

200632046A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成19(2007)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究	----- 1
飯田 秀博	
II. 分担研究報告	
1. 非侵襲機能画像による線条体疾患の病態把握と脳機能解明－音楽メロディの認知	----- 10
林 拓也	
2. PETを用いたドーパミン受容体機能の連続定量評価法の構築	----- 16
渡部 浩司	
3. MRIを用いた線条体線維連絡性法の開発研究	----- 19
佐藤 博司	
4. 拡散テンソル画像を用いた統合失調症における白質、基底核微細構造異常の検討	----- 23
大西 隆	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 31

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書
定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究
主任研究者 飯田秀博
国立循環器病センター研究所放射線医学部部長

研究要旨：多くの精神・神経疾患の病態に関与する線条体の機能や構造は、動物脳での研究結果から推測されていることが多くヒト脳での解明は進んでいない。本研究は、精度高い非侵襲的定量的神経画像法を切り口として、線条体の機能と解剖、線条体疾患の病態解明とその診断法開発、新規治療開発の研究を段階的に進めるものである。具体的には、MRI拡散強調画像法による線条体線維連絡性の解明と病態解明、短時間繰り返しPET機能定量法や機能的MRI画像法による線条体機能・病態の解明、定量的画像法を用いた再生医療を中心とする治療法開発を行う。18年度の成果として①MRIの撮像法・解析法の高精度化に成功し、サル脳での侵襲的方法との比較により精度の確認・最適化が進み、正常ヒト脳での線条体線維連絡性の特徴がわかった。これにより次年度に病態評価が可能な段階にきた。②一回のPET撮影により複数のモダリティのドーパミン機能やドーパミン放出能を評価するための動態解析理論を整備し次年度に応用研究を進める段階にきた。また機能的MRI画像により、線条体の機能異常が知られる薬物依存症において、背側前頭前野がどのような役割を果たすかを明らかにした。また同じく機能的MRI画像法により音楽認知に関わる脳機能部位を明らかにし、統合失調症やパーキンソン病等の補助治療として使われる音楽療法の作用機序の一部を解明した、③定量的神経画像法により新規治療法を開発するための安定したサル病態モデル作成法・病態評価法を確立し、次年度から実際に新規治療評価の実験を開始できる段階にきた。

分担研究者

林 拓也（国立循環器病センター研究所）
渡部浩司（国立循環器病センター研究所）
大西 隆（国立精神神経センター精神保健研究所）
佐藤博司（国立循環器病センター研究所）

A. 研究目的

線条体は前頭葉とともに、意欲・認知に基づく行動や運動制御に関わり、多くの神経難病、精神疾患の発症機構にも関与する。しかし線条体の構造・機能の詳細はサルなど動物脳における侵襲的手法による知見を基にしておりヒト脳の機能・病態解明は進んでいない。線条体は神経伝達物質ドーパミンが豊富であり多くの精神神経疾患においてドーパミン作動薬が使用されることからヒトの線条体の機能・解剖を定量的に評価することで詳細な病態把握や診断・治療法の開発に貢献すると考えられる。

本研究事業は、非侵襲的定量的神経画像法をツールとして、線条体の機能・解剖・病態解明および診断法と治療法の開発を進める。今までの非侵襲性検査はしばしば精度保証なく臨床検査で使われてきたが精度高い定量的評価なくして正確な診断や治療評価はできないと考えられる。そこで本研究では、精度高い非侵襲的定量的な脳解剖・機能（脳内線維連絡性、脳活動、ドーパミン機能）評価法の開発を進めることで今までわからなかった線条体の解剖・機能を明らかにし、それと同時にこれらの方法を病態診断・治療法の開発に応用する研究も行う。具体的

には表1にあるように、方法論的アプローチとして定量的神経画像法の開発(I)、およびその応用研究(II)から構成される。

本年度における成果について各項目について総括報告書で概要を述べた上、項目毎の詳細を分担研究報告書にて記載する。

表1

本研究事業内容	
I. 定量的神経画像法の開発研究	
1. MRIを用いた定量的線条体線維連絡性解明法の開発	
2. PETを用いた線条体ドーパミン機能評価法の開発	
3. 機能的MRIや経頭蓋磁気刺激を組み合わせることで因果的脳機能・病態解明を行う	
II. 定量的神経画像法による応用研究	
1. 線条体疾患（パーキンソン病、統合失調症、薬物依存症等）・損傷脳における脳機能、脳内線維連絡性の評価、ドーパミン機能の病態評価	
2. 新しい線条体疾患の治療法（とくにES細胞移植法と骨髄間質細胞移植法による）の評価・開発	

B. 研究方法

I-1. MRIを用いた定量的・線条体線維連絡性解明法の開発研究（分担：佐藤、林、大西、18年度）。

MRIを用いた拡散強調画像は撮像技術開発によって高速・高画質化が進んでいるが臨床神経学、神経科学的ツールとして拡散強調画像神経線維追跡法がどの程度応用性があるのかはわかっていない。そのためにはその精度や再現性、定量性についての十分な評価が必要である。特に線条体の線維連絡性を見る上では交差性線維の多い部位（灰白質など）においての線維連絡能を高める必要がありそのための高解像度化、高画質化が必須である。

本研究項目では、MRI画像収集・解析技術開発により高画質・高解像度の拡散強調画像収集法と神経線維連絡解析法を平行して開発し、特に線条体の線維連絡性に特化した高精度かつ再現性の高い撮像条件に最適化すること目的とした。

そのための方法として、まずヒト用の撮像のために8チャンネルの多受信コイルを使用して高解像度のEPI撮影法を開発した。従来装置による撮像では5mm厚の撮像がほとんどで最高でも2.5mm程度の空間解像度が精一杯であった。3テスラの装置を使うことで解像度2mmの空間解像度収集を目標として撮像法の開発を進めた。また拡散強調磁場の角度方向数は既存の装置では10数方向までしか対応できず角度方向として不十分であるので空間的に均等な81方向まで増やすことも目標とした。また拡散強調画像を用いて神経線維連絡性解析には、従来不可能だった線維交差部の追跡を行うモデルを応用した解析法を応用した。このために直接英国オックスフォード大学脳機能MRI研究センターに出張したうえ

(2006年11月)、最新版(同研究所より特別に提供されたもの)の提供をうけてサル脳、ヒト脳での解析検証を行った。

また本法で調べる神経線維連絡性が実際の神経線維連絡をどの程度反映しているかについてサル脳での検討が必要と考え、サル脳でのMRIによる線維連絡性の評価と、神経線維トレーサーによる線維連絡性の関係性を比較検討した。そのためにサル脳の画像収集もヒト脳と同じ81方向、高解像度の画像収集を行った。また神経線維トレーサーにはマンガンを用い(神経細胞に取り込まれたうえ軸索に沿って広がるトレーサー)線維連絡性の評価を行った。

動物の実験は全て麻酔下にて行う。ヒトの研究は正常者を対象として行い当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。動物実験は実験動物委員会の承認を受けて行った。

I-2. PETを用いた線条体ドーパミン機能評価法の開発(渡部、林)

PETの時間解像度・空間解像度はMRI等に比べると劣っておりその改善により新たな応用研究や病態評価が可能になる。従来2つの点で時間に関わる技術的制約があった。1つ目は、PETの撮像時間が薬剤

の血液・組織内の動態速度(0-15標識水による血流評価で1.5~2分程度、F-18標識FDGによるブドウ糖代謝は約40-60分、脳受容体評価においては約1時間)に見合った撮像時間で定量画像を得る必要があった。二つ目は、ドーパミン機能のようにシナプス前、後の複数の評価項目を観察したい場合や、生理条件を変化させた(脳賦活課題時等)時の内因性ドーパミン放出を評価したい場合には(放射能の減衰を待つために)別日にそれぞれ別のトレーサー、もしくは、別の生理状態(賦活時と安静時など)を変えることでしか評価できなかった。

本研究項目では従来まで別日に行う必要があった複数の機能評価を同日に一回の検査で行う解析手法の開発することでPETによるドーパミン機能評価を短時間かつ多面的に評価することを目標とした。

そのため今年度は、ドーパミンD2受容体トレーサーである¹¹C-racloprideを2回にわけて30分間隔で投与し2回の投与後30分間隔が別の生理状態であると想定し、それぞれの状態におけるraclopride結合能(1st BP, 2nd BP)を別に算出する動態モデリング(Dual Reference Tissue Model, DRTM)を行った。BPの算出に¹¹Cの放射能半減期(約20分)を考慮に入れ参照法による2組織コンパートメントモデルを応用して解法を得た。また応用するにあたって¹¹C-racloprideの質量としての投与量に依存し2回の結合能の推定能にバイアス(差)が出てくるのが想定されるため、投与質量と推定結合能の関係をシミュレーションおよび実験的に明らかにした。

I-3. 経頭蓋磁気刺激法と機能的MRI法の組み合わせによる脳機能の解明:薬物依存症における前頭前野の役割について(林)。機能的MRI法では、ある課題遂行時における脳部位の活動を捉えることでその課題遂行と脳部位の関連性を調べることができる。しかし多くの課題遂行において単一ではなく複数の脳部位が活動するため、脳機能を局在化(脳機能マッピング)するためには、その複数の脳部位(ネットワーク)間の連絡性および因果関係を明らかにする必要がある。

本分担項目では、薬物依存症において薬物欲求の脳内処理部位として知られる背側前頭前野の役割を特定するため、同部位に経頭蓋磁気刺激を行い一時的に機能抑制させ他の機能部位がどのように変化するかを観察した。

既に先行研究から、薬物欲求時の脳内反応が、薬物使用可能性に関した文脈依存性に背側前頭前野や前頭葉内側面が活動することが知られてきた。このことは背側前頭前野が前頭葉内側面と共同して薬物使用可能性を評価し欲求反応を制御していることを示唆するが、背側前頭前野がその脳内ネットワークのなかでどのように機能し役割を果たすか分かって

いなかった。

そこで経頭蓋磁気刺激を背側前頭前野に行い機能的に抑制することで（経頭蓋磁気刺激は従来の検討から刺激部位の機能的抑制を最低30分程度生じる条件に設定）、どのように薬物欲求やそれに関わる前頭葉内側面の活動が変化するか、を調べ脳内ネットワーク内での背側前頭前野の役割を特定した。仮説として①背側前頭前野がネットワーク内で上位中枢として機能する、②下位の部位をフィードフォワード的に制御している、と考えこれを検証した。

若年喫煙者8人に、喫煙ビデオを呈示し薬物欲求を起こさせる課題を機能的MRI中におこなった。ビデオ呈示後には毎回喫煙欲求度を答えてもらった。この課題+機能的MRIによる先行研究では、喫煙使用欲求時に背側前頭前野や前頭葉内側面が活動することが分かっている。今回の実験ではこのfMRI実験直前に反復磁気刺激を背外側前頭前野を行うことで（コントロールに比べ）薬物欲求時の脳活動がどうかかわるかを観察した。本研究は経頭蓋磁気刺激と機能画像の組み合わせ研究で経験の深い、カナダ・マギール大学モントリオール神経研究所で実施した（2005年12月～2006年6月）。研究にあたっては予め同施設の倫理委員会を審査をうけた。

II-1A. 線条体疾患における機能・解剖の病態評価

パーキンソン病、統合失調症など線条体関連疾患や運動野などの損傷脳において、どのような可塑的变化が生じるのかわかっていない。パーキンソン病では中脳黒質ドーパミン含有神経細胞の選択的変性が生じるがその後の脳内の可塑的变化や機能代償の変化がどのように生じるかの理解は、病態理解と新規治療法の開発、2次的合併症（パーキンソン病におけるジスキネジアなど）の発生予防にも重要である。

仮説として①脳内可塑性・学習システムとしてのドーパミン受容体・トランスポーターの変化、②ドーパミン神経の終末部である皮質線条体下行性線維の線条体内配置の分散性（もしくは集束性）の変化による可塑性、③大脳皮質レベルの機能的・線維連絡性の変化による可塑性が考えられる。

そこで本研究課題では、パーキンソン病モデル動物、脳損傷モデル動物、パーキンソン疾患患者、統合失調症、においてPET, MRIを行い特に線維連絡性、ドーパミン受容体・トランスポーターについて定量評価することで上記仮説を検証できると考えた。

今年度においてはパーキンソン病モデル動物（片側MPTPモデル）の作成を行い、ドーパミン受容体、トランスポーターの変化を観察し症状との関連性を評価した。動物実験にあたっては当施設の実験動物委員会の承認を経ておこなった。

II-1B 線条体疾患補助療法としての音楽療法の作用機序解明：音楽の脳内認知処理機構

パーキンソン病では聴覚や音楽刺激による運動開始の誘発・機能改善が見られる。これを利用してしばしば補助理学療法として音楽療法が行われる。しかしこの作用メカニズムは特定されていない。音楽は脳内で認知され、感情を引きおこし、運動機能への影響を及ぼすと考えられるがその脳内処理過程を明らかにすることで音楽療法の作用機序に示唆が得られると考える。

本年度、音楽の認知、そのなかでもメロディの認知がどう脳内で処理されているかについての研究を行った。従来まで音楽聴取時の脳活動という観察がされてきたが、音楽のなかにはメロディ、リズム、音色といった多要素が含まれ特定の認知処理と脳部位局在化はされていない。我々はメロディ認知において最大の特徴である音高線の「形」の認知能力が脳のどこで処理されるかを調べた。この音高線の「形」の認知力とは、ある楽曲を移調し全体の音の高さがかわったとしてもメロディとしては同じと感じる能力のことである。これはカラオケで、キーを変えて歌を歌いやすくする操作をしても同じ曲として歌い、聞ける能力にも相当する。

実際に8音の異なる音の高さの人工音から構成される短いメロディ（シーケンス）を作成し、全く同じシーケンスか、一部の音の高さを変化させたシーケンスを直後に聴取させて同じメロディの曲かどうかを判断させる課題（メロディ同異判断課題）を作成した。その際に2曲目のシーケンス全体の音の高さを変える操作（移調）を行い、メロディの同異判断をしてもらった。2曲目のシーケンスの種類によって正答率が変化するかどうかも確認した。これら課題遂行中に機能的MRIに行き脳活動部位を調べた。正答率とメロディ同異認知部位との関係も調べた。

II-2 定量的神経画像法による治療法開発

治療法開発において、その有効性判定に行動評価だけでなく、病態に関わる蛋白・遺伝子発現や神経伝達物質、などの機能を定量的に繰り返し観察することが重要である。

本研究課題ではパーキンソン病モデル動物（MPTP処置カニクイザル）において、ES細胞移植、遺伝子治療、骨髄間質細胞由来神経細胞移植等を行い、それらの有効性をPETによるドーパミン機能定量を行うことで判定する。

本年度は、パーキンソン病モデル動物の安定した作成法について定量的PET画像による評価・解析による検討を行った。両側MPTP処置モデルおよび片側MPTP処理モデルにおいてトランスポーター、ラクロプライドPETを行うことで、それらの個体内および

個体間の再現性を評価した。動物実験にあたっては当施設の実験動物委員会の承認を経ておこなった。

(倫理面への配慮)

ヒト対象の研究計画はヘルシンキ宣言に基づく倫理面に配慮し国立循環器病センター（他施設研究においては当該施設の）の倫理委員会による承認を受け、文書による同意が得られた被験者について研究を行った。動物実験計画はGuidelines for Animal Research on Human Care and Use of Laboratory Animals (Rockville, National Institute of Health/Office for Protection from Research Risks, 1996)に基づき国立循環器病センター実験動物委員会の承認を経て行った。

C, D. 研究結果と考察

I-1: MRIによる定量的線維連絡性解析法の開発：撮像技術の開発により国立循環器病センター研究所先進医工学センター3テスラMRI装置においてヒト脳の全脳を2mmの解像度で収集することが可能になった。また拡散強調の傾斜磁場角度を81方向に行うことが可能になった（従来は数十方向しかできなかった）。オックスフォード大学脳機能MRI研究センターから線維交差部の線維追跡能を向上させた最新プログラムの提供を受けて実際にサル脳、ヒト脳で解析した。その結果、従来の方法にくらべ格段に線維追跡能が向上した。実際にヒト脳にかかる撮影必要時間は25分程度で臨床にも応用可能なものになった。

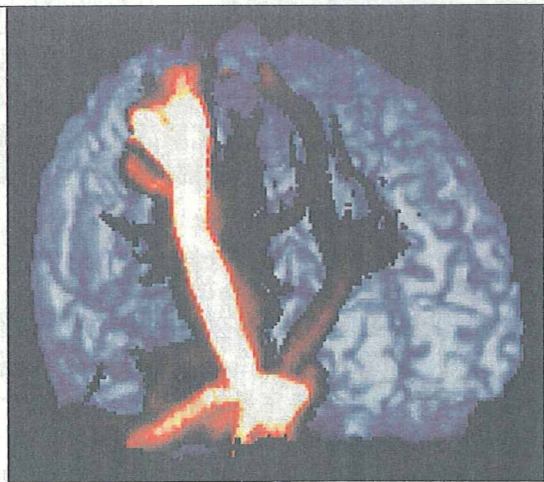


図1. 右運動野上肢領域からの線維連絡性の評価。錐体路、小脳路や左右の交連線維が観察される。

サル脳におけるマンガン神経線維追跡法との比較では、複数の皮質部位の線維連絡性を検討した。そのうち多くの部位でマンガンによる神経線維連絡と拡散強調画像による線維追跡法の間によく一致した観察が得られた（図2）。

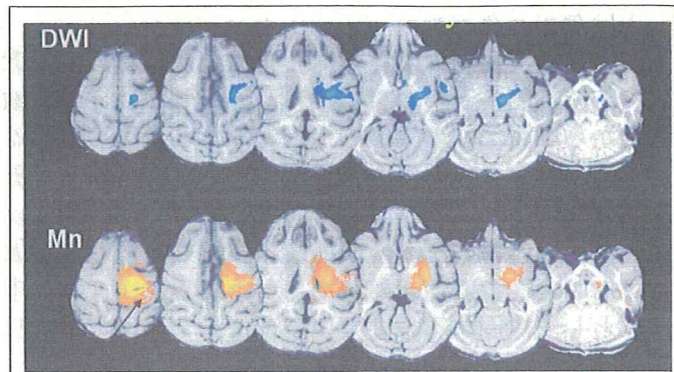


図2. 高解像度拡散強調画像に基づく運動野皮質の神経線維連絡（上段、青色）、塩化マンガン溶液の運動野注入後の神経線維連絡追跡結果

これらの結果から、拡散強調画像による神経線維追跡法結果に大きな偏りがないことが示唆されこの方法をヒト脳に応用する価値があると考えられた。実際サル脳とヒト脳で皮質連絡性にもとづいて視床を分節化したところ、両種でほぼ一致した結果を得た（図3）。

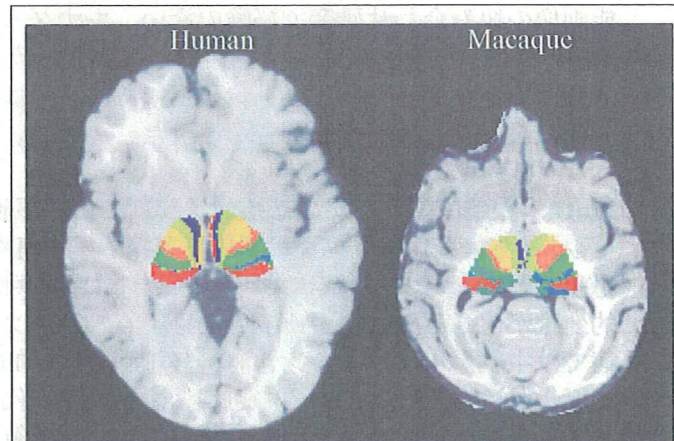


図3. ヒト（左）、サル（右）においてMRI拡散強調画像を使って大脳皮質との線維連絡性により視床を分節化した結果。両種ともに相同的な構造を示していた。

またヒト脳がサル脳やラット脳と線条体-皮質間線維連絡にどのような違いがあるかを検討した。それによりヒト脳では著明に線条体・前頭前野の連絡網が発達しており、ラット脳での線条体内の前頭前野投射領域は非常に小さく辺縁系・眼窩前頭皮質などの旧皮質の投射が非常に拡大して分布していた。相対的な前頭前野の大きさ以上に線条体内に占める前頭前野投射領域がヒトでは拡大していることがわかり、線維連絡性という観点から動物種を越えた解剖学的特徴の把握が必要であると考えられる（図4）。

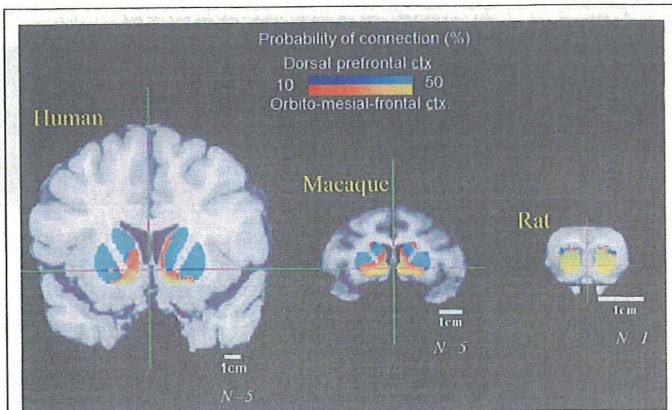


図4. ヒト (左)、サル (中)、ラット (右) における線条体内の線維連絡性。赤-黄系を辺縁系・眼窩前頭皮質の連絡性投射部位、青-水色系が背外側前頭前野皮質の連絡性投射部位を示す。

I-2 一回のC-11ラクロプライドPET撮像中の二状態のドーパミン機能定量化 (DRTM法) の解析理論・解法を構築し、1回60分のPET撮像, PET開始後0分と30分におけるラクロプライド投与により前半と後半の状態におけるラクロプライド結合能が計算できることがわかった (詳細は分担研究課題参照)。また実際にmicroPETによりラット脳、サル脳の収集を行って2回の結合能画像がほぼ同じ値で算出できた (図5)。

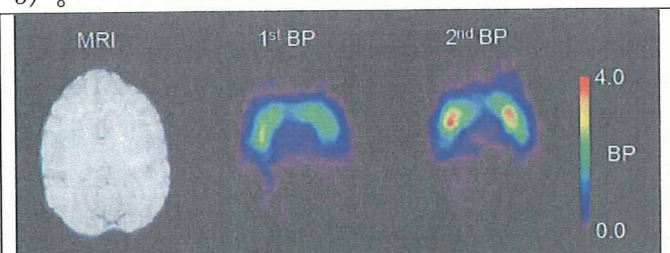


図5. DRTM法による安静状態麻酔下サル脳のラクロプライド結合能 (BP) 評価。左: T1-MRI画像、中: 1回目BP画像、右: 2回目BP画像。1時間のPET収集の間に同じ質量の11Cラクロプライドを0分、30分時に投与してそれぞれの投与後のBPを計算した。2回の生理状態は同じ条件で撮影。2回ともほぼ同じ結合能の値を再現したが2回目の方が少ない放射能 (一回目の1/3程度) のためやや画質が劣化している。

またシミュレーションによって1回目と2回目に投与したラクロプライドの質量に依存して結合能が変化することが予想され、ラット脳において質量を変えて投与することで実験的にも確認した。

これらのことから現在の技術により30分の間隔でラクロプライドを投与することでそれぞれの状態における結合能が算出可能であることまで確認したが、2回の投与の間で、同じ質量を入れた場合にBP計算画像の画質が異なること、同じ放射能を入れた場合にはBP値に差が出てくる可能性が示唆された。シミュレーション上は投与するラクロプライドの放射能標識率 (比放射能) が高い場合には、質量依存性の結合能の偏りが生じないことが確認されたので、今後の課題として比放射能を上げる技術開発を進めるこ

とによって、画質と結合能の値ともに再現性のある定量画像が算出できると考えている。19年度にはこのための高比放射能薬剤合成のセットアップをすすめ、実際にアンフェタミンを投与し内因性ドーパミンを放出させた時のラクロプライド結合能の変化を測定する予定である。

I-3 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と機能的MRI法による薬物依存症の脳機能解明

喫煙キューにより誘発される薬物欲求の変化量はrTMSを受けた条件にて低下する傾向を示した。シヤム刺激時には通常喫煙指示の場合のみ左背外側前頭前野、前帯状回でキューに反応してMRI信号が上昇し、左背外側前頭前野ではこの反応性が欲求度と相関し、先行研究とほぼ同じ結果を得た。一方rTMS刺激時において通常喫煙を指示した場合に両者のキュー反応性は見られず左背外側前頭前野の欲求度との相関も見られなかった。また機能的連絡性 (effective connectivity) の解析によりrTMS刺激により背側前頭前野の反応性が対側の前頭前野や側頭葉内側部からの入力に対し低下したが前帯状回からの入力に対して変化なかった。これら結果は背側前頭前野が外的に規定される喫煙使用可能性に基づいてフィードフォワード式の制御により内的な欲求 (の意識化) を促進させていると考えられる (図6)。

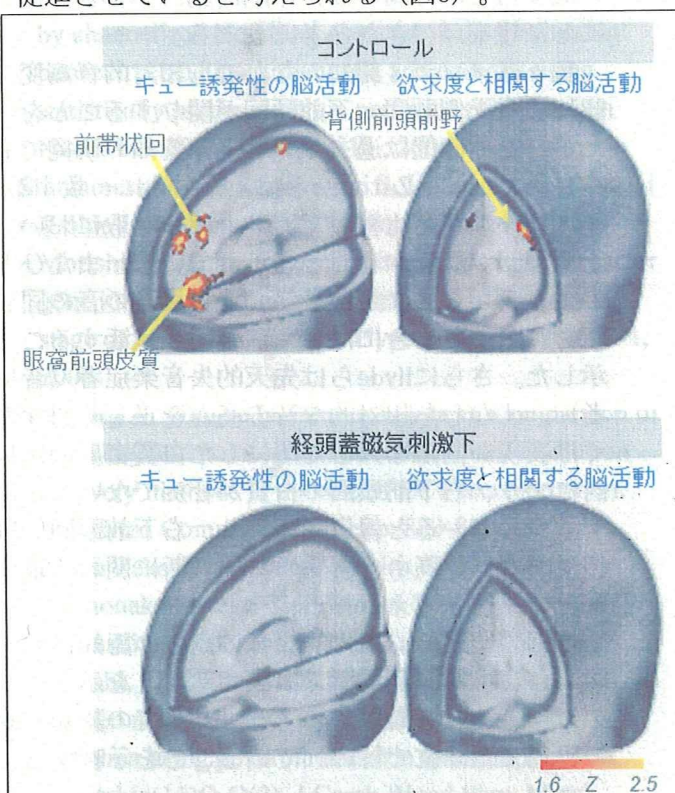


図6. 薬物使用可能性と薬物欲求に依存した背側前頭前野・前帯状回・眼窩前頭皮質の活動 (上段)。背側前頭前野に反復磁気刺激を行うことで同部を抑制した場合 (下段)、前帯状回、眼窩前頭皮質の活動も抑制された。このことから背側前頭前野が後者二者の部位に対し上位に位置し、興奮性に作用することを示唆する。

II-1A 病態能における定量的画像による病態評価
片側パーキンソン病モデル（経内頸動脈MPTP注入モデル）サルにおいてドーパミントレーサであるC-11 CFTおよびD2受容体トレーサであるC-11 ラクロプライドを用いて結合能を定量的に評価した。同時に対側の運動機能の重症度を5段階で評価しPETによる機能評価と比較した。その結果、MPTP注入側ではCFT結合能の低下、ラクロプライド結合能の軽度上昇が見られた。またCFT結合能と運動機能重症度の間に良好な相関関係が見られた。

II-1B

メロディ認知を相対的な音の高さの関係性の認知と捉え、その認知課題（同異判断課題）を作成し課題遂行中の脳活動部位を調べることで認知に関わる部位を検索した結果、上側頭回と下前頭回が最も関与していることが分かった（図7上段）。さらに課題の特性を変えて難易度を変動させながらも、常に同じ相対的な音の高さの認知を指示することでこの認知にもっとも関わる脳部位を同定した（図7下段）。fMRI実験はMRI装置の騒音により音刺激課題は困難であるが、専用のヘッドフォンと適切な対照課題を作成することで騒音による脳活動への影響を最小限にした観察ができたと考えられる。

我々はメロディ認知のなかでも相対的な音高変化の認知に右上側頭回・下前頭回が関与することを示したが、この部位は過去のメロディ認知の研究でも示唆されている。Zatorreらは音響学的に一致するノイズバーストと比較して、メロディ聴取において右上側頭回が賦活することを示している。またひとつのメロディタスク内で最初の音と最後の音の同異判断を行なったときには右下前頭回が賦活することを示した。さらにHydeらは先天性の失音楽症者（音痴者）、すなわち相対的な音の高さを正しく認知もしくは表現が困難な人を対照にした白質密度の比較検討により、右下前頭回の白質が音痴でない人と比べて減少していると報告しており、右下前頭回皮質が相対的な音の高さの関係の認知判断に関わる重要な部分であると考えられる。

今回の結果は、相対的な音の高さの認知に右下前頭回と右上側頭回が深く関与することを示し、メロディライン（音高線）の「形」としての認知が脳内の限局した部位で行われていることを示唆する。

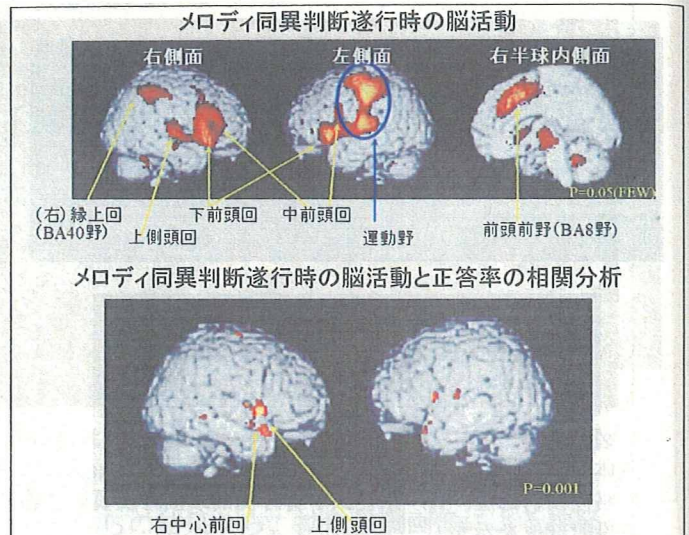


図7. メロディ同異判断遂行時の脳活動(上段)。メロディ同異判断遂行時の脳活動と正答率の相関分析(下段)。右上側頭回、右下前頭回が最もメロディの特性のうちでも、相対的な音の高さの変化の認知の最も関与することが示唆された。

II-2

経片側内頸動脈MPTP投与群のサル4頭において11C-CFT-PETを行った（図1B）。本モデル動物は、Bankiewiczら(Life Sci, 1986)の方法により0.4mg/kgのMPTPを右内頸動脈より投与し作成した。PET測定および解析は上記と同じ方法により行った。病側線条体の結合能は 0.24 ± 0.16 (66%, n=4)、正常側線条体では 0.73 ± 0.08 (10%, n=4)であった。またこれら4頭のサルにおいて経動脈投与と同側の右側線条体のBP値は、対側の運動障害（特に上肢の）機能障害度（3段階評価したもの）と相関が見られた。またこれらサルで別日に2回繰り返して11C-CFT-PETを行ったところ正常側で11%、病側で26%の測定間誤差が見られた。病側・正常側それぞれについての反復分散分析で結合能のバラツキは線条体間で有意で、繰り返し測定間では有意ではなかった。この結果から11C-CFT-PETによる結合能評価が、①正常・病側の線条体機能の違いを再現性高く評価できること、②本病態モデルの運動機能障害度を反映すること、が示唆された。

パーキンソン病カニクイザルモデルであるMPTP全身投与によるサルにおいても11C-CFT-PET検査の有用性を検討した。作成はBurnsら(Proc Natl Acad Sci U S A, 1983)の方法に則って作成した全身MPTP投与群サル4頭において、前述と同様の方法にて11C-CFT-PETを行ったところ、線条体の結合能は 0.13 ± 0.03 (n=8)で左右差は見られなかった（図1C）。線条体の一部とくに腹内側部において11C-CFT結合能が相対的に保たれている傾向があった（図1C）。また各個体とも両側性の運動障害が強いものが多く中には寝たきり状態のサルも存在した。

両側BP値平均値と各個体の運動障害度との相関はみられなかった。これらの結果から両側モデルは11C-CFT結合能で見ると個体間のバラツキが片側性モデルより少ないが、運動障害度のバラツキが存在し、その運動機能障害度と11C-CFT結合能との関係も明確でない。すなわち別の要因（ドーパミン機能以外の可塑的变化等）が運動障害のバラツキに表現されている可能性が示唆された。

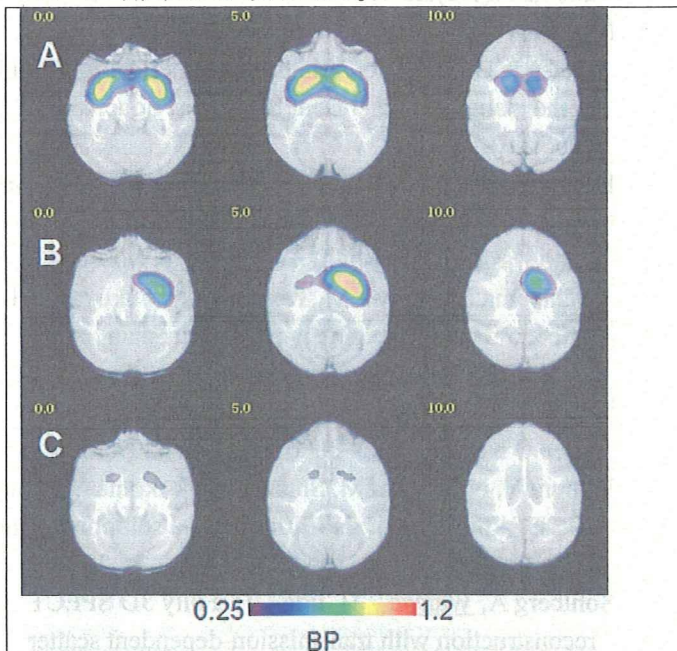


図1. ドーパミントランスポーター (CFT) 結合能(BP) の平均定量画像の軸断像。MRIの平均画像(白黒の色)上にBP平均画像(カラー色)を載せて表現している。(A)正常サル(n=4)。(B)片側(右側)経内頸動脈MPTP投与ザル(n=4)。(C)全身MPTP投与ザル(n=4)。むかって左側が動物の右側に相当する。また左上の数字は前交連の高さからの距離(mm)を示す。正常サルでは両側線条体ともトランスポーターは良好に描出されるが、片側モデルでは右、両側モデルでは両側の線条体の集積が低下。しかし腹側の部位は集積が残存する傾向にある。

E. 結論

新しい画像評価法とくに定量的MRI線維連絡性評価やPET受容体結合能の2回同時評価法によって病態解明、診断法開発の基盤が整った。19年度において病態モデル動物やヒトの疾病患者においてデータ収集をすすめ、病態評価、治療評価の結果が整う予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

Aoi T, Zeniya T, Watabe H, Deloar HM, Matsuda T, Iida H. System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of

small animals. *Ann Nucl Med*, 20(3):245-251, 2006
 Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines DC, Sangare J, Lu JQ, Cropley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB. Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59:174-177, 2006
 Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose (123)I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 33 (4):pp. 1126-1135, 2006
Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T NK, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K SO, Kunugi H. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129 (Pt 2):399-410 ISSN 1460-2156, 2006
 Shidahara M, Inoue K, Maruyama M, Watabe H, Taki Y, Goto R, Okada K, Kinomura S, Osawa S, Onishi Y, Ito H, Arai H, Fukuda H. Predicting human performance by channelized Hotelling observer in discriminating between Alzheimer's dementia and controls using statistically processed brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med*, 20 (9).pp. 605-613., 2006
 Shimamura M, Sato N, Waguri S, Uchiyama Y, Hayashi T, Iida H, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. Gene transfer of hepatocyte growth factor gene improves learning and memory in the chronic stage of cerebral infarction. *Hypertension* 47:742-751, 2006
 Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H. Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun* 27 (10):pp. 823-827., 2006
 Temma Takashi, Magata Yasuhiro, Kuge Yuji, Shimonaka Sayaka, Sano Kohei, Katada Yumiko, Kawashima Hidekazu, Mukai Takahiro, Watabe Hiroshi, Iida Hidehiro, Saji Hideo. Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable(15)Q-O(2). *J Cereb Blood Flow Metab.* 26(12):1577-1583, 2006
 Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:173-181, 2006
Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara

- M. PET kinetic analysis--compartmental model. *Ann Nucl Med*, 20 (9).pp. 583-589., 2006
- Watabe H, Matsumoto K, Senda M, Iida H. Performance of list mode data acquisition with ECAT EXACT HR and ECAT EXACT HR+ positron emission scanners. *Ann Nucl Med*, 20 (3).189-194., 2006
- Yakushiji Y, Otsubo R, Hayashi T, Fukuchi K, Yamada N, Hasegawa Y, Minematsu K. Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology* 67 (1):pp. 131-133, 2006
- Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H. Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med*, 20 (6):pp. 409-416., 2006
- Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2006 (in press).
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet*. 2006;15(20):3024-33.
- Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;59:173-81. Review.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):218-26.
- Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, et al. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage*. 2006 32(3):1472-82
- Ohnishi T, Matsuda H, Hirakata M, Ugawa Y. Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Res*. 2006;55(4):361-9
- Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tani H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60 Suppl 1:S4-S10.7:
- Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006;27(2):151-6.
- Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*. 2006;397(1-2):25-9.
- Masataka N, Ohnishi T, Imabayashi E, Hirakata M, Matsuda H. Neural correlates for numerical processing in the manual mode. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2006;11(2):144-52
- Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Effect of benzodiazepine hypnotic triazolam on relationship of blood pressure and Paco2 to cerebral blood flow during human non-rapid eye movement sleep. *J Neurophysiol*. 2006 Apr;95(4):2293-303.
- Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M, Ikoma Y, Watabe H. PET kinetic analysis -Pitfalls and a solution for the Logan plot. *Ann Nucl Med* 21 (1).pp. 1-8., 2007
- Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Fully 3D SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med* submitted, 2007
- 越野 一博, 渡部 浩司, 飯田 秀博. PETによる脳・心臓循環代謝イメージング. *クリニカルプラクティス* 25 (12):1135-1138, 2006
- 渡部 浩司, 飯田 秀博. 分子イメージング. *Cardiac Practice* 17 (4):pp. 35-38, 2006
- 飯田 秀博, 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 久富 信之, 林 拓也, 猪股 亨, 銭谷 勉, 金敬玫, 佐藤 博司, 朴日淑. 病態生理からみた心筋viability. *臨床放射線* 51 (9):pp. 1035-1041, 2006
- 飯田 秀博, 渡部 浩司, 林 拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内 美穂. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望. *INNERVISION* 21 (12):pp. 18-24., 2006
- 飯田秀博, 渡部浩司, 三宅義徳, 大田洋一郎, 寺本昇. 創薬・再生医療につながる生体分子イメージング. *新医療* 33(3):113-116, 2006
- 林拓也. 拡散テンソルMRIによる大脳皮質・深部灰白質間の線維連絡解析 *神経内科* 65 (2). 2006
- 林 拓也. ヒトにおける大脳皮質線条体間線維連絡 Diffusion-based Cortico-striatal connectivity in humans. *クリニカルニューロサイエンス(Clinical Neuroscience)* 25 (1):28-33, 2007

学会発表

各分担研究者報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究
非侵襲機能画像による線条体疾患の病態把握と脳機能解明－音楽メロディの認知

分担研究者 林 拓也

国立循環器病センター研究所放射線医学部室長

パーキンソン病では音刺激や音楽に合わせて運動開始が誘発される特徴が知られるがそのメカニズムはわかっていない。音楽の認知がどのように行われているかについてその認知要素を分離し脳内処理の局在化を行った研究は未だ少ない。音楽メロディの認知には、移調しても同じメロディと認知されるという特性があり移調後、メロディを構成する音の絶対的な高さは変化するにも関わらず、メロディを構成する音の高さの相対的關係は変化しない。これはメロディの認知においては、相対的な音の高さの關係性の同定が重要であり、対象を全体枠として認知する（ゲシュタルト）特性が備わっていることを示唆する。しかしメロディの認知に関する先行研究では、メロディ＝「相対的な音の高さの關係」という視点から脳内処理機構を特定した研究はない。そこで我々はメロディを相対的な音の高さの時間的変化と捉え、その認知に関わる脳内処理過程および賦活部位を調べることを目的に新規のメロディ同異判断課題を作成し、課題遂行中のfMRI研究を行った。同異判断課題の作成のために、メロディの音高線が相対的な音高線の關係を維持したまま全体的に変化（移調）する全体変化条件と、音高線の相対的な關係が変化する部分変化条件を設定した。実験の結果、同異判断課題の正答率では、2つの変化条件のいずれも変化があるほうの正答率が低く、被験者の判断が難しい傾向が示された。fMRIの結果から、「相対的な音の高さの關係」の同異判断認知には上側頭回、下前頭回、前頭前野上内側部、頭頂葉など複数の部位が関与したが、正答率との相関性は、上側頭回と下前頭回に見られた。このことから上側頭回一下前頭回領域が「相対的な音の高さの變化の關係性」の認知に最も関わる部位であることが示唆された。

目的:

パーキンソン病において心理的・身体的改善を目的として音楽療法が行われることがあるが、音楽が心身に影響する機構については経験的知見が多く、科学的な解明は十分ではない。音楽は、脳により知覚・認知され、感情・記憶・学習・運動などに関わる脳機能に作用すると考えられる。音楽の脳内処理過程を特定しその脳内機能ネットワークを明らかにすることは、音楽療法の有効性を理解する上で有用と考えられる。

近年、機能的MRI(fMRI)法やPETを用いて音楽の基本3要素のひとつであるメロディの認知処理に関する脳機能研究が行われるようになった。Zatorre¹⁾はPETを用いた研究で、ホワイトノイズ音で作成された音楽的メロディと音響学的に一致するノイズバーストとを比較し、メロディ聴取に右上側頭回、右弁蓋部を含むその他複数の部位が関与することを示している。またJanata²⁾はポリフォニー音楽を用いてfMRI実験研究を行い、メロディの音色の變化の弁別に上側頭回、下前頭回を含むその他複数の部位が関与することを報告している。しかしメロディの認知を構成する要素は単一とは限らず、要素ごとの処理過程は特定されていない。

メロディの認知には、移調しても同じメロディと認知されるという特性がある。音楽療法において音楽を使用す

る際にも移調という操作がしばしば使われ、メロディラインは同じまま対象者が聴きやすく歌いやすい音の高さにすることができる。この移調とは、メロディが別の調性に平行移動するもので、移調後のメロディを構成する音全体の絶対的な高さは変化しても、それらの相対的關係は変化しない。これはメロディの認知が、相対的な音の高さの關係性を同定する、いわば対象を全体枠として認知する特性（ゲシュタルト）をもつことを示唆する。しかし、この「相対的な音の高さの關係」という観点でメロディ認知特性の脳内処理機構を調べた研究は今までない。

そこで我々はメロディを相対的な音の高さの時間的変化と捉え、その認知に関わる脳内処理過程および賦活部位を調べることを目的に、新規のメロディ同異判断課題を作成し、課題遂行中のfMRIを行った。二曲のメロディを聴き取りその相対的な音の高さの關係性についての同異判断をする課題（メロディ同異判断課題）において、判断対象である二曲目のメロディの特性を變化させても共通して活動する脳内部位を調べることで、相対的な音の高さの認知に関連する部位を検索した。さらに判断メロディの特性によって同異判断の難易度が變化した場合、正答率と関連した部位を検索することで最も相対的な音の高さの認知に関わる部位を特定した。そのためにまず判断メロディの特性を一曲目と比べて全体的な音の高さ（全体変化）か一部分の音の高さ（相対的部分変化）かの2条件で特性を變えることで同異判断の難易度

が変化するかを確認した。その後、非音楽経験者を対象に、fMRIとの同時解析に適した平均正答率(～75%)となるよう判断課題の特性の変化度を調整し、この課題を用いて8人の非音楽経験者を対象にfMRIを行い相対的音の高さの関係性の認知に関わる脳活動部位を調べた。

方法

本研究のために同異判断課題を新規に作成した。これは、被験者に二曲の音シーケンスを呈示して、二曲目の音シーケンスが一曲目とメロディ(相対的な音の高さの関係性)が同じであったかどうかを判断し答えてもらうものである。

音シーケンスは、4/4拍子を基本に音楽学的にメロディの最小単位と考えられる1フレーズから8音とした。音シーケンスの構造は西洋音階の長調に則り、3度音程または4度音程を利用して主音より3度もしくは4度上の音より開始、かつ音シーケンス全体の音域がほぼ1オクターブ内となるように、一定法則に基づき構成した。音シーケンスのテンポは音楽テンポとして中庸のAndanteを参考にテンポ100と設定し、8音のリズムは同等の長さとした。Finale 2005JとLogic Platinum 5.5.0を用いて、音シーケンスをパーソナルコンピュータで作成し、音シーケンスの音源にはサイン波、手がかり音はベル音を使用した。同異判断課題作成のために、(第1)音シーケンスに2種類の条件を与え、第2シーケンスとした。音シーケンスを構成する音程には3度音程を用い、2種類のパターンの音シーケンスを作成した。第2シーケンスは、同異判断の正答率が75%となるように、全体変化条件と部分変化条件を組み合わせた。全体変化条件では2度上に移調し、部分変化条件では第6音目が半音上昇した。同異判断課題では16ペアの音シーケンスをランダムに提示した。単純運動課題には、同異判断課題と同様の手順で作成された音シーケンスペアを用いた。

被験者には学校教育以外の音楽教育を受けたことがない成人を対象として募集した。正常聴力を有する右利きの成人8名(男性7名、女性1名、平均年齢22.0歳)が実験に参加した。

被験者は予め課題の練習をMRI外で行った。fMRI装置内の被験者には、MR用ヘッドフォンを通じて音シーケンスが提示され、被験者は右手に持ったスイッチで回答を行った。同異判断課題で被験者は全体変化条件に関わらず、部分変化条件についてのみ同異判断をするように教示された。単純運動課題では、第2シーケンスが終わればすぐに反応するように教示された。同異判断課題は2シリーズ、単純運動課題では1シリーズのfMRI撮像が行われた。fMRI撮像は3T MRI(GE signa)を用い、全脳をカバーするようにEPI撮像を行った(TR=1.6sec、TE=24ms、FA=76°、FOV=24mm、matrix size=64x64)。同異判断課題の正答率にはSPSS

12.0、fMRIのデータにはSPM2を用いて解析を行なった。

結果

fMRI課題中の正答率を図1に示す。全体平均正答率は77.0%だった。全体変化条件の変化ある場合の正答率は69.5%、変化がない場合は84.4%と、移調した場合により難易度が上昇した($p=0.037$)。同様に部分変化条件の変化ある場合は71.9%、変化ない場合は82.0%と、部分的に音高が変化した場合の方が難易度が上昇する傾向にあった($p=0.258$)。しかし全体変化条件、部分変化条件の正答率への影響には交互作用は認められなかった($p=0.501$)。

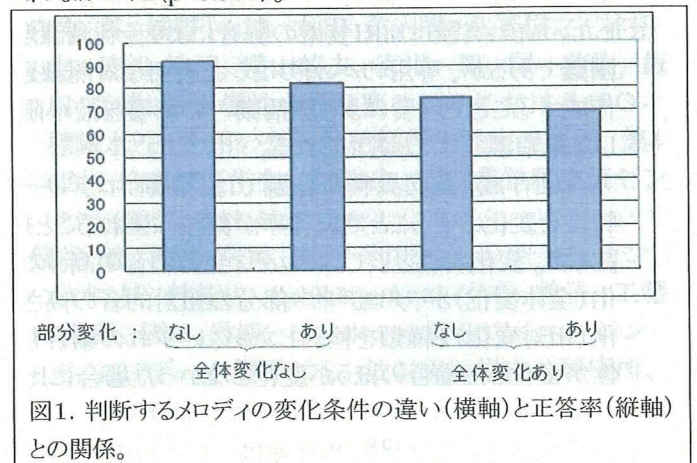


図1. 判断するメロディの変化条件の違い(横軸)と正答率(縦軸)との関係。

fMRIの脳画像解析結果(図2)では、第2シーケンス聴取時と第1シーケンス聴取時の脳活動の差を求めると、上側頭回、下前頭回、中前頭回、前頭前野内側、右縁上回、左運動野により賦活が見られた(FEW $p=0.05$)。また同異判断課題第2シーケンス聴取時と単純運動課題第2シーケンス聴取時での脳活動の差分を求めると、下前頭回、中前頭回、前頭前野内側、右縁上回に賦活が見られた(FEW $p=0.05$)。同異判断課題遂行中の脳活動と正答率との相関分析により、上側頭回と右下前頭回で有意な賦活が見られた。

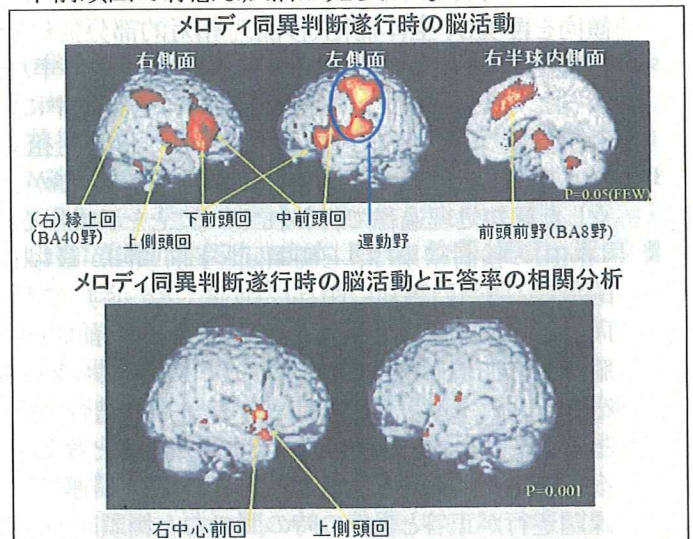


図2. メロディ同異判断遂行時の脳活動(上段)。メロディ同異判断遂行時の脳活動と正答率の相関分析(下段)。右上側頭回、右下前頭回が最もメロディの特性のうちでも、相対的な音の高さの変化の認知の最も関与することが示唆された。

考察

本研究では、メロディ認知を相対的な音の高さの関係性の認知と捉え、その認知課題(同異判断課題)を作成し課題遂行中の脳活動部位を調べることで認知に関わる部位を検索した。さらに課題の特性を変えて難易度を変動させながらも、常に同じ相対的な音の高さの認知を指示することでこの認知にもっとも関わる脳部位を同定した。fMRI実験はMRI装置の騒音により音刺激課題は困難であるが、専用のヘッドフォンと適切な対照課題を作成することで騒音による脳活動への影響を最小限にした観察ができたと考えられる。

今回作成した同異判断課題では、判断メロディーの特性を変化させることで正答率が微妙に変わることを確認した。変化特性としてはメロディ全体の音の高さの変化(全体変化)か、メロディー部分の相対的な音の高さ変化(相対変化)2種類を検討したが、いずれの場合も特性が変化した場合のほうが変化しなかった場合に比べて難易度が上昇、すなわち正答率が低下した。

今回作成した同異判断課題は、メロディ内の隣接する音同士の音程を3度音程とすることで目標とする難易度(正答率75%)に最適化できた。これによりfMRIで調べる脳賦活度と正答率の関連性を感度高く調べることが出来ると考えられ、相対音高変化に特化した脳部位が特定できると考えた。またこの3度音程は、メロディタスク全体の聴取域を考慮し、ほぼ1オクターブ内となるように一定法則に基づき構成する上でも、適した音程であると考えられた。

fMRI実験中の同異判断課題正答率は平均77.0%で、前検討で目標とした難易度(正答率75%)を再現した。またメロディ特性による正答率への影響も前検討と同じ傾向を再現し、全体変化(移調)、相対的部分変化ともに変化がある場合のほうがない場合に比べ正答率が低かった。またそれぞれの特性の違いによる正答率に対する影響の間には交互作用がなかったことから、相対的な音高変化の認知と、全体音高(即ち調性)の認知が、独立した認知処理過程で行われていることを示唆する。

fMRIの検討結果は、上側頭回と下前頭回が最も相対的な音の高さの認知に関与していることを示す。これは同異判断課題の正答率と右上側頭回、右下前頭回の脳活動の間に(負の)相関が見られたことから支持される。上側頭回と下前頭回は多くの線維連絡結合があることが知られており、両者は共同して機能すると考えられる。また相対音高認知における上側頭回との関連性は、課題遂行が正答と誤答の時の間で右上側頭回の活動

が異なったり、相対音高変化特性によって右下前頭回の活動が異なったりすることもこれを支持する。我々はメロディ認知のなかでも相対的な音高変化の認知に右上側頭回・下前頭回が関与することを示したが、この部位は過去のメロディ認知の研究でも示唆されている。Zatorreら¹⁾は音響学的に一致するノイズバーストと比較して、メロディ聴取において右上側頭回が賦活することを示している。またひとつのメロディタスク内で最初の音と最後の音の同異判断を行なったときには右下前頭回が賦活することを示した。さらにHydeら³⁾は先天的失音症者(音痴者)、すなわち相対的な音の高さを正しく認知もしくは表現が困難な人を対照にした白質密度の比較検討により、右下前頭回の白質が音痴でない人と比べて減少していると報告しており、右下前頭回皮質が相対的な音の高さの関係の認知判断に関わる重要な部分であると考えられる。

なお同異判断時(一曲目のメロディ聴取時に比べて)、前頭前野内側面の活動増加が観察されたが、これはメロディー認知そのものではなく注意・意識化に関わる部位と考えられる。実際、第2シーケンス聴取の特性変化間で前頭前野内側の賦活に差が見られなかったこともこれを支持する。実際、前頭前野内側は多くの認知課題研究において意識・注意に関与する部位と考えられている。

以上から、相対的な音の高さの認知に右下前頭回と右上側頭回が深く関与することが示唆され、これら部位がメロディ認知において重要な脳内処理回路の一つと考えた。今回はメロディの「形」の要素のうちの一つ「相対的な音の高さの関係」という視点で研究を行ったが、もう一つの形の要素である「相対的な音の時間的隔たり」についての脳内認知過程は未だ分かっていない。今後さらにこの研究を行なうことで、メロディを「形」として捉える脳内認知処理過程が特定されることが考えられる。

参考文献

- 1) Zatorre R J, Evans A C, and Meyer E: Neural Mechanisms Underlying Melodic Perception and Memory for Pitch, *The Journal of Neuroscience*, 14(4):1908-1919, 1994
- 2) Janata P, Tillmann B, and Bharucha J J: Listening to polyphonic music recruits domain-general attention and working memory circuits, *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2 (2):121-140, 2002
- 3) Hyde K L, Zatorre R J, Griffiths T D, et al.: Morphometry of the amusic brain: a two-site study, *Brain*, 129:2562-2570, 2006

論文発表

- Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose (123)I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 33 (4):pp. 1126-1135, 2006
- Shimamura M, Sato N, Waguri S, Uchiyama Y, Hayashi T, Iida H, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. Gene transfer of hepatocyte growth factor gene improves learning and memory in the chronic stage of cerebral infarction. *Hypertension* 47: 742-751, 2006
- Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:173-181, 2006
- Yakushiji Y, Otsubo R, Hayashi T, Fukuchi K, Yamada N, Hasegawa Y, Minematsu K. Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology* 67 (1):pp. 131-133, 2006
- Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H. Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med*, 20 (6):pp. 409-416., 2006
- 飯田 秀博, 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 久富 信之, 林拓也, 猪股 亨, 銭谷 勉, 金敬玫, 佐藤 博司, 朴日淑. 病態生理からみた心筋viability. *臨床放射線* 51 (9):pp. 1035-1041, 2006
- 飯田 秀博, 渡部 浩司, 林拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内 美穂. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望. *INNERVISION* 21 (12):pp. 18-24., 2006
- 林拓也. 大脳皮質・深部灰白質間の線維連絡 Connectivity between cerebral cortex and deep gray matter. *神経内科* 65 (2). 2006
- 林拓也. ヒトにおける大脳皮質線条体間線維連絡 Diffusion-based Cortico-striatal connectivity in humans. *クリニカルニューロサイエンス (Clinical Neuroscience)* 25 (1):28-33, 2007
- 学会発表
- Hayashi T, Sato H, Watabe H, Iida H. Cortico-striatal connectivity in primates revealed by diffusion based tractography. 12th Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, 2006 June 11-15
- Hayashi T, Sato H, Watabe H, Iida H. Humans has intensive cortico-striatal connectivity than in macaques. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, 2006 Oct 14-18
- Watabe H, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A, Ose Y, Hayashi T, Iida H. A Novel Reference Tissue Approach for Multiple Injections of [C-11]Raclopride. *NeuroReceptorMapping*, Copenhagen, Denmark, 2006 6-8 July
- 佐藤 耕平, 三宅 義徳, 渡部 浩司, 猪股 亨, 久富 信之, 寺本 昇, 大田 洋一郎, 林拓也, 飯田 秀博. 15O標識化合物PET迅速検査システムの為の合成供給装置の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島, 2006 11月10日
- 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 久富 信之, 林拓也, 渡部 浩司, 横山 郁夫, 宮川 繁, 澤 芳樹, 飯田 秀博. プタ慢性心筋梗塞モデルにおける15O-標識水PETを用いた心筋組織再生医療の評価. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 銭谷 勉, 渡部 浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 工藤 博幸, 飯田 秀博. ピンホールSPECTイメージング. PETデータ解析ゼミ, 放射線医学総合研究所, 千葉, 2006 23 Mar
- 銭谷 勉, 渡部 浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 工藤 博幸, 飯田 秀博. 完全データ収集による小動物SPECT画質改善. 平成17年度研究所セミナー, 国立循環器病センター研究所新館講堂, 2006 17 Jan
- 渡部 浩司, 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 山本 明秀, 合瀬 恭幸, 林拓也, 飯田 秀博. マルチインジェクション[C-11]Racloprideによる短時間結合能定量法の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 朴日淑, 林拓也, 寺本 昇, 久富 信之, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 飯田 秀博. サルの急性脳塞栓モデルの作成とPETを用いた病態評価. 第46回 日本核医学会学術総会, Japan, Kagoshima., 2006 9-11 Nov
- 林拓也. どれだけ追跡できる? MRIによる神経線維追跡. 第4回東京神経放射線研究会, 東京, 2006 8 Nov
- 山内 美穂, 林拓也, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯田 秀博. メロディの認知に関わる脳内機構- fMRI による検討. 第9回日本ヒト脳機能マッピング学会, 秋田, 2007 16-17 Mar
- 林拓也. 定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発. 厚生科学労働省こころの健康科学研究成果発表会, 東京, 2007 30 Jan

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
 分担研究報告書
 定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究
 PETを用いたドーパミン受容体機能の連続定量評価法の構築

分担研究者 渡部浩司

国立循環器病センター研究所放射線医学部室長

研究要旨：本分担研究ではドーパミン機能を効率的・高精度で評価するためのPET画像解析技術を開発した。本年度ドーパミン機能を短時間かつ高精度のドーパミン機能評価のための動態モデル・解析理論が整備できた。これにより実際のサルでの再現性実験により再現性高く評価ができることが分かった。19年度で病態モデル動物における病態解明や新規治療法の有効性判定に応用できる段階にきた。

目的：

PETの時間解像度・空間解像度はMRI等に比べると劣っておりその改善により新たな応用研究や病態評価が可能になる。従来2つの点で時間に関わる技術的制約があった。一つ目は、PETの撮像時間が薬剤の血液・組織内の動態速度（0-15標識水による血流評価で1.5~2分程度、F-18標識FDGによるブドウ糖代謝は約40-60分、脳受容体評価においては約1時間）に見合った撮像時間で定量画像を得る必要があった。二つ目は、ドーパミン機能のようにシナプス前、後の複数の評価項目を観察したい場合や、生理条件を変化させた（脳賦活課題時等）時の内因性ドーパミン放出を評価したい場合には（放射能の減衰を待つために）別日にそれぞれ別のトレーサー、もしくは、別の生理状態（賦活時と安静時など）を変えることでしか評価できなかった。

本研究課題では従来まで別日に行う必要があった複数の機能評価を同日に一回の検査で行う解析手法の開発することでPETによるドーパミン機能評価を短時間かつ多面的に評価することを目標とした。

そのため今年度は、ドーパミンD2受容体トレーサーである¹¹C-racloprideを2回にわけて30分間隔で投与し2回の投与後30分間隔が別の生理状態であると想定し、それぞれの状態におけるraclopride結合能（1st BP, 2nd BP）を別に算出する動態モデリング（Dual Reference Tissue Model, DRTM）を行った。BPの算出に¹¹Cの放射能半減期（約20分）を考慮に入れ参照法による2組織コンパートメントモデルを応用して解法を得た。また応用するにあたって¹¹C-racloprideの質量としての投与量に依存し2回の結合能の推定能にバイアス（差）が出てくることが想定されるため、投与質量と推定結合能の関係をシミュレーションおよび実験的に明らかにした。

方法：

解析理論

参照領域法にもとづいたコンパートメントは図1のように表現できる。

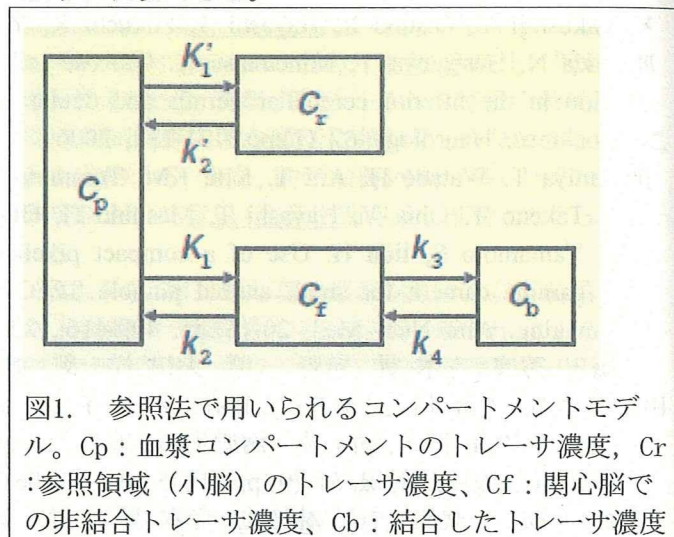


図1. 参照法で用いられるコンパートメントモデル。Cp：血漿コンパートメントのトレーサ濃度、Cr：参照領域（小脳）のトレーサ濃度、Cf：関心脳での非結合トレーサ濃度、Cb：結合したトレーサ濃度

このコンパートメントモデルに基づいてトレーサの動態を質量保存の法則から数式を記述し、 $K1'/k2' = K1/k2$ と仮定して数式を解くことで、一回目のトレーサを投与した後の関心脳領域における放射能 $C_f(t)$ は下記のように表現できる。

$$C_f(t) = R_1^1 C_r(t) + k_2^1 \left(1 - \frac{R_1^1}{1 + BP^1} \right) C_r(t) \otimes e^{-\left(\frac{k_2^1}{1 + BP^1} + \lambda \right) t}$$

ここでCr：参照領域での放射能である。

また20分後に2回目のトレーサを投与したあとの関心脳領域の放射能 $D_f(t)$ は、一回目のトレーサの残存放射能を考慮した上で下記のように表現できる。

$$D_f(t) = R_1^2 D_r(t) + k_2^2 \cdot \left(1 - \frac{R_1^2}{1 + BP^2} \right) \cdot D_r(t) \otimes e^{-\left(k_2^2 / (1 + BP^2) + \lambda \right) t} + (1 - R_1^2) \cdot D_r(0) \cdot e^{-\left(k_2^2 / (1 + BP^2) + \lambda \right) t}$$

ここでDrは2回目の放射能投与後の参照領域での放

射能である。

これらの数式で基底関数を用いて非線形項を予め線形化しておき最少二乗法によりBP, R1値を算出する。

実験

麻酔下のカニクイザル(体重5kg)を用いて、ドーパミンD2受容体リガンドである11C-ラクロプライドPETを行った。PETにはSiemens ECAT HRを用いた。一回のダイナミックPET収集内で同じ質量の11C-ラクロプライドを30分間隔で2回投与した。

結果:

サル実験における線条体および小脳から放射能時間曲線を得ることでノイズの少ない曲線が得られた(図1)。

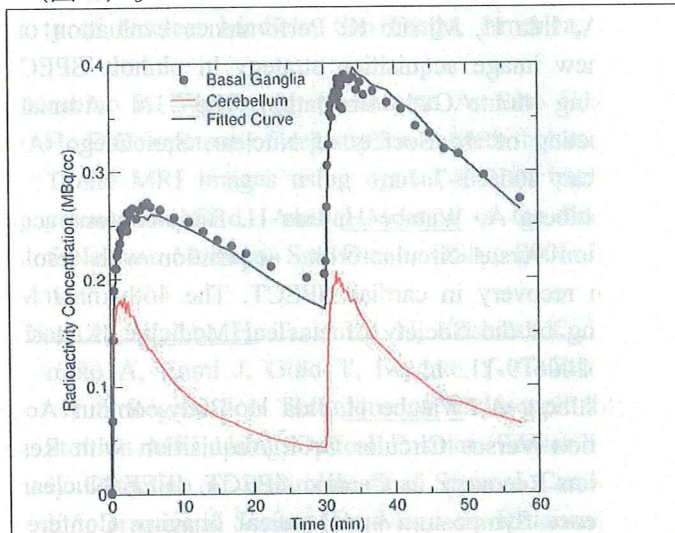


図1. 麻酔下カニクイザルにおける60分撮像中に2回のラクロプライドを同質量投与した場合の小脳および線条体における放射能時間曲線。

また画素毎に2つの結合能を計算することで良好な画質の結合能画像が算出することができた(図2)

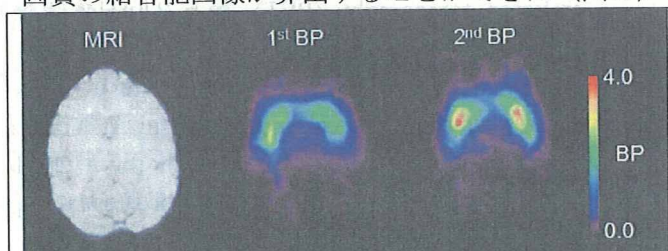


図2. DRTM法による安静状態麻酔下サル脳のラクロプライド結合能(BP)評価。左:T1-MRI画像、中:1回目BP画像、右:2回目BP画像。1時間のPET収集の間に同じ質量の11Cラクロプライドを0分、30分時に投与してそれぞれの投与後のBPを計算した。2回の生理状態は同じ条件で撮影。2回ともほぼ同じ結合能の値を再現したが2回目の方が少ない放射能(一回目の1/3程度)のためやや画質が劣化している。

またシミュレーションによって1回目と2回目に投与したラクロプライドの質量に依存して結合能が変

化することが予想され、ラット脳において質量を変えて投与することで実験的にも確認した。

考察:

今回研究で、30分の間隔でラクロプライドを投与することでそれぞれの状態における結合能が算出可能であることを確認した。2回の投与の間で、同じ質量を入れた場合にBP計算画像の画質が異なること、同じ放射能を入れた場合にはBP値に差が出てくる可能性が示唆された。シミュレーション上は投与するラクロプライドの放射能標識率(比放射能)が高い場合には、質量依存性の結合能の偏りが生じないことが確認されたので、今後の課題として比放射能を上げる技術開発を進めることによって、画質と結合能の値ともに再現性のある定量画像が算出できると考えている。19年度にはこのための高比放射能薬剤合成のセットアップをすすめ、実際にアンフェタミンを投与し内因性ドーパミンを放出させた時のラクロプライド結合能の変化を測定する予定である。比放射能を自在に変化させて投与することで比放射能に応じた結合能の変化がとらえられることが確認できた。現段階ではあくまで従来から存在する参照組織法に則った解析であるが、今後、比放射能の変化を考慮した新しい解析モデルの構築によって受容体の最大結合能(Bmax)および親和性(Kd)をin vivoで測定できる可能性が示唆される。また脳生理状態が異なる条件で(例えば脳賦活試験など)で投与を行うことで短時間に脳賦活検査をおこなうことも期待される。精神・神経疾患における脳賦活時の受容体機能定量的評価が短時間で行えると期待される。

論文発表

Aoi T, Zeniya T, Watabe H, Deloar HM, Matsuda T, Iida H. System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of small animals. Ann Nucl Med, 20(3):245-251, 2006

Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose (123)I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. Neuro image 33 (4):pp. 1126-1135, 2006

Shidahara M, Inoue K, Maruyama M, Watabe H, Taki Y, Goto R, Okada K, Kinomura S, Osawa S, Onishi Y, Ito H, Arai H, Fukuda H. Predicting human performance by channelized Hotelling observer in discriminating between Alzheimer's dementia and controls using statistically processed brain perfusion SPECT. Ann Nucl Med, 20 (9).pp. 605-613., 2006

- Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H. Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. Nucl Med Commun 27 (10):pp. 823-827., 2006
- Temma Takashi, Magata Yasuhiro, Kuge Yuji, Shimonaka Sayaka, Sano Kohei, Katada Yumiko, Kawahima Hidekazu, Mukai Takahiro, Watabe Hiroshi, Iida Hidehiro, Saji Hideo. Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable(15) O-O(2). J Cereb Blood Flow Metab. 26(12):1577-1583, 2006
- Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis--compartmental model. Ann Nucl Med, 20 (9).pp. 583-589., 2006
- Watabe H, Matsumoto K, Senda M, Iida H. Performance of list mode data acquisition with ECAT EXACT HR and ECAT EXACT HR+ positron emission scanners. Ann Nucl Med, 20 (3).189-194., 2006
- Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H. Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. Ann Nucl Med, 20 (6):pp. 409-416., 2006
- Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M, Ikoma Y, Watabe H. PET kinetic analysis -Pitfalls and a solution for the Logan plot. Ann Nucl Med 21 (1).pp. 1-8., 2007
- Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Fully 3D SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. Ann Nucl Med submitted, 2007
- 越野 一博, 渡部浩司, 飯田 秀博. PETによる脳・心臓循環代謝イメージング. クリニカルプラクティス 25 (12):1135-1138, 2006
- 渡部浩司, 飯田 秀博. 分子イメージング. Cardiac Practice 17 (4):pp. 35-38, 2006
- 飯田 秀博, 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 渡部浩司, 久富 信之, 林拓也, 猪股 亨, 銭谷 勉, 金敬玫, 佐藤 博司, 朴日淑. 病態生理からみた心筋viability. 臨床放射線 51 (9):pp. 1035-1041, 2006
- 飯田 秀博, 渡部浩司, 林拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴 日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内 美穂. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望. INNERVISION 21 (12):pp. 18-24., 2006
- 飯田秀博, 渡部浩司, 三宅義徳, 大田洋一郎, 寺本昇. 創薬・再生医療につながる生体分子イメージング. 新医療 33(3):113-116, 2006
- 学会発表
- Hayashi T, Sato H, Watabe H, Iida H. Cortico-striatal connectivity in primates revealed by diffusion based tractography. 12th Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, 2006 June 11-15
- Hayashi T, Sato H, Watabe H, Iida H. Humans has intensive cortico-striatal connectivity than in macaques. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, 2006 Oct 14-18
- Inomata T, Zeniya T, Sohlberg A, Watabe H, Teramoto N, Takeno T, Iida H. Development of pinhole SPECT system using compact gamma cameras for small animal imaging. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, San Diego, 2006 3-7. 6
- Kubo A, Zeniya T, Watabe H, Inomata T, Sohlberg A, Iida H, Minato K. Performance evaluation of a new image acquisition strategy in pinhole SPECT using Monte Carlo simulation. The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear, San Diego, America., 2006 3-7 Jun
- Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Body-contour acquisition versus circular orbit acquisition with resolution recovery in cardiac SPECT. The 46th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Kagoshima, 2006 9-11. 11
- Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Body-contour Acquisition Versus Circular Orbit Acquisition with Resolution Recovery in Cardiac SPECT. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, San Diego, 2006 29 Oct - 04 Nov
- Teramoto Noboru, Watabe Hiroshi, Iida Hidehiro. Development of porcine model for old myocardial infarction and assessment system for therapeutic trials of myocardial regeneration medicine using positron emission tomography (PET). 第53回日本実験動物学会総会, 神戸市, 2006 11-13 May
- Watabe H, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A, Ose Y, Hayashi T, Iida H. A Novel Reference Tissue Approach for Multiple Injections of [C-11]Raclopride. NeuroReceptor Mapping, Copenhagen, Denmark, 2006 6-8 July
- Zeniya T, Inomata T, Watabe H, Teramoto N, Ose T, Sohlberg A, Nakazawa M, Yamamichi Y, Iida H. Development of dynamic pinhole SPECT system for absolute quantitation of regional myocardial blood flow in conscious small animals: first study on rats. 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology, Seoul, Korea., 2006 22-27 Oct
- Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo

- H, Iida H. Effect of truncation in quantitative cardiac imaging with small field-of-view pinhole SPECT. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, San Diego., 2006 29 Oct - 04 Nov
- Goto T, Iwadate Y, Carlos E, Sato H, Watabe H, Motomura H, Maekawa A, Kanoi T, Saito K, Iida H, Tsukamoto T. Development of Endoscopic Radiation Probe for fusion imaging with MRI. 14th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, America., 2006 6-12 May
- Iida H, Zeniya T, Inomata T, Watabe H, Teramoto N, Nakazawa M, Yamamichi Y. Absolute Quantitation of Regional Myocardial Blood Flow in Conscious Rats Using a Dedicated Dynamic Pinhole SPECT Camera. The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, America., 2006 3-7 Jun
- Koshino K, Watabe H, Yamamoto A, Sato H, Iida H. Development of registration system between PET and MRI images using optical motion tracking system. The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, USA., 2006 3-7 June
- Sato H, Watabe H, Teramoto N, Koshino K, Yamamoto A, Enmi J, Goto T, Iwadate Y, Tsukamoto T, H I. Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer. 14th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, America., 2006 6-12 May
- 越野 一博, 渡部浩司, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯田 秀博. 光学式トラッキング装置を用いたMRI-PET画像重ね合わせシステムの開発. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11 Nov
- 岩館雄治, 後藤隆男, Edgar C, 佐藤博司, 渡部浩司, 寺本昇, 本村廣, 叶井徹, 齋藤数弘, 飯田秀博, 塚元鉄二. 消化管挿入型放射線検出器とMRIの融合による食道癌検出システム Esophageal Cancer Detection System with Endoscopic Radiation Probe and MRI. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都大学百周年時計台記念館, 2006 23-24 May
- 合瀬 恭幸, 寺本 昇, 大田 洋一郎, 久富 信之, 渡部浩司, 飯田 秀博. ラット大腿動静脈シャントによる入力関数収集法の妥当性評価. 第46回 日本核医学会学術総会, Japan, Kagoshima., 2006 9-11 Nov
- 黒川 麻希, 大田 洋一郎, 渡部浩司, 飯田 秀博. HPLC用放射線測定装置の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, Kagoshima, Japan., 2006 09-11 Nov
- 佐藤 耕平, 三宅 義徳, 渡部浩司, 猪股 亨, 久富 信之, 寺本 昇, 大田 洋一郎, 林拓也, 飯田 秀博. 15O標識化合物PET迅速検査システムの為の合成供給装置の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島, 2006 11月10日
- 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 久富信之, 林拓也, 渡部浩司, 横山郁夫, 宮川 繁, 澤 芳樹, 飯田 秀博. ブタ慢性心筋梗塞モデルにおける15O-標識水PETを用いた心筋組織再生医療の評価. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 寺本 昇, 渡部浩司. 大動物を用いた血管再生過程のPET・MRIによる低浸襲追跡. 循環器病委託研究「医工学的再生治療技術に関する分野横断的研究」, 国立循環器病センター研究所先進医工センター3Fカンファレンスルーム, 2006 12月12日
- 寺本昇, 渡部浩司, 越野一博, 大田洋一郎, 久富信之, 銭谷勉, 樋掛正明, 岳野猛, 飯田秀博. PETによる移植細胞の動的観察. 「微細加工技術利用細胞組織製造技術の開発」最終成果発表会, 大阪大学銀杏会館、大阪, 2006 3月
- 松原 佳亮, 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 石田 良雄, 渡部浩司, 飯田 秀博. [18F]F-を出発物質とする高比放射能[18F]F2自動合成装置の開発. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島市, 日本, 2006 8-10 Nov
- 銭谷 勉, 渡部浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 工藤 博幸, 飯田 秀博. ピンホールSPECTイメージング. PETデータ解析ゼミ, 放射線医学総合研究所, 千葉, 2006 23 Mar
- 銭谷 勉, 渡部浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 工藤 博幸, 飯田 秀博. 完全データ収集による小動物SPECT画質改善. 平成17年度研究所セミナー, 国立循環器病センター研究所新館講堂, 2006 17 Jan
- 銭谷 勉, 渡部浩司, 猪股 亨, Sohlberg Antti, 飯田 秀博. 小視野ピンホールSPECTを用いた心筋画像定量におけるトランケーションの影響. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島, 2006 9-11 Nov
- 大田 洋一郎, 三宅義徳, 寺本 昇, 黒川 麻希, 渡部浩司, 石田 良雄, 飯田 秀博. 6-(4-[11C]Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-(1,4)diazepino(6,7,1-hi)indol-1-oneの合成. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 猪股 亨, ソルベルグ アンティ, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉, 渡部浩司, 寺本 昇, 岳野猛, 飯田 秀博. 小動物用ピンホールSPECTシステムの開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 渡部浩司. 分子イメージングに基づく前臨床～臨床評価系の構築. NCV分子イメージング講演会, 新

大阪ワシントンホテルプラザ., 2006 11 Apr
渡部浩司. 新しい定量SPECT解析パッケージ. SPECTの定量化と標準化に関する講演会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9 Nov

渡部浩司. 小動物イメージングの最近の動向. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov

渡部浩司, 銭谷 勉, 宍戸 博紀, 飯田 秀博. モンテカルロシミュレーションコードGATEを用いたピンホールSPECTカメラの最適化. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11Nov

渡部浩司, 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 山本 明秀, 合瀬 恭幸, 林拓也, 飯田 秀博. マルチインジェクション[C-11]Racloprideによる短時間結合能定量法の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov

朴 日淑, 林拓也, 寺本 昇, 久富 信之, 大田 洋一郎, 渡部浩司, 飯田 秀博. サルの急性脳塞栓モデルの作成とPETを用いた病態評価. 第46回 日本核医学会学術総会, Japan、Kagoshima., 2006 9-11Nov

佐藤博司, 渡部浩司, 越野一博, 山本明秀, 寺本昇, 圓見純一郎, 岩館雄治, 後藤隆男, 塚元鉄二, 飯田秀博. ステレオ赤外線カメラによるPET機能画像のMRI解剖画像への重ね合わせ法の検討 Initial Study of registration method for PET functional images on MRI anatomical image using a stereo infrared camera. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May

猪股亨, Sohlberg A, 銭谷勉, 渡部浩司, 寺本昇, 岳野猛, 飯田秀博. コンパクトガンマカメラを用いた小動物用ピンホールSPECTシステムの開発 Development of pinhole SPECT system using compact gamma cameras for small animal imaging. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May