

200929034A

厚生労働科学研究費補助金

障害保健福祉総合研究事業

リアルタイムfMRIを用いた  
バイオフィードバック法による  
精神科ニューロリハビリテーションへの応用

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者：松田哲也

分担研究者：久保田雅也

高橋英彦

松浦雅人

大久保善朗

渡邊克巳

平成22(2010)年4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用	----- 5
松田哲也	
II. 分担研究報告	
1. 高機能自閉症・アスペルガーに対する 検査の実施に関する研究	----- 17
久保田雅也	
2. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用	----- 21
高橋英彦	
3. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用	----- 27
松浦雅人	
4. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用	----- 31
大久保善朗	
5. リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用	----- 35
渡邊克巳	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 45

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

総括研究報告書

リアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック法による  
精神科ニューロリハビリテーションへの応用

研究者代表者 松田哲也

玉川大学脳科学研究所 准教授

### 研究要旨

本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いてのトレーニングを行い、感情機能や社会認知機能の改善・回復へのその有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することが目的である。本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行った。

#### ①リアルタイム fMRI システムの整備

本年度、シーメンス 3 テスラ-MRI による fMRI バイオフィードバックシステムが完成した。fMRI 撮像中に同時に眼球運動の計測も行えるシステムも完成した。

#### ②バイオフィードバック課題の検討

うつ病と高機能自閉症・アスペルガーとともに、扁桃体の脳活動をモニタリングすることで、バイオフィードバック課題を行うことが決定した。

#### ③うつ病の認知機能異常に関する研究

うつ病との比較のためのコントロール実験として、健常者の感情を含む声の認識に関わる脳部位を検討した。その結果、聴覚皮質と扁桃体の活動が見られた。今後、うつ病のデータを集め、健常者と比較を行う。

#### ④自閉症・アスペルガーの認知機能異常に関する研究

Asperger 症候群では「ただ聴くだけ」という行為にも無意識の注意(inattentive attention)が過剰に働き、選択的注意や注意の分散機能に変容がある可能性を示唆した。

#### ⑤簡易的バイオフィードバック方法の検討

脳波とともに心拍変動、皮膚電気抵抗水準 (SCL) を記録し、SCL を指標にしたバイオフィードバック (BF) 装置を試作し、健常人においては SCL 変動と、脳波の  $\alpha$  律動、および交感神経活動状態を反映する心拍変動の LF/HF 値とが相関することを確認した。一方、SCL-BF は施行が容易であるが、習熟度やアドヒアランスに個人差が大きい。

#### ⑥認知機能評価

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法の効果測定に有用な心理・認知課題として、情動機能に関する課題、社会的共同注意課題、身体的共感課題の有用性について検討した。

## 分担研究者

久保田雅也

(国立成育医療研究センター・神経内科・  
医長)

高橋英彦

(京都大学大学院医学研究科・脳病態生理  
学講座・講師)

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)

大久保善朗

(日本医科大学精神医学教室・教授)

渡邊克巳

(東京大学先端科学技術研究センター・准  
教授)

## A. 研究目的

バイオフィードバックとは、被験者が自らの脳活動をモニタリングしながら、自らその活動を思い通りに変化させていく方法である。近年、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含めリアルタイムに脳活動をモニターできかつ脳の高次機能に関連する領域の活動を直接モニタリングできるようになった。そこで本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いたトレーニングによってえられる感情機能や社会認知機能の改善・回復の有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することを目的とする。これまでにリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを用いたトレーニングにより、うつ病や高機能自閉症・アスペルガーなどの精神科治療を行った報告はまだほとんどなく、非常に独創性の強い研究である。

本研究の成果として、脳の機能が一時的もしくは慢性的に低下した状態から、患者が自ら意識的に神経に直接働きかけることでその機能を改善させることができ、薬物療法だけでは難しかった脳の機能的回復・

改善に結びつけることができるようになる。また薬物療法だけでは治療効果が得られにくかったうつ病や高機能自閉症やアスペルガーの治療に結びつけ、これまで問題になっていたうつ病の環境の変化による再発や自閉症児の社会認知機能の低下が原因とされる学校生活の不応症症状についても未然に防げる可能性がある。

本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行うこととした。

## B. 研究方法

リアルタイム fMRI のシステムを整備し、1) 情動機能に関連する課題、2) 社会認知に関連する課題を作成する。課題実行中の脳活動をリアルタイム fMRI でモニタリングし、その信号をもとにそれぞれの脳機能に関連する脳部位の活動を被験者自らを変化させる。その効果を心理テストや認知機能テストで評価する。またトレーニングの持続効果と反復効果を測定し、臨床応用の可能性についても検討する。また、簡易的バイオフィードバック方法の開発についても検討する。

実験施設：fMRI施設 玉川大学脳科学研究所(3T MRI)

実験環境整備：リアルタイム fMRI システムの整備 (松田)

リアルタイム fMRI のシステムを構築する。

課題の作成：(松田・高橋)

1) 情動機能に関する課題：視覚提示による情動を引き起こす刺激(ネガティブ刺激・ポジティブ刺激)を提示し、扁桃体の活動をモニタリングする。

2) 社会認知機能に関する課題：社会認知を含む刺激(顔認知、表情認知)を提示し、扁桃体の活動をモニタリングする。

認知機能評価：(渡邊)

認知機能の改善について、心理課題で評価するための課題を作成する。

簡易的バイオフィードバック方法の検討：(松浦)

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックは、MRI 施設並びに専門的知識が不可欠なため、実施施設に限られる。そのため、脳波等を用いた、簡易的バイオフィードバック法について検討し、fMRI を用いない方法の開発を目指す。

患者のリクルート：(大久保・久保田)

うつ病、高機能自閉症・アスペルガーの患

者のリクルートを開始し、2年目に患者を対象とした実験がスタートできるように準備する。

ならびに、うつ病、自閉症、アスペルガーの認知機能障害について明らかにし、バイオフィードバックに用いる課題についての検討も行う。

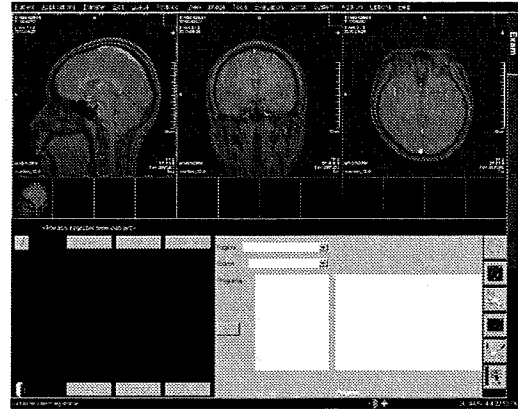
#### (倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究実施機関の倫理委員会の承認をとり、被験者には検査内容や予想される不利益、利益、補償等について、口頭および文章にて十分説明して文書にて同意（インフォームドコンセント）を得る。精神・疾患患者の同意能力については精神科医師（可能な限り精神保健指定医）が確認した。患者が対象となるfMRI撮像は、主治医もしくは主治医相当の医師が立ち会って行った。

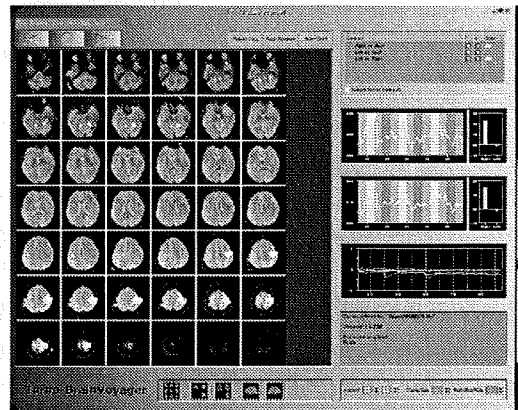
### C. 研究結果

#### 1) リアルタイム fMRI システムの整備 (松田)

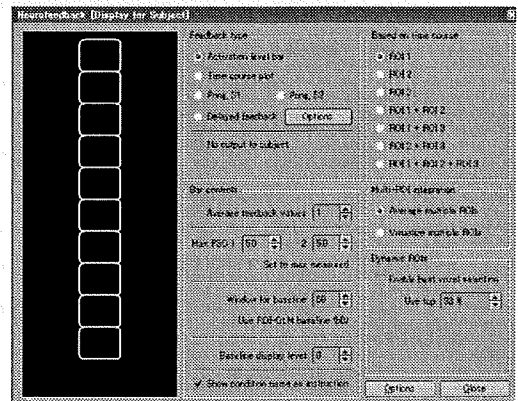
シーメンス社3テスラ-MRI (Torio Tim) を用い、EPI撮像1ボリューム毎にリアルタイム解析用PCへDICOM形式のファイルを転送させた。またリアルタイム解析はTurbo Brain Voyager (Brain Innovation B.V.) を用いた。Turbo Brain Voyager で予め、モデル等を設定しスキャン開始と同時に解析を開始する。本課題開始前に、ローカラライザースキャンをし、ターゲットとなる脳部位(ROI)を設定した。1ボリュームが転送されてくる度に脳活動を計算し、解析結果をリアルタイムで課題提示用PCに転送させた。課題提示と同時に被験者には自分の脳活動を視覚的にわかるように棒グラフで提示した。



MRI コンソール画面



リアルタイム fMRI 解析ソフト



バイオフィードバック解析

#### 2) バイオフィードバック課題の検討 (松田・高橋)

先行研究から社会認知機能に障害があるとされている高機能自閉症患者はヒトの視線から読み取れるその視線の持ち主の状態(感情)の理解に乏しい。またこのときの脳活動を計測すると健常者は左扁桃核、右島、左下側頭回の活動が有意に高いことが認められたが、高機能自閉症患者はその中

でもとくに左扁桃体の活動がまったく見られなかった(Baron-Cohen et al., 1999)。また自閉症患者は、顔とその表情から感情を読み取る際に健常者とは異なる扁桃体の活動を示し(Wang et al., 2004)、また扁桃体は見知らぬ顔をみたときに通常活動するのに対して、自閉症児においては、そのような活動がみられなかった(Pierce et al., 2001)。また、うつ病においても、扁桃体の活動が健常者に比べ過活動になっているという報告があり、また、抗うつ薬(SSRI)により扁桃体の活動が低下するということが報告されている。つまり、うつ病においても、顔表情認知の際に扁桃体の活動が健常者を違っている。

このことから、このような社会認知機能の差には扁桃体の脳活動が関与しているのではないかと考えられる。先行研究から社会認知機能を担っている脳領域として扁桃体をターゲット部位とするのがよいと考えられた。被験者には、健常者と社会認知機能に障害があるとされている高機能自閉症患者をターゲット群として用い、ヒトの視線を視覚的に呈示し、その際にその視線から読み取れるその視線の持ち主の状態(感情)についての質問を行い、他者(視線の持ち主)の状態を推測しているときの脳活動を fMRI によって計測する。実験から他者の状態を推測する際に、健常者群には見られるが、高機能自閉症患者群、うつ病患者群には見られない脳活動部位を個人ごとに特定する。次に、個人ごとに特定されたターゲット領域における脳活動を上昇させるトレーニングを行う。ここでは前の実験結果から見出されたターゲット領域の脳部位の活動を画像化し、被験者自身が視覚的にみられるように呈示する。被験者はこの呈示された自分の脳活動を見ながら、自ら意識的にこの領域の脳活動を制御することを可能とする。具体的には、あらかじめ設定した閾値をターゲット領域の脳活動が超えた場合、金銭報酬がもらえるという課題を行う。トレーニング開始時は、被験者は意識的にターゲット領域の脳活動をコントロールする方法がよくわからず、試行錯誤的に行うが、閾値を超えるように脳活動をコントロールした結果、報酬が得られることにより、その方法が学習され、この課題を

繰り返し行うことによりターゲット領域の脳活動が閾値を超えるように制御する方法が強化され、最終的にはその方法を学習していく。このように、トレーニングによりこのターゲット領域の脳活動を被験者は自分自身で意識的に制御することが可能となるであろうと考えられた。また、顔表情認知の際の眼球運動に健常者と自閉症患者で違いが認められることから、fMRI 撮像中に眼球運動が同時規則できるシステムを構築した。

### 3) 自閉症・アスペルガーの認知機能異常に関する研究(久保田)

絶対音感を保持するアスペルガー症候群 11 才男児の聴覚 oddball 課題で脳波脳磁図を同時測定した。男児は頭部 MRI 上、左中大脳動脈、後大脳動脈の境界に裂脳症を認める。本例の N100m では計数を課したときは左聴覚中枢が、「ただ聴くだけ」という条件では右聴覚中枢が大きく活性化していた。成人絶対音感保持者では音高判断を要求された場合右聴覚中枢が有意に活性化される。本例のパターンは逆であり、発達上左裂脳症があるため右聴覚中枢に何らかの変容(特に attention system の)をもたらした可能性がある。Asperger 症候群では「ただ聴くだけ」という行為にも無意識の注意(inattentive attention)が過剰に働き、選択的注意や注意の分散機能に変容がある可能性を示唆しており聴覚中枢のみならず、他の感覚処理過程でも共通する可能性がある。

### 4) うつ病の認知機能異常に関する研究(大久保)

ヒトの声には、話題や話し手の個性・感情といった情報を運ぶ役割があり、これらの認識は意思疎通をとる上で重要であり、これらは主に聴覚皮質や扁桃体が働いていることが明らかになっている。一方、うつ病については、感情を含む声の認識に対しての感受性が強いと考えられる。今回は、機能的 MRI を用いて、過去に聞き覚えのある感情を含む声を記憶し想起するときの脳の活動が、感情そのものを判断している時や、声の性別を判断している時の脳の活動と比較してどのように異なるかを

検討した。健常成人 12 人を対象に、Montreal Affective Voices (MAV) の中から喜びの声、悲しみの声、感情を含まない声を MRI 撮像の 24 時間前と 45 分前に覚えてもらい、MRI 撮像中に記憶した声と記憶していない声をランダムに再生し、記憶判断課題、感情判断課題、性別判断課題を被験者に遂行してもらった。その結果、記憶課題時・感情課題時・性別課題時ともに、両側上側頭回・中側頭回と左運動前野の活動が認められた。さらに感情課題時には、左海馬傍回と右扁桃体が賦活され、記憶課題時には、前部帯状回と右側海馬傍回・左扁桃体の賦活が認められた。今回の結果から、全く同じ声を聴取したときでも、記憶・感情・性別といった異なる判断を遂行するとき、脳活動が変化することが確認された。とくに、感情を含む声の記憶では、聴覚皮質と扁桃体とともに、帯状回を含む回路によって情報が処理されていることが確かめられた。現在、健常者のみのデータとなっているが、今後うつ病患者のデータを集めていく予定である。

#### 5) 簡易的バイオフィードバック方法の検討 (松浦)

脳波とともに心拍変動、皮膚電気抵抗水準 (SCL) を記録し、SCL を指標にしたバイオフィードバック (BF) 装置を試作した。健常人においては SCL 変動と、脳波の  $\alpha$  律動、および交感神経活動状態を反映する心拍変動の LF/HF 値とが相関することを確認した。ついで、てんかん外科治療のために入院し硬膜下脳波を記録した 1 例に、リラクゼーション BF 訓練を実施したところ、頭皮上脳波では明らかでないが、皮質脳波で棘波が増加した。さらに、通院中のてんかん 4 例にアラート BF 訓練を適用した結果、発作頻度が 2 例で改善、2 例で不変であった。SCL-BF は施行が容易であるが、習熟度やアドヒアランスに個人差が大きく、今後は手技の標準化と適応の明確化が必要と思われた。また、リアルタイム fMRI のデータと付け合わせて解析できる課題についても検討する予定である。

#### 6) 認知機能評価 (渡邊)

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィ

ードバック法の開発の要素として、必要とされる心理課題・認知科学課題を選定することであった。特に、情動機能に関連する課題・社会認知に関連する課題を、神経科ニューロリハビリテーションの枠組みの中で使用するという前提のもとで以下の 3 つの課題の選定を行った。

1. 情動機能に関する課題では、静止画像での表情の識別課題、動画での表情識別課題などの視覚的課題が適していると判断し、その課題の作成を進めた。2. 視線や顔の向き、あるいは指差しの方向に、健常者では注意が自動的に向く傾向があるが、社会認知に問題のある患者ではその傾向に差異があることが知られている。そこで、社会認知に関する課題には、社会的共同注意を自動的に引き起こす刺激を用いた検出・反応時間課題を用いることにした。3. 身体的共感性は情動と社会認知の接点として、近年注目されてきている。そこで、来年度以降の研究のなかで、身体的共感課題 (他人の指や腕に針のようなものが刺さる動画を見せた時の反応) なども有効な課題として選定した。この課題に関しては、fMRI での脳活動の計測が主な指標となるために、行動課題による予備的テストは来年度に継続して行うこととした。

#### D. 結論

本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行ってきた。本年度にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックシステムが完成した。また、モニタリングする脳領域については、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病ともに、扁桃体をターゲットに行うことが決定した。また、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病の認知機能障害についても今後も検討を続け、よりフィードバック課題の最適化を目指す必要がある。簡易的バイオフィードバック法については、十分可能性が見いだされた。今後、fMRI データとの付け合わせを含め、fMRI で行うバイオフィードバックの効果と簡易型のバイオフィードバック法で同じような効果を起こすことができるかという点についても検討をする必要がある。



## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

松田哲也

- 1) Mai Motoshita, Masato Matsuura, Tatsunobu Ohkubo, Hiromi Ohkubo, Noriko Kanaka, Eisuke Matsushima, Masato Taira, Takuya Kojima, Tetsuya Matsuda\*. Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry and Clin. Neurosci.* 2009, 63(2), 209-217.
- 2) 富安もよこ、松田哲也、小島隆行、高橋英彦. Functional MRIとMRS. *精神科* 14(4): 316-323, 2009.
- 3) 松田哲也、山本愛実、伊藤岳人. 認知機能をどう捉え、評価するのか「注意の評価」. 山内俊雄 編集統括 *精神疾患と認知機能*, 2009、新興医学出版社 138-142.

久保田雅也

なし

高橋英彦

- 1) Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [(11)C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med.* 2010 Apr 3. [Epub ahead of print]
- 2) Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [(11)C]NNC112 and [(11)C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci.* 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 3) Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A,

Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [(11)C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Mar 30:1-8. [Epub ahead of print]

- 4) Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S, S)-[(18)F]FMeNER-D (2). *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 5) Ikeda Y, Yahata N, Takahashi H, Koeda M, Asai K, Okubo Y, Suzuki H. Cerebral activation associated with speech sound discrimination during the diotic listening task: An fMRI study. *Neurosci Res.* 2010 Feb 17
- 6) Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci* (2010) 30(8):3043-7
- 7) Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T: Dopamine D2 receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology* in press
- 8) Miyoshi M, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Higuchi M, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Sekine M, Sasaki T, Fujie S, Seki C, Maeda J, Nakao R, Zhang MR, Fukumura T, Matsumoto M, Suhara T: Quantitative Analysis of Peripheral Benzodiazepine Receptor in the Human Brain Using PET with 11C-AC-5216. *J Nucl Med.* (2009) 50(7):1095-1101

- 9) Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T: Extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Epub ahead of print]
- 10) Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T: Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[11C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci* (2009) 29(43):13730-13734.
- 11) Arakawa R, Ito H, Okumura M, Morimoto T, Seki C, Takahashi H, Takano A, Suhara T. No inhibitory effect on P-glycoprotein function at blood-brain barrier by clinical dose of clarithromycin: a human PET study with [11C]verapamil *Ann Nucl Med in press*
- 12) Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T: Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11C)MNPA]. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2009) [Epub ahead of print]
- 13) Tateno M, Sugiura K, Uehara K, Fujisawa D, Zhao Y, Hashimoto N, Takahashi H, Yoshida N, Kato T, Nakano W, Wake Y, Shirasaka T, Kobayashi S, Sato S. Attitude of young psychiatrists toward coercive measures in psychiatry: a case vignette study in Japan. *Int J Ment Health Syst.* (2009) 3(1):20.
- 14) Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, Takahashi H, Ikoma Y, Kosaka J, Arakawa R, Fujimura Y, Ota M, Takano A, Fukui K, Nakayama K, Suhara T: Reduced Serotonin Transporter Binding in the Insular Cortex in Patients with Obsessive Compulsive Disorder: A [(11C)DASB PET Study. *Neuroimage.* (2010) 49(1):121-126
- 15) Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano T, Kimura Y, Ichise M, Suhara T: A New Graphic Plot Analysis for Determination of Neuroreceptor Binding in Positron Emission Tomography Studies *Neuroimage* (2010) 49(1):578-586
- 16) Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Kosaka J, Otsuka A, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Increase in thalamic dopamine transporter binding in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study using [11C]PE2I *J Psychiatr Res* (2009) 43:1219-1223
- 17) Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T: PET measurement of dopamine D2 receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry* (2009) 43:1219-1223
- 18) Otsuka 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) 50:703-710
- 19) 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. *Schizophr Res* (2009) 112(1-3) 149-152

- 20) 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- $[\beta$ - $^{11}C]$ DOPA PET. *Schizophr Res* (2009) 108: 78-84
- 21) 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
- 22) 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. *Int J Neuropsychopharmacol* (2009) 12(5):667-675
- 23) 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* [Epub ahead of print].
- 松浦雅人
- 1) Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-121, 2009.
- 2) 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.
- 3) 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* 63: 209-217, 2009.
- 4) 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* 29: 186-189, 2009.
- 5) Kamei S, Morita A, Tanaka N, Matsuura M, Moriyama M, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Sakai T, Oga K, Ohkubo H, Matsumura H, Hirayanagi K: Relationships between quantitative EEG alterations and the severity of hepatitis C based on liver biopsy in interferon- $\alpha$  treated patients. *Inter Med* 48: 975-980, 2009.
- 6) 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.
- 7) 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. *Schizophr Res* 112: 149-152, 2009.
- 8) Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T: Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. *Br J Psychiatry* 196: 212-216, 2010.
- 9) Seki Y, Akanmu MA, Matsuura M, Yanai K, Honda K:

- Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats. Behavioral Brain Res 207 : 151-154, 2010.
- 10) Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. Gen Hosp Psychiatry 32: 2010 (in press)
- 11) Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) Neuropsychiatric Issues in Epilepsy. John Libbey, 2010 (in press).
- 4) Manami Yamamoto, Noriyuki Hayamizu, Tetsuya Matsuda, Jiro Okuda, Masamichi Sakagami: Brain activity for monetary gain and loss prediction based on salient and uncertain perception. Society for Neuroscience 2009, Chicago, USA. 2009.10.17-10.21.
- 5) 山本愛実, 松元まどか, 松田哲也, 奥田次郎, 坂上雅道: “Brain activity for monetary loss prediction based on ambiguous perception”. 第32回日本神経科学大会. Neuro2009 名古屋, 2009.9.16-9.18
- 6) 山本愛実, 松田哲也, 渡辺言也, 坂上雅道. ” 利得損失予測の脳内情報処理に及ぼす知覚的曖昧性の影響”. 『平成21年度 特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ』. 2009年8月9日
- 7) Manami Yamamoto, Madoka Matsumoto, Tetsuya Matsuda, Masamichi Sakagami. “Brain activity for monetary loss prediction based on ambiguous perception”. Joint Tamagawa University/Caltech Lecture-course on Emotion. 2009年2月19日
- 8) 丸谷俊之, 八幡憲明, 池田裕美子, 山本愛実, 伊藤岳人, 松浦雅人, 松島英介, 鈴木秀典, 松田哲也: SSRI、プラセボが報酬予測に与える影響. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会. 北九州, 2009年11月.

大久保善朗

なし

渡邊克巳

なし

## 2. 学会発表

松田哲也

- 1) 伊藤岳人, 丸谷俊之, 山本愛実, 下條信輔, 鈴木秀典, 松田哲也. 顔の選好意思決定へ及ぼす影響の検討. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会. 北九州 2009年11月.
- 2) Manami Yamamoto, Tetsuya Matsuda, Masamichi Sakagami: “Brain activity for monetary gain and loss prediction on salient and ambiguous perception as revealed by random dot motion stimuli and fMRI”. GCOE Joint symposium: Hokkaido University/Tamagawa University. Tokyo. 2009.10.24.
- 3) Takehito Ito, Toshiyuki Marutani, Manami Yamamoto, Shinsuke Shimojo, Hidenori Suzuki, Tetsuya Matsuda: “Examination of the mechanism underlying face preference decisions”. GCOE Joint symposium: Hokkaido University/Tamagawa University. Tokyo. 2009.10.24.
- 4) Manami Yamamoto, Noriyuki Hayamizu, Tetsuya Matsuda, Jiro Okuda, Masamichi Sakagami: Brain activity for monetary gain and loss prediction based on salient and uncertain perception. Society for Neuroscience 2009, Chicago, USA. 2009.10.17-10.21.
- 5) 山本愛実, 松元まどか, 松田哲也, 奥田次郎, 坂上雅道: “Brain activity for monetary loss prediction based on ambiguous perception”. 第32回日本神経科学大会. Neuro2009 名古屋, 2009.9.16-9.18
- 6) 山本愛実, 松田哲也, 渡辺言也, 坂上雅道. ” 利得損失予測の脳内情報処理に及ぼす知覚的曖昧性の影響”. 『平成21年度 特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ』. 2009年8月9日
- 7) Manami Yamamoto, Madoka Matsumoto, Tetsuya Matsuda, Masamichi Sakagami. “Brain activity for monetary loss prediction based on ambiguous perception”. Joint Tamagawa University/Caltech Lecture-course on Emotion. 2009年2月19日
- 8) 丸谷俊之, 八幡憲明, 池田裕美子, 山本愛実, 伊藤岳人, 松浦雅人, 松島英介, 鈴木秀典, 松田哲也: SSRI、プラセボが報酬予測に与える影響. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会. 北九州, 2009年11月.

久保田雅也

なし

高橋英彦

- 1) Takahashi H: Contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions: 43rd Winter Conference on Brain Research - Breckenridge, Colorado, Jan 28, 2010.
- 2) Takahashi H: Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2)

receptors in human cognitive functions: 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, Nassau the Bahamas June 9-14, 2009

松浦雅人  
なし

大久保善朗

1) 濱 智子、肥田 道彦、飯野弘子、原恵

子、松浦 雅人：音声に含まれる感情認知時の脳活動に対する抗不安薬の影響—機能的MRI研究— 第56回日本臨床検査学会2009.年8月26-29. 札幌市

渡邊克巳  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告

高機能自閉症・アスペルガーに対する検査の実施に関する研究

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター 医長

研究要旨

絶対音感を保持するアスペルガー症候群 11 才男児の聴覚 oddball 課題で脳波・脳磁図を同時測定した。男児は頭部 MRI 上、左中大脳動脈、後大脳動脈の境界に裂脳症を認める。本例の N100m では計数を課したときは左聴覚中枢が、「ただ聴くだけ」という条件では右聴覚中枢が大きく活性化していた。成人絶対音感保持者では音高判断を要求された場合右聴覚中枢が有意に活性化される。本例のパターンは逆であり、発達上左裂脳症があるため右聴覚中枢に何らかの変容(特に attention system の)をもたらした可能性がある。Asperger 症候群では「ただ聴くだけ」という行為にも無意識の注意(inattentive attention)が過剰に働き、選択的注意や注意の分散機能に変容がある可能性を示唆しており聴覚中枢のみならず、他の感覚処理過程でも共通する可能性がある。

A. 研究目的

アスペルガー症候群は社会的相互関係における質的異常、また限定的・反復的・常同的な行動・関心・活動性のパターンを特徴とし、臨床的に明らかな言語の全般的な遅れはないとされる。しかしその中枢神経系の病態に関しては不明な部分が多く、自閉症の中核群との相違や連続性も不確定な要素が多い。今回絶対音感を有するアスペルガー症候群 11 才男児を対象に聴覚 oddball 課題を脳波・脳磁図同時測定で施行し、音高判断や注意に関する機構と同症候群の病態を考察したので報告する。

B. 研究方法

対象

11 才男児。右利き。在胎 38 週、出生時体重 2200g、帝王切開にて仮死なく出生。1 才前後で歩行、単語表出開始。6 才からピアノを習ったがその前から楽譜を見ずにメロディを弾けた。絶対音感を有している。友達とコミュニケーションはとりにくいが、学習に問題はなく、興味のあることはすぐに覚える。10 才から複雑部分発作が起こるようになり 10 才 8 ヶ月のとき約 50 分のけいれん重積にて受診、発作は眼球右方偏位、右顔面のびくつきで始まり、左半球に焦点が想定される。CBZ を開始したところ直後

から「聞こえる音が全て半音低く聴こえて気持ち悪い」という訴えがあったが、Valproate に変更し消失した。神経学的には麻痺、不随意運動、失調、構音障害などの異常はない。

WISC-III では FIQ 84, VIQ 96, PIQ 73。言語性の中ではとびぬけて digit span が高く意味理解との解離を認める。構成能力は低く piece meal approach を認める。同時処理能力の弱さも示唆される。

聴覚 oddball 課題の脳波・脳磁図同時測定の方法

刺激条件としては刺激強度：80dB SPL、刺激間隔：1.0±0.1sec、刺激時間：200msec、純音 1kHz：0.5kHz を 8：2 の割合でランダムに聴かせ 0.5kHz の音の計数を課題とした。またこの条件で先に計数を課さない課題および純音 1kHz のみの誘発磁場も測定した。加算時間：-50-600msec、加算回数：100-200 回とした。

脳磁図記録

全頭型脳磁気測定装置 Neuromag 204 (Neuromag Inc, Finland)を用い磁気遮蔽室にて行われた。脳波を同時測定した。Bandpass filter は 0.10Hz-200Hz、Sampling rate は 591Hz に設定した。

### 電流源解析

解析は low-pass filter 40Hz、high-pass filter 2Hz の条件で行った。等磁場線図を参考に dipole pattern を呈している部分を計算に供する場所として選び、単一等価電流双極子の仮定のもとに、電流源の座標、方向、強度を計算した。Goodness of fit 80% 以上の等価電流双極子を採用した。最後に、結果を頭部 MRI にのせ、機能解剖学的な検討を加えた。

### C. 研究結果

聴覚 oddball 課題における P300 (磁場成分としては P300m) は明瞭に出現した。電流源解析では左右半球の上側頭回に P300m 電流源は位置し、前頭部には有意な電流源は見出せなかった。dipole moment (nAm, 電流源強度) は右で約 20nAm、左で約 10nAm であった。

聴覚 oddball 課題での左右半球での N100m の違いを表 1 に示す。意識的な注意 (attentive attention) を要する稀少刺激の計数課題では左聴覚中枢の反応が大きく、右優位の活性化を示す成人絶対音感保持者とは逆のパターンである。

聴覚 oddball 課題で計数を課さなかった (ただ聴くだけ) ときの左右半球における N100m の違いを表 2 に示す。ただ聴くだけの課題だが稀少刺激に対する右聴覚中枢の反応が大きい。過剰な反応といえる。Inattentive (automatic) attention がかかっている可能性がある。

聴覚誘発磁場 (AEF、80dB、1Hz、pure tone、両耳刺激、150 回加算) における N100m の潜時と dipole moment (電流源強度) の違いを表 3 に示す。Oddball 課題と比較すると潜時も長く、dipole moment は小さい。右側の反応が大きい。

### D. 考察

従来、絶対音感保持者は聴覚 oddball 課題で P300 が出現しないことから聴覚 working memory を使用しないとされてきたが Hirose et al.(1) は絶対音感保持者でも課題に応じて聴覚 working memory を使用することを示した。本例も P300 は明瞭に出現し聴覚 working memory を使用した context updating を行っていると考えられる。しかもその際には右聴覚中枢の活性化

が左よりも大きい。前頭部や頭頂部には有意な活性化を認めなかった。

小児絶対音感保持者では課題の難易度に関わらず N100m が出現する。音高判断を要求されてもただ聴くだけでも N100m は出現する(2,4,5)。本例の N100m では計数を課したときは左聴覚中枢が、「ただ聴くだけ」という条件では右聴覚中枢が大きく活性化していた。成人絶対音感保持者では音高判断を要求された場合右聴覚中枢が有意に活性化される(3-5)。本例のパターンは逆であり、発達上左右聴覚中枢の何らかの変容 (特に attention system の) の可能性がある。本例が脳の発生学的異常としての左側裂脳症を有していることが関連していると思われる。

oddball 課題での稀少刺激の計数では初期には聴覚中枢を中心に選択的注意が担われ、後期には両側前頭-側頭 (頭頂) 葉を中心とした複数の部位の活性化でいわゆる context updating が執り行われる。本例の聴覚誘発磁場 (AEF)、oddball 課題の N100m の局在は通常の絶対音感保持者と逆のパターンをとり (稀少刺激計数で左、ただ聴くだけで右) 注意の配分に変容がある。左側てんかん発作焦点と脳奇形を考慮すると左半球聴覚中枢を含む attention system の機能低下が疑われる。「ただ聴くだけ」という行為が難しいのは絶対音感保持者に共通する。聴覚 P300 は正常コントロールでは右前頭部優位とされる(6)。本例は同様に右優位だが P300m 電流源は聴覚中枢に位置し前頭部における活性は認めず。前頭部からの response inhibition 低下の可能性もある。音高認知異常の一次的原因は脳幹にあるかも知れないが、それを不快と感じるのは皮質レベルでの問題であろう。無意識の注意 (inattentive attention) が過剰に働き「ただ聴くだけ」という行為が困難なことも関連すると想われる。この「自動化」が他の領域にも現れ Asperger 症候群類似の心理行動様式につながった可能性がある。

### E. 結論

本例の解析から Asperger 症候群では「ただ聴くだけ」という行為にも無意識の注意 (inattentive attention) が過剰に働い



ていることがわかった。これは Asperger 症候群には選択的注意や注意の分散機能に変容がある可能性を示唆しており聴覚中枢のみならず、他の感覚処理過程でも共通する可能性がある。

文献

1. Hirose H, Kubota M, Kimura I, Ohsawa M, Yumoto M, Sakakihara Y. People with absolute pitch process tones with producing P300. *Neurosci Lett* 330:247-50,2002.
2. Hirose H, Kubota M, Kimura I, Yumoto Y, Sakakihara Y. N100m in children possessing absolute pitch. *NeuroReport* 14:899-903,2003
3. Hirose H, Kubota M, Kimura I, Yumoto M, Sakakihara Y. N100m in adults possessing absolute pitch. *Neuroreport.*

2004;15:1383-1386.

4. Hirose H, Kubota M, Kimura I, Yumoto M, Sakakihara Y. . Increased right auditory cortex activity in absolute pitch possessors. *Neuroreport.* 2005 ;16:1775-9.
5. 広瀬宏之、久保田雅也、木村育美、湯本真人、榎原洋一 絶対音感保持者の N100m. *臨床脳波* 47:231-236:2005
6. Alexander JE, Bauer LO et al. Hemispheric differences for P300 amplitude from an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol* 1996;21:189-96

F. 研究発表

今後発表予定。

- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特許取得、実用新案登録等なし

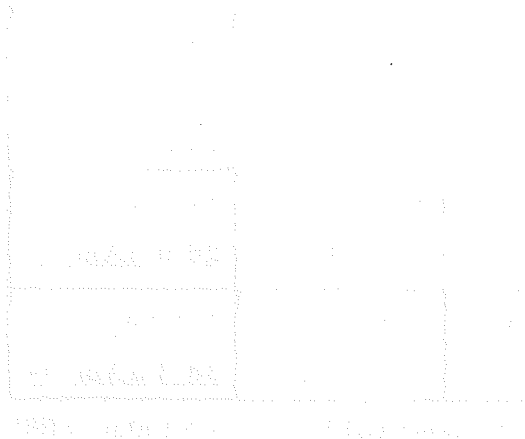


表1 聴覚 oddball 課題での左右半球における N100m 潜時(ms)と dipole moment (nAm,電流源強度)の違い

		Non-target (1 kHz pure tone)	Target (0.5 kHz pure tone)
N100m	Lt.	84.3 ms 7.4 nAm	92.2 ms <b><u>26.3 nAm</u></b> ††
	Rt.	108.0 ms 9.8 nAm	108 ms <b><u>14.3 nAm</u></b> †

表2 聴覚 oddball 課題で計数を課さなかった(ただ聴くだけ)ときの左右半球における N100m 潜時(ms)と dipole moment (nAm,電流源強度)の違い

		Non-target (1 kHz pure tone)	Target (0.5 kHz pure tone)
N100m	Lt.	88.2 ms 18.0 nAm	84.3 ms <b><u>26.0 nAm</u></b> †
	Rt.	106.0 ms 17.5 nAm	115.9 ms <b><u>35.3 nAm</u></b> ††

表3 聴覚誘発磁場(AEF)における N100m の潜時と dipole moment (電流源強度)の違い

		Latency	Dipole moment
N100m	Lt.	133.7 ms	5.7 nAm
	Rt.	133.7 ms	13.2 nAm

リアルタイムfMRIを用いたバイオフィードバック法による  
精神科ニューロリハビリテーションへの応用

分担研究者 高橋英彦 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 講師

### 研究要旨

リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションの評価系構築のため、うつ病や自閉症の情動障害や社会認知障害といった中核症状に深く関わる扁桃体の脳活動を fMRI にて測定し、PET によって扁桃体のドーパミン受容体密度を測定し、システムレベルと分子レベルとの関係を検討するマルチ・モダルイメージング研究を実施した。健常男性 21 名を対象とし、fear の表情刺激による扁桃体の活動を fMRI にて測定し、Positron Emission Tomography (PET) にて同部位のドーパミン D1 受容体および D2 受容体密度を測定した。その結果、扁桃体のドーパミン D1 受容体密度が高い人ほど、扁桃体の賦活が強いという関係が明らかになった。今後、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションを実施し、扁桃体の活動が変化した時の受容体レベルの変化も評価できる可能性が示され、マルチ・モダルイメージングの有用性と可能性が示された。

#### A. 研究目的

精神疾患に認められる情動障害や社会認知障害は患者の対人コミュニケーションや社会生活に大きな支障を来す。これらの症状は薬物治療のみでは十分な改善が認められないケースが少なくない。そのような場合に精神科リハビリテーションが必要となる。特に情動障害や社会認知障害はうつ病や自閉症の中核症状と考えられ、その神経基盤は広く研究がなされてきており、これらの障害の神経基盤には扁桃体の機能異常が想定されている。将来、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による精神科ニューロリハビリテーションを実施した際に、情動障害や社会認知障害の改善の程度を脳神経レベルで評価するためには扁桃体を中心とした辺縁系の確立された評価系が必要となる。さらに精神科ニューロリハビリテーションの効果が脳活動だけでなく、神経伝達物質などの分子レベルにも影響を及ぼす可能性もあるため、Positron Emission Tomography (PET) による分子イメージングとのマルチ・モダルイメージングの環境が必要である。そこで、初年度は扁桃体の脳活動を fMRI にて測定し、PET に

よって扁桃体のドーパミン受容体密度を測定し、システムレベルと分子レベルとの関係を検討するマルチ・モダルイメージング研究を実施した。

#### B. 研究方法

##### (対象)

健常男性 21 名（平均年齢 23.1 歳）を対象とした。（倫理面への配慮）本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき倫理面について十分な配慮の上で倫理委員会承認された説明文書、同意書を用いて文書による説明と同意を得たうえで実施された。本研究で得られたデータは匿名化し、解析を行った。

##### (fMRI 検査)

刺激にはKarolinska Directed Emotional Facesから30人のfearとneutralの写真を選んだ。一つのブロックにfearの写真3500msecずつ6枚提示した。Neutralのブロックの同様にneutral写真を6枚提示した。Fearとneutralの各条件毎に5ブロック、合計10ブロックをランダムに配置したブロックデザインで行った。各ブロック間には21秒間の安静条件を設けた。被験者には写真の顔の性別を答えてもらうように教示した。

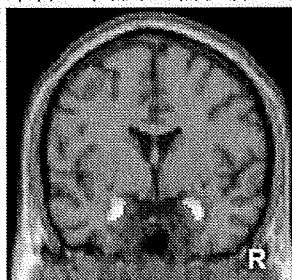
3T MRI (Excite system GE) を使い、EPI (Echo planar imaging) 法で全脳を撮像した (TE/TR=50/3500ms, Flip Angle:90°、スライス厚:5mm、スライスギャップなし、スライス枚数:20枚、FOV:24cm×24cm、Matrix:64×64)。統計解析には SPM2 (Wellcome Department of Imaging Institute of Neurology, London, UK) を用いた。

#### (PET 検査)

fMRI 検査が終了した健常者を対象に ECAT EXACT HR\_ (CTI-Siemens) を用いて頭部 PET を施行した。ドーパミン D1 受容体および D2 受容体の評価のために放射性リガンドとしてそれぞれ ECAT EXACT HR\_ (CTI-Siemens) [11C]SCH23390 および [11C]FLB457 を用いて PET 検査を行った。約 222MBq の [11C]SCH23390 を静脈より投与し、投与直後から 60 分間のダイナミック撮像を行った。同様に [11C]FLB457 を約 222MBq 静脈より投与し、投与直後から 90 分間のダイナミック撮像を行った。脳の形態画像を得るために撮像した MRIT1 強調画像と PET の加算画像を重ね合わせ、左右の扁桃体に関心領域を設定した。コンパートメント解析を用いて小脳を参照領域とする参照領域法にて、扁桃体の D1 受容体および D2 受容体結合能を算出した。

#### C. 研究結果

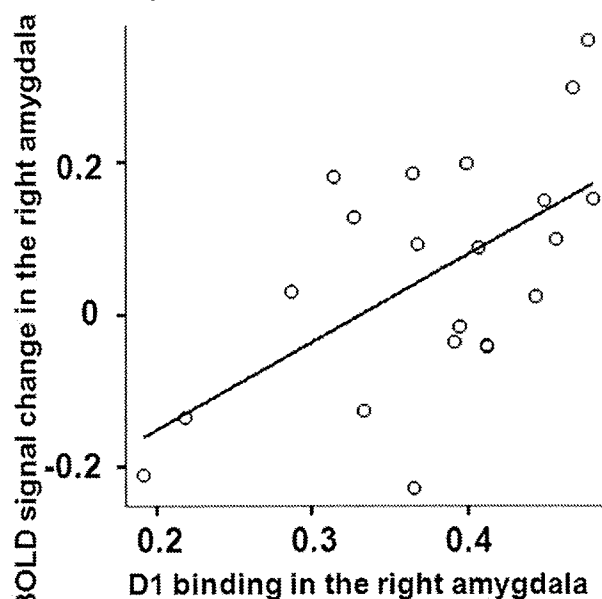
fMRI 検査では neutral 条件に比べて fear 条件で両側の扁桃体に強い賦活を認めた。



PET 検査にて測定され左右の扁桃体の D1 受容体の受容体結合能の平均はそれぞれ、 $0.39 \pm 0.11$  と  $0.38 \pm 0.08$  であった。同様に算出した。左右の扁桃体の D1 受容体の受容体結合能の平均はそれぞれ、 $2.50 \pm 0.44$  と  $2.49 \pm 0.50$  であった。

#### マルチモダル相関解析

fMRI 検査にて得られた左右の扁桃体の賦活の程度 blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号変化 (%) と PET にて得られた左右の D1 および D2 受容体の受容体結合能との相関関係を検討したところ、右の扁桃体の D1 受容体結合能と右の扁桃体の賦活の程度との間に有意な相関 ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.005$ ) を認めた。



#### D. 考察

Fear の表情刺激で頑強な両側の扁桃体の賦活が認められ、かつ本マルチ・モダルイメージング研究によって、その扁桃体の賦活が同部位のドーパミン D1 受容体結合能という受容体密度を反映する指標と正の相関が認められた。

扁桃体においてドーパミンはストレスや恐怖刺激に反応して放出される。放出されたドーパミンは扁桃体の投射神経細胞や抑制性の介在ニューロン上に発現しているドーパミン D1 および受容体 D2 受容体にはたらく。その効果は受容体のサブタイプのみならずシナプスの前後の位置関係や in vivo, in vitro などでも挙動が異なり、さまざまな生理変化を導く。一方、動物実験では全身に薬物を投与した時には、ドーパミン D1 受容体にはたらく化合物の方が D2 受容体に作用する化合物より恐怖反応をより修飾することが報告されており、私たちの結果もそれらの報告に矛盾しないものと考えられた。

今後、リアルタイム fMRI を用いたバイオフ