

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唆された。

E. 結論

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唆され、マルチ・モデルイメージングの有用性と可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 2) 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]
- 3) 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]
- 4) 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 [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar 30:1-8. [Epub ahead of print]
- 5) 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]FMoNER-D (2). *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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]
- 11) 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.
- 12) 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*
 - 13) 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 [(11)C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2009) [Epub ahead of print]
 - 14) 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.
 - 15) 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 [(11)C]DASB PET Study. *Neuroimage.* (2010) 49(1):121-126
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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- $[\beta$ -¹¹C]DOPA PET. *Schizophr Res* (2009) 108; 78-84
 - 22) 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

- 23) 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 secondgeneration antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2009) 12(5):667-675
- 24) 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]
- 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: 18th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, Nassau the Bahamas June 9-14, 2009
- H. 知的財産権の出願。登録状況なし

2. 学会発表

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 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

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 α 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。

A. 研究目的

バイオフィードバック（BF）とは、通常は無意識的な身体の生理学的反応に対する感受性を高め、それをコントロールするように訓練する手法である。生理学的指標としては、脳波、心拍、筋電図、皮膚電気抵抗水準（skin conductance level, SCL）、終末呼気炭酸ガス濃度など、さまざまな生体現象が用いられている。脳波を用いた BF については、てんかんを対象にミュー律動（sensory motor rhythm）や緩電位変動（slow cortical potential）を指標にした研究がさかんに行われ、発作抑制に有用であることが指摘されたが、BF 技能修得と維持継続が困難であることが問題であった。最近、交感神経機能を反映する SCL を用いた BF は修得が容易で、発作抑制にも有用であることが報告された。そこで今回、SCL を用いた BF 装置を試作し、てんかんに対する臨床的有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 方法

ホイートストーンブリッジ回路と A/D 変換器を組み合わせ、第 II と第 III 指に皮膚抵抗を測定するための電極を装着し、1V の電圧

を負荷（電流値は 0.03mA 以下の最小感知電流以下）する通電法で SCL を計測する小型の装置を試作した。SCL の測定値—最小値と最大値—最小値の比を求め、この相対値が上昇すると朝顔のつぼみが次第に花開き、逆に低下すると花はしぼんでいくアニメーションに連動させた。

2) 対象

(1) 健常成人 19 名 (21.3 \pm 1.3 歳) を対象に SCL-BF トレーニングを行い、脳波および自律神経指標である心拍変動との関連を調べた。

(2) てんかん外科手術の術前検査として硬膜下電極を留置し、同意の得られた難治てんかんの 1 例を対象とし、10 分間のリラクゼーション BF 訓練を 3 回実施し、頭皮上および皮質脳波の棘波への影響を検討した。

(3) 通院中のてんかん患者で同意の得られた 4 例 (18-31 歳、男性 1 例、女性 3 例) を対象に、アラート BF 訓練を施行した。これは 1 回 30 分、1 週間に 3 回の BF 訓練を 1 ヶ月間行い、その間に修得した感覚を前兆を感じたときや発作の起こりやすい時間帯などに再現するように指導した。

なお、本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認のもとに実施した。

C. 結果

1) 健常人において、SCL が低下すると α 津動が出現し、交感神経の弛緩を反映する心拍変動の LF/HF 値が低下する傾向がみられた。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かった。

2) 入院術前検査の 1 例にリラクゼーション BF 訓練を行った結果、BF 前には頭皮上脳波と皮質脳波ともに棘波を認めなかったが、訓練中には皮質脳波のみで棘波が群発した。30 秒間を 1 エポックとして棘波密度を計測したところ、とくに BF 後半で棘波密度が増加していた。

3) 通院患者 4 例にアラート BF 訓練を行ったところ、2 例で発作が改善し、2 例は不変であった。改善例はストレスや疲労、あるいは精神状態が発作頻度に影響し、比較的早期に BF 訓練に習熟した例であった。一方、発作不変例は前兆を自覚できず、広範な脳障害が示唆される例であった。

D. 考察

SCL を用いた BF 装置は、電極を第 II・第 III 指に装着するだけで適用が簡便で、BF 訓練の修得も容易であった。同時計測した心拍変動と脳波解析で、交感神経系の弛緩が達成できていることが確認された。

頭蓋内に電極を留置した状態で BF を施行した 1 例では、リラクゼーション BF で交感神経活動が低下すると棘波が増加することが確認され、交感神経活動を亢進させる BF 訓練が発作抑制に有効であることが示唆された。

通院てんかん患者へのアラート BF 訓練では半数に発作改善がみられたが、BF の習熟度や継続に個人差みられた。対照としてシャム BF を試みたが、自己努力と遂行成績が関連しないため達成感が得られず、意欲を維持できなかった。

機能的 MRI 研究では、末梢神経である交感神経をコントロールすることで、中枢のデフォルト・モード神経回路の血流が変化することが指摘されている。健常者に比べるとてんかん例は BF 訓練の上達度が悪いが、発作間欠期にもこの神経回路の機能障害があるのかもしれない。発達障害例に

はデフォルト・モード回路の機能障害が報告されており、このような例に対する認知リハビリテーションとして本法を応用できる可能性が示唆された。

E. 結論

いまだ予備的段階であるが、SCL を指標にした BF 訓練は容易に適用でき、てんかん例の発作抑制にはアラート BF 訓練が有用と考えられた。今後は発達障害例に対する認知リハビリテーションとして、SCL-BF の適用を考慮する必要があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

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- α 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).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

研究要旨

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る。これまでにわれわれは、感情を含む声の認識に対して、聴覚皮質や扁桃体の機能が関与していることを明らかにしてきた。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。

研究協力者

伊東幸子 東京医科歯科大学保健衛生学科

大坂真以子 東京医科歯科大学保健衛生学科

濱智子 東京医科歯科大学大学院

松浦雅人 東京医科歯科大学大学院教授

肥田道彦 日本医科大学精神医学教室助教

A. 研究目的

ヒトの声の認識は、日常会話において感情を理解するために重要である。また、ヒトの声を記憶し想起することも、会話時の相手の感情や相手の個性を把握する上で重要である。一般に、記憶は大きく短期記憶と長期記憶の 2 つに分類され、短期記憶はとくに作動記憶と出来事記憶の 2 つに分類される。言語性記憶が意思疎通において重要であるが、近年、感情を伴った言葉の抑揚の記憶や想起も意思疎通において重要であると指摘されている¹⁾。また、作動性記

憶だけでなく出来事記憶も会話の場面では意思疎通に重要な役割を果たしている。例えば、「過去にどんな会話でその場が盛り上がったか」や「どんな話題で気まずい雰囲気になったか」など以前の話題を想起して円滑に意思疎通を図ることは重要である。しかしながら、感情の記憶保持や想起に関連した出来事記憶の脳機能に関する理解は、我々の知る限り十分に検討されていない。

今回我々は、過去に聞き覚えのある感情を含んだ声を記憶し想起しているときの脳活動について検討し、感情判断時や性別判断時の脳活動と比較した。

B. 研究方法

Montreal Affective Voices (MAV) と呼ばれる国際的に使用されている感情を含んだ声を用いて、記憶課題を行った。感情を含む声として happiness と sadness、感情

を含まない声として neutral の 3 つの音声から、各 6 種類の声を選び、合計で 18 の声（うち女声 9、男声 9）を用いた。そして各感情から 2 つずつ、合計 6 つの声を選び、それを試験 24 時間前に記憶させた。同様に各感情から 2 つずつ、24 時間前に掲示したものとは異なる合計 6 つの声を選び、試験 45 分前にも記憶させた。以上の手順で合計 12 の声を記憶させた。記憶時間は 24 時間前、45 分前それぞれ 10 分間とした。被験者には最初の 36 個（18 種×2）で①記憶判断、次の 36 個で②感情判断、最後の 36 個で③性別判断の 3 つの課題を行ってもらった。①記憶判断では、再生される 36 種類の声か記憶したものか、まったく記憶していないものかをボタン押しにより判断させた。②感情判断では、36 種類の声か positive または negative または neutral いずれであるかをボタン押しにより判断させた。③性別判断では、36 種類の声か男性であるか女性であるかをボタン押しにより判断させた。

聴覚刺激は非磁性高性能ヘッドフォン (HITACHI AS-3000H) を使い、85~90 dB の音を使用し、臨床用 PHILIPS 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用いて撮像をおこなった。fMRI のデータの解析には SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、前処理整列化 (realign)、標準化 (normalize)、平滑化 (smoothing) を行い、一般線形モデルに基づく統計的推計を行った。

(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。

C. 研究結果

撮像中の心理課題施行時の正答率

fMRI 撮像時に行ったボタン押しの結果から、正答率と平均回答時間の遂行成績を評価した。記憶判断の正答率では、記憶していない声の正答率は 58% と低値であった。また、24 時間前に記憶した声の正答率の方が、45 分前に記憶した声の正答率よりも高値であった。感情判断課題では 24 時間前、45 分前、New とともに正答率に大きな違いは

認められなかったが、性別判断課題では、45 分前の正答率が低値であった。

	正答率					
	記憶判断		感情判断		性別判断	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
24時間前	60.3	10.7	94.4	13.8	98.1	4.3
45分前	75.0	24.2	88.5	11.1	73.1	14.6
new	58.2	11.5	95.4	7.4	94.3	11.8
total	72.0	4.6	94.7	7.1	85.0	9.0

記憶判断時 (Memory)、感情判断時 (Emotion)、性別判断時 (Gender) の大脳皮質の活動を図 1 に示す。記憶判断、感情判断、性別判断ともに、両側側頭葉 (上側頭回・中側頭回)、左運動前野での活動が観察された。側頭葉の活動は、記憶・性別判断に関しては右半球優位の傾向を示したが、感情判断に関しては両側で賦活が認められた。大脳基底核や情動経路を含む皮質下の賦活領域に関しては、記憶判断で前部帯状回、小脳上部、左島皮質、左扁桃核、海馬傍回での活動が認められた。

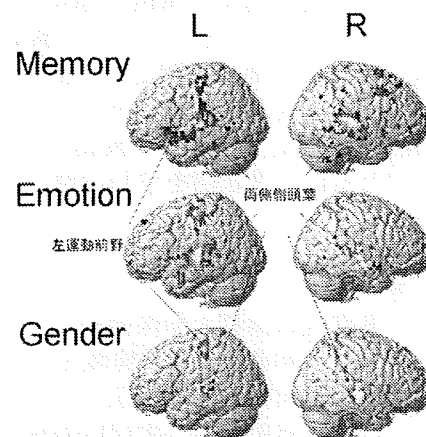


図 1 記憶判断、感情判断、性別判断を行っている時の皮質の脳活動

L 左半球 R 右半球

D. 考察

今回我々は、過去に聞き覚えのある感情を含んだ声を想起し判断しているときの脳活動について、感情や性別判断時の脳活動との相違を比較検討した。性別課題で認められた両側聴覚皮質と左運動前野の脳活動に加えて、感情課題では扁桃核や海馬傍回の活動が観察され、記憶課題では帯状回や橋背側被蓋部の脳活動が観察された。

今回撮像時の記憶判断の正答率は、記憶

していない声で 58%と低値であった。この結果は、感情を含む特定の声の想起と照合を行い、想起していない声だと判定するまでの一連の過程が難しい課題であったことを反映しているものと考えられる。

記憶と性別課題の正答率を時間別にみると、1 日前に覚えた声の正答率の方が、45 分前や覚えていない声の判別に比べて高値であった。最近の認知心理学的研究では、特徴のある声をイメージして黙読するときのプライミング効果が、声を聴かせた直後よりも 2 日後に認められるという報告がある。我々の結果で 1 日後の解答時間がわずかに早く、正答率も高かったのは、音声の記憶過程において睡眠によってプライミング効果が出現していることを示唆する所見かもしれない。

近年の脳機能画像研究では、感情の抑揚やヒトの声のピッチや抑揚に注意を向けて音声を聴取したとき、右側頭葉が賦活されることが報告されている。今回の我々の課題では、記憶・感情・性別判断のいずれの認知過程でも、右側頭葉が賦活されており、音声認知による右脳賦活と考えられた。声に含まれる感情課題に関して、近年の脳機能画像研究では、感情価の判断課題で両側扁桃体が活動するという報告がある⁵⁾。今回の実験でも、感情判断時に扁桃体を含む情動回路が賦活され、さらに記憶課題においても扁桃体が賦活された。今回の出来事記憶の想起に使用した音声には happiness や sadness といった感情も含まれており、感情価の判定をしなくとも、音声を想起する際に感情を含む声に対して扁桃体が賦活されたものと考えられた。

E. 結論

本研究により、同じ声を聴取したときでも、記憶判断、感情判断、性別判断のような異なる判断を遂行するときに脳活動は変化することが示された。感情を含む声の認識では聴覚皮質と扁桃体の活動が見られたことに対し、声を記憶する際に、聴覚皮質に加えて海馬傍回や帯状回を含む脳回路によって情報処理されていることが確かめられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

研究分担者 渡邊 克巳 東京大学先端科学技術研究センター・准教授

研究要旨

本分担研究では、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来年度以降の実施に向けて、複数の心理課題の選定を行うとともに予備的な調査も行った。

A. 研究目的

本年度の研究目標は、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の選定を行った。

B. 研究方法

年度の前半では文献調査によるサーベイを網羅的に行うとともに、心理物理学・認知科学の課題を用いて、精神科での研究を行っている専門家へ助言をもとに、課題の選定準備を進めた。

その後、年度後半においては、課題の選定のために予備的な実験を進めた。その際、MRI 装置の中で実施可能であることを前提とした選定・予備実験を行い、必要に応じて課題の変更や新たな課題の作成の必要性もチェックした。新規に作成する必要がある場合は、その課題の予備的な実験も装置の外で行った。

C. 研究成果

平成 21 年度は、来年度以降の実験に向けての課題の選定とその予備的な調査をほぼ完了させた。その結果として、以下の課題を選択した。

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なテストは来年度に継続して行うこととした。

D. 結論・考察

本年度は、fMRI バイオフィードバックにもちいることが可能であろうと思われる課題の選定を行ったが、それに加えて、情動機能と社会認知機能の両側面を捉えられる可能性のある課題の選定ができた点は、今後の展開が期待できる。

現在順次、MRI 装置内での実験に耐え

るものにするためにパラメータの設定を行っているところであるが、今後は具体的な計測の準備、さらには計測指標のフィードバックの方法などについて研究をすすめ、来年度の実験に備えていくこととする。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Ikedo 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.			In press
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]FMcNER-D (2).	Psychopharmacology (Berl)			In press
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 [11C]DAA1106.	Int J Neuropsychopharmacol			In press
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.			In press
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			In press
Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya M, Koda K, Yahata N, Matsura 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
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
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

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 [(11)C]MNPA.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>				In press
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
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	<i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i>				In press
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.	<i>J Clin Psychiatry</i>				In press
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	<i>J Neurosci</i>	30	3043-3047	2010	

Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, <u>Takahashi H</u> , 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 [(11)C]DASB PET Study.	<i>Neuroimage</i>	49	121-126	2010
Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, <u>Takahashi H</u> , Takano T, Kimura Y, Ichise M, Suhara T	A New Graphic Plot Analysis for Determination of Neuroreceptor Binding in Positron Emission Tomography Studies	<i>Neuroimage</i>	49	578-586	2010
Tateno M, Sugiura K, Uehara K, Fujisawa D, Zhao Y, Hashimoto N, <u>Takahashi H</u> , 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	<i>Int J Ment Health Syst</i>	3	20	2009
Nozaki S, <u>Kato M</u> , Takano H, Ito H, <u>Takahashi H</u> , Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, <u>Okubo Y</u> , 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
Ito H, Takano H, <u>Takahashi H</u> , 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-[¹¹ C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission?	<i>J Neurosci</i>	29	13730-13734	2009

Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamura 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
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 ¹¹ C-AC-5216	J Nucl Med	50	1095-1101	2009
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 [¹¹ C]PE2I	J Psychiatr Res	43	1219-1223	2009
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
高橋英彦	Social Pain (妬み) と前部帯状回	神経心理学	26	54-58	2010
山田真希子, 高橋英彦	島皮質の MRI	Clinical Neuroscience	28	406-409	2010
高橋英彦	妬む脳	臨床精神医学	38	1597-1602	2009
高橋英彦	社会情動の脳内機構	Brain Medical	21	359-363	2009
高橋英彦	妬みの脳科学	放射線科学	52	7-9	2009
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
高橋英彦	fMRI を用いた社会情動に関する研究	神経内科	71	271-277	2009
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	51	159-163	2009

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	14		2009
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	54	1614-1619	2009
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	71	117-122	2009
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
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	17	17-22	2009
Fukamoto-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
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	Environmental Health Perspect	117	186-189	2009

Kamei S, Morita A, Tanaka N, <u>Matsuura M</u> , 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- α treated patients.	Inter Med	48	975-980	2009
Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, <u>Matsuura M</u> , Okubo Y	Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis.	Br J Psychiatry	196	212-216	2010
Seki Y, Akanmu MA, <u>Matsuura M</u> , Yanai K, Honda K	Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats	Behavioral Brain Res	207	151-154	2010
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	In press	2010

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
<u>Takahashi H</u> , Okubo Y	Sex differences in the neural correlates of jealously.	Platek S, Shac kelford TK	Foundations in E volutionary Cogn itive Neuroscienc e.	Cambridge University Press,	Cambridge	2009	205-215
<u>高橋英彦</u>	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	東京	2009	156-160

Matsuura M	Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy.	Matsuura M, Inoue Y	Neuropsychiatric Issues in Epilepsy.	John Libbey		2010	In press
------------	--	---------------------	--------------------------------------	-------------	--	------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷