

- brain measured by positron emission tomography. Neuroimage. 2008 Jan 15;39(2):555-65.
2. Arakawa R., Ito H., Takano A., Takahashi H., Morimoto T., Sassa T., Ohta K., Kato M., Okubo Y., Suhara T. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2008 Apr;197(2):229-35.
  3. Takahashi H., Fujimura Y., Hayashi M., Takano H., Kato M., Okubo Y., Kanno I., Ito H., Suhara T. Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. Int J Neuropsychopharmacol. 2007 in press
2. 学会発表
1. Arakawa R., Ito H., Takano A., Takahashi H., Morimoto T., Sassa T., Ota K., Kato M., Okubo Y., Suhara T. Striatal And Extrastriatal Dopamine D2 Receptor Occupancy By Paliperidone Extended-release Tablets: A PET Study. Brain '07 and Brain PET '07, Osaka, Japan, May 20-24, 2007
  2. Takahashi H., Fujimura Y., Hayashi M., Takano H., Kato M., Ito H., Suhara T. ASSOCIATION BETWEEN NICOTINE DEPENDENCE AND STRIATAL DOPAMINE RELEASE FOLLOWING NICOTINE TRATION. Brain '07 and Brain PET '07, Osaka, May 20-24, 2007
  3. Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Takano H., Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission functions in living human brain measured by PET. The European Association of Nuclear Medicine, Copenhagen, 2007.Oct 13-17, 2007
  4. Tokunaga M., Seneca N., Maeda J., Sin, B-J., Okauchi T., Maruyama M., Innis R-B., Kalldon C., Suzuki K., Higuchi M., Suhara T. Glutamate- dopamine interaction in awake rats and monkeys assessed by PET and dopamine D2/3 receptor agonist radiotracer [11C]MNPA. Neuroscience 2007, San Diego,Nov 3-7,2007
  5. 荒川亮介、伊藤浩、奥村正紀、大久保善朗、須原哲也 抗精神病薬による下垂体ドーパミン D2 受容体占有率についての検討：高プラクチン血症との関係 第 29 回日本生物的精神医学会、札幌、2007,7,11-13
  6. 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、仙台市、2007,11,4-6
  7. 伊藤浩、高橋英彦、荒川亮介、高野晴成、須原哲也 脳ドーパミン作動性神経伝達機能の正常データベース構築 第 47 回日本核医学会学術総会、仙台市、

2007,11,4-6

8. 荒川亮介、伊藤浩、奥村正紀、大久保善朗、須原哲也 抗精神病薬による下垂体ドーパミン D2 受容体阻害作用と高プロラクチン血症との関係 第 47 回日本核医学会学術総会、仙台市、2007,11,4-6
9. 奥村正紀、伊藤浩、荒川亮介、大久保善朗、須原哲也 スルピリド内服時の下垂体ドーパミン D2 受容体占有率の測定 第 47 回日本核医学会学術総会、仙台市、2007,11,4-6

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究

分担研究者 松浦雅人 東京医科歯科大学大学院 教授

研究要旨 発達障害や統合失調症などは、他者の思惑を認知し、他者の行動を予測し、自らの行動を修正する社会認知能力に欠陥がある。これらの社会認知障害の背景にある神経回路異常を検索する目的で、機能的MRIを用いて健常者が社会認知課題遂行中の脳賦活領域を検討した。単純な陽性感情では腹側線条体と島弁蓋部が賦活されたが、プライドといった社会的な陽性感情では右上側頭回と左側頭極が賦活された。また、嫉妬といった社会的情動では男女差がみられ、男性では扁桃体と視床下部が、女性では上側頭溝後部が賦活された。さらに高次の妬み感情では、男女とも帯状回が賦活された。他者の倫理的な行動に対しては眼窩前頭葉が、非倫理的な行動には上側頭溝後部が賦活された。これらは社会認知に関与する神経回路と考えられ、今後は同様の課題を統合失調症などの精神疾患に適用し、客観的な治療効果評価法につなげていきたい。

#### A. 研究目的

発達障害や統合失調症などの精神疾患では、他者の思惑を認知し、他者の行動を予測し、自らの行動を修正する社会認知機能に障害がある。社会認知は他者の視線、表情、しぐさ、言葉のニュアンスなどを正しく知覚することから始まる。社会認知能力を獲得するには長い成長期間を通じて対応する神経回路が完成する必要がある。また、ウイリアムズ症候群などのように生来的に社会認知能力の高い病態も報告されており、社会認知機能の背景にある神経回路に関心がもたれている。

統合失調症などの精神疾患では、治療によって社会認知機能が改善する可能性がある。客観的な治療効果評価法を確立するために、今回、われわれは機能的MRIを用いて健常者が社会認知課題遂行中に賦活される脳領域を検討し、社会認知機能の背景にある神経回路を特定することを試みた。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象

対象はいずれも右利きの健常成人である。社会認知課題によって対象数は異なり、a)嫉妬惹起課題：健常成人22例、男性11名、女性11名、平均年齢20.7

歳、b)妬み惹起課題：健常成人9例、男性1名、女性8名、平均年齢21.5歳、c)プライド惹起課題：健常成人16名、男性8名、女性8名、平均年齢21.3歳、d)倫理感情惹起課題：健常成人15名、平均年齢20.1歳である。全例に文章と口頭にて研究内容を説明し、文書による同意を得た。MRI検査の結果、粗大な脳形態異常をもつ例や、撮像中に1.5mm以上の動きのみられた例は除外した。

##### 2) 方法

社会的情動を惹起する多数の刺激文を作成し、多数例の健常者に提示して惹起された情動をスコア化してもらい、最もスコアの高い刺激文群と、最も低い刺激文群を抽出した。

機能的MRI対象例には、抽出された刺激文を眼前のスクリーンに提示する情動惹起課題と、情動を惹起しない文章を提示する非惹起課題を繰り返すブロックデザインを実施した。MRI撮像には1.5T臨床用MRI装置を用い、Gradient-recalled EPI法により全脳をカバーした。撮像終了後には、惹起された情動をスコア化してもらった。

##### 3) 統計処理

SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) を用いて画像処理を行った。すなわち、動きの補正のため各画像を最初のスキャン画像に位置をあわせし (realign), 全スキャン画像をSPM2テンプレート画像に標準化し (normalize), 3次元Gaussianフィルターによる平滑化 (smoothing) を行った。ついで血行動態反応関数によって、一般線形モデルに基づく統計的推定を行い、群間比較を行った。

### C. 研究結果

- 1) 嫉妬感情を惹起する刺激で賦活された脳部位に男女差がみられた。男性では性的・攻撃的行動と関連する扁桃体と視床下部が賦活されたのに対し、女性では上側頭溝後部が賦活された。
- 2) より社会的な情動である妬みを惹起する刺激では、男女ともに前部帯状回が賦活された。
- 3) 単純な情動である快刺激では、腹側線条体と島/弁蓋部が賦活されたが、社会的な情動であるプライドを惹起する刺激では、右上側頭溝後部と左側頭極が賦活された。
- 4) 倫理的に称賛されるべき行動に対しては前頭眼窩部が賦活され、非難されるべき非倫理的な行動刺激では上側頭溝後部が賦活された。

### D. 考察

単純な情動刺激時には、快楽や食欲といった基本的な情動と関連する腹側線条体などが活性化することは、従来より繰り返し指摘されている。一方、妬み、プライド、倫理感など、より社会的な情動では上側頭溝後部、前部帯状回、前頭眼窩部など、社会認知に関連する脳部位が賦活された。

上側頭溝後部は視覚情報の腹側経路と背側経路が接合する部位である。人の視線、口の動き、表情、体の動きなどの形態情報と運動情報が入力される。他者の心の内面、心理状況、精神状態を知覚し、相手の思惑を汲み取り、行動を予測する社会認知の基礎となる部位と考えられる。

前部帯状回と前頭眼窩部は広義の辺縁系とされ、情動抑制機能をもつ。すなわち、前部帯状回は行動のモニタリングとエラー処理に関与し、情動の自己コントロールにかかわる。また、前頭眼窩部は状況推理や社会的判断にかかわっている。これらの部位が損傷されると言動の過失や、無作法を指摘する課題ができなくなり、将来を予見した行動や社会手配慮のある行動ができなくなるという臨床経験がある。

なお、嫉妬刺激を処理する脳部位に男女差があったが、男性は性的嫉妬に感受性が強く、女性は感情的嫉妬により敏感であるといった心理学的性差に関連する所見かもしれない。一般に社会認知能力は男性よりも女性で高く、社会脳の神経回路の性差につい

て、さらに追及する必要があるように思われた。

### E. 結論

機能的MRI研究により、嫉妬、妬み、プライド、倫理感など、社会的な情動を惹起する刺激で、上側頭溝後部、前部帯状回、前頭眼窩部といった、社会認知に関連する神経回路が賦活された。

### G. 研究発表

1. 論文発表
1. Ito S, Suhara T, Ito H, Yasuno F, Ichimiya T, Takano A, Maehara T, Matsuura M, Okubo Y: Changes in central 5-HT1A receptor binding in mesial temporal epilepsy measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY100635. *Epi Res* 73: 111-118, 2007.
2. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Okubo Y, Tanaka H: Neural responses to human voice and hemisphere dominance for lexical-semantic processing. *Methods Int Med* 2: 247-250, 2007.
3. Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Kanai K, Konishi T, Yasuda A, Matsuura M, Kato N, Yoshiura K, Niikawa N: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Gen* 52: 334-341, 2007.
4. Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Kato M, Okubo Y: Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cereb Cortex* 18: 898 - 903, 2007.
5. 小島卓也, 高橋栄, 泰羅雅登, 酒谷薫, 横田正夫, 坂井禎一郎, 大久保起延, 大久保博美, 鈴木正泰, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介: 統合失調症の認知機能, 中枢神経回路, 感受性遺伝子を基盤にした新しい診断装置の開発—探索眼球運動の臨床応用. *精神医学* 49: 245-252, 2007.
6. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Tto M, Kato M, Onuma T: Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res* 78: 201-206, 2008.
7. Matsukawa Y, Kamei S, Takahashi S, Kojima T, Nagashima M, Matsuura M, Sawada S: Eye movement and random number in NP lupus evaluation. *Clin Rheumatol* 27:237- 240, 2008.
8. Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S,

Arakawa R, Asai K, Suhara T: GABA-  
A/benzodiazepine receptor binding in patients  
with schizophrenia using 11C-Ro15-4513, a  
radioligand with relatively high affinity for  
α5 subunit. Schizop Res 99: 333-340, 2008.

9. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M,  
Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural Correlates  
of Human Virtue Judgment. Cereb Cortex 2008(in  
print)

10. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T,  
Matsuura M: Clinical characteristics of  
restless legs syndrome in end-stage renal  
failure and idiopathic RLS patients. Mov  
Disord 23: 2008(in print)

## 2. 学会発表

1. 松浦雅人：臨床脳波と画像研究. 第10回日本薬物  
脳波学会シンポジウム、東京、2007.7
2. 松浦雅人、笠井清登：精神医学における今日の生  
理学研究. 第37回日本臨床神経生理学会学術大会シ  
ンポジウム. 宇都宮. 2007.11
3. 松浦雅人、市川宏伸：てんかんと発達障害. 第37  
回日本臨床神経生理学会学術大会サテライト・シン  
ポジウム. 宇都宮. 2007.11
4. 松浦雅人：脳波判読のステップアップ. 第44回日  
本臨床神経生理学会技術講習会教育講演. 宇都宮.  
2007.11
5. 松浦雅人：脳波波形と機能画像. 第37回日本臨床  
神経生理学会学術大会教育講演. 宇都宮. 2007.11

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

研究要旨

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立のためには、その基礎となる健常例における詳細な神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。PETを用いた in vivo 分子イメージングでは、前頭葉機能や高次脳機能に深くかかわるドーパミン神経伝達を、人間を対象として評価可能である。ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とドーパミン神経伝達との関連を解明することは、健常者における認知機能のメカニズムを明らかにするだけでなく、統合失調症における認知障害の病態を解明し、その精神科的治療法の科学的評価法の確立するためにも重要である。本年度は、 $[^{11}\text{C}]$  FLB457を用いて、線条体外のドーパミン D2 受容体結合能を測定し、これと認知機能（言語性・非音譜性記憶・遂行機能・注意擬能・語流暢性など前頭葉機能を含んだ認知機能）との関連を検討した。この結果、海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と記憶機能との間に正の関連があり、また、海馬のドーパミン D2 受容体結合能と遂行機能ないしは前頭葉機能との間に関連があることが示された。今後は、人における前頭前野のドーパミン D1 受容体結合能と認知機能との関連を視野に入れ、統合失調症におけるこれらの関連の異常ないしは偏位の探索を行いたい。

A. 研究目的

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立のためには、その基礎となる健常例における詳細な神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。PETを用いた in vivo 分子イメージングでは、前頭葉機能や高次脳機能に深くかかわるドーパミン神経伝達を、人間を対象として評価可能である。本年度の検討では、ターゲット分子の局在機能を明らかにするため局所の各サブタイプのドーパミン受容体と神経心理学的検査との関係を検討する研究手法を用いた。

ドーパミン受容体のサブタイプのうち大脳皮質において最も分布密度の高いものがドーパミン D1 である。ドーパミン D1 受容体は線条体で最も高く発現されているが、大脳皮質ではその 20%程度発現しており、その密度は、ドーパミン D2 受容体に比較して高い。そして、ドーパミン D1 受容体アンタゴニストをサルの前頭前野局所に投与すると、遅延反応などで測定されるワーキングメモリーが障害されることが報告されて以降、この受容体と認知機能との関連が示唆されている。一方、ドーパミン D1 受容体と比較して、ドーパミン D2 受容体は、線条体外での密度はきわめて低く、線条体の致%程度しか発現していない。これまでの用いたドーパミン D2 受容体の PET 研究は線条体を調べたものである。しかし、近年、ドーパミン D2 受容体に対する親和性が高い $[^{11}\text{C}]$  FLB457 や $[^{18}\text{F}]$  fallypride などの PET リガンドが開発され、線条体外のドーパミン D2 受容体の評価が可能となってきている。

我々は今回、 $[^{11}\text{C}]$  FLB457 を用いて、線条体外のドーパミン D2 受容体結合能を測定し、これと認知機能（言語性・非音譜性記憶・遂行機能・注意擬能・

語流個性など前頭葉機能を含んだ認知機能）との関連を検討した。

B. 研究方法

線条体外領域のドーパミン D2 受容体と認知機能との関連を調べるために、脳 MRI が正常であることを確認した健常者 25 人（平均年齢 26.7 $\pm$ 4.5 歳）を対象に、 $[^{11}\text{C}]$  FLB457 $[^{11}\text{C}]$  を用いて PET scan を施行し、同時に、神経心理学的検査として、Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT、言語性記憶)、Rey-Osterrieth's Complex Figure Test (ROCFT、非言語性記憶)を用いて長期記憶能力を測定し、また、Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST)と Verbal Fluency Test (語頭音によるものとカテゴリーによるもの)を用い遂行機能ないしは前頭葉機能を評価し、さらに、Letter Cancellation Test により注意機能を、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM)を用いて全般的知能を評価した。

（倫理面への配慮）

PET 検査および神経心理学的検査ともに、研究参加者に対して、文書で informed consent を得た。その他、倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

結果としては、海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と言語性・非言語性の記憶課題 (RAVLT と ROCFT) の成績との間に正の相関を認めた。MRI による測定で海馬の容積と記憶課題成歳との関係を調べたが、これには相関関係は見出されなかった。

さらに、海馬のドーパミン D2 受容体結合能が高い

人ほど、遂行機能検査、すなわち、Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST)と Verbal Fluency Test (語頭音によるもの) 課題成績が良いという関係が見出された。Verbal Fluency Test は一般的な前頭葉機能検査であるが、その中でも野菜の名前をできるだけ多くいうなどのカテゴリーの語流暢性課題は側頭葉の機能も反映している。海馬のドーパミン D2 受容体結合能は、カテゴリーによる Verbal Fluency Test と相関しなかったが、より前頭葉に強く依存するある頭文字で始まる単語をできるだけ多くいってもらった頭文字の Verbal Fluency Test と強く相関した。つまり、記憶以外の他のさまざまな神経心理学的検査の中でも、WCST や頭文字の Verbal Fluency Test などの特に前頭葉に依存する課題の成績と海馬のドーパミン D2 受容体結合能との間に関係が認められた。これと反対に、前頭前野のドーパミン D2 受容体結合能は、前頭葉機能検査を含め、いずれの神経心理学的検査とも相関を示さなかった。

#### D. 考察

まず、海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と言語性・非言語性の記憶機能との関連については、アルツハイマー患者を対象とした [<sup>11</sup>C] FLB457 を用いた PET 研究において、MRI で測定される海馬の容積と記憶課題との間に相関は認めないが、海馬のドーパミン D2 受容体の低下と記憶課題成績の低下との間に相関関係があることが報告されている。海馬の D2 受容体は、海馬におけるシナプスの可塑性にかかわっていると報告があり、この機能が長期記憶とドーパミン D2 受容体結合能との関連の背景にあると考えられる。なお、動物実験では、海馬局所にドーパミン D2 受容体アンタゴニストを投与すると記憶機能が障害され、またアゴニストを投与するとそれが改善され、さらにアセチルコリンの放出が増加することも報告されている。これらは、今回の研究結果と良く一致している。

次に、海馬のドーパミン D2 受容体と遂行機能ないしは前頭葉機能と相関について述べる。前頭前野のドーパミン D1 受容体は、ワーキングメモリーなど前頭前野がかかわる機能に疎く関わっていることは広く知られている。しかし、前頭前野の D2 受容体がこれらの機能に重要な役割を担っているというエビデンスは十分そろってはいない。一方、今回の検討では、海馬のドーパミン D2 受容体が前頭葉機能と相関を示した。メカニズムの解釈としていくつか考えられる。一つは、海馬一前頭前野回路 (hippocampal-prefrontal pathway) の関与が考えられる。すなわち、この海馬一前頭前野回路を介して、両部位が相互に作用し、海馬・前頭前野それぞれの局在機能に影響を及ぼしあっていることにより、今回の結果が説明可能である。というのは、海馬一前頭前野回路にはドーパミン系の関与が報告されており、この回路にドーパミンが作用して、両部位の神経活動や機能を調節していると考えられているか

らである。また、海馬のドーパミン D2 受容体は、海馬支脚 (subiculum) や歯状回 (dentate gyrus) に多く発現しており、この部位は大脳皮質との入出力のインターフェースに当たり、皮質との信号連絡を調節するには都合の良い場所と考えられる。今後、詳細なメカニズムを解明するためには、脳局所に薬物が投与でき、高次脳機能が評価できるサルの実験が期待される。

#### E. 結論

ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とドーパミン神経伝達との関連を解明することは、健常者における認知機能のメカニズムを明らかにするだけでなく、統合失調症における認知障害の病態を解明し、その精神科的治療法の科学的評価法の確立するためにも重要である。今回、海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と記憶機能との間に正の関連があり、また、海馬のドーパミン D2 受容体結合能と遂行機能ないしは前頭葉機能との間に関連があることをしめした。今後は、人における前頭前野のドーパミン D1 受容体結合能と認知機能との関連を視野に入れ、統合失調症におけるこれらの関連の異常ないしは偏位の探索を行いたい。

#### F. 健康危険情報

特に問題なかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Mika Hayashi, Yoshiro Okubo, Akihiro Takano, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara, : Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. *Neuroimage* 34:1643-1649, 2007

Tatsuro Oda, Kuniaki Tsuchiya, Tetsuaki Arai, Takashi Togo, Hirotake Uchikado, Rohan de Silva, Andrew Lees, Haruhiko Akiyama, Chie Haga, Kenji Ikeda, Motoichiro Kato, Yuji Kato, Tsunekatsu Hara, Mitsumoto Onaya, Koji Hori, Hiroshi Teramoto and Itaru Tominaga : Pick's disease with Pick bodies: An unusual autopsy case showing degeneration of the pontine nucleus, dentate nucleus, Clarke's column, and lower motor neuron. *Neuropathology* 27:81-89, 2007

Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ishikawa, Yutaka Kato, Zhen-Kang Zhang, Ting Jiang, Masuro Shintani, Masaki Shimono, Toshifumi Kumai, Takashi Suzuki, Motoichiro Kato, Yoshio

- Nakamura: Cerebral Cortical Dysfunction in Patients with Temporomandibular Disorders in Association with Jaw Movement Observation. *Pain* 128 : 180-188, 2007
- Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Accessibility and utilization of mental health care in Bali. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61:205, 2007 (letter)
- Yoko Tanaka, Motoichiro Kato\*, Taro Muramatsu, Fumie Saito, Seiji Sato, Haruo Shintaku, Yoshiyuki Okano, Hiroshi Kondo, Tatsushi Nukazawa : Early initiation of l-dopa therapy enables stable development of executive function in tetrahydrobiopterin deficiency. *Developmental Medicine and Child Neurology* 49: 372-376, 2007
- Yutaka Kato, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Masuro Shintani, Haruo Kashima: Activation of right insular cortex during imaginary speech articulation. *Neuroreport* 18 (5) :505-509, 2007
- Mihoko Otake, Kohei Arai, Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata, Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Experimental analysis of the attribution of own actions to the intention of self or others by the multiple forward models. *Journal of Robotics and Mechatronics* 19(4) : 482-488, 2007
- Yoshihide Akine, Motoichiro Kato\*, Taro Muramatsu, Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Yoshiyuki Asai, Shuji Tanada, Takayuki Obata, Hiroo Ikehira, Haruo Kashima, Tetsuya Suhara: Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31(9) : 1589-1597, 2007
- Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Satoshi Umeda, Fumie Saito, Haruo Kashima: Unilateral amygdala lesions hamper attentional orienting triggered by gaze direction. *Cerebral Cortex* 17:2593-2600, 2007
- Ryoko Nakachi, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Tomoko Akiyama, Fumie Saito, Fumihiro Yoshino, Masaru Mimura, Haruo Kashima: Progressive prosopagnosia at a very early stage of frontotemporal lobar degeneration. *Psychogeriatrics* 7:155-162, 2007
- 加藤元一郎, 大武美保子, 新井航平, 前田貴記, 池本有助, 川端邦明, 高木利久, 浅間一: 他者の視線・意図理解および行為における意志作用感の神経機構に関する検討—社会的認知が可能なロボットの設計をめざして、計測と制御 46:940-944, 2007
- 雨宮美穂子, 長塚紀子, 原恵子, 加藤元一郎: 高機能自閉症者の単語理解における心像性効果、コミュニケーション障害学 24(3) : 173-180, 2007
- Yasushi Moriyma, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Masaru Mimura, Tomoko Akiyama, Haruo Kashima: Frégoli syndrome accompanied with prosopagnosia in a woman with a 40-year history of schizophrenia. *The Keio Journal of Medicine* 56 : 130-134, 2007
- Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima: Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and Cognition* 66 : 306-310, 2008
- Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Takaki Maeda, Tsunekatsu Hara, Haruo Kashima: Gaze-triggered orienting is reduced in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 158:287-296, 2008
- Hidehiko Takahashi, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cerebral Cortex* 18(4) :898-903, 2008
- Hidehiko Takahashi, Yota Fujimura, Mika Hayashi, Harumasa Takano, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* (in press)
- Hidehiko Takahashi, Tomohisa Shibuya, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Neural correlates of human virtue judgment. *Cerebral Cortex*, 2007 (in press)



Akira Uno, Taeko N. Wydell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiro Yoshino: Cognitive Neuropsychological and Regional Cerebral Blood Flow Study of a Japanese-English Bilingual Girl with Specific Language Impairment (SLI). Cortex (in press)

Ryosuke Arakawa, Hiroshi Ito, Akihiro Takano, Hidehiko Takahashi, Takuya Morimoto, Takeshi Sassa, Katsuya Ohta, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara: Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (in press)

Sho Yagishita, Takamitsu Watanabe, Tomoki Asari, Hiroshi Ito, Motoichiro Kato, Hiroo Ikehira, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara, Hideyuki Kikyo: Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study. Neuroimage (in press)

船山道隆、加藤元一郎、田淵肇：失語で発症し、ほぼ完全に回復した非ヘルペス性亜急性脳炎の1例、脳と神経 59：983-989, 2007

船山道隆、濱田秀伯、加藤元一郎、前田貴記、水野雅文：右側頭・頭頂葉出血後、嫉妬妄想が出現した一例、精神医学 49 (4)：369-376, 2007

船山道隆、加藤元一郎：アルコール関連障害：脳神経系、最新精神医学 12 (1)：13-21, 2007

加藤元一郎：アルコール依存症、今日の治療指針 2007：690-691, 2007

穴水幸子、加藤元一郎：高次脳機能障害とは、地域リハビリテーション 2:12-16, 2007

加藤元一郎、野崎昭子：アスペルガー症候群と統合失調症の脳画像所見と認知障害の差異について、精神神経学雑誌 109:50-54, 2007

加藤元一郎、前田貴記、林海香、大武美保子：他者理解と適応的運動の社会神経科学的メカニズムの解明—特に他者の視線の理解について、平成18年度研究成果報告書「身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現—移動知の構成論的理解」、pp129-132, 2007

加藤元一郎、橋本照男、林海香、梅田聡、成烈完、小川誠二：顔検出過程(face detection)の神経基盤に関するfunctional MRI研究、小川脳機能研究所年報 Annual Report 2007: 10-11, 2007

Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Mika Hayashi, Mihoko Otake: Social and cognitive investigation on the neural mechanism of mind understanding and adaptive behavior - How do people understand other's gaze?

2006 Annual Report of "Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment - A Constructive Approach to the Understanding of Mobiligence - " pp 127-130, 2007

Satoshi Umeda, Chihiro Kuroki, Motoichiro Kato, Seiji Ogawa: Neural Substrates of Advanced Emotion Learning. 小川脳機能研究所年報 Annual Report 2007: 6-9, 2007

高畑圭輔、加藤元一郎：サバン症候群、分子精神医学 7:268-272, 2007

加藤元一郎、野崎昭子：アスペルガー障害の脳血流画像所見と認知障害の特徴について、児童青年精神医学とその近接領域 48 (4)：475-479, 2007

小林伸久、加藤元一郎、ヘイフト典子：精神神経疾患の転帰はニューロイメージングによって予測可能か?、Brain and Nerve 59(10):1203-1210, 2007  
幸地芳朗、福島春子、洲脇寛、加藤元一郎、松下幸生、宮川朋大、杠岳文、樋口進：我が国におけるアルコール依存症の病態と治療の現状—全治療施設・悉皆調査の結果より—、精神神経学雑誌 109：541-546, 2007

杠岳文、樋口進、洲脇寛、加藤元一郎、幸地芳朗、松下幸生、宮川朋大、：アルコール依存症の薬物治療、精神神経学雑誌 109：547-550, 2007

前田貴記、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の自我障害の神経心理学的研究 (sense of agency について) —自我障害から発症機構を考える—、脳と精神の医学 18：205-209, 2007

森山泰、加藤元一郎：アルコールと加齢、臨床精神医学 36(10):1263-1270, 2007

秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、鹿島晴雄：視線処理における側頭葉・扁桃体の役割と統合失調症、臨床精神医学 36：939-945, 2007

秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、斉藤文恵、仲地良子、鹿島晴雄：上側頭回損傷例および扁桃体損傷例の社会的認知障害、神経心理学 23：260-267, 2007

加藤元一郎：アルツハイマー病の診断—神経心理学的検査、日本臨床 66号増刊号：264-269, 2008

加藤元一郎：アルツハイマー病の治療・管理—現実見当識訓練、日本臨床 66号増刊号：383-386, 2008

加藤元一郎、林海香、野崎昭子：アスペルガー症候群と統合失調症辺縁群における神経心理学的問題と脳画像所見、精神科治療学 23：173-181, 2008

加藤元一郎：記憶錯誤、こころの科学 (March 3) 138：78-84, 2008

Motoichiro Kato, Mihoko Otake, Kohei Arai, Takaki Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata, Toshihisa Takagi, and Hajime Asama: Extended Multiple Forward Models on Attribution of Own Actions to the Intention of Self or Others. 2007 Annual Report of "Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment" pp 127-130, 2007

加藤元一郎、秋山知子：顔、表情、視線の認知と扁桃体、Clinical Neuroscience 26:413-415, 2008

加藤元一郎：F H R D C (Family History - Research Diagnostic Criteria)、KEY WORD 精神 第4版、樋口輝彦ら編集、pp14-15、先端医学社、2007

Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali, in "Health Knowledge, Attitudes and Practices", Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2007, in press

## 2. 学会発表

新井航平、大武美保子、川端邦明、池本有助、前田貴記、加藤元一郎、浅間一：行為の自他帰属性の解明へのフォワードモデルからのアプローチ  
計測自動制御学会 第19回自律分散システムシンポジウム  
2007年1月29, 30日、東京工業大学大岡山キャンパス  
シンポジウム資料, pp. 5-8, 2007.

加藤元一郎：「健康・医療・介護」、2025年の日本を話し合うワークショップ「脳科学の進展による生活者の活動支援」、2007年1月27日、科学技術政策研究所（三菱ビル9階）、東京

加藤元一郎：視線と表情認知の社会認知神経科学、公開シンポジウム「社会で育つ知能と心Ⅱ」、第3回けいはんな社会的知能発生学研究会  
2007年3月3日、けいはんなプラザ  
Abstract, 4, 2007

加藤元一郎：精神神経科領域における認知症の診療—MC I、うつ病との関連、指定講演、第15回関東PET・SPECT研究会、2007年3月10日、経団連会館、経団連ホール、東京

加藤元一郎：高次脳機能障害の診断—特に軽症例を中心に—、特別講演、第6回リハビリテーション心理職研修会  
2007年3月17日、横浜市総合リハビリテーションセンター、新横浜

加藤元一郎：認知心理学の可能性—精神神経医学の立場から、シンポジウム「認知心理学の可能性」、日本認知心理学会第5回大会、平成19年5月26, 27日、京都大学  
発表論文集、p3, 2007

加藤元一郎：軽度発達障害の認知障害と臨床—アスペルガー障害を中心に—  
特別講演、山梨精神医学研究会、平成19年6月7日、甲府、山梨

加藤元一郎：老年期痴呆の初期における神経心理学的障害について  
指定講演、第21回老年期痴呆研究会、平成19年7月28日、経団連会館、東京

加藤元一郎：視線、表情、意図に関する社会認知神経科学—神経心理学的観点から  
特別講演、第10回認知神経心理学研究会  
平成19年8月4、5日  
川崎医療福祉大学、倉敷、  
CNP2007プログラム集、pp10-15

加藤元一郎：前頭葉機能障害の診かた、教育講演、第31回日本神経心理学会総会、平成19年9月27、28日、金沢エクセルホテル東急、金沢  
プログラム・予稿集、p55

加藤元一郎：アスペルガー症候群の認知障害、脳画像所見、および臨床症状の特徴について  
シンポジウム2、「発達障害と統合失調症」  
日本精神病理・精神療法学会 第30回大会  
倉敷市芸文館  
2007年10月4、5日  
プログラム・抄録集 p46-47, 2007

加藤元一郎：高次脳機能障害の評価、  
セミナー、北海道医療大学「言語聴覚療法セミナー」  
北海道医療大学札幌サテライトキャンパス、  
2007年10月13日

Susumu Higuchi, Takefumi Yuzuriha, Yoshiro Kochi,  
Sachio Matsushita, Tomohiro Miyakawa, Motoichiro  
Kato and Hiroshi Suwaki (The Japan Collaborative  
Clinical Study on Alcohol Dependence):  
Clinical characteristics and treatment outcome  
of inpatients with alcohol dependence: results  
from a nationwide survey of specialized treatment  
hospitals,  
Symposium "Patterns of Alcohol Consumption and  
Management Systems in Diverse Countries: Roles of  
Gender and Socio-Cultural Environment"  
World Psychiatry Association International  
Congress, Melbourne, 01 December, 2007

加藤 元一郎：記憶とその病態について  
教育講演、第31回日本高次脳機能障害学会総会  
2007年11月22・23日、和歌山  
第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講  
演抄録、74

加藤元一郎：局在性脳損傷および統合失調症におけ  
る他者の視線・意図認知障害  
シンポジウム、「脳からみた社会活動」  
第12回日本神経精神医学会、東京女子医科大学弥  
生記念講堂  
2007年11月29,30日  
プログラム・抄録集 p21, 2007

加藤元一郎：統合失調症における高次脳機能につい  
て  
特別講演、第2回千駄木DSS臨床検討会、  
東京ドームホテル  
2008年3月3日

加藤元一郎：前頭葉と精神神経症候  
シンポジウム「前頭葉に起因する脳神経疾患」、  
第一回関東脳核医学研究会-KBNM、  
経団連会館 経団連ホール、  
2008年3月8日

加藤元一郎：アルツハイマー病の神経心理学  
老年病科セミナー、  
東京医科大学講堂、東京  
2008年3月18日

大武美保子・新井航平(東京大)・前田貴記・加藤元  
一郎・高木利久・淺間 一：統合失調症における意  
志作用感のモデリングとシミュレーション  
電子情報通信学会 ニューロコンピューティング研

究会  
平成19年3月14-16日、玉川大学

高橋英彦、松浦雅人、加藤元一郎、須原哲也、伊藤  
浩、大久保善朗  
誇りとうれしさに関する脳活動  
第9回日本ヒト脳機能マッピング学会 2007年3月  
16日・17日、秋田ビューホテル  
第9回日本ヒト脳機能マッピング学会大会プログラ  
ム・講演抄録集、44、2007

須貝昇司、秋根良英、柳下祥、渡部喬光、高橋英彦、  
伊藤浩、安東潔、池平博夫、加藤元一郎、関原謙介、  
菅野巖、須原哲也、桔梗英幸  
陽性、中性、陰性の表情を呈する顔写真の繰り返し  
負荷に対する脳の反応：事象関連機能的MRIによ  
る探索  
第9回日本ヒト脳機能マッピング学会 2007年3月  
16日・17日、秋田ビューホテル  
第9回日本ヒト脳機能マッピング学会大会プログラ  
ム・講演抄録集、46、2007

M. Hayashi, T. Hashimoto, M. Kato, S. Umeda, M.  
Mimura & S. Ogawa: Top-down Processing in Face  
Perception Detected by Seeing-as-face Task in  
fMRI Study.  
International Neuropsychological Society, 2007  
Joint Mid-Year Meeting,  
July 4-7, 2007, Bilbao, Spain  
INS Abstract 25, 2007

Mihoko Otake, Kohei Arai, Motoichiro Kato, Takaki  
Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata,  
Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Experimental  
Analysis and Computational Simulation of the  
Attribution of Own Actions by the Multiple  
Forward Models.  
ROBIO 2007, IEEE International Conference on  
Robotics and Biomimetics,  
December 15-18, Sanya, China, 2007

船山 道隆、加藤 元一郎、村松太郎、三村 将：  
Forced Gaze following がみられた両側前頭葉損傷  
の2例、  
第31回日本神経心理学会総会、  
平成19年9月27、28日、金沢エクセルホテル  
東急、金沢  
プログラム・予稿集、p97

竹内愛、松島英介、加藤元一郎、織田健司、林美香、  
泉山肇、土井賢、村田雄二、平田結喜緒：2型糖尿  
病患者における神経心理学的プロフィール、  
第31回日本神経心理学会総会、  
平成19年9月27、28日、金沢エクセルホテル  
東急、金沢

プログラム・予稿集、p122

福永篤志、加藤元一郎、林 海香、堀口 崇、佐々木 光、戸田正博、矢崎貴仁、浅田英穂、菅 貞郎、井上 洋、吉田一成、大谷光弘、服部光弘、水上公宏、河瀬 斌：脳ドックにおける高次脳機能検査の有用性。

第31回日本神経心理学学会総会、平成19年9月27、28日、金沢エクセルホテル東急、金沢  
プログラム・予稿集、p131

前田貴士、村松太郎、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の基本障害について、日本精神病・精神療法学会 第30回大会 倉敷市芸文館  
2007年10月4、5日  
プログラム・抄録集 p154-155, 2007

加藤 元一郎、田淵 肇：成人トゥレット症候群における認知障害、脳機能画像、強迫症状に関する研究、第14回トゥレット研究会、平成19年11月18日、東京大学大会議場、東京抄録集、p3、2007

船山 道隆、加藤 元一郎：変性疾患に出現した異食症  
第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007年11月22・23日、和歌山  
第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講演抄録、105

吉岡 文、三村 將、穴水 幸子、加藤 元一郎、植村 研一：前交通動脈瘤術後に、強迫笑いを呈した前脳基底部健忘の一例  
第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007年11月22・23日、和歌山  
第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講演抄録、108

仲地 良子、加藤 元一郎、秋山 知子、村松 太郎、鹿島 晴雄：慢性期統合失調症患者における顔認知障害と視線認知将外の検討  
第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007年11月22・23日、和歌山  
第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講演抄録、133

寺澤 悠理、梅田 聡、黒崎 芳子、村上 健一、宮原 保之、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：前頭葉損傷が他者の心的状態の理解に及ぼす影響 - 自律神経反応を用いた検討 -  
第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007年11月22・23日、和歌山  
第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講演抄録、144

演抄録、144

船山 道隆、稲葉 貴恵、加藤 元一郎、中川 良尚、越部 裕子、北條 具仁、大住 みお、加形 宏子：左前頭葉内側の梗塞にて吃様症状を呈した1例  
第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007年11月22・23日、和歌山

第31回日本高次脳機能障害学会総会プログラム・講演抄録、185

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

| 著者氏名                         | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名           | 書籍名                                       | 出版社名                         | 出版地      | 出版年  | ページ      |
|------------------------------|--|---------------------|---|------------------------------|----------|------|----------|
| Kurihara T, Katom            | Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali | Clark AV            | Health Knowledge, Attitudes and Practices | Nova Science Publishers, Inc | New York |      | in press |
| 松浦雅人                         | 脳波   | 今井正                 | 生理機能検査学実習書                                | 医歯薬出版                        | 東京       | 2008 | 印刷中      |
| クワメ・マッケンジー著, 大久保善朗監訳, 三枝小夜子訳 |  |                     | うつ病                                       | 一灯舎                          | 東京       | 2008 |          |
| 松浦雅人                         | 臨床神経生理検査の実際  | 松浦雅人                | 臨床神経生理検査の実際                               | 新興医学出版社                      | 東京       | 2007 | 331      |
| 松浦雅人                         | てんかん外科と情動・精神症状   | 大槻泰介、三原忠絞、亀山茂樹、馬場啓至 | 難治性てんかんの外科治療                              | 診断と治療社                       | 東京       | 2007 | 220-223  |
| 松浦雅人                         | てんかんとMCI   | 朝田隆                 | 軽度認知障害[MCI]                               | 中外医学社                        | 東京       | 2007 | 251-257  |
| 松浦雅人                         | 成人と老人の睡眠   | 本多和樹                | 眠りの科学とその応用                                | シーエムシー出版                     | 東京       | 2007 | 24-36    |
| 加藤元一郎                        | FHRDC (Family History - Research Diagnostic Criteria)                        | 樋口輝彦ら               | KEY WORD 精神 第4版                           | 先端医学社                        |          | 2007 | 14-15    |

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      |
|---|---|---------------------------------------|----|-----|----------|
| Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, Okubo Y, Suzuki H            | Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia.                         | Schizophr Res                         |    |     | in press |
| Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y                   | Neural Correlates of Human Virtue Judgment.   | Cereb Cortex                          |    |     | in press |
| Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T | Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study.                           | Int J Neuropsychopharmacol.           |    |     | in press |
| Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Kato M, Okubo Y                   | Brain Activations during Judgments of Positive Self-conscious Emotion and Positive Basic Emotion: Pride and Joy.                                  | Cereb Cortex.                         |    |     | in press |
| Takahashi H, Shibuya T, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, C              | Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions.   | Psychiatry and Clinical Neurosciences |    |     | in press |
| Uno A, Wydell T. N, Kato M, Itoh K, Yoshino F   | Cognitive Neuropsychological and Regional Cerebral Blood Flow Study of a Japanese-English Bilingual Girl with Specific Language Impairment (SLI). | Cortex                                |    |     | in press |
| Yagishita S, Watanabe T, Asari T, Ito H, Kato M, Ikehira H, Kanno I, Suhara T, Kikyo H  | Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study.   | Neuroimage                            |    |     | in press |

|  |  |                           |          |          |      |
|--|--|---------------------------|----------|----------|------|
| Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, <u>Suhara T</u>   | Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography.  | Neuroimage                | 15;39(2) | 555-65   | 2008 |
| Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, <u>Suhara T</u>                 | Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia.                       | Psychopharmacology (Berl) | 197(2)   | 229-35   | 2008 |
| Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, <u>Suhara T</u> | GABA(A)/Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [(11)C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for alpha5 subunit. | Schizophr Res.            | 99       | 333-340  | 2008 |
| Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Ito M, Kato M, Onuma T                                       | Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia.  | Epilepsy Res.             | 78       | 201-206  | 2008 |
| Matsukawa Y, Kamei S, Takahashi S, Kojima T, Nagashima M, Matsuura M, Sawada S   | Eye movement and random number in NP lupus evaluation  | Clin Rheumatol            | 27       | 237- 240 | 2008 |
| Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munozawa T, Matsuura M  | Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients  | Mov Disord                | 23       | in print | 2008 |
| Hayashi M, Kato M, Igarashi K, Kashima H   | Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder.  | Brain and Cognition       | 66       | 306-310  | 2008 |
| Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, Maeda T, Hara T, Kashima H   | Gaze-triggered orienting is reduced in chronic schizophrenia.  | Psychiatry Research       | 158      | 287-296  | 2008 |

|  |  |  |       |           |      |
|--|--|--|-------|-----------|------|
| Takahashi H, Mat<br>suura M, Koeda<br>M, Yahata N, Suh<br>ara T, Kato M, O<br>kubo Y   | Brain activations dur<br>ing judgments of posi<br>tive self-conscious e<br>motion and positive b<br>asic emotion: pride a<br>nd joy.   | Cerebral Cort<br>ex                                  | 18(4) | 898-903   | 2008 |
| Koeda M,<br>Takahashi H,<br>Yahata N,<br>Matsuura M, Asai<br>K, Okubo Y,<br>Tanaka H   | Neural responses to<br>human voice and<br>hemisphere dominance<br>for lexical-semantic<br>processing--an fMRI<br>study.  | Methods Inf<br>Med.                                  | 46    | 247-250   | 2007 |
| Takahashi H, Kato<br>M, Hayashi M,<br>Okubo Y, Takano<br>A, Ito H, Suhara<br>T.  | Memory and frontal lobe<br>functions; possible<br>relations with<br>dopamine D2 receptors<br>in the hippocampus.   | Neuroimage.  | 34    | 1643-1639 | 2007 |
| Oda T, Tsuchiya<br>K, Arai T, Togo<br>T, Uchikado H, Ro<br>han de Silva, An<br>drew Lees, Akiya<br>ma H, Haga C, Ik<br>eda K, Kato M, K<br>ato Y, Hara T, O<br>naya M, Hori K,<br>Teramoto H, Tomi<br>naga I | Pick' s disease with P<br>ick bodies: An unusua<br>l autopsy case showi<br>ng degeneration of th<br>e pontine nucleus, d<br>entate nucleus, Clark<br>e' s column, and lower<br>motor neuron. | Neuropatholog<br>y                                   | 27    | 81-89     | 2007 |
| Shibukawa Y, Ish<br>ikawa T, Kato Y,<br>Zhen-Kang Zhan<br>g, Ting Jiang,<br>Shintani M, Shim<br>ono M, Kumai T,<br>Suzuki T, Kato<br>M, Nakamura Y   | Cerebral Cortical Dys<br>function in Patients<br>with Temporomandibula<br>r Disorders in Associ<br>ation with Jaw Moveme<br>nt Observation.  | Pain   | 128   | 180-188   | 2007 |
| Kurihara T, Kato<br>M  | Accessibility and uti<br>lization of mental he<br>alth care in Bali. (l<br>etter)  | Psychiatry an<br>d Clinical Ne<br>urosciences        | 61    | 205       | 2007 |
| Tanaka Y, Kato<br>M, Muramatsu T,<br>Saito F, Sato S,<br>Shintaku H, Okan<br>o Y, Kondo H, Nu<br>kazawa T  | Early initiation of l<br>-dopa therapy enables<br>stable development o<br>f executive function<br>in tetrahydrobiopteri<br>n deficiency.   | Developmental<br>Medicine and<br>Child Neurol<br>ogy | 49    | 372-376   | 2007 |



|  |  |                                      |        |           |      |
|--|--|--------------------------------------|--------|-----------|------|
| Kato Y, Muramatsu T, Kato M, Shintani M, Kashima H   | Activation of right insular cortex during imaginary speech articulation.   | Neuroreport                          | 18 (5) | 505-509   | 2007 |
| Otake M, Arai K, Kato M, Maeda T, Ikemoto Y, Kawabata K, Takagi T, Asama H                                 | Experimental analysis of the attribution of own actions to the intention of self or others by the multiple forward models. | Journal of Robotics and Mechatronics | 19(4)  | 482-488   | 2007 |
| Akine Y, Kato M, Muramatsu T, Umeda S, Mimura M, Asai Y, Tanada S, Obata T, Ikehira H, Kashima H, Suhara T | Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent alcoholic patients. Alcoholism                     | Clinical and Experimental Research   | 31(9)  | 1589-1597 | 2007 |
| Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, Umeda S, Saito F, Kashima H  | Unilateral amygdala lesions hamper attentional orienting triggered by gaze direction.                                      | Cerebral Cortex                      | 17     | 2593-2600 | 2007 |
| Nakachi R, Muramatsu T, Kato M, Akiyama T, Saito F, Yoshino F, Mimura M, Kashima H                         | Progressive prosopagnosia at a very early stage of frontotemporal lobar degeneration.                                      | Psychogeriatrics                     | 7      | 155-162   | 2007 |
| 松浦雅人   | 脳波波形と機能画像  | 臨床脳波                                 | 50     |           | 印刷中  |
| 松浦雅人   | 臨床脳波と脳機能画像研究   | 日本薬物脳波学会誌                            | 10     |           | 印刷中  |
| 館野周, 大久保善朗   | 口腔内の痛み   | 臨床精神医学                               | 37     | 33-39     | 2008 |
| 原広一郎, 大久保善朗  | 抗てんかん薬の使い方   | レジデントノート                             | 9      | 1789-93   | 2008 |
| 加藤元一郎  | アルツハイマー病の診断—神経心理学的検査   | 日本臨床                                 | 66号増刊号 | 264-269   | 2008 |
| 加藤元一郎  | アルツハイマー病の治療・管理—現実見当識訓練   | 日本臨床                                 | 66号増刊号 | 383-386   | 2008 |
| 加藤元一郎, 林海香, 野崎昭子   | アスペルガー症候群と統合失調症辺縁群における神経心理学的問題と脳画像所見   | 精神科治療学                               | 23     | 173-181   | 2008 |
| 加藤元一郎  | 記憶錯誤   | こころの科学                               | 138    | 78-84     | 2008 |
| 加藤元一郎, 秋山知子  | 顔、表情、視線の認知と扁桃体   | Clinical Neuroscience                | 26     | 413-415   | 2008 |

|   |  |                  |        |           |              |
|---|--|------------------|--------|-----------|--------------|
| 荒川亮介, 大久保善朗   | 過鎮静  | 臨床精神医学           | 36 増刊号 | 69-72     | 2007         |
| 伊藤敬雄, 大久保善朗   | アルツハイマー型認知症におけるメラトニン補充療法の各種効果と展望                           | Modern Physician | 27 (8) | 1117-21   | 2007         |
| 一宮哲哉, 大久保善朗   | 統合失調症における小脳研究の知見   | 分子精神医学           | 7 (1)  | 9-13      | 2007         |
| 小島卓也, 高橋栄, 泰羅雅登, 酒谷薫, 横田正夫, 坂井禎一郎, 大久保起延, 大久保博美, 鈴木正泰, 松田哲也, 松浦雅人, 松島英介 | 統合失調症の認知機能, 中枢神経回路, 感受性遺伝子を基盤にした新しい診断装置の開発—探索眼球運動の臨床応用     | 精神医学             | 49     | 245-252   | 2007         |
| 高畑圭輔, 加藤元一郎   | サバン症候群   | 分子精神医学           | 7      | 268-272   | 2007         |
| 加藤元一郎, 野崎昭子   | アスペルガー障害の脳血流画像所見と認知障害の特徴について                               | 児童青年精神医学とその近接領域  | 48 (4) | 475-479   | 2007         |
| 小林伸久, 加藤元一郎, ヘイフト典子   | 精神神経疾患の転帰はニューロイメージングによって予測可能か?                             | Barin and Nerve  | 59(10) | 1203-1210 | 2007         |
| 幸地芳朗, 福島春子, 洲脇寛, 加藤元一郎, 松下幸生, 宮川朋大, 杠岳文, 樋口進                            | 我が国におけるアルコール依存症の病態と治療の現状—全治療施設・悉皆調査の結果より—                  | 精神神経学雑誌          | 109    | 541-546   | 2007         |
| 杠岳文, 樋口進, 洲脇寛, 加藤元一郎, 幸地芳朗, 松下幸生, 宮川朋大                                  | アルコール依存症の薬物治療  | 精神神経学雑誌          | 109    | 547-550   | 2007<br>2007 |
| 前田貴記, 加藤元一郎, 鹿島晴雄   | 統合失調症の自我障害の神経心理学的研究 (sense of agencyについて) —自我障害から発症機構を考える— | 脳と精神の医学          | 18     | 205-209   |              |
| 森山泰, 加藤元一郎  | アルコールと加齢   | 臨床精神医学           | 36(10) | 1263-1270 | 2007         |
| 秋山知子, 加藤元一郎, 村松太郎, 鹿島晴雄   | 視線処理における側頭葉・扁桃体の役割と統合失調症                                   | 臨床精神医学           | 36     | 939-945   | 2007         |

|                                     |                          |       |    |         |      |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|----|---------|------|
| 秋山知子, 加藤元一郎, 村松太郎, 斉藤文恵, 仲地良子, 鹿島晴雄 | 上側頭回損傷例および扁桃体損傷例の社会的認知障害 | 神経心理学 | 23 | 260-267 | 2007 |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|----|---------|------|

# Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia

Ryosuke Arakawa · Hiroshi Ito · Akihiro Takano · Hidehiko Takahashi · Takuya Morimoto · Takeshi Sassa · Katsuya Ohta · Motoichiro Kato · Yoshiro Okubo · Tetsuya Suhara

Received: 10 September 2007 / Accepted: 18 November 2007  
© Springer-Verlag 2007

## Abstract

**Rationale** Paliperidone ER is a novel antipsychotic drug in an extended-release (ER) formulation. As with all antipsychotics, careful dose setting is necessary to avoid side effects.

**Objectives** In this study, we measured striatal and extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy during paliperidone ER treatment in patients with schizophrenia using positron emission tomography (PET) to compare regional occupancy and to estimate the optimal dose.

**Materials and methods** Thirteen male patients with schizophrenia participated in this 6-week multiple-dose study. Six of them took 3 mg of paliperidone ER per day, four took 9 mg, and three took 15 mg. Two to 6 weeks after first drug

intake, two PET scans, one with [<sup>11</sup>C]raclopride and one with [<sup>11</sup>C]FLB 457, were performed in each patient on the same day. The relationship between the dose or plasma concentration of paliperidone and dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy was calculated.

**Results** The dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancies in the striatum measured with [<sup>11</sup>C]raclopride and the temporal cortex measured with [<sup>11</sup>C]FLB 457 were 54.2–85.5% and 34.5–87.3%, respectively. ED<sub>50</sub> values of the striatum and temporal cortex were 2.38 and 2.84 mg/day, respectively. There was no significant difference in dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy between the striatum and the temporal cortex.

**Conclusions** The data from this study suggest that paliperidone ER at 6–9 mg provides an estimated level of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy between 70–80% and that the magnitude of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy is similar between the striatum and temporal cortex.

R. Arakawa · H. Ito · A. Takano · H. Takahashi · T. Morimoto · T. Suhara (✉)

Department of Molecular Neuroimaging, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan  
e-mail: suhara@nirs.go.jp

R. Arakawa · Y. Okubo  
Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

T. Sassa  
Asai Hospital,  
Chiba, Japan

K. Ohta  
Onda-daini Hospital,  
Chiba, Japan

M. Kato  
Department of Neuropsychiatry,  
Keio University School of Medicine,  
Tokyo, Japan

**Keywords** Paliperidone ER · Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy · Striatum · Extrastriatum · Positron emission tomography · Schizophrenia

## Introduction

Paliperidone is a novel antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. It is an active metabolite of risperidone (9-OH risperidone) and shows almost the same pharmacological profile, with high affinity for dopamine D<sub>2</sub> receptor and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor (Leysen et al. 1988; Leysen et al. 1994). Paliperidone ER is the extended-release (ER) formulation of paliperidone, which offers low peak-to-trough