

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

定量的神経画像法による線条体疾患の病態把握と治療法開発

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 飯田秀博

平成20（2008）年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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	-----	1
飯田秀博		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27
------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総合研究報告書

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

研究要旨：線条体は大脳皮質と協調し運動、認知、学習、報酬などの機能を担い社会生活を送る上で重要な意欲・認知に基づく運動・行動を制御している。また線条体はパーキンソン病、多系統萎縮症といった神経難病や、分裂病・うつ病等精神疾患の発症にも関わり高齢者の歩行機能・認知機能にも重要である。しかし線条体内部の構造・機能はサル脳等による動物脳での検討から推察されるか、死後脳による観察法でしか解明されてこなかった。本研究は非侵襲的・最先端画像技術、解析法によりサルからヒト脳に渡って線条体内の構造分離化と機能局在化を行い、線条体疾患の病態の客観的且つ正確な評価、治療評価への応用を図った。特に高解像度拡散強調画像収集と解析法の開発による脳内線維連絡解析と線条体の分節化、従来in vitroでしか評価できなかった受容体の密度と親和性を一回のPET撮像で評価する方法の開発、経頭蓋磁気刺激法と機能的MRI法を組み合わせた脳内ネットワークの解明法の開発ができた。また依存症疾患における脳内機構の病態、音楽メロディ認知の脳内機構、統合失調症における線維連絡性の変化、パーキンソン病モデル動物におけるドーパミン機能と行動の関係、などの応用研究も進め成果をあげた。今後さらなる定量的画像法の開発と幅広い応用研究により線条体疾患への病態理解と治療法の開発に貢献すると考えられる。

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）、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）、大西 隆（国立精神神経センター精神保健研究所心身医学研究部・協力研究員）、佐藤博司（国立循環器病センター研究所・先進診断機器開発室・室長）

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多くの精神神経疾患でドーパミン作動薬が使用される。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道具として、線条体の機能・解剖・病態解明を

進め新しい診断・治療法開発を進めた(表1)。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。本研究では、妥当性の検証も含めて精度高い非侵襲的定量的な脳解剖・機能評価法の開発という方法論的アプローチを進め線条体の解剖・機能・病態の一端を明らかにした。

表1

本研究事業内容	
I. 定量的画像法の開発研究	
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	

本稿では、本研究の成果について項目にわけて順次記載する。

## 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)。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)における線維連絡能を高める必要があるための高解像度化、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情報が不十分なため81方向まで増やすことを目標とした。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研究センターの協力を得てサル脳、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。一つ目は、PETの撮像時間が薬剤の血液・組織内の動態速度(O-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(放射能の減衰を待たために)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。

ドーパミンD2受容体トレーサーである<sup>11</sup>C-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(1<sup>st</sup> BP, 2<sup>nd</sup> 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<sup>11</sup>C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<sup>11</sup>C-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。

また従来のin vitro測定法でしか出来なかったレセプター機能の評価法(スキッチャードプロット)をin vitroでの評価法に應用することで、ドーパミンレセプター密度(Bmax)あるいは親和性(Kd)を定量することも目標とした。

実際に投与する放射性薬剤のモル濃度を変えてPET撮像を複数回行い、そのときの結合量の変化をスキッチャードプロット法等で解析する必要がある。この場合、1回のPET撮像には通常1時間以上かかる上、モル濃度を変えた2回目以降のPET撮像は1回目の投与薬剤の放射能の十分な減衰を待って行われるため、検査が煩雑で測定時間も長く、被検者の負担が大きい、複数回の撮像間で被検者の生理条件を保つのが難しいといった問題もあった。また、測定プロトコル、定量解析法の検討も十分行われておらず、定量精度が低かった。そのため、臨床疾患研究に應用するには、簡便で精度の高いBmax、Kdの測定法の開発が必要であった。そこで本研究では、1回のPET撮像で放射性薬剤を連続的に複数回投与する新しい連続投与測定法を提案し、それに応じた定量解析理論を構築して、Bmax、Kdの短時間同時定量法の開発した。

### 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する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式に制御している、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に行くことで(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で審査をうけた。

II-1A. 統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。統合失調症の脳構造異常としてはCT,MRIによる計測で辺縁系、側頭葉、前頭葉皮質での灰白質容積減少の報告が数多くあり、これらの変化は初回エピソード、発症前high risk群においても認められるとの報告もあり、統合失調症のneurodevelopmental disorder hypothesisを支持するものである。しかし画像研究での一貫性に対して神経病理学的研究においては灰白質の細胞構築の異常等が報告されているが、結果の一貫性に欠けている。統合失調症においては灰白質だけでなく、白質の異常による(abnormalities in axonal integrity and organization) disconnection, misconnectionもその病態に深く関わっているとの仮説がある。多発性硬化症をはじめとした白質病変を主体とした神経疾患において精神症状を呈することはよく知られている。近年、拡散テンソル画像を用いた白質微細構造の評価が可能となった。本研究は健常者と統合失調症を対象としMRIによる拡散テンソル画像計測を行い、統合失調症における白質微細構造、基底核微細構造の異常を明らかにすることを目的として行った。

#### MRI 計測

統合失調症群42例と年齢、性の合致した健常コントロール群を対象として1.5T MRIを用いて拡散テンソル画像計測を施行した(TR/TE=4000/100 ms, 256 x 256 matrix, FOV 240 mm, b =1

000 s/mm<sup>2</sup>, NEX=4, 20 slices, 5 mm slice thickness, 1.5 mm gap. 6 non-collinear directions). 拡散異方性の指標としてfractional anisotropy (FA)計算画像を作成した。得られたFA画像はhigh dimensional warpingを用いて解剖学的標準化を行いvoxel-by voxel法、regions of interest法による群間比較、年齢との相関解析を行った。統合失調症群内では、罹病期間、発症年齢、抗精神病薬の投与量との相関関係も検討した。

DISC1遺伝子の遺伝子多型(Ser704Cys)に関しては年齢、性、背景因子(教育歴、IQ等)の合致した、22例のcys-DISC1 carriers と86例のser/ser-DISC1 を比較した。

#### 分子遺伝学的研究

健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。さらに既存のDNAサンプル(統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者)を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied BiosystemsのTaqMAN法を用いた。本研究は、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。

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。

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を確認した。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量、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。統合失調症群の研究では国立精神・神経センター武蔵地区による承認のもと倫理面に十分な考慮を払い、同意能力があることを確認したうえで文書によるインフォームドコンセントが得られた例について検査を行った。遺伝子解析においてはゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、試料提供者の姓名、生年月日、カルテ番号等の個人情報を匿名化して、研究を行った。MRI,神経心理検査については、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。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方向にて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。

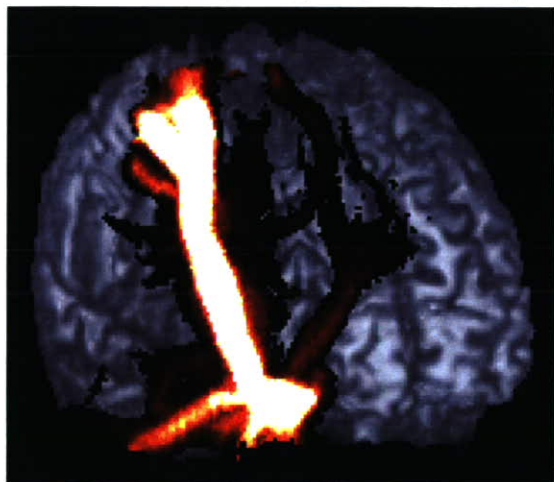


図1. 右運動野上肢領域からの線維連絡性の評価。錐体路、小脳路や左右の交連線維が観察される。

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)。

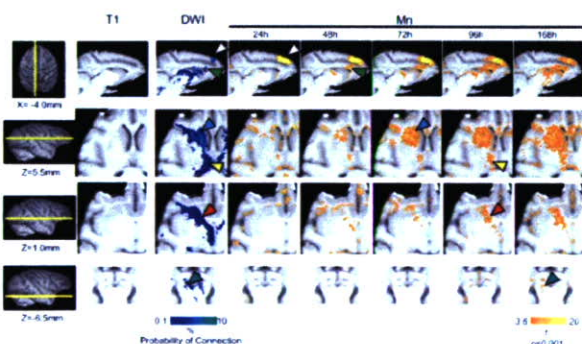


図2. 前頭前野皮質の神経線維連絡比較。高解像度拡散強調画像による線維連絡性(左から2列目、青色)、Mnによる神経線維追跡(右側の5列)。それぞれの行で同じ脳断面を示す。両者ともによく一致した結果を示した。

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。

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。

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3)。

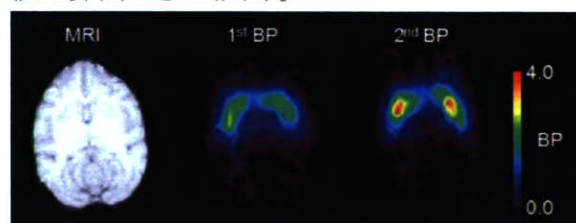


図3. DRTM法による安静状態麻酔下サル脳のラクロプライド結合能(BP)評価。左:T1-MRI画像、中:1回目BP画像、右:2回目BP画像。1時間のPET収集の間に同じ質量の $^{11}\text{C}$ ラクロプライドを0分、30分時に投与してそれぞれの投与後のBPを計算した。2回の生理状態は同じ条件で撮影。2回ともほぼ同じ結合能の値を再現したが2回目の方が少ない放射能(一回目の1/3程度)のためやや画質が劣化している。またシミュレーションによって1回目と2回目に投与したラクロプライドの質量に依存して結合能が



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、今後比放射能を上げる技術開発を進めることで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。

またシミュレーションにより、Bmax、Kdの短時間、高精度定量が可能であることが分かった(図4)。適切な測定プロトコルの最適が必要で、1回のPET撮像で比放射能を3段階に変えて放射性薬剤を連続投与する必要があった。今後、想定される統計誤差の定量値に与える影響についてのシミュレーション解析や生理的変動(特に血流など)による誤差等の検討、またパーキンソン病モデル動物における侵襲法との比較などにより妥当性と応用性を検討する必要がある。

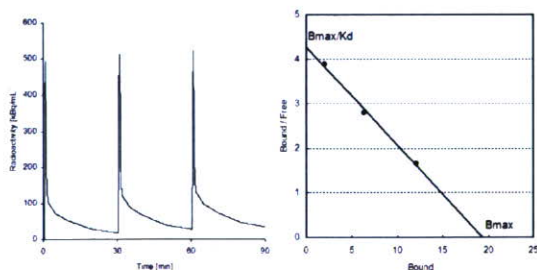


図4: 比放射能を2000、1000、500mCi/umolと変え3回連続11-Cラクロプライドを投与した場合(左:そのときの血中濃度)で、BmaxおよびKdを推定できることを確認した(右)。

### 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た(図5)。

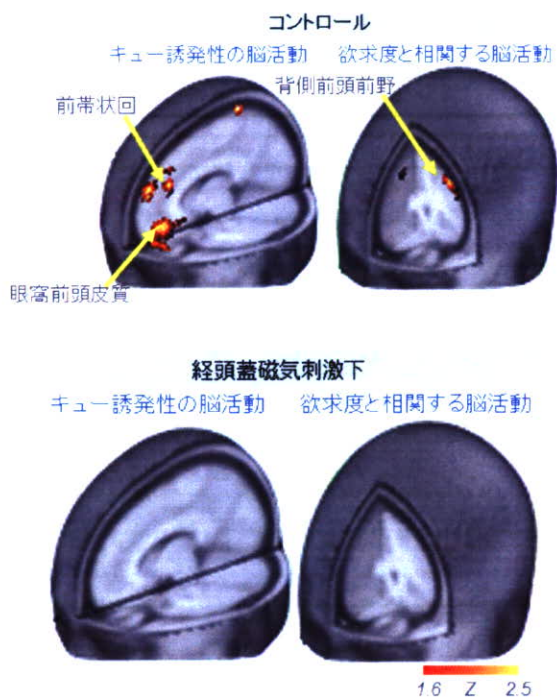


図5. 薬物使用可能性と薬物欲求に依存した背側前頭前野・前帯状回・眼窩前頭皮質の活動(上段)。背側前頭前野に反復磁気刺激を行うことで同部を抑制した場合(下段)、前帯状回、眼窩前頭皮質の活動も抑制された。このことから背側前頭前野が後者二者の部位に対し上位に位置し、興奮性に作用することを示唆する。



## II-1A 病態能における定量的画像による病態評価

白質微細構造異常:コントロール群との比較において、統合失調症群ではコントロール群と比較して、前頭葉-側頭葉、脳梁など白質領域の広範囲にわたるFA値の低下を示し、統合失調症での白質微細構造の存在が示された(図6)。

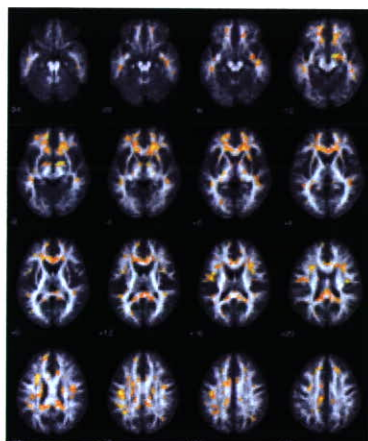


図6

コントロール群では年齢とFAの負の相関は側脳室後角の一部に認められたのに対し、統合失調症群では年齢依存性のFA値の低下を白質領域広範囲に認めた(図7)。統合失調症群でのFAの低下は罹病期間と相関したが、発症年齢、抗精神病薬の投与量との有意な相関は認めなかった。

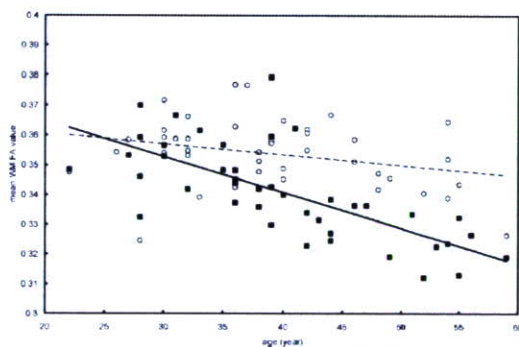


図7

基底核微細構造異常:基底核内では淡蒼球および左視床の一部に統合失調症群でのFA低下を認めた(図8)

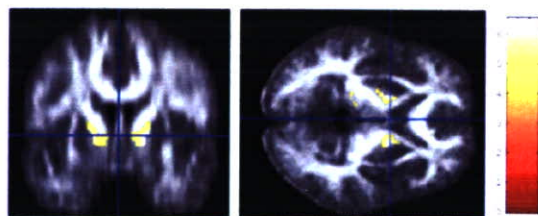


図8

基底核-視床でのFAは白質でのFAの変化と異なり、罹病期間との相関を認めなかった。

健常者におけるDISC1のgenotype effect:

DISC1は統合失調症、双極性障害との関連が報告されている遺伝子である。我々の大規模サンプルによる検討では、Ser704Cys多型と統合失調症、うつ病との関連を認め、cys-DISC1は統合失調症、うつ病のリスクファクターであることが示された。拡散テンソル画像解析では、cys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図9)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。

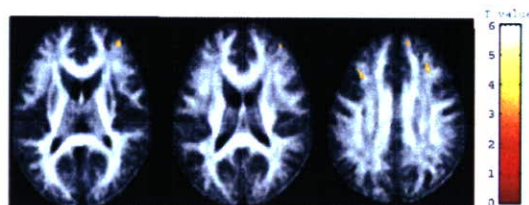


図9

統合失調症における白質の異常を基盤とする disconnection, misconnectionが精神症状に関与するとの仮説は古くからある。臨床的には、白質病変を示すMSなどの神経疾患の存在、最近のDavisらによる統合失調症死後脳でのミエリン関連遺伝子の発現の低下などは、統合失調症における白質異常の関与を支持するものである。近年のMRIの発達により、拡散テンソル画像を用いることで、生体内白質微細構造異常が高い感度で検出可能となった。Crossing fiberの関与など技術的な問題の他、観測された異常が、変性なのか neurodevelopmentalな異常なのか、質的な違いがわからないという根源的な問題を含んでいるが、



従来行えなかった定量的に白質異常を評価できる点で優れた方法である。拡散テンソル画像の登場と同時に、disconnection/misconnection仮説のある疾患として統合失調症はその研究対象となってきた。多くの報告では統合失調症における、前頭葉、側頭葉、脳梁などでのFAの低下に示される白質微細構造の異常が報告されている。しかしながら、発症初期の症例では、慢性期の症例と比較してFAの変化は比較的狭い領域に限局するとの報告もあり、FAの変化が進行性的変化である可能性も指摘されている。我々の検討では、従来の報告同様、広範囲の白質の微細構造異常を認めた。またこの変化は罹病期間と相関を認め、統合失調症における進行性的病理変化を反映したものと考えられた。統合失調症において、進行性的脳構造変化を示すことは灰白質容積の減少においても多くの報告があり、その要因のひとつとして抗精神病薬の投与、特に定型抗精神病薬の影響が示唆されている。我々の検討では白質病変と罹病期間との相関は認めたが、抗精神病薬の投与量との関連は認めず、白質病変の進行は抗精神病薬投与に伴う変化ではないと考える。

一方、基底核領域においては、非進行性的変化を淡蒼球、及び視床の一部で認めた。淡蒼球は灰白質成分のなかではミエリンの豊富な組織であり、拡散テンソル画像計測においても組織学的所見を反映して高いFAを示す領域である。所見であると考えられる。統合失調症においては、カトニアをはじめとした基底核—視床ネットワークの障害に起因すると考えられる障害がしばしば観察される。今回の結果は基底核領域における異常を反映したものと考えられる。これらの変化の病理学的変化としては、Uranovaらにより報告された、統合失調症患者脳におけるmyelin sheath lamellaeの損傷、oligodendroglial cellsのミトコンドリア密度の減少などが関与していると推測される。

DISC1多型での検討では、統合失調症、うつ病のリスクファクターであるcys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図4)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。この結果は、先に述べた統合失調症における白質微細構造の変化が進行性変化であることと一見矛盾するようであるが、我々は、統合失調症における白質微細構造異常は病前より存在し、脆弱性の基盤となる変化と、発症後の進行性病変変化の両者があり、拡散テンソル画像においては両者の変化を反映していると考えられる。

## 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探索した(図10)。

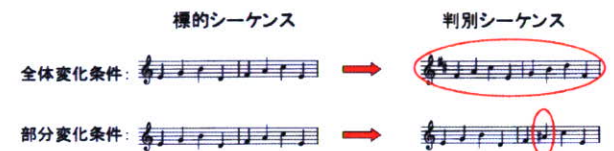


図10. メロディ同異判別課題。標準的シーケンス(左)と判別シーケンス(右)。判別シーケンスは、標準的シーケンスの全ての音を全音変化(高くもしくは低く)させる(全体変化条件)、または標準的シーケンスの第6音を半音変化させることにより作成した。また両者の条件を組み合わせた判別シーケンスも作成した。被験者に部分的な変化が有るか無いか(全体変化の有無に関わらず)を判断させることをメロディ同異判断とした。

その結果、右前頭葉下部が最もこのメロディの判別に関与していることが分かった(図11)。また阻害因子であるメロディ全体の音程を変化させることで実際に正答率が低下した。メロディ認知には右前頭葉下部を最大賦活として、前頭葉内側、対側前頭葉下部の賦活を認めたが、正答率が低いときほど右頭頂葉の賦活が見られた。また認知障害が有る状態では右前頭葉下部と右頭頂葉間の相関性が高いこともわかった。これらより、右前頭葉下部



と右頭頂葉皮質の連関活動がメロディの輪郭抽出に関わる認知機構に最も重要であると考えた。

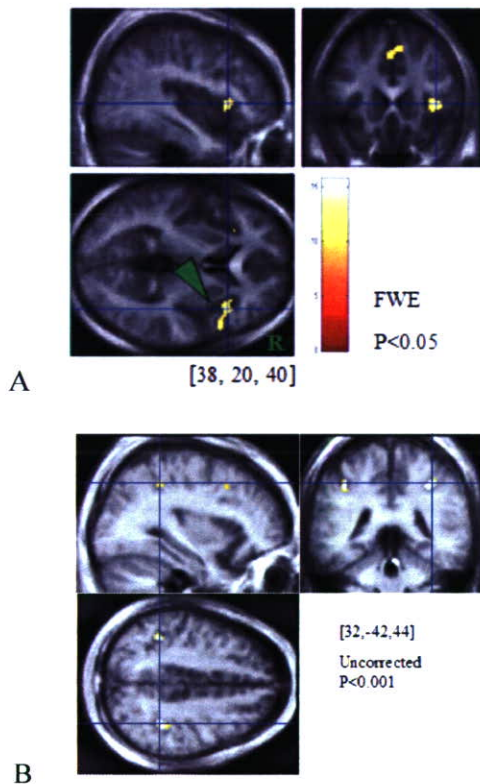


図11. A. メロディ判別に関わる脳賦活部位:判別vs.標的メロディ聴取時の信号差分。右前頭弁蓋部(x=38, y=20, z=4)に最大賦活を認めた。FWE-corrected P<0.05 B. 課題正答率と脳賦活との回帰分析結果:課題条件別の正答率と判別一標的コントラストとの間の回帰分析結果を示す。右頭頂小葉(x=32, y=-42, z=44)で最大の有意性が見られた(Uncorrected P=0.000)。右頭頂葉はメロディ輪郭の抽出と認知に、右前頭葉下部は既知のメロディとの比較と対照に関わっていることが示唆された。

従来、メロディの認知は音の高さ(ピッチ)を認知処理する一次感覚野(上頭葉回)が関わるとされてきたが、今回の結果は、視空間認知の処理が行われる連合野(右頭頂葉)で処理されていることを示唆する重要な発見である。右頭頂葉は視覚における位置情報の多次元(2次元または3次元)情報に処理に関わっていることが知られてきた。メロディは音空間における時間と周波数の2次元上の「輪郭」としてとらえることができ、右頭頂葉がモダリティを越えた多次元情報処理に関わることを示唆する重要な発見である。

## II-2

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。

カニクイザル片側パーキンソン病モデル5匹検討を行い、左右あわせた線条体n=10) <sup>11</sup>C-CFTの線条体結合能は0.58±0.05(変動係数9%)であった。今回の検討に合わせPET画像をMRI画像による解剖情報と併せて解析するプログラムを整備し標準化・最適化することで<sup>11</sup>C-CFT測定値が従来法の場合(変動係数15%, n=8)よりも個体間・測定間変動が減少した(同9%)。正常時サルの測定変動が9%と比較的小さいことから測定間変動も少ない良好な測定システムであることがわかった(図12)。

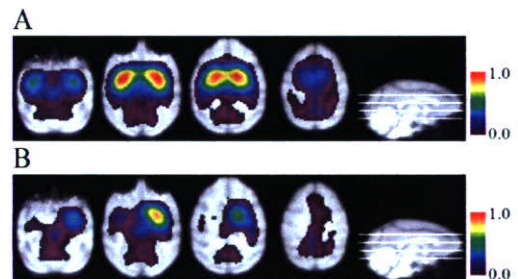


図12. 5頭のサル正常時の平均<sup>11</sup>C-CFT結合能画像(A)とパーキンソン病モデル作成後(MPTP右内頸動脈内注入3ヶ月後)の平均<sup>11</sup>C-CFT結合能画像。正常時に比べパーキンソン病モデル作成後に右側線条体(MPTP注入側)全体の結合能が著明に低下している。また反対側の非注入側も低下している傾向にある。解剖学的に標準化した平均MRI画像上に平均CFT結合能画像を重ねて表示した。

さらにMPTP投与3ヶ月後にPETを行い、<sup>11</sup>C-CFT結合能はMPTP注入側線条体で0.10±0.09(変動係数89%)、MPTP非注入側線条体で0.47±0.15(変動係数33%)であった。注入側で顕著な結合能の著明な低下が見られ非注入側もモデル作成前に比すると軽度の低下が見られた(図12B)。これは初回循環で取り込まれないMPTPが再循



環したためか、サル脳の血管系がヒトと異なり前交通動脈が一本のみで左右のシャントが多いためMPTPが対側に流入したため、と考えられる。

その上で運動課題より得た餌取り個数と餌取り運動速度、PETドーパミン機能測定より得たマーカーの結合能との関連性を調査したところ、MPTP投与前・後(投与後3ヶ月)の餌取り運動速度と同時点での前シナプス神経機能(線条体<sup>11</sup>C-CFT結合能)との間に良好な相関関係を認め(図13)、特に線条体尾部の結合能と正の相関が見られた(図14)。一方で餌取り個数とPET測定値との間に有意な関連性は見られず、残存ドーパミン機能が行動の目的達成度とは関係なかった。

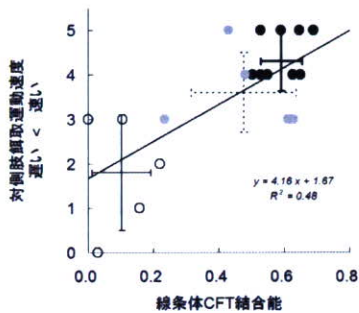


図13. PETにおける<sup>11</sup>C-CFT線条体結合能と対側前肢餌取り運動速度との関係。対側肢の運動速度は、PET解析結果を知らない観察者により6段階で評価した(5:最も速い、0:無動か非常に遅い動き)。結合能が低い場合ほど運動速度が低下し両者に相関が見られた。  
●: 正常時線条体の結合能とその対側運動速度(n=10), ●: MPTP投与対側の線条体(n=5), ○: MPTP投与側(右側)の線条体(n=5)、各群の平均値と標準偏差を十字で示す。

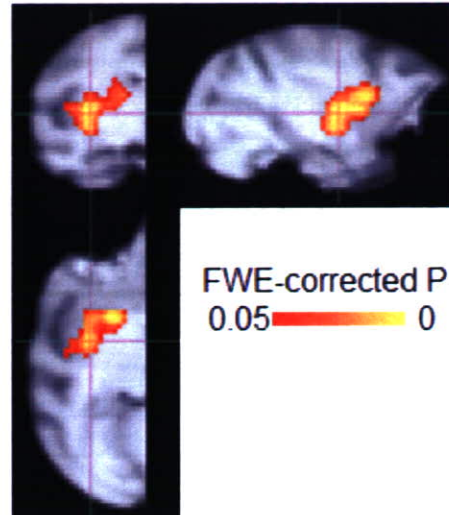


図14. 線条体CFT結合能と対側前肢餌取り運動速度との間の正の相関性(画素毎検討)。運動速度が低下するほど結合能低下が線条体の尾側部に見られた。FWE-corrected P<0.05

以上の結果より、ドーパミン細胞死による機能障害発現度の指標として、餌取り課題での運動速度およびPETにおける<sup>11</sup>C-CFT結合能の両者が適すと考えられた。今後ドーパミン神経細胞補充療法を行う際にこれら両者をプライマリーエンドポイントとすることが望ましいと思われる。今後さらに上記データを詳細に解析し(ビデオ解析による運動速度定量化)、ポストシナプス機能(受容体機能)との関連性も合わせて多変量解析することでエンドポイントの最適項目を設定した上、骨髄間質細胞由来神経細胞の線条体への移植および移植後の運動機能、PETによる結合能を繰り返し評価することで細胞移植効果を判定する予定である。

細胞移植を行う際の最適な条件(細胞数や移植部位等)は確立していない(Hagell et al 2005, Brain Res Bull)。ヒトでの細胞移植治療では移植後に不随意運動(Graft-induced dyskinesia, GID)を発症する例が報告されているが機序は不明でドーパミン細胞移植数の過多(ドーパミン欠乏部位でない場所への細胞移植や、後腹側線

条体への移植(Ma et al Ann Neurol 2002))、ドーパミン受容体機能亢進(Hagell et al 2005, Brain Res Bull)等が示唆されており動物実験での確証が必要とされている。本研究にて移植後にジスキネジアを発症した場合にはPET測定にてドーパミンプレシナプスおよびポストシナプス(受容体)の空間的分布・時間的変化を観察することでジスキネジアの機序、ドーパミン補充以外による治療機序(可塑性)、移植条件の最適化に関する知見が得られると考えている。またこのためこうした反応が見られた個体においてはセカンダリーエンドポイントとして受容体機能測定を行うこととした。今後骨髄細胞移植、ES細胞の調整が整い次第移植実験を進めることとした。

#### E. 結論

本研究により技術的開発を進めることで拡散強調画像による脳内線維連絡解析による線条体の分節化と定量化、ドーパミントランスポーターとレセプター解析の多面的解析が可能になった。また依存症疾患における脳内機構の病態、音楽メロディ認知の脳内機構、統合失調症における線維連絡性の変化、パーキンソン病モデル動物におけるドーパミン機能と行動の関係、などの解明を進め一定の成果をあげた。今後さらなる定量的画像法の開発と応用研究により線条体疾患への病態理解と治療法の開発に貢献すると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文、総説

1. 林 拓也, 大西 隆, 石田 康, 宇川 義一, 飯田 秀博 (2005) 経頭蓋磁気刺激効果のPETによる研究. *神経内科*, 62 (1). pp. 5-10.

2. Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (1). pp. 102-109. 2005
3. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim K M, Iida H. Rapid quantitative measurement of CMRO(2) and CBF by dual administration of (15)O-labeled oxygen and water during a single PET scan-a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25. pp. 1209-1224. ISSN 0271-678X. 2005
4. Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, Miyake Y, Hayashi T, Iida H, Murata T, Magata Y. Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [18F]FDG. *Neurosci Res*, 52 (4). pp. 357-61. ISSN 0168-0102. 2005
5. Suzuki A, Tashiro M, Kimura Y, Mochizuki H, Ishii K, Watabe H, Yanai K, Ishiwata K, Ishii K. Use of reference tissue models for quantification of histamine H1 receptors in human brain by using positron emission tomography and [11C]doxepin. *Ann Nucl Med*, 19 (6). pp. 425-433. 2005
6. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto



- K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. 2005; 28(4):1014-21.
7. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927-31..
  8. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005;382(3):269-74.
  9. Moriguchi Y, Ohnishi T, Kawachi T, Mori T, Hirakata M, Yamada M, Matsuda H, Komaki G. Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces. *Neuroreport*. 2005;16(2):133-6.
  10. Hiroki M, Uema T, Kajimura N, 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. Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study. *J Appl Physiol*. 2005;98(5):1846-54.
  11. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, 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). pp. 399-410. ISSN 1460-2156. 2006
  12. Temma T, Magata Y, Kuge Y, Shimonaka S, Sano K, Katada Y, Kawashima H, Mukai T, Watabe H, Iida H, Saji H. 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). pp. 1577-1583. ISSN 0271-678X.2006
  13. 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 (4). pp. 742-51. ISSN 1524-4563. 2006
  14. 林 拓也. 拡散テンソルに基づくMRI画像の進歩 3.大脳皮質・深部灰白質間の線維連絡. *神経内科*, 65 (2). pp. 161-168. 2006
  15. 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. 605-13. 2006
16. 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). pp. 1135-1138. 2006
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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
21. 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
22. 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:
23. 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.
24. 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.
25. 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
26. 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;95(4):2293-303.
27. 飯田 秀博, 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, 林 拓也, 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司. SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化. *脳神経外科ジャーナル*, 16 (10). pp. 742-752. 2007
28. 林 拓也. ヒトの脳皮質基底核連絡線維. *Clinical Neuroscience*, 25 (1). pp. 28-33. 2007
29. 林 拓也. 脳基底核と皮質の神経線維結合—拡散強調画像による検討— *臨床神経学* 47(11), 838-840. 2007
30. 生駒 洋子. PETを用いた脳内神経受容体の定量評価. *Medical Imaging Technology*, 26 (1). pp. 26-31. 2007
31. 圓見 純一郎. MR Perfusion 解析の進歩. *Medical Imaging Technology*, 26 (1). pp. 32-38. 2007
32. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 52(7):1893-1908. 2007
33. Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R. Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats. *Stroke* 38(12):3251-3258. 2007
34. 佐藤 博司, 稲垣 正司, 林 拓也, 飯田 秀博. 目でみるページ・検査-diffusion MRI-. *CARDIAC PRACTICE*:201-204. 2007
35. Saito N, Kudo K, Sasaki T, Uesugi M, Koshino K, Miyamoto M, Suzuki S. Realization of reliable cerebral-blood-flow maps from low-dose CT perfusion images by statistical noise reduction using nonlinear diffusion filtering. *Radiological Physics and Technology*, 1 (1). pp. 62-74. 2007
36. 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*, 2007 28;154(2):133-45.
37. Moriguchi Y, Ohnishi T, Mori T, Matsuda H, Komaki G. Changes of brain activity in the neural substrates for theory of mind during childhood and adolescence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(4):355-63.
38. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12(11):1026-32.

39. Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G. Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. *Cereb Cortex*. 2007;17(9):2223-34.
40. Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh Hiroshi, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO<sub>2</sub> in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*, Feb.12 [Epub ahead of Print] . ISSN 1748-1716. 2008
41. Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H. Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*, 49 (2). pp. 172-9. ISSN 1600-0455. 2008
42. Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007
43. Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *The World Journal of Biological Psychiatry*. In press.
2. 書籍  
なし
3. 学会発表
1. Watabe, H, Kudomi, N, Hayashi, T, Iida, H . Development of sinogram-based estimation method of delay time of arterial input function with O-15 tracer and PET study. Brain'05/BrainPET'05, June 7 - June 11, 2005, Amsterdam, The Netherlands.
2. 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. INeuroReceptorMapping, 6-8 July 2006, Copenhagen, Denmark.
3. 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
4. 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, 8 Nov 2006, 東京.
5. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 林 拓也, 合瀬 恭幸, 明神 和紀, 田口 明彦, 寺本 昇, 猪股 亨, 山道 芳弘, 飯田 秀博. ピンホールSPECTと123I-IMPを用いたマウス局所脳血流定量測定. 第47回日本核医学会学術総会, 4-6 Nov 2007, 仙台.
6. 渡部 浩司. PET検査の定量性の向上および解析法の簡便化に向けた検査法の確立. PETの新しい診断分野の開拓に関する基礎的・臨床的研究, 2007-1-26, 北海道大学医学部.
7. Watabe H, Hayashi T, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A,

- Ose Y, Ikoma Y, Iida H.  
DEVELOPMENT OF REFERENCE  
TISSUE METHOD FOR MULTIPLE  
INJECTIONS OF [C-11]RACLOPRIDE.  
Brain and BrainPET'07, Osaka. 2007
8. 林 拓也. 大脳皮質・基底核間の線維連絡拡散テンソル・拡散神経束追跡法 (DT法) による解明. 日本神経学会, 名古屋, 2007 16-May
  9. Zeniya T, Watabe H, Ose T, Hayashi T, Teramoto N, Myojin K, Taguchi A, Sato H, Yamamoto A, Sohlberg A, Inomata T, Iida H. Absolute quantitation of regional cerebral blood flow in mouse using 123I-iodoamphetamine and pinhole SPECT. Brain'07 & BrainPET'07, 20-24 May 2007, Osaka.
  10. 林 拓也. 線条体と大脳皮質の線維連絡—サルとヒトの対応. 第31回関東臨床神経生理研究会, 東京, 2007 26 May
  11. Hayashi T, Ko Ji Hyum, Strafella A, Pike B, Dagher A.. A role of dorsolateral prefrontal cortex in durg-cue induced neural response - Acombined fMRI/rTMS study. 13th Annual Meeting of Human Brain Mapping, Chicago, USA, 2007 10-14 Jun
  12. Yamauchi M, Hayashi T, Yamamoto A, Sato H, Iida H. Neural mechanism of melody perception: An fMRI study. 13th Annual Meeting of Human Brain Mapping, Chicago, USA, 2007 10-14 Jun
  13. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 林 拓也, 工藤 博幸, 増野 博幸, 山本 誠一, 中澤 真弓, 山道 芳彦, 飯田 秀博. ピンホールSPECTを用いた小動物イメージング. ジョイントセミナー, 国立循環器病センター研究所新館講堂, 2007 10 July
  14. 佐藤 博司, 林 拓也, 川畑 義彦, 中島 巖, 圓見 純一郎, 山本 明秀, 飯田 秀博. 小型高信号雑音化8ch Phased Array Coilの開発. I第35回日本磁気共鳴医学会大会, 27-29 Sep 2007, 神戸ポートピアホテル.
  15. 飯田 秀博 「脳SPECT核医学における定量評価と標準化の意義」 Q S P E C T & D T A R G法研究会, 2007年9月22日, 神戸ポートピアホテル.
  16. Iida H, Watabe H, Akamatsu T, Kyeong-MK, Nakagawara J, Kurokawa T, Nakazawa M, Hayashida K. Validity and value of quantitative SPECT reconstruction package (QSPECT) for a multi-center clinical study in Japan. I2007 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 28 Oct - 03 Nov 2007, Hawaii.
  17. 岩西 雄大, 渡部 浩司, 林 拓也, 湊 小太郎, 飯田 秀博. DARG法における残存15O-CO放射能の影響評価と検査時間短縮に関する研究. 第47回 日本核医学会学術総会, 4-6 Nov 2007, 仙台市.
  18. 生駒 洋子, 伊藤 浩, 志田原 美保, 関 千江, 木村 裕一, 須原 哲也, 菅野 巖. PETを用いた脳内ドーパミンD2受容体の占有率測定における精度評価. 第47

回日本核医学会総会, 4-6 Nov 2007, 仙台.

19. 松原 佳亮, 渡部 浩司, 飯田 秀博, 湊小太郎. コンプリートモデルを用いた [18F]F-Dopaデータ解析におけるバイアスの評価. 第47回 日本核医学会学術総会, 4-6 Nov 2007, 仙台, 日本.

20. 林 拓也 PET研究の実際-神経科学・病態把握から治療開発まで. 理研分子イメージングセミナー, 19-Dec 2007, 神戸.

21. 岩西 雄大, 渡部 浩司, 林 拓也, 湊小太郎, 飯田 秀博 15O-ガスPET と dual tracer administration 法を用いた count-based OEFの非対称性指数の評価. 第3回日本分子イメージング学会総会・学術大会, 22-23 May 2008大宮

#### H.知的財産権の出願・登録状況

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし