	2005
Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Tobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y.	Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements	Neuroimage	29	697-705	2006
Kawai Y, Moriyama A, Asai K, Campbell CMC, Sumi S, Morishita H, Suchi M	Molecular characterization of histidinemia: identification of four missense mutations in the hisitidase gene	Hum Genet	116	340-346	2005
Sumi S, Tani ai H, Miyachi T, Tanemura M	Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan.	J Hum Genet	51	518-522	2006

杉山登志郎	自閉症臨床から	小児の精神と 神経	45	336-362	2005
浅井朋子、杉山登 志郎、小石誠二、 東 誠、遠藤太郎、 大河内修、海野千 畝子、並木典子、 河邊真千子、服部 麻子	高機能広汎性発達障害 の母子例への対応	小児の精神と 神経	45	313-321	2005
別府哲・野村香代	高機能自閉症児は健常 児と異なる「心の理論」 をもつのか：「誤った 信念」課題とその言語 的理由付けにおける健 常児との比較	発達心理学研 究	16	257-264	2005
鷺見 聡、宮地泰 士、谷合弘子、石 川道子	名古屋市西部における 広汎性発達障害の有病 率－療育センター受診 児数からの推定値－	小児の精神と 神経	46	57-60	2006

Brain Serotonin Transporter Density and Aggression in Abstinent Methamphetamine Abusers

Yoshimoto Sekine, MD, PhD; Yasuomi Ouchi, MD, PhD; Nori Takei, MD, PhD, MSc; Etsuji Yoshikawa, BA; Kazuhiko Nakamura, MD, PhD; Masami Futatsubashi, BA; Hiroyuki Okada, BA; Yoshio Minabe, MD, PhD; Katsuaki Suzuki, MD, PhD; Yasuhide Iwata, MD, PhD; Kenji J. Tsuchiya, MD; Hideo Tsukada, PhD; Masaomi Iyo, MD, PhD; Norio Mori, MD, PhD

Context: In animals, methamphetamine is known to have a neurotoxic effect on serotonin neurons, which have been implicated in the regulation of mood, anxiety, and aggression. It remains unknown whether methamphetamine damages serotonin neurons in humans.

Objective: To investigate the status of brain serotonin neurons and their possible relationship with clinical characteristics in currently abstinent methamphetamine abusers.

Design: Case-control analysis.

Setting: A hospital research center.

Participants: Twelve currently abstinent former methamphetamine abusers (5 women and 7 men) and 12 age-, sex-, and education-matched control subjects recruited from the community.

Interventions: The brain regional density of the serotonin transporter, a structural component of serotonin neurons, was estimated using positron emission tomography and *trans*-1,2,3,5,6,10-β-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ($[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$). Estimates were derived from region-of-interest and statistical parametric mapping methods, followed by within-case analysis using the measures of clinical variables.

Main Outcome Measures: The duration of methamphetamine use, the magnitude of aggression and depressive symptoms, and changes in serotonin transporter density represented by the $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ distribution volume.

Results: Methamphetamine abusers showed increased levels of aggression compared with controls. Region-of-interest and statistical parametric mapping analyses revealed that the serotonin transporter density in global brain regions (eg, the midbrain, thalamus, caudate, putamen, cerebral cortex, and cerebellum) was significantly lower in methamphetamine abusers than in control subjects, and this reduction was significantly inversely correlated with the duration of methamphetamine use. Furthermore, statistical parametric mapping analyses indicated that the density in the orbitofrontal, temporal, and anterior cingulate areas was closely associated with the magnitude of aggression in methamphetamine abusers.

Conclusions: Protracted abuse of methamphetamine may reduce the density of the serotonin transporter in the brain, leading to elevated aggression, even in currently abstinent abusers.

Arch Gen Psychiatry. 2006;63:90-100

Author Affiliations:

Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (Drs Sekine, Takei, Nakamura, Minabe, Suzuki, Iwata, Tsuchiya, and Mori); Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, Hamakita, Japan (Dr Ouchi); Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, England (Dr Takei); Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics KK, Hamakita (Dr Tsukada and Messrs Yoshikawa, Futatsubashi, and Okada); and Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan (Dr Iyo).

METHAMPHETAMINE IS A powerfully addictive drug, and the number of its abusers has been steadily increasing worldwide.¹⁻⁵ Long-term methamphetamine abuse can produce various psychiatric symptoms, including psychosis, depression, anxiety, and aggression, under conditions of intoxication and withdrawal.^{6,7} These psychiatric states are sometimes prolonged, in the form of residual symptoms, and are easily exacerbated in some long-term abusers by methamphetamine reuse or by psychological stress.^{3,8-10}

In animal studies, the biochemical effects of the neurotoxicity of methamphetamine on mature neurons, especially on the dopaminergic and serotonergic axon

arbors, are well documented,^{11,12} although neurotoxic methamphetamine may also cause cell death through apoptosis or necrosis.^{12,13} However, methamphetamine-induced neuronal damage is thought to vary across species.^{14,15} For example, in contrast to the findings in rats,¹¹ which indicate that serotonergic neurons are more sensitive to the methamphetamine-induced toxicity than are dopaminergic neurons, recent findings¹⁶ have suggested that serotonergic neurons in non-human primates seem to be less affected by methamphetamine administration than are dopaminergic neurons.

In vivo studies using positron emission tomography (PET) are helpful for understanding the contribution of methamphetamine neurotoxicity and induced

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 24 Study Participants

	Control Subjects (n = 12)		Methamphetamine Abusers (n = 12)*	
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
Age, y	31.8 ± 6.6	21-44	31.4 ± 6.8	21-44
Education, y	11.5 ± 1.2	9-12	11.1 ± 2.1	9-12
Duration of methamphetamine use, y	NA	NA	6.7 ± 3.2	1.5-11.0
Duration of methamphetamine abstinence, y	NA	NA	1.6 ± 1.3	0.5-5.0
BPRS positive symptoms subscale score	NA	NA	5.3 ± 3.9	0-14
BPRS negative symptoms subscale score	NA	NA	0.0 ± 0.0	0.0
17-Item HAM-A score	NA	NA	3.8 ± 6.3	0-16
17-Item HAM-D score	NA	NA	4.0 ± 6.3	0-19
Scale for methamphetamine craving score	NA	NA	4.9 ± 3.4	1-10
Aggression Questionnaire score†	30.2 ± 1.7	29-34	75.0 ± 13.9‡	46-97

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; HAM-A, Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; NA, not applicable.

*All the abusers took methamphetamine intravenously.

†Higher scores represent greater aggression.

‡Significantly difference from control subjects using the *t* test ($P < .001$).

neural damage to the long-term withdrawal syndrome. Recent PET studies have shown that long-term use of methamphetamine decreases the density of DA transporters, which are located on dopaminergic terminals in the human brain^{1-3,17,18}; moreover, long-term use of methamphetamine may cause severe positive symptoms (eg, delusions and hallucinations) and an increased reduction in DA transporter density.^{3,18} However, to date, no studies have addressed the alteration of serotonergic neurons in methamphetamine abusers. In addition, it is not known whether such changes, if found, could be related to the psychiatric symptoms frequently observed in currently abstinent methamphetamine abusers.

We, therefore, examined the possibility of changes in the density of the serotonin transporter, an index of serotonin neuronal damage,¹⁹⁻²⁵ in methamphetamine abusers by means of PET. This information was then considered as part of an evaluation of the potential associations between serotonin transporter density and participant clinical characteristics.

METHODS

PARTICIPANTS

The ethics committees of the Hamamatsu University School of Medicine and Hamamatsu Medical Center approved this study. Written informed consent was obtained from each participant after they were provided an explanation of the study procedures. Twelve currently abstinent methamphetamine abusers who had previously abused only methamphetamine (ie, mono-drug abusers) and 12 age-, sex-, and education-matched control subjects participated in this study (Table 1). Potential participants were recruited from the community by means of poster advertisements and word of mouth in and around Hamamatsu City, which is located in the middle of the mainland of Japan. The participants in the methamphetamine group were required to attend a weekly meeting at the Drug Detoxification and Rehabilitation Program Center of Hattori Mental Hospital (Iwata, Japan) to maintain and ensure abstinence until the PET study was conducted.

All the methamphetamine abusers had used the drug recreationally and had no history of toxic or high-dose methamphetamine use. None of the abusers had any history of hospitalization or treatment at psychiatric hospitals. We assessed the participants regarding the use of other illicit drugs, including (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, cannabis, heroin, and toluene, because these substances are known to cause psychiatric symptoms and to affect neural transmission in the brain.^{19,26,27} However, none of the methamphetamine abusers recruited for the present study were found to have a history of such illicit drug use. All the methamphetamine abusers were naive to neuropsychiatric medications, such as antipsychotics and antidepressants. None of the methamphetamine abusers had a history of psychiatric disorders, including antisocial or intermittent explosive disorder, or a history of increased aggression before the use of methamphetamine. The controls were healthy and had never used methamphetamine or any other illicit drugs, and none of them met any of the relevant criteria according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.²⁸ The control and methamphetamine groups showed similar habits of occasional drinking and smoking, but none of the participants fulfilled either the alcohol- or the nicotine-related *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* criteria. These evaluations were determined using the Structured Clinical Interview for the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*-based interviews with the abusers and their family members. The period of methamphetamine use was defined as the duration between the first and last use. When intervals of abstinence longer than 1 month occurred during the duration of methamphetamine use as defined, these intervals were subtracted from the total duration value. The methamphetamine abstinence period was arbitrarily defined as the duration between the day of the last use of methamphetamine and that of the PET examination.

DRUG SCREENING

During the weekly meeting at the Drug Detoxification and Rehabilitation Program Center, the absence of recent methamphetamine and other drug use was regularly confirmed using a rapid

immunoassay for the qualitative detection of the metabolites of the following 8 classes of drugs: amphetamines, including methamphetamine and (±)3,4-methylenedioxyamphetamine; barbiturates; benzodiazepines; cocaine; methadone; opiates; tetrahydrocannabinol; and tricyclic antidepressants (Triage8; Biosite Diagnostics, San Diego, Calif). In addition, the participants were tested for urinary hippuric acid, a biomarker of toluene use, using high-performance liquid chromatography according to the standard diagnostic methods.²⁷ These assessments were also performed on the same day as the PET examination. When necessary, we assessed hair samples using high-performance liquid chromatography, which enabled us to verify long periods of methamphetamine abstinence.³⁰

CLINICAL EVALUATION

The severity of psychiatric symptoms in methamphetamine abusers was evaluated using the Aggression Questionnaire (AQ)³¹; the scores can range from 29 to 145, with higher scores representing greater aggression. In addition, the 17-item Hamilton Rating Scale for Anxiety,³² the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression,³³ and positive and negative symptom subscores³⁴ on the Brief Psychiatric Rating Scale³⁵ were included in the evaluation. The Subjective Drug Effect Rating Scale for Cocaine³⁶ was modified and used for the assessment of cravings for methamphetamine. The scores on this assessment can range from 1 to 10, with higher scores representing more intense craving sensations (Table 1). These evaluations were performed on the day of the PET examination by a trained research psychiatrist masked to the PET results.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING-TO-PET COORDINATE PROCEDURES

Three-dimensional magnetic resonance imaging (MRI) was performed just before the PET examination using a 0.3-T MRI unit (MRP7000AD; Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japan) and the following acquisition parameters: repetition time, 200 milliseconds; echo time, 23 milliseconds; flip angle, 75°; slice thickness, 2 mm with no gap; and matrix, 256 × 256. In reference to the measurements of the tilt angle and spatial coordinates obtained in the procedure for determining the anterior-posterior intercommissural line on each participant's sagittal MRIs, a PET gantry was set parallel to the anterior-posterior intercommissural line by tilting and moving the gantry for each participant, which permitted reconstruction of the PET images parallel to the anterior-posterior intercommissural line without reslicing; using this approach, we allocated regions of interest (ROIs) on the target areas of the original PET images.³⁷

PET PROCEDURES

We used a high-resolution brain PET scanner (model SHR12000; Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan), which was capable of yielding 47 PET images simultaneously.³⁸ Before dynamic scanning, a 20-minute transmission scan was performed for attenuation correction using a germanium Ge 68/gallium Ga 68 source with the participant's head fixed by means of a radiosurgery-purpose thermoplastic face mask. Then, after a bolus intravenous injection of a 370-MBq dose of *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline (¹¹C)(+)McN-5652), a ligand with high specificity to serotonin transporter,^{21,39} 38 serial PET scans (time frames: 4 × 60, 20 × 120, and 14 × 300 seconds) were performed for 92 minutes. A total of 23 arterial blood samples were collected at intervals of 10 seconds to 15 minutes after the tracer

injection. The blood samples were analyzed using thin-layer chromatography (Whatman AL SIL G/UV 20 × 20 cm; Whatman Japan KK, Tokyo) and a storage phosphorscreen bioimaging analyzer (model BAS-1500; Fuji Photo Film Co, Tokyo) to determine the levels of unmetabolized tracer.

IMAGE ANALYSIS AND KINETIC MODELING

At the beginning of the study, the MRI voxel size was adjusted to the PET voxel size 3-dimensionally using image processing software (DrView; Asahi Kasei Co, Tokyo) on a Sun workstation (HyperSPARC ss-20; Sun Microsystems, Santa Clara, Calif). These reformatted MRIs with 3-dimensional scales and coordinates identical to those of the PET images were used as anatomic landmarks for the ROI setting, which allowed for minimization of the partial volume effects.^{3,18,40,41} An investigator masked to the participant's condition placed 10 ROIs bilaterally over the midbrain, thalamus, caudate nucleus, putamen, amygdala, anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, temporal cortex, and cerebellar cortex on the MRIs, as previously described.^{40,42,43} After delineation of the ROIs was completed on the reformatted MRIs, the PET images were displayed side-by-side with the MRIs. Then, the determined ROIs were placed on the same area on the MRIs and the corresponding PET images.

To assess the brain serotonin transporter density, we analyzed the [¹¹C](+)McN-5652 binding data on the basis of a model that described the radioligand kinetics using a single-tissue compartment and 3 parameters—uptake of radioligand in brain tissue (K_1), release of radioligand from brain tissue (k_2), and blood volume—because the regional brain [¹¹C](+)McN-5652 distribution volume (DV) (ie, the ratio of K_1/k_2) estimated by this model is known to correlate with the known regional brain serotonin transporter density^{21,39,44} and has been reported to be suitable for evaluating amphetamine-induced serotonergic neurotoxicity.²¹ Cerebral radioactivity was corrected for the contribution of plasma radioactivity, assuming a 5% blood volume in the ROIs. The K_1 and k_2 values were estimated by fitting the metabolite-corrected plasma time-radioactivity curves and the blood volume-corrected brain time-radioactivity curves using a nonlinear least squares algorithm.^{3,18,40}

STATISTICAL ANALYSIS

In addition to the ROI method described in the "Methods" section, we also performed a voxel-based whole-brain analysis using statistical parametric mapping (SPM) software (SPM99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London). Based on the same kinetic model as that used for the ROI method, absolute parametric [¹¹C](+)McN-5652 DV images were generated for each participant using biomedical image quantification and kinetic modeling software (PMOD version 2.5; PMOD Technologies Ltd, Zurich, Switzerland) (**Figure 1**).^{45,46} To normalize the absolute DV image to the standard stereotaxic brain atlas,⁴⁷ we used transformation parameters for early integrated images of [¹¹C](+)McN-5652 (0-20 minutes after injection).^{48,49} Subsequently, *t* statistics were performed on a voxel-by-voxel basis (voxel size: 2.0 × 2.0 × 2.0 mm), resulting in *t* statistic maps. Then, the results were transformed to the unit normal distribution. For the SPM analysis, we assessed both group differences in the regional [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the possible relationship between the regional changes in [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the severity of clinical symptoms in methamphetamine abusers. Age and sex were treated as covariates, and the scores on the clinical measures (AQ, Hamilton Rating Scale for Anxiety, Hamilton Rating Scale for Depression, positive and negative symptoms on

the Brief Psychiatric Rating Scale, and the scale for methamphetamine craving) were considered to be variables of interest. To test hypotheses about the regional specific effects of these variables, the estimates were compared using 2 linear contrasts (positive or negative correlation). According to recently published PET studies^{49,50} of methamphetamine abusers, the level of significance was determined using a voxel height threshold of $P = .05$ (corrected). The cluster significance threshold was also set at $P = .05$ (corrected).

To compare the mean values of the demographic and clinical variables in control subjects and methamphetamine abusers, an unpaired t test was used. We tested the main effect of methamphetamine use on [^{11}C](+)McN-5652 DVs derived from 10 brain regions using multivariate analysis of variance. Statistical significance was set at $P < .05$. To investigate the correlation between the [^{11}C](+)McN-5652 DV and the clinical variables in methamphetamine abusers, including the duration of methamphetamine use and abstinence, the Pearson correlation coefficient was computed, with age and sex adjusted for; after applying the Bonferroni correction, the level of statistical significance was set at $P = .005$ (SPSS version 11.0); SPSS Japan Inc, Tokyo).

RESULTS

PSYCHIATRIC STATES OF ABSTINENT METHAMPHETAMINE ABUSERS

Methamphetamine abusers showed no apparent negative symptoms as demonstrated by Brief Psychiatric Rating Scale assessment (Table 1). All methamphetamine abusers had previously experienced psychosis during methamphetamine use. Two methamphetamine abusers had persistent psychotic symptoms, such as persecutory delusions and auditory hallucinations; 5 had a depressed mood; 4 had anxiety; 4 showed severe aggression; and 4 had no psychiatric symptoms except for aggressive behavior. The mean AQ score was significantly higher in methamphetamine abusers than in controls ($t = -11.1$; $P < .001$).

ROI ANALYSIS

The traditional ROI-based analysis showed that methamphetamine abusers had significantly decreased [^{11}C](+)McN-5652 DVs in their global brain regions compared with control subjects (Wilks $\Lambda = 0.001$; $P = .003$) (Figure 2). Subsequent univariate analysis of variance revealed that methamphetamine abusers had significantly lower [^{11}C](+)McN-5652 DVs than control subjects in all 10 ROIs studied ($P < .001$ for all). There was no group \times sex interaction effect in the [^{11}C](+)McN-5652 DV, indicating no sex-specific effect in [^{11}C](+)McN-5652 DVs (Wilks $\Lambda = 0.47$; $P = .37$).

Figure 3 shows the correlations between [^{11}C](+)McN-5652 DVs and clinical variables in methamphetamine abusers. The [^{11}C](+)McN-5652 DVs in 5 of the 10 ROIs (ie, the midbrain, thalamus, caudate nucleus, putamen, and orbitofrontal cortex) significantly correlated negatively with the duration of methamphetamine use ($P < .005$ for all by Pearson correlation coefficient) (Figure 3A). There was no correlation in any of the 10 ROIs between [^{11}C](+)McN-5652 DVs and the duration of methamphetamine abstinence, which lasted 6 months to 5 years in our

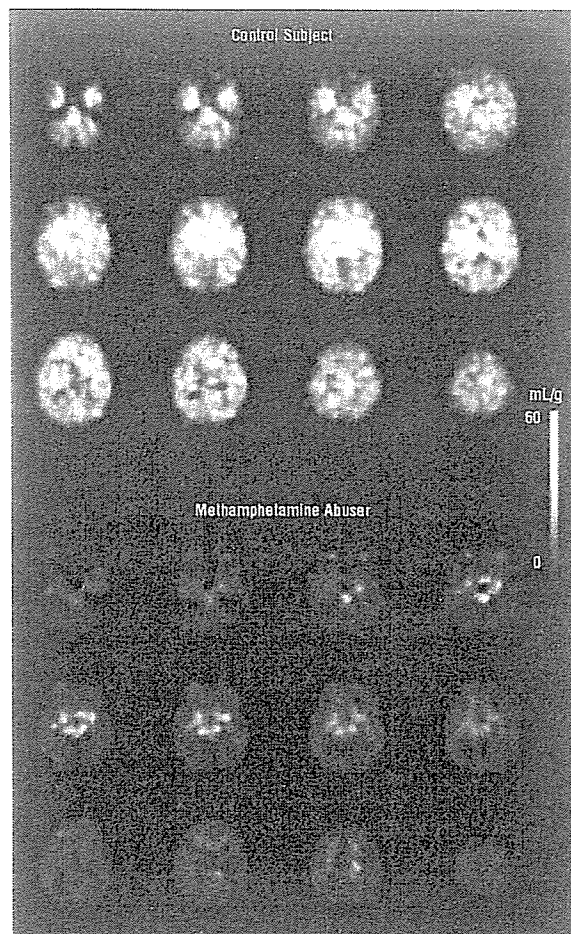


Figure 1. Voxel-based *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-*a*]isoquinoline ([^{11}C](+)McN-5652) distribution volume images from a control subject and a methamphetamine abuser. These absolute parametric images were normalized to the standard stereotaxic brain atlas using transformation parameters for early integrated images of [^{11}C](+)McN-5652 (0-20 minutes after injection). The [^{11}C](+)McN-5652 distribution volumes in broad areas of the brain of the methamphetamine abuser were lower than those of the control subject.

participants (Figure 3B). The magnitude of aggression, as assessed using the AQ, increased significantly with decreasing [^{11}C](+)McN-5652 DVs in 8 of the 10 ROIs (ie, the thalamus, caudate nucleus, putamen, anterior cingulate cortex, temporal cortex, orbitofrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, and cerebellar cortex) ($P < .005$ for all by Pearson correlation coefficient) (Figure 3C). Other clinical variables, including craving, were not statistically significantly correlated with changes in [^{11}C](+)McN-5652 DVs (data not shown).

SPM ANALYSIS

Figure 4 illustrates the results of the whole-brain voxel-based SPM analysis of [^{11}C](+)McN-5652 DVs. Figure 4A shows that the methamphetamine group had widely distributed reductions in [^{11}C](+)McN-5652 DVs compared with the control group ($P < .05$, corrected) (Table 2). In accord with the findings derived from the ROI analysis, the SPM analysis revealed an extensive clus-

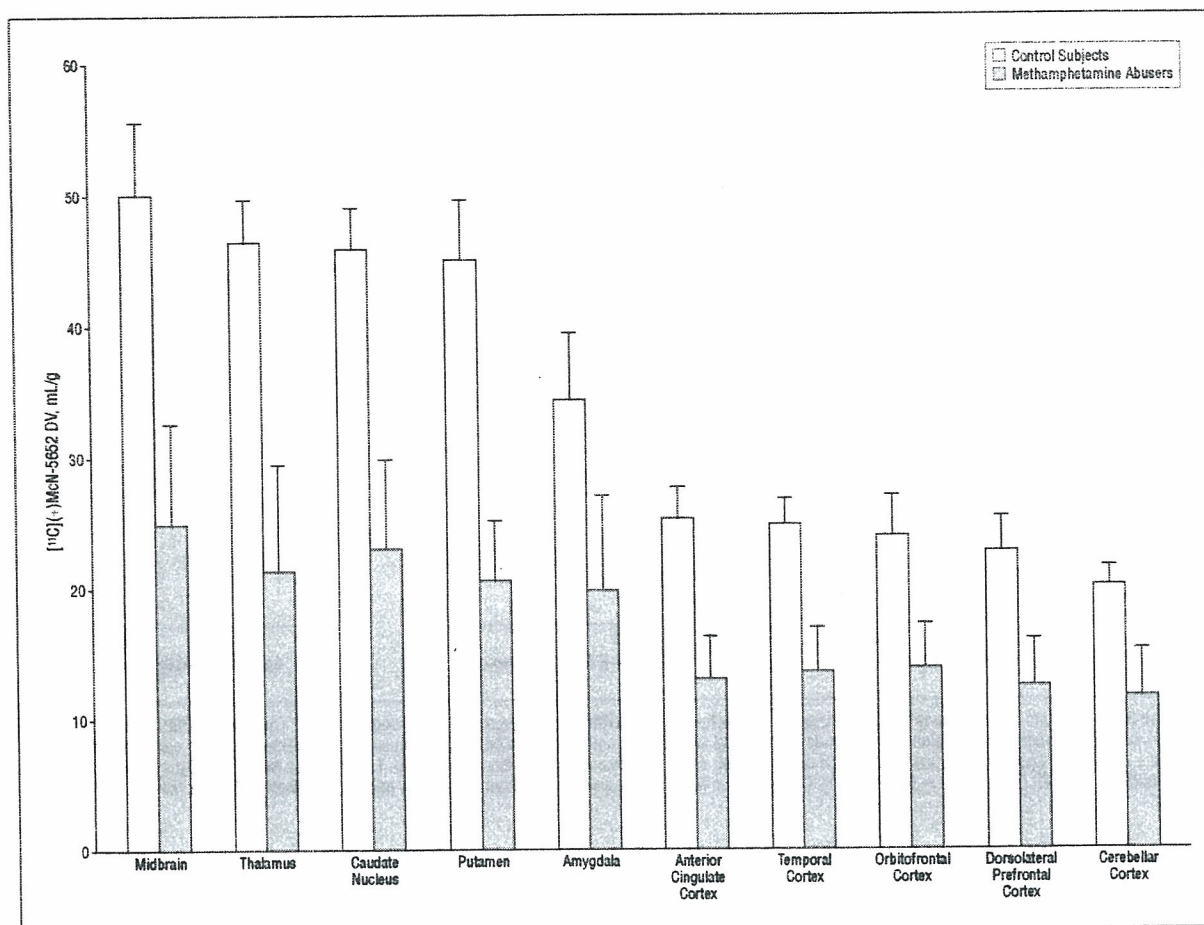


Figure 2. Mean regional brain *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ([¹¹C](+)McN-5652) distribution volumes (DVs) in control subjects and methamphetamine abusers. Methamphetamine abusers had significantly decreased [¹¹C](+)McN-5652 DVs in the global regions compared with controls (Wilks's $\Lambda = 0.001$; $P = .003$, by multivariate analysis of variance). Univariate analysis of variance revealed that methamphetamine users had significantly lower [¹¹C](+)McN-5652 DVs than controls in all regions studied ($P < .001$ for all). Error bars represent SE.

ter of voxels with reduced [¹¹C](+)McN-5652 DVs occupying the right insular area and extending out into the bilateral putamen, caudate, thalamus, hypothalamus, midbrain, temporal, parietal, frontal, occipital, cerebellar, anterior cingulate, and posterior cingulate areas. This cluster consisted of 45 315 voxels (363 mL). Figure 4B shows clusters in which the magnitude of aggression increased significantly with decreasing [¹¹C](+)McN-5652 DVs. These clusters were located on the bilateral orbitofrontal areas ($P \leq .001$), left inferior temporal area ($P < .001$), and right anterior cingulate gyrus area ($P < .001$) (**Table 3**). The other clinical variables did not reach statistical significance (data not shown).

COMMENT

In the present study, methamphetamine abusers had statistically significantly decreased [¹¹C](+)McN-5652 DVs, a representative measure of serotonin transporter density,^{21,39,44} in their global brain regions compared with control subjects. The finding of significantly reduced [¹¹C](+)McN-5652 DVs in several brain regions in methamphetamine abusers, as revealed using the ROI ap-

proach, was in accord with the results of voxel-based SPM analysis. In addition, there was no group \times sex interaction effect in terms of the [¹¹C](+)McN-5652 DV, indicating that abnormal [¹¹C](+)McN-5652 DVs in the brains of methamphetamine abusers are observed in both sexes. These findings suggest that the ingestion of methamphetamine leads to a global and severe reduction in the density of human brain serotonin transporters.

The values of the density of serotonin transporters in widely distributed brain regions, including the midbrain, hypothalamus, thalamus, caudate, putamen, amygdala, temporal cortex, and occipital cortex, were found to negatively correlate with the duration of methamphetamine use. This result implies that the longer methamphetamine is used, the more severe the decrease in serotonin transporter density will be. Although the duration of methamphetamine use is viewed as a proxy measure for the actual amount of intake of the drug, such a relationship in a dose-response manner strongly suggests a link between the use of methamphetamine and damage to serotonin neurons. This is compatible with the results of animal experiments⁵¹ demonstrating dose-dependent methamphetamine-induced serotonin transporter reduction.

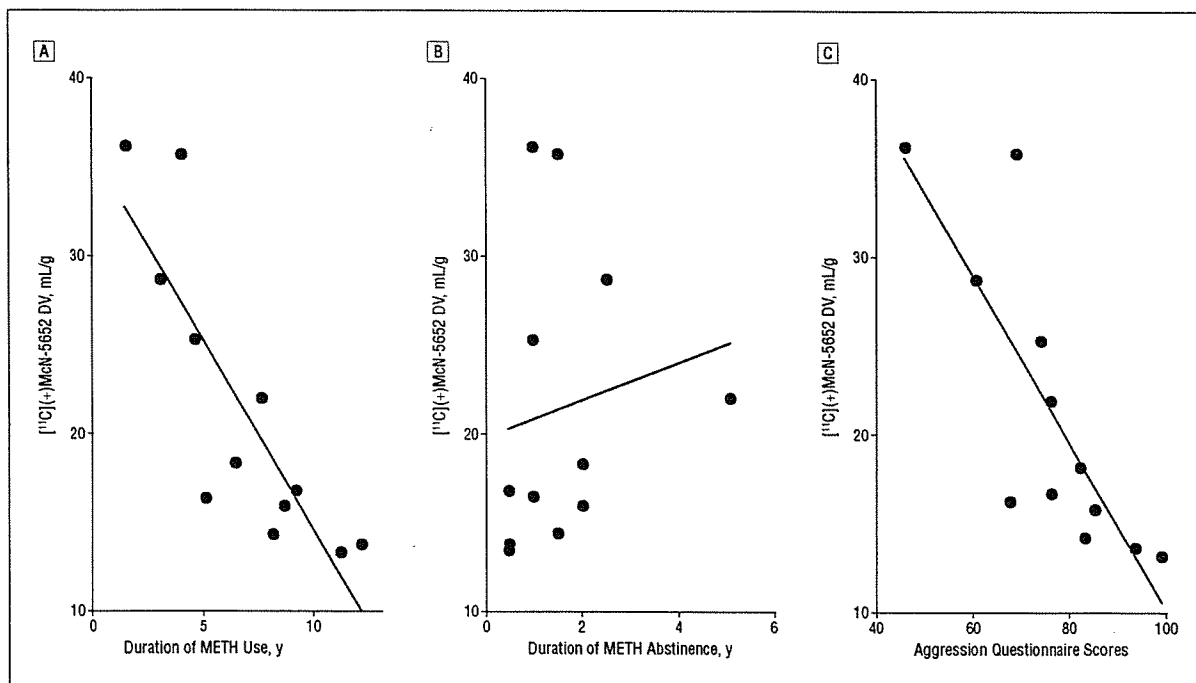


Figure 3. Correlations between *trans*-1,2,3,5,6,10- β -hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-*a*]isoquinoline (¹¹C)(+)-McN-5652 distribution volumes (DVs) in a representative brain region (the thalamus) and clinical variables in methamphetamine (METH) abusers. A, Significant negative correlation between [¹¹C](+)-McN-5652 DVs and the duration of METH use ($r=-0.84$; $P=.001$ by Pearson correlation coefficient). B, Correlation between [¹¹C](+)-McN-5652 DVs and the duration of METH abstinence ($r=0.16$; $P=.61$). C, Correlation between Aggression Questionnaire scores and [¹¹C](+)-McN-5652 DVs ($r=-0.82$; $P=.001$).

Although the present study was not designed to directly assess recovery from brain damage induced by methamphetamine use, there was no correlation between the [¹¹C](+)-McN-5652 DVs and the duration of methamphetamine abstinence. Along with this finding, the result showing that even individuals who had been abstinent for more than 1 year ($n=9$) had a substantial decrease in serotonin transporter density (approximately a 30% decrease compared with controls) (Figure 3B) suggests that reductions in the density of the serotonin transporter in the brain associated with habitual methamphetamine abuse could persist long after methamphetamine use ceases.

The magnitude of aggression in methamphetamine abusers increased significantly with decreasing serotonin transporter densities in some brain regions. Detoxification from methamphetamine in all the abusers in this study was confirmed by regular urine drug screening as described in the "Drug Screening" subsection, including a test on the day of PET examination; these tests were conducted to establish that the psychiatric symptoms, such as aggression, were residual rather than acute symptoms induced by methamphetamine use. As a result, the relationship between the degree of aggressiveness and the density of serotonin transporter found in this study was not ascribed to the process of detoxification from methamphetamine use. Thus, the present findings indicate that methamphetamine-induced serotonergic disturbances are responsible for the elevated aggressiveness that is frequently observed, as a residual symptom, in abstinent methamphetamine abusers. This contention is consistent with a variety of studies^{52,53} that have documented associations between decreased serotonergic function and increased aggression. For ex-

ample, cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, which is known to reflect presynaptic serotonergic activity in the brain, has been found to be reduced in aggressive psychiatric patients,^{54,55} impulsive violent men,^{56,57} and impulsive violent offenders.⁵⁸

In the correlational region analysis using SPM in the methamphetamine group, the magnitude of aggression was substantially associated with a decrease in serotonin transporter density in the clusters located in the orbitofrontal cortex, anterior cingulate, and temporal cortex, although the clusters were localized to small areas and did not fully occupy the anatomic brain regions. This result suggests that the potential methamphetamine-induced decrease in serotonergic function around these 3 areas may play an important role in the pathogenesis of elevated aggression in methamphetamine abusers. This is supported by several lines of evidence. For example, studies of brain injuries suggest that damage to the orbitofrontal and anterior cingulate areas produces syndromes characterized by aggression and impulsivity.^{52,59} Furthermore, recent PET and postmortem clinicopathologic correlation studies have indicated that low levels of serotonin_{1A} receptors in the orbitofrontal, anterior cingulate gyrus, and temporal areas are related to aggressive behavior.^{60,61}

However, we cannot rule out the possibility that the increased aggression observed in methamphetamine abusers could reflect a preexisting condition, for example, an "addictive personality," which might often involve a tendency toward aggression.⁶² Nevertheless, in the present study, we selected methamphetamine abusers who had no history of abnormal aggression before the use of meth-