

- press) .
29. Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali, in "Health Knowledge, Attitudes and Practices", eds by Patricia I. Eddington and Umberto V. Mastoli, Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, New York, 2008, pp 145-168
 30. Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima: Superior fluid intelligence in children with Asperger' s disorder. *Brain and Cognition* 66 : 306-310, 2008
 31. 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
 32. 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* 41:1142-1153, 2008
 33. Nobuyuki Matsuura, Yoshiyuki Shibukawa, Motoichiro Kato, Tatsuya Ichinohe, Takashi Suzuki and Yuzuru Kaneko : Ketamine, not fentanyl, suppresses pain-related magnetic fields associated with trigeminally innervated area following CO2 laser stimulation. *Neuroscience Research* 62:105-111, 2008
 34. Michitaka Funayama, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato: Differential hand-neglect following a callosal lesion. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21(4):246-248, 2008
 35. 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* 45 : 154-163, 2009
 36. Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago,
 37. Kazuo Tsubota, Yuji Sato, Minoru Okubo , Goro Watanabe , Takao Takahashi, Kenjiro Kosaki: : Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A:496-500, 2009
 38. Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ishikawa, Yutaka Kato, Masuro Shintani, Zhen-Kang Zhang, Ting Jiang, Masakazu Tazaki, Masaki Shimono, Toshifumi Kumai, Takashi Suzuki, Motoichiro Kato and Yoshio Nakamura: Cortical Dysfunction in

- Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral Biosciences* (Review Article) (in press)
39. 伊藤敬雄, 川島義高, 大久保善朗, 近藤久禎, 増野智彦, 久志本成樹, 川井真, 横田裕行, 山本保博. Yale 大学 Yale-New Haven Hospital における精神科救急医療の実際と本邦との比較. *日本臨床救急医学会雑誌*. 2008.04 2008;11(2):205.
40. 大久保善朗: 自我障害と陰性症状. 松下正明, 加藤敏, 神庭重信編. *精神医学対話*. 弘文堂 pp91-103, 2008
41. 伊藤敬雄, 大久保善朗, PHDesan. Yale Psychiatric Consultation Service における mirtazapine の不眠症への使用経験. *臨床精神医学*. 2008.07 2008;37(7):939-945.
42. 伊藤敬雄, 大久保善朗, PowsnerSeth. Yale 大学アルコール・物質依存者早期介入プロジェクト(ASSERT)の報告. *日本社会精神医学会雑誌*. 2008.07 2008;17(1):110.
43. 奥村正紀, 荒川亮介, 伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 関千江, 大久保善朗, 須原哲也. [18F]FE-SPA-RQ による脳内 NK1 受容体の定量. *核医学*. 2008.09 2008;45(3):S228.
44. 下田健吾, 木村真人, 大久保善朗. 拡散テンソル MRI 精神・神経疾患への応用. *日本医科大学医学会雑誌*. 2008.10 2008;4(4):210.
45. 下田健吾, 木村真人, 大久保善朗. 拡散テンソル MRI を用いた認知障害を伴う老年期うつ病の検討. *老年精神医学雑誌*. 2008.06 2008;19(増刊 II):199.
46. 河寫讓, 齊藤卓弥, 館野周, 成重竜一郎, 御供正明, 佐藤忠宏, 大久保善朗. 児童精神科医の不足と遠隔診療の可能性. *精神神経学雑誌*. 2008.05 2008(2008 特別):S-183.
47. 館野周, 大久保善朗. 【アリピプラゾールの臨床】アリピプラゾールの薬理 Abi-Dargham の PET 研究から. *精神科*. 2008.11 2008;13(5):401-405.
48. 館野周, 大久保善朗. 【痛みの精神医学】口腔内の痛み. *臨床精神医学*. 2008.01 2008;37(1):33-39.
49. 原広一郎, 大久保善朗. よく使う日常治療薬の正しい使い方 抗てんかん薬の使い方. *レジデントノート*. 2008.03 2008;9(12):1789-1793.
50. 荒川亮介, 奥村正紀, 伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 関千江, 大久保善朗, 須原哲也. (S,S)-[18F]FMeNER-D2 による脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量. *核医学*. 2008.09 2008;45(3):S227.
51. 上田諭, 河寫讓, 齊藤卓弥, 野上毅, 花尻美和, 下田健吾, 大久保善朗. 重度の制止に対し ECT のみで効果がみられずベンゾジアゼピン併用後に劇的に改善したうつ病の一例. *精神科治療学*. 2008.07 2008;23(7):885-890.
52. 上田諭, 児玉由希絵, 大久保善朗, 伊藤敬雄. 眼球彷徨 roving eye movement が観察されほどなく死に至った 2 症例 せん妄増悪時の特徴的眼球運動. *精神医学*. 2008.11 2008;50(11):1103-1106.

53. 上田諭, 西川律子, 伊藤敬雄, 大久保善朗, 岩井美幸, 岡崎怜子. 私のカルテから 術後抑うつに対する sulpiride100mg/日投与で顕著な筋固縮を生じ ADL 回復が遅れた高齢者症例 リエゾン活動での経験. 精神医学. 2008.10 2008;50(10):1021-1024.
54. 上田諭, 大久保善朗. 長年のセネストパチーが躁状態ないし混合状態への治療で改善した 2 症例. 老年精神医学雑誌. 2008.06 2008;19(増刊 II):160.
55. 川島義高, 伊藤敬雄, 館野周, 下田健吾, 鈴木博子, 山本正浩, 池森紀夫, 大久保善朗. 解離症状下での自殺企図及び自傷行為 救命救急センターに搬送された 9 症例. 日本社会精神医学会雑誌. 2008.07 2008;17(1):134.
56. 川島義高, 光井和馬, 伊藤敬雄, 大久保善朗, 増野智彦, 近藤久禎, 久志本成樹, 川井真, 横田裕行, 山本保博. 自殺企図および自傷行為にて高度救命救急センターに搬送された症例の実態報告 在院期間と精神科介入期間. 日本臨床救急医学会雑誌. 2008.04 2008;11(2):252.
57. 大久保善朗. 精神医学の卒前教育を考える 医学教育モデル・コア・カリキュラムについて. 精神神経学雑誌. 2008.05 2008(2008 特別):S-265.
58. 八幡憲明, 高橋英彦, 鈴木秀典, 大久保善朗. ヒト注意機構に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬が及ぼす効果に関する薬理的 fMRI 研究. 日本薬理学雑誌. 2008.01 2008;131(1):15.
59. 鈴木雅之, 一宮哲哉, 新貝慈利, 児玉由希絵, 上田諭, 下田健吾, 大久保善朗. 片側性 ECT が奏効した高齢者うつ病の 2 症例. 精神神経学雑誌. 2008.04 2008;110(4):342.
60. 原広一郎, 足立直人, 松浦雅人, 原常勝, 小穴康功, 大久保善朗, 村松玲美, 加藤昌明, 大沼悌一. 精神病を伴うてんかん症例における利き手. てんかん研究. 2009.01 2009;26(3):403-410.
61. 加藤元一郎: アパシー (意欲障害) とは—精神科の立場から、脳疾患によるアパシー (意欲障害) の臨床、小林祥泰編集、p9-16、新興医学出版社、2008
62. 加藤元一郎: 脳卒中感情障害 (うつ・情動障害) スケール、脳疾患によるアパシー (意欲障害) の臨床、小林祥泰編集、p39-49、新興医学出版社、2008
63. 生駒一憲、加藤元一郎: アパシー (意欲障害) の客観的評価、脳疾患によるアパシー (意欲障害) の臨床、小林祥泰編集、p101-106、新興医学出版社、2008
64. 加藤元一郎: ADHD の脳機能画像所見について、子どもの注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の診断・治療ガイドライン、斎藤万比古、渡部京太編集、p65-68、じほう、2008
65. 加藤元一郎、梅田聡: ソーシャルブレインのありか、ソーシャルブレインズ—自己と他者を認知する脳、開一夫、長谷川寿一編集、p161-186、東京大学出版会、2009
66. 森山泰、村松太郎、加藤元一郎、秋山知子、仲地良子、三村將、鹿島晴雄: アルツハイマー型認知症における表情認知と精神症状・行動障害との関連に

- ついて、臨床精神医学 37: 315-320、2008
67. 船山道隆、加藤元一郎、三村 將：地理的的定位錯誤から重複記憶錯誤に発展した右前頭葉出血の1例 ～重複記憶錯誤の成立過程について～、高次脳機能研究 28 (4) : 383-391, 2008
68. 斎藤文恵、加藤元一郎、村松太郎、藤永直美、吉野真理子、鹿島晴雄：アルツハイマー病に出現した漢字の選択的失書について、高次脳機能研究 28(4):392-403, 2008
69. 船山道隆、前田貴記、三村 將、加藤元一郎、：両側前頭葉損傷に出現した forced gazing (強制凝視) について、高次脳機能研究 29 (1) : 40-48, 2009
70. 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
71. 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
72. 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
73. 加藤元一郎：記憶錯誤、こころの科学 (March 3) 138 : 78-84, 2008
74. 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
75. 船山道隆、加藤元一郎：前頭葉と自律性の障害—特に強制行動と病的収集活動について、分子精神医学 8 (2) : 125-131, 2008
76. 大川原浩、吉野文浩、加藤元一郎：変性性認知症—アルツハイマー病について、Monthly Book Medical Rehabilitation 91:34-40, 2008
77. 林 海香、五十嵐一枝、加藤元一郎：神経心理学的観点から見た広汎性発達障害と統合失調症の差異—特にアスペルガー症候群における優れた推論能力について、最新精神医学 13(3):249-255, 2008
78. 加藤元一郎：遂行機能障害とその検査、神経内科 68 (Suppl. 5): 523-531, 2008
79. 加藤元一郎：前頭葉機能障害の診かた、神経心理学 24:96-108, 2008
80. 加藤元一郎：記憶とその病態、高次脳機能研究 28:206-213, 2008
81. 高畑圭輔、加藤元一郎：自閉性サバアンと獲得性サバアンの神経基盤、BARIN and NERVE 60:861-869, 2008
82. 加藤元一郎：アルコール依存症の診断基準とは？、肥満と糖尿病 7:563-565, 2008
83. 渡邊 衡一郎、田 亮介、加藤 元一郎：うつ病の回復過程におけるドパミンの役割、臨床薬理の進歩、29:226-231, 2008
84. 渡邊 衡一郎、田 亮介、加藤 元一郎：諸外国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ—諸外国でもSSRI, SNRIは第一選択薬なのか、臨床精神薬理 11(10): 1849-1859, 2008
85. 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、トゥレット研

研究会誌 第14回研究会報告号:
3-10、2008

86. 加藤元一郎: アスペルガー症候群の認知障害、脳画像所見、及び臨床症状の特徴について、臨床精神病理 29: 287-296, 2008
87. 加藤元一郎: 脳損傷と認知リハビリテーション、Jpn J Neurosurg (Tokyo)(脳神経外科ジャーナル) 18:277-285, 2009

学会発表

1. Yahata N, Sasaki T, Matsumoto S, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y, Sakai K: Effects of subacute fatigue load on the human emotional system: an fMRI study. The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2008.7.9-11. Tokyo, Japan.
2. Yahata N, Sasaki T, Matsumoto S, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y, Sakai K: Impacts of Subacute Fatigue Load on the Human Emotional System: An fMRI Study. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry. 2008.9.11-13 Toyama, Japan.
3. Ogawa K, Shingai Y, Yahata N, Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Placebo effect on the emotional network during emotional counting Stroop paradigm -An fMRI Study-. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry. 2008.11.13 Toyama, Japan
4. Tateno A, Yahata N, Morita T, Masuoka T, Okubo Y: Neural activities underlying self-esteem in healthy adults: an fMRI study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual meeting of JSBP. 2008.9-11-13. Toyama, Japan.
5. Shingai Y, Ogawa K, Yahata N, Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Investigating placebo effect on amygdala activities induced by subliminal visual stimuli. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry. 2008.9.11 Toyama, Japan
6. Ogawa K, Shingai Y, Yahata N, Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Placebo effect during the emotional counting Stroop paradigm: an fMRI study: Neuroscience 2008 2008.11.19 Washington DC
7. Yahata N, Sasaki T, Matsumoto S, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y, Sakai K: Modulation of the human emotional system by subacute fatigue load: an fMRI study. Neuroscience 2008. 2008.11.15-19 Washington DC, USA.
8. Shingai Y, Ogawa K, Yahata N,

- Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Placebo effect on amygdala activities during subliminal presentations of emotional pictures: an fMRI study: Neuroscience 2008 2008.11.19 Washington DC
9. Ohtsuka T, Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Miyoshi M, Sekine M, Seki C, Suhara T, Halldin C, Farde L. Quantitative analysis of dopamine D2 receptor binding in human brain using PET with a agonist radioligand[11C]MNPA. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
 10. Takahashi H, Takano H, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T, Halldin C. Roles of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human neurocognitive functions. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
 11. Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Okumura M, Ohtsuka T, Shidahara M, Suhara T. Regional differences in occupancy of dopamine D2 receptors by second-generation antipsychotics in humans measured using PET. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
 12. Okumura M, Arakawa R, Ito H, Seki C, Takahashi H, Haneda E, Suzuki H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T. Quantitative analysis of NK1 receptor binding in human brain using PET with [18F]FE-SPA-RQ. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
 13. Matsuura M, Koga Y: Symposium on "Clinical application of EEG and ERP in the diagnosis and treatment of psychiatric diseases". 2nd Asia-Pacific Congress on World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Toyama, 2008.9.11-13
 14. Kanemoto K, De Toffol B, Adachi N, Kanner AM, Matsuura M: Symposium on "Is there really epileptic psychosis?" 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, 2008.10.30-11.2.
 15. 大久保善朗: 医学教育モデル・コア・カリキュラムについて. シンポジウム. 第104回日本精神神経学会総会. 2008.5.29-31. 東京
 16. 福田一、伊藤逸生、野上毅、鈴木雅之、館野周、八幡憲明、高橋英彦、田井治康友、鈴木秀典、浅井邦彦、大久保善朗: 統合失調症患者における脳形態変化の性差に関するMRI研究. 第30回生物学的精神医学会. 2008.9.11-13. 富山
 17. 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. ランチョンセミナー. 第18回日本臨床精神神経薬理学会、第38回日本神経精神薬理学会合同年会. 2008.10.1-3. 東京
 18. 八幡憲明: fMRIによる向精神薬の臨床評価. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会シン

- ポジウム「イメージングバイオマーカーによる基礎と臨床のクロストーク」
2008.10.1-3. 東京
19. 荒川亮介、奥村正紀、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也. (S,S)-[18F]FMeNER-D2を用いた脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量解析. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会、2008.10.1-3. 東京
 20. 小川耕平、新貝慈利、八幡憲明、館野周、松田哲也、鈴木秀典、大久保善朗. 情動ストロープ課題遂行時の脳活動に基づく、プラセボおよび抗不安薬が情動回路に及ぼす影響に関する検討-fMRI研究. 第38回日本神経精神薬理学会 2008.10.1-3. 東京
 21. 新貝慈利、小川耕平、八幡憲明、館野周、松田哲也、鈴木秀典、大久保善朗. 視覚情動刺激の閾下显示における扁桃体の活動性にプラセボないし抗不安薬が及ぼす影響の検討-fMRI研究. 第38回日本神経精神薬理学会 2008.10.1-3. 東京
 22. 荒川亮介、奥村正紀、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也. (S,S)-[18F]FMeNER-D2による脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量. 第48回日本核医学会学術総会、2008.10.24-26. 千葉
 23. 奥村正紀、荒川亮介、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也. [18F]FE-SPA-RQによる脳内NK1受容体の定量. 第48回日本核医学会学術総会、2008.10.24-26. 千葉
 24. 大塚達以、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、荒川亮介、奥村正紀、小高文聰、三好美智恵、関千江、平安良雄、須原哲也. ヒト脳におけるドーパミン D2受容体アゴニスト放射性リガンド[11C]MNPAの動態解析. 第48回日本核医学会学術総会、千葉、2008.10.24-26
 25. 伊藤浩、荒川亮介、高橋英彦、高野晴成、奥村正紀、大塚達以、小高文聰、志田原美保、須原哲也. 抗精神病薬投与時ドーパミン D2 レセプター占有率の脳内局所差の検討. 第48回日本核医学会学術総会、千葉、2008.10.24-26
 26. 下田健吾、木村真人、大久保善朗: 非定形抗精神病薬の低用量投与中に躁状態を呈した2例. 第21回日本総合病院精神医学会総会. 2008.11.28-29. 千葉
 27. 上田論、大久保善朗、小山恵子: 不安強迫症状を経て活発な罪業妄想と幻聴を呈した後頭葉の血流低下を示す初老期症例. 第21回日本総合病院精神医学会総会. 2008.11.28-29. 千葉
 28. 江尻真樹、齊藤卓弥、大久保善朗: 総合病院における小児リエゾン活動. 第21回日本総合病院精神医学会総会. 2008.11.28-29. 千葉
 29. 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. ランチョンセミナー. 第4回日本統合失調症学会. 2009.1.30. 大阪
 30. 大久保善朗: ドーパミンとセロトニンの分子イメージング. 特別講演. DSフォーラム2009. 2009.3.7. 東京
 23. 大久保善朗: 不安のニューロイメ

ーディング、第8回日本トラウマティック・
ストレス学会、ランチョンセミナー、
2009.3.14、東京

H. 知的所有権の出願・登録状況：なし。

II-1 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

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所

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（H20年度）

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 須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所 グループリーダー

研究要旨

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)を用いて、抗精神病薬および抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーターとの関連、Electroconvulsive therapy (ECT)の中樞神経系への作用機序を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立することを目的とした。抗精神病薬に関しては、下垂体ドーパミン D₂受容体占有率と血中プロラクチン値が有意に相関し、更に、脳内移行性が推定できることを示した。また、高親和性部位のドーパミン D₂受容体占有率の測定を行った。抗うつ薬に関しては、脳内ノルエピネフリントランスポーター阻害作用を確認した。また、新規 NK₁受容体測定用リガンド [¹⁸F]FE-SPA-RQ の定量法の開発を行った。ECTに関しては、抗うつ効果と脳内ドーパミン D₂受容体変化との関連が示唆された。PETを用いた分子イメージング技術は、抗精神病薬や抗うつ薬、ECTの作用機序の解明に有用であり、治療効果の判定や副作用の回避へのさらなる応用の可能性が示された。

A. 研究目的

Positron Emission Tomography (PET)による分子イメージング技術は、生体で受容体やトランスポーター等を評価できる検査法である。本研究では、PETを用いて、抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーターとの関連、Electroconvulsive therapy (ECT)の中樞神経系への作用機序を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1) 下垂体ドーパミン D₂受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

単一の抗精神病薬（ハロペリドール、リスベリドン、オランザピン、スルピリド）で治療中の 24 名の男性統合失調症患者に対して、¹¹C]FLB457を用いて側頭皮質および下垂体のドーパミン D₂受容体占有率を測定し、血中プロラクチン値との相関を検討した。また、脳内と下垂体のドーパミン D₂受容体占有率を用いて、抗精神病薬の脳内移行を検討した。

2) ドーパミン D₂受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究

3 名の男性健常者を対象として、ドーパミ

ン D₂ 受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いて、抗精神病薬リスベリドン服薬前後の高親和性ドーパミン D₂ 受容体を測定した。その値より、ドーパミン D₂ 受容体占有率を算出し、アンタゴニストリガンド [¹¹C]raclopride を用いた占有率と比較した。

3) ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド (S, S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ を用いた抗うつ薬の占有率の研究

6 名の男性健常者を対象として、ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド (S, S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ を用いて、抗うつ薬ノルトリプチリン服薬前後のノルエピネフリントランスポーターを測定した。その値より、ノルエピネフリントランスポーター占有率を算出し、用量との関連を検討した。また、ノルトリプチリン服薬中のうつ病患者のノルエピネフリントランスポーター占有率を測定した。

4) 新規 NK₁ 受容体測定用リガンドの定量法の開発

7 名の男性健常者を対象として、新規 NK₁ 受容体測定用リガンドである [¹⁸F]FE-SPA-RQ を用いて、脳内 NK₁ 受容体の定量法の開発を行った。動脈血採血を行い、血液を入力関数として用いた 3 コンパートメント解析を行い、採血を必要としない簡便な定量法と比較検討した。

5) ECT による脳内ドーパミン D₂ 受容体の変化に関する研究

7 名のうつ病患者を対象として、[¹¹C]FLB457 を用いて、ECT 前後のドーパミ

ン D₂ 受容体を測定した。その値より、ECT による脳内ドーパミン D₂ 受容体の変化を検討した。

6) ECT による脳内セロトニン 5-HT_{1A} 受容体の変化に関する研究

9 名のうつ病患者を対象として、[¹¹C]WAY100635 を用いて、ECT 前後のセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を測定した。その値より、ECT による脳内セロトニン 5-HT_{1A} 受容体の変化を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000 年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、倫理委員会等で研究計画書、説明文書、同意書などについて審査をうけたうえで研究を開始した。その上で、実際の研究は、口頭および文書による説明と同意というインフォームドコンセントに基づいて実施した。また、本研究で PET 検査に使用する放射性リガンドについては、外部の放射薬剤の専門委員も参加する放射線医学総合研究所の治験等審査委員会の承認を受けた上で使用した。各放射薬剤の被ばく線量については、通常、胃の集団検診や X 線 CT 検査の被ばく量に相当することから、その点を説明文書に明記した。被験者の同意能力の判定については精神保健指定医が行った。さらに、本研究に参加する事で治療が遅れ、そのために不利益が生じないように十分な配慮につとめた。

C. 研究結果

1) 下垂体ドーパミン D₂ 受容体占有率と高

プロラクチン血症に関する研究

下垂体のドーパミン D₂ 受容体占有率は、血中プロラクチン値と有意な正の相関が認められた (P=0.001)。一方、側頭皮質の占有率とは相関が認められなかった (P=0.65)。また、薬剤毎に脳内移行性は差が認められ、オランザピン、ハロペリドール、リスペリドン、スルピリドの順であった。

2) ドーパミン D₂ 受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究

リスペリドンによる [¹¹C]MNPA を用いた高親和性ドーパミン D₂ 受容体占有率には用量依存性が認められた。また、[¹¹C]raclopride を用いたドーパミン D₂ 受容体占有率と差は認められなかった。

3) ノルエピネフリントランスporter測定用リガンド (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ を用いた抗うつ薬の占有率の研究

ノルトリプチリンによるノルエピネフリントランスporter占有率には、用量依存性が認められた。また、ノルトリプチリン服用中のうつ病患者では、約 70% のノルエピネフリントランスporter占有率を呈した。

4) 新規 NK₁ 受容体測定用リガンドの定量法の開発

[¹⁸F]FE-SPA-RQ は、線条体で最も高い結合を示し、皮質でも比較的高い結合を示した。動脈血採血を行った上で、標準的な定量法を確立した。さらに、動脈血採血を必要としない簡便な定量法を確立した。

5) ECT による脳内ドーパミン D₂ 受容体の

変化に関する研究

ECT により、前部帯状回において [¹¹C]FLB457 の結合が低下した (Paired t-test; P<0.001)。

6) ECT による脳内セロトニン 5-HT_{1A} 受容体の変化に関する研究

ECT により、[¹¹C]WAY100635 の結合は変化しなかった。

D. 考察

高プロラクチン血症は抗精神病薬の主たる副作用であり、実際の作用部位である下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適切な占有率の検討が可能となった。また、脳内と下垂体の占有率を比較することで、抗精神病薬の脳内移行性を測定することが可能となった。今後は、この手法を用いた適切な薬剤選択や投与量の決定が可能になると考えられる。

ドーパミン D₂ 受容体の高親和性部位は、生体内での機能により深く結びついていると考えられる。[¹¹C]MNPA を用いて高親和性部位のドーパミン D₂ 受容体占有率の測定を行い、リスペリドンにおいては高親和性部位も等しく阻害することが確認された。今後は、部分アゴニスト等の作用機序の異なる抗精神病薬の検討に応用が可能であると考えられる。

ノルエピネフリントランスporterは、セロトニントランスporterと並び、抗うつ薬の主たる作用点と考えられる。(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ を用いて抗うつ薬のノルエピネフリントランスporter占有率の測定を行い、抗うつ薬が脳内でノルエピ

ネフリントランスポーターを阻害していることが確認された。今後は、治療閾値の推定等に応用することが可能と考えられる。

NK₁受容体は、情動や認知機能に影響があると考えられており、NK₁受容体阻害薬が抗うつ効果を有するとの報告もある。今後は、^[18F]FE-SPA-RQ を用いてうつ病の病態解析や抗うつ効果の判定等の応用が可能であると考えられる。

ECTは、難治性うつ病への効果を有する等、治療法としては確立されているが、その作用機序は不明な点が多い。ECTにより^[11C]FLB457の結合が低下することは、脳内ドーパミンD₂受容体がECTの抗うつ効果と関連することが示唆された。一方、脳内セロトニン5-HT_{1A}受容体との関連は認められなかった。今後は、難治性うつ病の病態解明や更なる治療法への応用が可能であると考えられる。

E. 結論

抗精神病薬に関しては、下垂体ドーパミンD₂受容体占有率と血中プロラクチン値は有意に相関し、更に、脳内移行性が推定できることを示した。また、高親和性部位のドーパミンD₂受容体占有率の測定を行った。抗うつ薬に関しては、脳内ノルエピネフリントランスポーター占有率を測定した。また、新規NK₁受容体測定用リガンド^[18F]FE-SPA-RQの定量法の開発を行った。ECTに関しては、抗うつ効果と脳内ドーパミンD₂受容体との関連が示唆された。PETを用いた分子イメージング技術は、抗精神病薬や抗うつ薬、ECTの作用機序の解明に有用であり、治療効果の判定や副作用の回避へのさらなる応用の可能性が示された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書のため記載なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Quantitative analysis of norepinephrine transporter in the human brain using PET with (S,S)-18F-FMeNER-D2. J Nucl Med. 2008 Aug;49(8):1270-6.
2. Okumura M, Arakawa R, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Haneda E, Nakao R, Suzuki H, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T. Quantitative analysis of NK1 receptor in the human brain using PET with 18F-FE-SPA-RQ. J Nucl Med. 2008 Nov;49(11):1749-55.
3. Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Okumura M, Otsuka T, Ikoma Y, Shidahara M, Suhara T. No regional difference in dopamine D2 receptor occupancy by the second-generation antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. Int J Neuropsychopharmacol. 2008. In press
4. Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human

- cognitive functions. *J Neurosci.* 2008 Nov 12;28(46):12032-8.
5. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y. ECT Decreases Dopamine D2 Receptor Binding in the Anterior Cingulate in Patients with Depression: A PET study with [¹¹C]FLB 457. *J Clin Psychiatry.* 2009. In press
 6. Ohtsuka T, Ito H, Halldin C, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Miyoshi M, Sekine M, Seki C, Nakao R, Suzuki K, Finnema S, Hirayasu Y, Suhara T, Farde L. Quantitative PET-analysis of the dopamine D2 receptor agonist radioligand [¹¹C]MNPA in human brain. *J Nucl Med.* 2009. In press
2. 学会発表
1. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T, Halldin C. Quantitative analysis of norepinephrine transporter binding in human brain using PET with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008*
 2. Ohtsuka T, Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Miyoshi M, Sekine M, Seki C, Suhara T, Halldin C, Farde L. Quantitative analysis of dopamine D2 receptor binding in human brain using PET with a agonist radioligand [¹¹C]MNPA. *Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008*
 3. Takahashi H, Takano H, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T, Halldin C. Roles of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human neurocognitive functions. *Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008*
 4. Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Okumura M, Ohtsuka T, Shidahara M, Suhara T. Regional differences in occupancy of dopamine D2 receptors by second-generation antipsychotics in humans measured using PET. *Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008*
 5. Okumura M, Arakawa R, Ito H, Seki C, Takahashi H, Haneda E, Suzuki H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T. Quantitative analysis of NK1 receptor binding in human brain using PET with [¹⁸F]FE-SPA-RQ. *Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008*
 6. 荒川亮介、奥村正紀、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也。(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2による脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量。第48回日本核医学会学術総会、千葉、2008.10.24-26
 7. 奥村正紀、荒川亮介、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也。[¹⁸F]FE-SPA-RQによる脳内NK1受容体の定量。第48回日本核医学会学術総会、千葉、2008.10.24-26

8. 大塚達以、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、荒川亮介、奥村正紀、小高文聰、三好美智恵、関千江、平安良雄、須原哲也。ヒト脳におけるドーパミン D2 受容体アゴニスト放射性リガンド[¹¹C]MNPA の動態解析。第 48 回日本核医学会学術総会、千葉、2008. 10. 24-26
9. 伊藤浩、荒川亮介、高橋英彦、高野晴成、奥村正紀、大塚達以、小高文聰、志田原美保、須原哲也。抗精神病薬投与時ドーパミン D2 レセプター占有率の脳内局所差の検討。第 48 回日本核医学会学術総会、千葉、2008. 10. 24-26
10. 荒川亮介、奥村正紀、伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、関千江、大久保善朗、須原哲也。(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2 を用いた脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量解析。第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2008. 10. 1-3

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II-2 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

松浦雅人

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価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保健衛生学研究科教授

【研究要旨】 発達障害や統合失調症などでは、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、健常者がヒトの声に含まれる感情を認知したときの脳活動領域を機能的MRIを用いて検討し、その活動が抗不安薬によって変化するかどうかを検討した。Montreal Affective Voices(MAV)を用いた音声認知検査では、日本人とカナダ人で喜びと悲しみの認知のしかたはほぼ一致していた。機能的MRI検査では、喜びと悲しみのいずれでも両側側頭皮質、左下前頭回・視床・中脳の賦活を認め、喜びでのみ扁桃体の活動を認めた。抗不安薬(lorazepam 1mg)の内服2時間後では、喜びと悲しみのいずれでも未服薬時に比べて左聴覚皮質と両側島皮質の活動が減少した。今後は、社会認知障害をもつ患者でこのような現象が認められるかどうかを検証したい。

A. 研究目的

ヒトの声には、話している内容の情報だけでなく、話し手のアイデンティティや感情の情報も含まれている。これまで、ヒトの声を認識したときの脳活動が側頭葉で、特に右半球優位に認められることが示された。今回は、意味の要素を取り除いた状態で、感情を含んだ声を認識したときの脳活動について検討した。

Belinらは、2008年に感情がポジティブかネガティブか（感情価）、感情がどの程度こめられているか、および各々の感情の強さを数値化し、標準化された声の感情評価法（Montreal Affective Voices; MAV）を開発した。これはカナダ人で標準化した方法であるので、まず日本人に適用できるかどうかを検討した。

ついで、機能的MRIを用いて感情を含んだ声を聞いたときの脳活動を計測し、さらに抗不安薬を服用したときの変化についても検討した。

B. 研究方法

1) Montreal Affective Voices (MAV)の日本人での標準化

対象は健常成人30名（女性15名；21.9±2.0歳、男性15名；22.7±1.5歳）とした。MAVは、カナダ人の男女各5名の声優がangry（怒り）、disgusted（嫌悪）、fearful（恐れ）、happy（楽しさ）、painful（痛み）、pleased（心地よさ）、sad（悲しみ）、surprise（驚き）の8つの感情と、感情を含まないneutral（中性）の「ah」という音声それぞれ10個（計

90 個) で構成されている。これらをコンピュータによりランダムに再生し、感情価 (感情がポジティブかネガティブか)、興奮度 (感情のこめられる度合い)、感情の強さを 0 から 100 の数値で評価してもらった。

2) 機能的MRI研究

対象は健常成人12名(女性11名: 22.1±1.0歳、男性1名: 年齢23歳)とした。聴覚刺激は非磁性高性能ヘッドフォン(HITACHI AS-3000H)を用い、85~90dBの音を使用した。刺激音声には、angry、fearful、happy、sadとneutralの5条件で、男女とも15個のずつの声(計30個)を用いた。感情音声は4.5秒もしくは5.0秒もしくは5.5秒おきにランダムに、Neutral音声は5番目、10番目、15番目…と規則的に、計150の音声を再生した。被験者には、音声がpositiveかneutralかnegativeかのボタンを押すよう指示した。

撮像は臨床用 Philips 社製 3.0 テスラーMRI装置を用い、ISI = 4.5、5.0、5.5 msec, TR = 2500 msec, TE = 35msec, スライス枚数 25, スライス厚 5mm, 計 312 枚, flip angle 90° とした。データの解析にはSPM5(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を使用し、位置補正(realign)、標準化(normalize)、平滑化(smoothing)し、一般線形モデルに基づく統計的推計を行った。

3) 服薬時の変化

服薬による脳活動の変化を調べるため、同一被験者に対して未服薬時、抗不安薬(lorazepam 1mg)服用時、プラセボ服用時の3条件で、4日以上の間隔を空けて計3回撮像した。抗不安薬・プラセボともに内服は撮像の2時間前とした。

上記1)、2)、3)いずれの被験者においても、本研究の内容を口頭で

説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

日本人30名において、8つの感情を表す音声10種類のうち、感情の強さ80以上の音声は、sadnessで8個、happinessで7個など、多くの音声は各々の典型的な感情を持った声であると評価された。しかし、pleasureとdisgustは例外で、前者では8個の声が、後者では6個の声が典型的でないとして評価された。

性差については、pleasureの興奮度が男性で女性より強かった(two-sample t-test, $p=0.014$)が、その他の感情の強さ・感情価・感情の興奮度には差がなかった。男性では、fear, pain, sadness, happinessで日本人とカナダ人の差が小さかったが、anger, disgust, surprise, pleasureではカナダ人の男性の感情の方が強かった。女性では、sadnessとhappinessで差が小さかったが、anger, disgust, fear, pain, surprise, pleasureでは、カナダ人の女性の感情が強かった。以上より、happinessとsadnessについては日本人とカナダ人は同等であった。

機能的MRIでは、9名(女性8名: 22.1±1.0歳、男性1名: 年齢23歳)でノイズのない良質なデータが得られ、これらについて画像解析を行った。Happinessでは、両側前頭・側頭葉、左中前頭回、下前頭回が賦活され、扁桃核、視床、中脳でも活動が認められた。一方、sadnessでは、両側側頭葉、左中前頭回、左下前頭回、中脳背側および右視床で活動が認められた。happinessとsadness

の差分画像をみると、sadness-Happinessで両側側頭葉、左下前頭回、左中前頭回で活動が認められた。服薬時との比較では、happiness と sadness のどちらでも左側側頭皮質、および両側の島皮質の活動が未服薬時よりも減少していた。

D. 考察

カナダ人が評価した音声に含まれる感情の認識では、happiness 以外の anger, disgust, fear, pain, sadness, surprise, pleasure のすべてで、女性が男性よりも強かった。しかし、今回の検討で日本人では感情の認識の程度に男女差はなく、カナダとの文化の違いが示唆された。それでも happiness と sadness の感情については、カナダ人とほぼ同等であった。

機能的 MRI 研究の結果では、happiness 音声を聴取したときよりも、sadness 音声を聴取したときの方が、両側の聴覚皮質の活動が強かった。先行研究でも、happiness や sexual pleasure といったポジティブな感情よりも、sadness や fear といったネガティブな感情の方が、特に左聴覚皮質が強く賦活されたという報告がある。意味を含んだ音声の感情の認知では左側頭葉、右側頭葉、あるいは両側が賦活されるなど、一致した所見が得られていない。これまで意味を含まない音声で、happiness と sadness を別個に聴取させ、感情の強さ・感情価・興奮度を統制し皮質の賦活を検討した報告はない。今回の結果により、感情の強さを統制した声を聴取したとき、ネガティブな感情の方がポジティブな感情より

もより聴覚皮質が活性化することが示された。

抗不安薬を服用したときの脳活動に関しては、扁桃体や島皮質の活動が低下したという報告がある。われわれの結果でも島皮質の活動が抗不安薬服用時に低下しており、同様の結果が得られたと考えた。

【まとめ】

日本人は happiness と sadness の感情についてはカナダ人と同等に認識できるが、pleasure のように文化の違いを反映した感情では情動の強さや感情価・興奮の度合いに差違が見られた。ヒトの音声に感情を認識したとき、sadness の方が happiness よりも賦活領域が大きく、とくに聴覚皮質、下前頭回などが活性化された。また、抗不安薬服用により島皮質などの賦活が低下した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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 $\alpha 5$