

一ニューロンの脳賦活部位として注目されている。我々の脳機能画像研究でも健常対照群で左下前頭回の活動が確かめられ、他人の感情を読み取るような社会認知時の左下前頭回の脳活動であることが推察され、さらに統合失調症群における左下前頭回の脳活動の低下は、他人の感情を読み取るような社会認知時の機能障害を反映している可能性があるものと考えている。

E. 結論

fMRI を用いることで統合失調症におけるあいさつを認識したときの音声プロソディーの認知に関する脳領域を検討した。統合失調症群では健常対象群に比較して、左下前頭回と両側上側頭回の脳活動が低下することが明らかになった。今回の我々の結果から、統合失調症において他人の感情を読み取るような社会認知時の脳機能障害が観察された。このような社会認知機能を評価していくことにより、統合失調症症例の病態評価としての側面だけでなく、感情鈍麻や無為・自閉的な統合失調症症例の社会認知機能の評価と改善の指標として役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y: Impact of changing the Japanese term for 'schizophrenia' for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth Schizophrenia Research. *Schizophr Res in press*

Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude. *Science* 2009 323: 937-939

Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - ^{11}C]DOPA PET. *Schizophr Res* (2009) 108: 78-84

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 hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function. *J Neurosci* (2008) 28: 12032-12038

Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koeda K, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, in press

Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural correlates of human virtue judgment. *Cereb Cortex* (2008) 18: 1886-1891

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 human brain using positron emission tomography with [¹⁸F]FE-SPA-RQ. *J Nucl Med* (2008) 49:1749-1755
- 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 human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *J Nucl Med.* (2008) 49: 1270-1276
- 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* (2008) 18:898-903
- 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* (2008)11:413-417
- Takahashi H, Shibuya T, Kato M, Takeshi S, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. *Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 62:214-9
- 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* (2008) 197:229-235
- Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T: GABAA Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [¹¹C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for $\alpha 5$ subunit. *Schizo Res* (2008)99:333-340
- 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.* (2008);78(2-3):201-206.
- 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.* (2008);101(1-3):58-66.
- Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Kawahara R, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : A large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2009) Epub ahead of print
- 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.* In press.

2. 学会発表

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

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

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 30 th Annual meeting of
JSBP.2008.9-11-13. Toyama, Japan.

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

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

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

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。情動ストルー
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

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
の閾下呈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

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

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

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

上田諭、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

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

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

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

大久保善朗:不安のニューロイメージング。
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. 知的財産権の出願・登録状況

なし

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害
に対する効果に関する研究

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

スポーツおよび運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するためには、まず、その基礎的研究として、統合失調症例における随意運動、すなわち意図的運動の特徴を抽出することが重要であると思われる。本年度の研究では、統合失調症の随意運動障害と認知機能の変化との関係を検討する第一歩として、統合失調症において異常が認められるとされる、意志作用感ないしは自他帰属性に関して、健常例における計算論シミュレーション実験を行った。すなわち、意志作用感を説明する認知モデルの構築を目指す研究として、行為の自他帰属性の判断のモデルにフォワードモデルを仮定し、被験者実験と計算機シミュレーションを行い、そのモデルの妥当性を検証した。実験では、自他帰属性の判別基準のタスク進行に伴う明確化がみられ、この変化は Multiple forward models（並列処理モデル）によって予測することが可能であった。このことは、Multiple forward models に類似した脳内並列処理モデルが存在することを示唆している。今後、同様の検討を統合失調症例のものに施行し、その異常をシミュレーションし、統合失調症例における随意運動の異常機構の特徴を抽出したい。このことは、運動療法が、統合失調症の認知障害をはじめとした症候に与える効果のメカニズムを考える上で重要と考えられる。

A. 研究目的

スポーツおよび運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するためには、まず、その基礎的研究として、統合失調症例における随意運動、すなわち意図的運動の特徴を抽出することが重要であると思われる。というのは、統合失調症がもつ作為体験や幻聴などの代表的な症状は、広い意味での随意運動の障害と考えられるからである。すなわち、作為体験などの身体・運動系に現れる自我障害は、ある種の不随意運動とみなすこともできるかもしれない。但し、この場合の「不随意」とは広義であり、あくまでも「随意性」の障害という意味である。

近年、自己意識(self-consciousness)の認知神経科学が隆盛である。精神医学的には、随意的行為(voluntary action)における sense of agency (行為の主体であるという感覚)に関する研究が興味深い。自己意識の観点から見れば、sense of agency とは、自己が行為の作用主体(agent)であるという体験のことである。例えば、被影響体験や作為体験は、随意的行為の agent に関する「自他帰属性(self-other attribution)の障害、すなわち、自己の身体運動が起こるときに、それが自らの意思作用によるものなのか、それとも他者の意思作用によるものなのかについての判別における誤帰属(mis-attribution)と解釈することができる。

行為の自他帰属性の脳内メカニズムを説明するモデルとして、これまでに例えば Forward model 1)、Who system 2) といった仮説が提案されている。例えば、Frithら1)は、sense of agencyの判別機構の認知モデルとして、システム理論に基づいた、行

為のセルフモニタリング(self-monitoring)機構を想定している。すなわち、適切な行為の実現のためには、行為の意図、自己の運動、外界の状況についての内的表象が重要であり、また結果を正確に予測する必要がある。Frithらが依拠するのは「forward model」である。このモデルでは、感覚野へ送られる運動の実行指令のコピーである「遠心性コピー(efference copy) (von Holst, 1950)」あるいは随伴性発射(collorary discharge) (Sperry, 1959)」と、行為に伴って感覚系から生じる求心性のシグナル(sensory consequence)とが比較器(comparator)によって比較され、その一致不一致によって sense of agency の自他帰属性について判別が行われる。つまり、行為に伴う感覚の予測シグナルである遠心性コピーと、結果である求心性シグナルとの間に不一致があれば、その行為の自己への帰属性は弱まるというものである。このモデルによれば、統合失調症では何らかの原因でセルフモニタリング機構に異常が生じ、随意的行為の予測に異常が生じるとされる。その結果、感覚系からのフィードバックシグナルと不一致が生じ、自己が agent である感じが減弱すると仮定されている。

前述したように、統合失調症の一級症状である被影響体験や作為体験を、Sense of agency という枠組みでとらえ直してみると、一級症状は何れも行為や思考について、agent が自・他のどちらに帰属するのかについての判別障害、すなわち誤帰属とみなすことができる。誤帰属については、2つのパターンが考えられる。すなわち、「過小帰属 under-attribution」と「過大帰属 over-attribution」である。過小帰属とは、自己の

行為や思考について自己が agent であるという感じが弱まり、他者の影響を受けていると体験するものであり、臨床的には幻聴、被影響体験、作為体験、思考奪取などが相当する。幻聴は、内言の自己帰属性が減弱し、内言の agent が他者であると感じる状態と考えられる。一方、過大帰属とは、ある行為の agent が自分であるとより強く感じる状態である。この理論に基づいて、統合失調症における agency の誤帰属に関する神経心理学的研究が行われており、ある研究では、統合失調症患者に対する自己帰属性実験では、行為の自己への過大帰属などの異常がみられることが報告されている³⁾。また、行為の自己帰属性については、近年の fMRI や PET 等イメージング技術を用いた研究でその脳内機構が解明されつつある^{4,5)}。

本年度の研究では、統合失調症の随意運動障害と認知機能の変化との関係を検討する第一歩として、統合失調症において異常が認められるとされる、意志作用感ないしは自己帰属性に関して、健常例における計算論シミュレーション実験を行った。すなわち、意志作用感を説明する認知モデルの構築を目指す研究として、行為の自己帰属性の判断のモデルにフォワードモデルを仮定し、被験者実験と計算機シミュレーションを行い、そのモデルの妥当性を検証した^{6,7)}。

Band C. 研究方法と結果

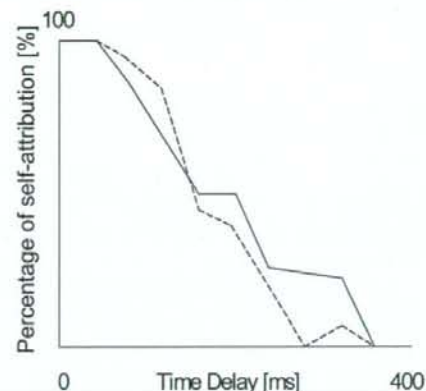
実験用アプリケーションは画面中央に命令が表示された後にボタンを押すと簡単なアクションが起こるものである。ボタンを押す動作とアクションの間に時間遅れ (Temporal Delay) を含む。時間遅れは 40[ms] 間隔で 0[ms]~400[ms] までの 11 段階あり、各時間遅れは 4 回ずつ登場する。故に、計 44 ステージからなる。各時間遅れはランダムに出現する。

被験者は全 8 人で、被験者の平均年齢は 22.9 才、内、男性 6 名女性 2 名、すべて健常者で、教育年数の平均は 16.8 年である。被験者には、各アクションが遅れる場合がある、という情報のみが与えられ、ステージごとに自分が各アクションを起こした感覚があるかないかを評価することが要求された。

まず、行為の自己帰属性の時系列変化についての考察を行った。まず、各被験者がタスクを行う中で、登場する各時間遅れに対してどのように判断を下したかを調べた。自己と他者の行為を区別する基準、すなわち自己帰属性の判別基準がタスク中に変化し得る、という特性が見られた。次に、行為の自己帰属性がタスク進行に伴い、どのように変化したのかを調べた。タスクの前半 22 ステージとタスクの後半 22 ステージの各時間遅れにおける自己帰属率 (=100 × 自己帰属回数[回]/各時間遅れの登場回数[回]) を比較したグラフ (被験者 8 人合計) を描いた (図 1)。前半 22 ステージを実線、後半 22 ステージを点線で示す。グラフより、タスク前半よりも後半の方がグラフの勾配が急になることが読み取れた。このこと

から、タスク進行に伴い自己帰属の判断基準が明確化する、という特性が示された。

図 1 行為の自己帰属性を判断させる健常者による実験結果。タスクの前半および後半における自己帰属率 (8 人合計: 前半 22 ステージ 実線、後半 22 ステージ 点線) を示している。



次に、実験結果から得られた、行為の自己帰属の判別基準の、タスク中での変化、ならびにタスクの進行に伴う明確化を実現するモデルを提案し、シミュレーションを行うことで、その妥当性を検証した。

motor control の分野で提案されている図 2 に示す Wolpert らの Multiple forward models⁷⁾ を本実験で用いたタスクに適用した。並列に存在する二つの Forward model は各々その時点で最も自分だと思える、または思えない時間遅れを予測し、それらの予測値が各ステージでの判断結果によって変化するとした。

実際に各被験者が行った実験で登場した時間遅れのセットを入力としてシミュレーションを行った。

図 2 運動制御のモデルに基づく行為の自己帰属性を説明可能な Multiple Forward Models。行為を自分に帰属すると予測する Forward Model と、他者に帰属すると予測する Forward Model、外界に作用する運動系、外界の情報を取り入れる感覚系、外界の情報と予測結果とを比べる比較器とで構成される。

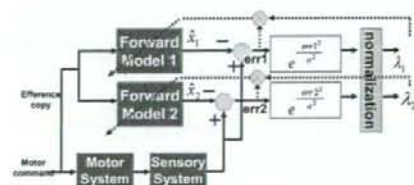


図 3 各 Forward model が予測する時間遅れがタスクの進行に伴いどのように変化したかの例を示す。横軸はそのタイプにおけるステージ (1~44) を表し、

縦軸は各 Forward model が予測する時間遅れの値を表す。自己帰属する時間遅れの平均値を実線、他者帰属する時間遅れの平均値を点線で示す。自他帰属の判別基準値のタスク中での変化と、自他帰属の判別基準のタスク進行に伴う明確化が見られる。

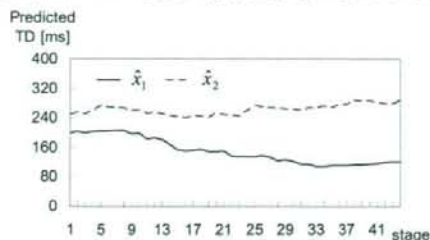


図3に、各 Forward model が予測する時間遅れがタスクの進行に伴いどのように変化してきたかの例を示す。横軸はそのタイプにおけるステージ(1~44)を表し、縦軸は各 Forward model が予測する時間遅れの確率分布の平均値を表す。二つの予測値の各ステージでの値の平均値がそのステージでの行為の自他帰属の判別の基準値となり、二つの予測値の間隔が、判断基準の曖昧さを表す。

全ての時間遅れのセットにおいて、自他帰属の判別基準値のタスク中での変化と、自他帰属の判別基準のタスク進行に伴う明確化がみられた。故に、先の被験者実験から得られた自他帰属性判別の二つの特性を実現できていると考えられ、Multiple forward models のような並列処理モデルが存在する可能性が示唆された。

D. 考察

統合失調症の随意運動障害と認知機能の変化との関係を検討する第一歩として、意志作用感ないしは自他帰属性を説明する認知モデルの構築を目指して、健常例における計算論シミュレーション実験を行った。実験では、自他帰属の判別基準のタスク進行に伴う明確化がみられ、この変化は Multiple forward models (並列処理モデル) によって予測することが可能であった。このことは、Multiple forward models に類似した脳内並列処理モデルが存在することを示唆している。

E. 結論

以上、スポーツ・運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するための基礎的研究として、統合失調症で異常が予測される行為の自他帰属性の脳内メカニズムの解明へのフォワードモデルからのアプローチを述べた。今後、同様の検討を統合失調例そのものに施行し、その異常をシミュレーションし、統合失調症例における随意運動、すなわち意図的運動の異常機構の特徴を抽出したい。このことは、運動療法が、統合失調症の認知障害をはじめとした症候に与える効果のメカニズムを考える上で重要と考えられる。

参考文献

- 1) Blakemore SJ, Oakley DA, Frith CD: Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia* 41:1058-67, 2003.
- 2) Georgieff N, Jeannerod M: Beyond consciousness of external reality: a "who" system for consciousness of action and self-consciousness. *Conscious Cogn* 7(3):465-77, 1998
- 3) Daprati E, Franck N, Georgieff N et al: Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition* 65(1):71-86, 1997
- 4) Farrer C, Frith CD. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage* 15(3):596-603, 2002
- 5) Farrer C, Franck N, Georgieff N et al. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 18: 324-33, 2003
- 6) Otake M, Arai K, Kato M, et al: 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
- 7) Wolpert DM and Kawato M: Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11: 1317-1329, 1998

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

加藤元一郎: アパシー (意欲障害) とは一精神科の立場から、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

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

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

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

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

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. Mastolli, Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, New York, 2008, pp 145-168

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

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* 197:229-235, 2008

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* 62:214-219, 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* 11: 413- 417, 2008

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、秋山知子、仲地良子、三村将、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

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

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Neural correlates of human virtue judgment. *Cerebral Cortex* 18(8):1886-1891, 2008

Nobuyuki Matsuura, Yoshiyuki Shibukawa, Motoichiro Kato, Tetsuya 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

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Tatsui Otsuka, Kodaka Fumitoshi, Mika Hayashi, Yoshiro Okubo, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara: Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive functions. *The Journal of Neuroscience* 28(46):12032-12038, 2008

船山道隆、加藤元一郎、三村 将: 地理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

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

Michitaka Funayama, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato: Differential hand-neglect following a callosal lesion. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21(4):246-248, 2008

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

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Dean Mobbs, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and

Schadenfreude. Science 323:937-939, 2009

Shoko Nozaki, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Yota Fujimura, Ryohei Matsumoto, Miho Ota, Fimihiko Yasuno, Akihiro Takano, Akihiko Otsuka, Yoshiro Okubo, Haruo Kashima, and Tetsuya Suhara: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - ^{11}C]DOPA PET. Schizophrenia Research 108: 78-84, 2009

Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago, 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

船山道隆, 前田貴記, 三村 将, 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

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Diminished activation in the extrastriate body area during observation of sport-related actions in chronic schizophrenia. Schizophrenia Bulletin (in press)

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)

Hidehiko Takahashi, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Hiroshi Matsui, Kazuhisa Takemura, Masato Matsuura, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Impact of changing the Japanese term for 'schizophrenia' for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. Schizophrenia Research, 2009 (in press)

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

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

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

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

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

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

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

加藤元一郎: 記憶とその病態、高次脳機能研究 28:206-213, 2008

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

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

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

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

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、トゥレット研究会会誌 第14回研究会報告号: 3-10, 2008

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に対する効果に関する研究

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】 統合失調症を含む精神障害者にはしばしば不眠や概日リズム障害が合併するが、その対処法として適切な運動処方が有効である。夜間に必要な睡眠時間を確保できないと、日中の過眠症状だけでなく認知や判断の障害が生じる可能性がある。今回は短時間睡眠下でストレスが加わったときに、社会的に不都合なリスク選択行動をとる可能性について検討した。対象は平均年齢 22 歳の健常男性 8 名で、睡眠時間 7～8 時間の通常睡眠と睡眠時間 4 時間以下の短時間睡眠の両条件で、ストレス負荷前後でギャンブル課題と単純反応課題を行った。通常睡眠条件のリスク選択率は配当獲得後に低く、損失後に高くなり、ストレス負荷の影響をうけなかった。一方、短時間睡眠条件では、ストレス負荷前のリスク選択率は通常睡眠条件と同様であったが、ストレス負荷後は配当獲得後のリスク選択率が損失後と同等のレベルまで高まった。リスク選択率は単純反応時間に反映される客観的覚醒度とは相関しなかった。睡眠不足時にストレス負荷が加わると、通常はリスクを避けることが多い配当獲得後にもリスクを伴う選択を冒す頻度が増大し、重大な判断の誤りを招く可能性が示唆された。

A. 研究目的

統合失調症を含む精神障害者にはしばしば不眠や概日リズム障害が合併するが、その対処法として適切な運動処方が有効である（松浦雅人：不眠症患者への運動処方。中山書店、2005）。我々は日常生活でしばしばリスクを伴う行動を行っているが、将来の結果が不確実な状況において高リスク高配当を選ぶことをリスク選択行動という。長期間の断眠はリスク選択行動を増大させることが報告されている（Killgore DWら：J Sleep Res 2006）が、短時間睡眠やストレスの影響は明らかにされていない。不眠症や概日リズム障害をもつ患者は日中の眠気を自覚するが、認知や判断についても自覚されない障害をもっている可能性がある。そこで今回は日常生活で起こりうるような 4 時間以下の短時間睡眠がリスク選

択行動に与える影響について、ギャンブル課題と単純反応課題を用いて評価した。

B. 研究方法

対象者は規則正しい生活をし、最近 3 ヶ月以内に時差地域に旅行をしておらず、シフトワークや夜勤についていない、普段の習慣的睡眠時間が 5.5 時間以上の健常な男性 8 名（平均年齢 22.3 歳 ± 4.0）とした。1 週間前より、毎日の入床時刻の睡眠日誌への記録と、携帯型活動量記録装置（アクチウォッチ、Mini Mitter 社製）を用いた連続的な活動量測定を行い、睡眠習慣が規則的であることを確認した。

被験者は短時間睡眠条件と通常睡眠条件の両条件に参加し、アクチウォッチを用いてそれぞれ 4 時間、7～8 時間の睡眠時間である

ことを確認した。それぞれの条件の間は1週間の間隔を開け、その間の睡眠についてはアクチウォッチにより規則的な睡眠をとっていることを確認した。研究前夜は飲酒、喫煙、カフェインの摂取をしないよう指示した。

研究日には朝 10 時にギャンブル課題と単純反応課題を行った。11 時から 12 時にはストレス負荷として1時間にわたりパソコンで連続数値入力を行い、12 時より再度ギャンブル課題と単純反応課題を行った。

ギャンブル課題は Gehringer ら (Science 2002) の方法をパソコン上に再現し、低額と高額な掛け金のいずれかを選択して、当たれば掛け金を獲得、外れれば掛け金を没収されるという課題とした。高リスク高配当を選択したときをリスク選択と定義し、リスク選択率を求めた。

単純反応課題はパソコンの画面上に+の印が現れたら、できるだけ早く手元のボタンを押すものである。反応時間を測定し、客観的な眠気の行動指標とした。

統計解析は睡眠条件(通常睡眠/短時間睡眠)、および直前の結果(配当獲得後/配当損失後)を独立変数、リスク選択率を従属変数とする2要因繰り返し分散分析を行った。更に、ストレス負荷による影響を検討するために、上記の独立変数にストレス負荷前後を加えた3要因繰り返し分散分析を行った。全ての解析において有意水準を $p < 0.05$ とし、Stat View-J 5.0 (SAS Institute, USA)を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

研究に参加する被験者には、あらかじめ実施される内容とその意義、報酬について、十分な説明を行い、書面による同意を得た。

C. 研究結果

2 要因(睡眠条件、直前の結果)の分散分析の結果、獲得後のリスク選択率(平均=32.7%)は損失後のリスク選択率(平均=51.5%)に比べ有意に低かった($p=0.009$)。また、短時間睡眠条件と通常睡眠条件の間に有意な差は認められなかった。

3 要因(ストレス負荷前後、睡眠条件、直前の結果)の分散分析の結果、ストレス負荷、睡眠条件の効果は認められず、直前の結果のみ有意な効果が認められた($p=0.002$)。交互作用が認められたため、ストレス負荷前後でデータを分け、2 要因(睡眠条件、直前の結果)の分散分析を行ったところ、ストレス負荷前では直前の結果による有意な効果が認められ($p=0.005$)、両睡眠条件ともに損失後と比べ獲得後のリスク選択率が低かった。睡眠条件の効果、交互作用は認められなかった。

ストレス負荷後では、直前の結果、交互作用に有意の傾向が認められた(直前の結果： $p=0.070$ 、交互作用： $p=0.010$)。交互作用が認められたため、睡眠条件毎に獲得後と損失後のリスク選択率を検討した。その結果、通常睡眠条件では、獲得後のリスク選択率が損失後に比べ、有意に低かった($p=0.027$)のに対し、短時間睡眠条件では獲得後と損失後に有意な差は認められなかった。

獲得後及び損失後とどちらにおいてもリスク選択率は客観的な眠気の指標である単純反応時間(獲得後： $r=-0.003$, $p=0.999$ 、損失後： $r=0.111$, $p=0.549$)との間に相関はみられなかった。

D. 考察

本研究成果のうち、リスク選択率が直前の結果に影響され、損失後のリスク選択率が獲得後よりも高いという結果は先行研究と同様であった。結果が不確実な状況においては、

獲得よりも損失を過大視するため、獲得後は報酬を守ろうとし、損失時にはリスクを負ってでも損失を取り戻そうとする心理的傾向を反映したものと考えられた。一方、短時間睡眠条件においては、ストレス負荷後には獲得後も損失後と同等の高いリスク選択率を示したことから、客観的覚醒度と相関しなかったことは新しい知見である。

E. 結論

睡眠不足時にストレス負荷が加わると、通常はリスクを避けることが多い状況下でもリスク選択が増大することを示している。日常的に起こり得る短時間睡眠時に、眠気を自覚せずに大きなリスクを伴う選択が増加してしまう危険性を認識する必要があると考えられた。

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 $\alpha 5$ subunit. *Schizop Res* 99: 333-340, 2008.
- 3) Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, Sato M, Namba K, Hasagawa M, Matsuura M: Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med* 215: 349-354, 2008.
- 4) 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: 811-816, 2008
- 5) Kanaka N, Matsuda T, Tomimoto Y, Noda Y, Matsushima E, Matsuura M, Kojima T: Measurement of development of cognitive and attention functions in children using continuous performance test. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 135-141, 2008.
- 6) 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.
- 7) Sato M, Suzuki M, Suzuki J, Endo Y, Chiba Y, Matsuura M, Nakagawa K, Mataka S, Kurosaki N, Hasegawa M: Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci* 55: 43-47, 2008.
- 8) 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, 2008.
- 9) Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural Correlates of Human Virtue Judgment. *Cereb Cortex* 18: 1886-1891, 2008.
- 10) Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima T: Relationship between exploratory

eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 396-403, 2008.

11) Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T: Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 487-493, 2008.

12) Yamazaki M, Chan D, Tovar-Spinoza, Go C, Imai K, Ochi A, Chu B, Rutka JT, Drake J, Widjaja E, Matsuura M, Snead OC, Otsubo H: Interictal epileptogenic fast oscillations on neonatal and infantile EEGs in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 83: 198-206, 2008.

13) Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms* 7: 17-22, 2009.

14) Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323: 937-939, 2009.

15) Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Matsushima E, Taira M, Kojima T, Matsuda T:

Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 2009 (in press)

16) Hirota S, Matsuura M, Masuda H, Ushiyama A, Wake K, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C: Direct observation of microcirculatory parameters in rat brain after local exposure to radio-frequency electromagnetic field. *Environmentalist* 25: 2009 (in press) .

2. 学会発表

1) 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

2) 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.

H. 知的財産権の出願。登録状況
なし

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
Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y	When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude	<i>Science</i>	323	937-939	2009
Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koeda K, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y	Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia.	<i>Schizophr Bull</i>			In press
Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamakemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y	Impact of changing the Japanese term for 'schizophrenia' for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth	<i>Schizophr Res</i>			In press
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 hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function	<i>J Neurosci</i>	28	12032-12038	2008
Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y	Neural correlates of human virtue judgment.	<i>Cereb Cortex</i>	18	1886-1891	2008
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.	<i>Cereb Cortex</i>	18	898-903	2008
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.	<i>Int J Neuropsychopharmacol</i>	11	413-417	2008
Takahashi H, Shibuya T, Kato M, Takeshi S, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y	Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions.	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	62	214-219	2008
Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T	Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - ¹¹ C]DOPA PET.	<i>Schizophr Res</i>	108	78-84	2009
Fujisawa D, Hashimoto N, Masamune-Koizumi Y, Otsuka K, Masaru Tateno M, Okugawa G, Nakagawa A, Sato R, Kikuchi T, Tonai E, Yoshida K, Mori T, Takahashi H, Sato S, Igimi H, Waseda Y, Ueno T, Morokuma I, Takahashi K, Sartorius N.	Pathway to Psychiatric Care in Japan: a multicenter observational study.	<i>Int J Ment Health Syst</i>	2	14	2008
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 second-generation antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study.	<i>Int J Neuropsychopharmacol</i>			In press

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 NK ₁ receptor in human brain using positron emission tomography with [¹⁸ F]FE-SPA-RQ.	<i>J Nucl Med</i>	49	1749-1755	2008
Arakawa R, Okumura M, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Hallidin C, Suhara T.	Quantitative analysis of norepinephrine transporter in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸ F]FMeNER-D2	<i>J Nucl Med</i>	49	1270-1276	2008
Ikoma Y, Ito H, Arakawa R, Okumura M, Seki C, Shidahara M, Takahashi H, Kimura Y, Kanno I, Suhara T.	Error Analysis for PET Measurement of Dopamine D2 Receptor Occupancy by Antipsychotics with [¹¹ C]raclopride and [¹¹ C]FLB 457	<i>Neuroimage</i>	42	1285-1294	2008
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.	<i>Psychopharmacology</i>	197	229-235	2008
Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T.	GABAA Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [¹¹ C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for α5 subunit.	<i>Schizo Res</i>	99	333-340	2008
Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T.	Normal Database of Dopaminergic Neurotransmission System in Human Brain Measured by Positron Emission Tomography	<i>Neuroimage</i>	39	555-565	2008
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	<i>Epilepsy Res</i>	78	201-206	2008
Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima T.	Relationship between exploratory eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	62	396-403	2008
Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T.	Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	62	487-493	2008
Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K.	Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm	<i>Sleep Biol Rhythms</i>	7	17-22	2009
Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Matsushima E, Taira M, Kojima T, Matsuda T.	Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	63	In press	2009
Hirota S, Matsuura M, Masuda H, Ushiyama A, Wake K, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C.	Direct observation of microcirculatory parameters in rat brain after local exposure to radio-frequency electromagnetic field	<i>Environmental</i>	25	In press	2009
Ikeda Y, Yahata N, Ito J, 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.	<i>Schizophr Res</i>	101	58-66	2008

Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Kawahara R, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T.	Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : A large sample study using a newly developed digital computerized system.	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci				In press
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 [¹¹ C]FLB 457	J Clin Psychiatry				In press
Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima	Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder	Brain and Cognition	66	306-310		2008
Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago, 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
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
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 CO ₂ laser stimulation	Neuroscience Research	62	105-111		2008
Akira Uno, Taeko N. Wyndell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiko 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
高橋英彦, 須原哲也	ニコチン依存の分子イメージング	細胞	40	155-157		2008
高橋英彦	fMRI を用いた統合失調症の内側および外側側頭葉の機能異常に関する研究	認知神経科学	10	19-22		2008
高橋英彦	fMRI でみる統合失調症の運動認知	臨床精神医学	37	767-771		2008
高橋英彦	ニコチン依存の分子神経イメージング	脳と精神の医学	19	151-155		2008
高橋英彦	PET を用いたドーパミン神経伝達と高次機能に関する研究	臨床脳波				In press
高橋英彦	ドーパミン神経伝達と認知機能に関する分子イメージング研究	精神科	14	154-158		2009
富安もよ子 松田哲也 小島隆行 高橋英彦	精神科における fMRI と MRS	精神科				In press
高橋英彦	認知機能における前頭前野と海馬のドーパミン D1 および D2 受容体のかわり	臨床放射線				In press
高橋英彦	PET を用いたドーパミン神経伝達と高次機能に関する研究	神経内科				In press

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
Takahashi H. Okubo Y	Sex differences in the neural correlates of jealousy.	Platek S, Shackelford TK	Foundations in Evolutionary Cognitive Neuroscience.	Cambridge University Press,	Cambridge	2009	205-215
高橋英彦	疾患ごとの病態研究：わかっていること、注目されていること-統合失調症	平安良雄、笠井清登	精神疾患の脳画像解析・診断学	南山堂	東京	2008	94-98
高橋英彦	スポーツ精神医学の研究-fMRI	内田 直	スポーツ精神医学	診断と治療社			In press
三好美智恵、高橋英彦、須原哲也	脳の分子イメージング：神経伝達イメージング	佐治英郎、田畑康彦	遺伝子医学MOOK ますます広がる分子イメージング技術	メディカルドゥ	東京	215-219	2008

Science

AAAS

When Your Gain Is My Pain and Your Pain Is My Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude

Hidehiko Takahashi, *et al.*

Science **323**, 937 (2009);

DOI: 10.1126/science.1165604

The following resources related to this article are available online at www.sciencemag.org (this information is current as of February 12, 2009):

Updated information and services, including high-resolution figures, can be found in the online version of this article at:

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/323/5916/937>

Supporting Online Material can be found at:

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/323/5916/937/DC1>

This article **cites 20 articles**, 8 of which can be accessed for free:

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/323/5916/937#otherarticles>

This article appears in the following **subject collections**:

Neuroscience

<http://www.sciencemag.org/cgi/collection/neuroscience>

Information about obtaining **reprints** of this article or about obtaining **permission to reproduce this article** in whole or in part can be found at:

<http://www.sciencemag.org/about/permissions.dtl>

Science (print ISSN 0036-8075; online ISSN 1095-9203) is published weekly, except the last week in December, by the American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue NW, Washington, DC 20005. Copyright 2009 by the American Association for the Advancement of Science; all rights reserved. The title *Science* is a registered trademark of AAAS.

knockout mouse (27). [¹²⁵I]IAF photolabeling of liver homogenates from wild-type (WT) and sigma-1 receptor knockout (KO) mice indeed showed the absence of sigma-1 receptor (26 kD) in the KO samples (Fig. 3A). In WT neonatal cardiac myocytes, 100 μM DMT reversibly inhibited *I_{Na}* by 29 ± 3% (*n* = 7 WT myocytes), whereas *I_{Na}* was reduced by only 7 ± 2% (*n* = 7 KO myocytes) in KO myocytes (Fig. 3C, *P* < 0.002).

Both DMT and sigma receptor ligands influence animal behavior. DMT injection induces hypermobility in rodents concurrently treated with the monoamine oxidase inhibitor pargyline (28), and this action is not antagonized by blockers of dopamine or serotonin receptors, but is potently inhibited by haloperidol (28). Although haloperidol is thought to act in part through the dopamine D₂ receptor system, it is also a potent sigma-1 receptor agonist [sigma-1 inhibition constant (*K_i*) = 3 nM (29); sigma-2 *K_i* = 54 nM (29)] when inhibiting voltage-gated ion channels (5, 25). Haloperidol reduces brain concentrations of DMT (8) and DMT inhibits haloperidol binding in brain tissue more robustly than the dopamine agonist apomorphine (8). On the basis of these findings, which were discovered before sigma receptor identification, DMT has been hypothesized to act through an unknown "hallucinogen" receptor (8). We confirmed results (28) that intraperitoneal (ip) administration of DMT (2 mg per kilogram of body weight) 2 hours after pargyline (75 mg/kg, ip) injection induced hypermobility in WT mice (7025 ± 524.1 cm, *n* = 12 WT mice) in an open-field assay. Identical drug treatments in sigma-1 receptor KO mice had no hypermobility action (2328 ± 322.9 cm, *n* = 12 KO mice, *P* < 0.0001; Fig. 4, A and B). This result is particularly important to our understanding of sigma-1 receptor biological function because the KO mice are viable and fertile (27). The sigma-1 receptor dependence of DMT-induced hypermobility parallels that induced by the sigma-1 receptor ligand (+)-SKF10047 in WT but not in KO mice (27). As a positive control, methamphetamine, which is thought to act through catecholaminergic systems, induced hypermobility in both WT and KO mice (3 mg/kg, ip, *n* = 6 mice; Fig. 4, B and C) with a reduced onset rate compared with that seen for DMT (Fig. 4, A and C). This indicates that behavioral actions of DMT depend on the sigma-1 receptor, which may provide an alternative research area for psychiatric disorders that have not been linked to dopamine or *N*-methyl-D-aspartate systems.

The binding, biochemical, physiological, and behavioral studies reported here all support the hypothesis that DMT acts as a ligand for the sigma-1 receptor. On the basis of our binding results and the sigma-1 receptor pharmacophore, endogenous trace amines and their *N*-methyl and *N,N*-dimethyl derivatives are likely to serve as endogenous sigma receptor regulators. Moreover, DMT, the only known mammalian *N,N*-dimethylated trace amine, can activate the sigma-1 receptor to modulate Na⁺ channels. The recent discovery that the sigma-1 receptor functions as a molecular chaperone (30) may be

relevant, because sigma-1 receptors, which are observed in the endoplasmic reticulum, associate with plasma membrane Kv 1.4 channels (22) and may serve as a molecular chaperone for ion channels. Furthermore, the behavioral effect of DMT may be due to activation or inhibition of sigma-1 receptor chaperone activity instead of, or in addition to, DMT/sigma-1 receptor modulation of ion channels. These studies thus suggest that this natural hallucinogen could exert its action by binding to sigma-1 receptors, which are abundant in the brain (1, 27). This discovery may also extend to *N,N*-dimethylated neurotransmitters such as the psychoactive serotonin derivative *N,N*-dimethylserotonin (bufotenine), which has been found at elevated concentrations in the urine of schizophrenic patients (10). The finding that DMT and sigma-1 receptors act as a ligand-receptor pair provides a long-awaited connection that will enable researchers to elucidate the biological functions of both of these molecules.

References and Notes

1. T. Hayashi, T. P. Su, *CNS Drugs* **18**, 269 (2004).
2. P. Bouchard et al., *Eur. J. Neurosci.* **7**, 1952 (1995).
3. T. P. Su, A. D. Weissman, S. Y. Yeh, *Life Sci.* **38**, 2199 (1986).
4. T. P. Su, E. D. London, J. H. Jaffe, *Science* **240**, 219 (1988).
5. R. A. Wilke et al., *J. Physiol.* **517**, 391 (1999).
6. R. A. Glennon et al., *J. Med. Chem.* **37**, 1214 (1994).
7. F. F. Moebius, R. J. Reiter, M. Hanner, H. Glossmann, *Br. J. Pharmacol.* **121**, 1 (1997).
8. S. A. Barker, J. A. Monti, S. T. Christian, *Int. Rev. Neurobiol.* **22**, 83 (1981).
9. F. Franzen, H. Gross, *Nature* **206**, 1052 (1965).
10. M. S. Jacob, D. E. Presti, *Med. Hypotheses* **64**, 930 (2005).
11. J. Axelrod, *Science* **134**, 343 (1961).
12. J. M. Saavedra, J. Axelrod, *Science* **175**, 1365 (1972).
13. J. M. Beaton, P. E. Morris, *Mech. Ageing Dev.* **25**, 343 (1984).
14. S. A. Burchett, T. P. Hicks, *Prog. Neurobiol.* **79**, 223 (2006).
15. B. Borowsky et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 8966 (2001).
16. L. Lindemann et al., *Genomics* **85**, 372 (2005).
17. J. R. Kahoun, A. E. Ruoho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 1393 (1992).
18. A. Pal et al., *Mol. Pharmacol.* **72**, 921 (2007).
19. Y. Chen, A. R. Hajipour, M. K. Sievert, M. Arbablani, A. E. Ruoho, *Biochemistry* **46**, 3532 (2007).
20. P. J. Lupardus et al., *J. Physiol.* **526**, 527 (2000).
21. H. Zhang, J. Cuevas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **313**, 1387 (2005).
22. E. Aydar, C. P. Palmer, V. A. Kiyachko, M. B. Jackson, *Neuron* **34**, 399 (2002).
23. R. A. Wilke et al., *J. Biol. Chem.* **274**, 18387 (1999).
24. C. Kennedy, G. Henderson, *Neuroscience* **35**, 725 (1990).
25. H. Zhang, J. Cuevas, *J. Neurophysiol.* **87**, 2867 (2002).
26. M. A. Johannessen, A. Ramos-Serrano, S. Ramachandran, A. E. Ruoho, M. B. Jackson, "Sigma receptor modulation of voltage-dependent sodium channels," Program No. 466.22, Annual Neuroscience Meeting, San Diego, CA, 5 November 2007.
27. F. Langa et al., *Eur. J. Neurosci.* **18**, 2188 (2003).
28. P. Jenner, C. D. Marsden, C. M. Thanki, *Br. J. Pharmacol.* **69**, 69 (1980).
29. R. A. Matsumoto, B. Pouw, *Eur. J. Pharmacol.* **401**, 155 (2000).
30. T. Hayashi, T. P. Su, *Cell* **131**, 596 (2007).
31. We thank the Corinna Burger laboratory for use of their mouse behavior equipment, and A. Paul and T. Mavlyutov for providing [¹²⁵I]IAF and [¹²⁵I]-IAcC, respectively. Supported by the Molecular and Cellular Pharmacology (MCP) Graduate Program training grant from NIH T32 GM08688 and by the NIH Ruth L. Kirschstein National Research Service Award (NRSA) (F31 DA022932) from the National Institute on Drug Abuse (to D.F.). This work was funded by NIH grants R01 MH065503 (to A.E.R.) and NS30016 (to M.B.J.).

Supporting Online Material

www.sciencemag.org/cgi/content/full/323/5916/934/DC1

Materials and Methods

Fig. S1 and scheme S2

References

18 September 2008; accepted 10 December 2008

10.1126/science.1166127

When Your Gain Is My Pain and Your Pain Is My Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude

Hidehiko Takahashi,^{1,2,3*} Motochiro Kato,⁴ Masato Matsuura,² Dean Mobbs,⁵ Tetsuya Suhara,¹ Yoshio Okubo⁶

We often evaluate the self and others from social comparisons. We feel envy when the target person has superior and self-relevant characteristics. Schadenfreude occurs when envied persons fall from grace. To elucidate the neurocognitive mechanisms of envy and schadenfreude, we conducted two functional magnetic resonance imaging studies. In study one, the participants read information concerning target persons characterized by levels of possession and self-relevance of comparison domains. When the target person's possession was superior and self-relevant, stronger envy and stronger anterior cingulate cortex (ACC) activation were induced. In study two, stronger schadenfreude and stronger striatum activation were induced when misfortunes happened to envied persons. ACC activation in study one predicted ventral striatum activation in study two. Our findings document mechanisms of painful emotion, envy, and a rewarding reaction, schadenfreude.

Envy is one of the seven biblical sins, the Shakespearean "green-eyed monster," and what Bertrand Russell (1) called an unfortunate facet of human nature. It is an irrational, unpleasant feeling and a "painful emotion" (2)

characterized by feelings of inferiority and resentment produced by an awareness of another's superior quality, achievement, or possessions (3). Understanding envy is important because of its broad implications, ranging from individual mat-

ters to social problems. It concerns personal life satisfaction (4), self-evaluation/maintenance (5), and economic and political issues (6–8). We judge objects more by comparison than by their intrinsic worth and value (9), and self-evaluations are often derived from social comparisons with people who are self-relevant, sharing similar attributes, characteristics, group memberships, and interests (for example, gender, age, and social class) (10).

When envy is evoked, we often have a desire to possess the same advantage or may wish that the other lacks it (3). When misfortune occurs to others, emotions can manifest themselves in several ways. We can sympathize and have feelings of concern and sorrow for the other person (11, 12), but we can also experience *schadenfreude*, a rewarding feeling derived from another's misfortune (13). *Schadenfreude* is closely related to envy, and it is more likely to arise when misfortune happens to a person who is advantaged and self-relevant than to someone who is neither advantaged nor self-relevant (13–15).

We investigated the brain activation associated with envy and *schadenfreude*. We conducted two functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies to test two complementary hypotheses. In the first study, we hypothesized that, not only the level of possession of the person we compare ourselves with, but also the self-relevance of the comparison domain affects brain activation associated with envy through social comparison. We usually have a positive self-concept, and we experience a feeling of discomfort when we perform in a way that violates this self-concept (16). The anterior cingulate cortex (ACC) is activated when this positive self-concept conflicts with external information (17, 18). Bearing in mind that envy is a painful emotion, we hypothesized that envy activates the dorsal ACC (dACC), where cognitive conflicts (19) or social pain (12, 20) are processed. We predicted that dACC activation is stronger when an envied person has superior and more self-relevant possessions. In the second study, we hypothesized that a misfortune happening to an envied person produces greater brain activation associated with *schadenfreude* than misfortune happening to a person who is not envied. *Schadenfreude* should activate the ventral striatum, a central node of reward processing.

Nineteen healthy volunteers [10 men and 9 women, mean age = 22.1 ± 1.4 (SD) years] participated in the two fMRI studies. We used a scenario method as in previous social affective neuroimag-

ing studies (21, 22). Each participant was presented with a scenario in which the protagonist (oneself) and three other target persons appeared. Materials were employed from an initial survey to validate our expected results (23). Before the fMRI scans, we asked the participants to read and understand the scenario thoroughly and to imagine the protagonist of the scenario as themselves. In study one, we aimed to determine the level of envy in terms of whether possessions of the target person were superior or not and whether domains of comparison were self-relevant or not. In short, for male participants, the protagonist of the scenario was male and average in terms of possessions such as ability, quality, and social status. Male student A shared similar attributes with the protagonist. He possessed superior quality and ability, and the domains of comparison were important and relevant to the protagonist [superior and high relevance (SpHi)]. Female student B had different attributes and background from the protagonist. She also possessed superior quality and ability, but the domains of comparison were neither important nor relevant to the protagonist [superior and low relevance (SpLo)]. Female student C had different attributes and background from the protagonist. She possessed mediocre quality and ability, and the domains of comparison were neither important nor relevant to the protagonist [average and low relevance (AvLo)]. The scenario for male participants and profiles of the persons are shown in the

appendix in (23). The profiles of the three target persons and comparison domains are summarized in table S1, and a schematic depiction of the stimuli and design is shown in fig. S1. We performed event-related fMRI analysis with statistical parametric mapping 2 to examine activations in response to SpHi, SpLo, and AvLo. In study two, successive misfortunes happened to student A (SpHi) and student C (AvLo) in the scenario examining reaction in response to misfortunes happening to others. A list of misfortunes is provided in table S1, and a schematic depiction of the stimuli and design is shown in fig. S2. We analyzed neural responses to misfortunes on SpHi (MisSpHi) and AvLo (MisAvLo). After the scans, the participants rated each event presented in study one in terms of how much envy they felt for the three students (i.e., 1 = no envy, 6 = extremely envious). Similarly, the participants also reported the intensity of their pleasure (*schadenfreude*) (1 = no pleasure, 6 = extremely pleasant) in response to misfortunes happening to students A and C in study two. That is, they gave one envy score per domain per student in study one and one *schadenfreude* score per misfortune per student in study two.

The self-rating results of the participants in the fMRI study were comparable to the results obtained in the initial survey. The mean values of the ratings of envy for students A, B, and C were 4.0 ± 1.0 , 2.1 ± 0.8 , and 1.0 ± 0.0 , respectively. The mean values of *schadenfreude* for students A and C were

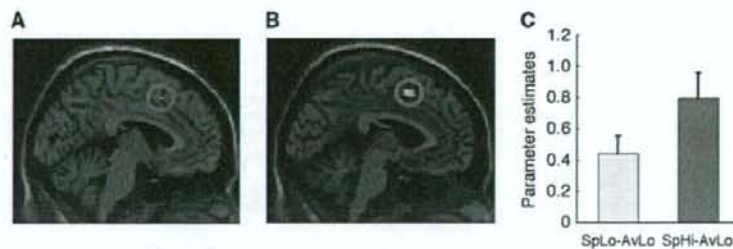


Fig. 1. Brain activation in dACC was modulated by relevance of comparison domain. Brain activations in response to (A) the SpLo minus AvLo condition and (B) the SpHi minus AvLo condition. (C) Mean for parameter estimates at the peak of dACC activation for SpHi-AvLo contrast (red) was greater than that for SpLo-AvLo contrast (yellow) ($r = 2.56$, $P = 0.02$). Error bars represent SE.

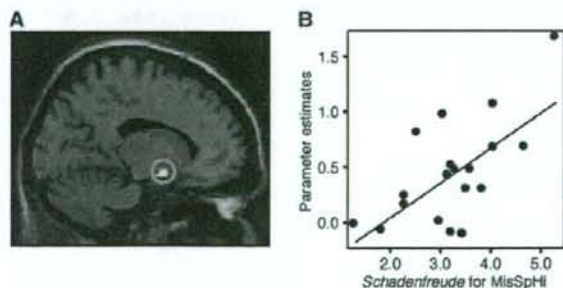


Fig. 2. Correlation between self-rating of *schadenfreude* and ventral striatum activation across participants. (A) Image showing correlation between mean rating of *schadenfreude* for MisSpHi and the ventral striatum in MisSpHi-MisAvLo contrast across participants. (B) Plots and regression line of correlation ($r = 0.65$, $P = 0.002$) between *schadenfreude* and parameter estimates of the ventral striatum activation for MisSpHi-MisAvLo contrast at a peak voxel (-14 , 2 , -12).

¹Department of Molecular Neuroimaging, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome, Anagawa, Inage-ku, Chiba, 263-8555, Japan. ²Department of Life Sciences and Bioinformatics, Graduate School of Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku Tokyo, 113-8549, Japan. ³Precursor Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama, 332-0012, Japan. ⁴Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan. ⁵Medical Research Council (MRC)-Cognition and Brain Sciences Unit, University of Cambridge, Cambridge, CB2 7EF, UK. ⁶Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: hidehiko@nirs.go.jp