

200905004B

厚生労働科学研究研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

分子イメージングによる精神科治療法の  
科学的評価法の確立に関する研究

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目 次

I. 1)総合研究報告	
分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の 確立に関する研究	1
大久保 善朗	
2) (総合) 分担研究報告	
1. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の 確立に関する研究	37
須原 哲也	
2. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の 確立に関する研究	43
松浦 雅人	
3. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の 確立に関する研究	51
加藤 元一郎	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
III. 研究成果の刊行物・別刷	87

# I. 1) 総合研究報告書

分子イメージングによる精神科治療法の  
科学的評価法の確立に関する研究

大久保 善朗

日本医科大学 精神医学教室

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（総合）研究報告書

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究

研究代表者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

研究要旨

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の受容体やトランスポーターに作用する。Positron Emission Tomography (PET)を中心とする分子イメージング技術は、生体で受容体などの向精神薬の特異的作用点を評価できる唯一の検査法である。これまで研究で抗精神病薬ではD2受容体、抗うつ薬では5-HTトランスポーター占有率を指標とした薬効評価法が確立しつつある。現在、各精神疾患の治療アルゴリズムは、主に専門医の経験に基づいて作成されており、科学的な根拠という点で十分とは言えない。臨床試験に基づく科学的根拠の集積が望まれるが臨床試験には多大な人的および経済的資源を要することからくる大きな制約がある。本研究では、分子イメージングの技術を用いて、①抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーター占有率の関連を調べ、薬効の科学的評価法を確立する。②ECTなどの各種精神科治療法の効果と神経伝達系を含む脳機能の変化との関連を調べ、精神科治療法の奏功機転の神経基盤を明らかにする。③以上の結果から、各向精神薬について、受容体・トランスポーター占有率を指標にした科学的な用量設定や投与回数設定を行う。さらに、精神疾患の治療機転にともない変化する受容体占有率などの有用な病態関連指標をサロゲート（代用）エンドポイントとして抽出する。最終的に、同指標を用いた病態診断や治療評価法を確立し、より科学的な精神科治療法の開発に役立てることを目指した。

H19-H21年の3年間の研究を通じて以下の成果を得た。1)下垂体ドーパミンD2受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究では、下垂体ドーパミンD2受容体占有率と血中プロラクチン値は有意に相関すること、さらに下垂体と脳内D2受容体の比を指標に脳内移行性が推定できることを示した。2)ドーパミンD2受容体測定用アゴニストリガンド[11C]MNPAを用いた抗精神病薬の占有率に関する研究では、高親和性部位のドーパミンD2受容体占有率の測定が可能なことを示した。3)[11C]DOPAを用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響に関する研究では、抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が安定化することを明らかにした。4)統合失調症患者のドーパミン合成能に関する研究では、統合失調症患者群で左尾状核のドーパミン合成能亢進と両側視床と右側頭葉における統合失調症症状の重症度とドーパミン合成能の相関を確かめた。5)ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド(S,S)-[18F]FMeNER-D2

を用いた抗うつ薬の占有率の研究では、抗うつ薬・ノリトリプチリンによる脳内ノルエピネフリントランスポーター占有率を明らかにした。6) 新規リガンドの開発研究としてはNK1受容体測定用リガンド[18F]FE-SPA-RQの定量法の開発に成功した。7) ECTによる脳内ドーパミンD2受容体の変化に関する研究では、ECTにより、前帯状回のドーパミンD2受容体結合が減少していること明らかにして、ECTの作用機序としてドーパミン系の機能変化が生じることを示唆した。8) ECTによる脳内セロトニン5-HT1A受容体の変化に関する研究では、ECTによって、セロトニン1A受容体に変化を認めないことを示した。9) fMRIで実施可能な情動課題の作製と、健常成人を対象とした妥当性の検証研究では、情動画像を用いたバックワード・マスキングを作製し被験者の情動反応を非侵襲的に評価することが可能であることを確認した。10) 音声に含まれる情動の認知に関する研究では、日本人とカナダ人の音声情動認知の異同を明らかにしたうえで、抗不安薬服用により島皮質などの賦活が低下することを明らかにした。11) fMRIを用いた社会認知機能の評価に関する研究では、同一の顔や音声を提示しているにも関わらず、記憶・情動・性別と判断の内容を変えることによって動員される神経回路が異なり、これらを組み合わせることによって、社会認知機能を評価できることを明らかにした。12) ドーパミン受容体と認知機能に関する研究では、前頭前野のドーパミンD1受容体の結合能と前頭前野機能(WCSTの成績)との間に逆転U型の有意な相関、海馬におけるドーパミンD2受容体結合能と記憶機能との正相関、さらに、海馬のドーパミンD2受容体結合能と遂行機能ないしは前頭葉機能との正相関の存在を明らかにした。以上の成果は、分子イメージングによる科学的評価に基づく精神科治療法を開発に応用可能である。

#### 研究分担者

須原哲也（独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・分子神経イメージング研究グループ・グループリーダー）

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）

加藤元一郎（慶応大学医学部精神神経科学教室・准教授）

#### A. 目的

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の受容体やトランスポーターに

作用する。Positron Emission Tomography (PET)を中心とする分子イメージング技術は、生体で受容体などの向精神薬の特異的作用点を評価できる唯一の検査法である。これまで研究で抗精神病薬ではD2受容体、抗うつ薬では5-HTトランスポーター占有率を指標とした薬効評価法が確立しつつある。現在、各精神疾患の治療アルゴリズムは、主に専門医の経験に基づいて作成されており、科学的な根拠という点で十分とは言えない。臨床試験に基づく科学的根拠の集積が望まれるが臨床試験には多大な人的および経済的資源を要することからくる大きな制約がある。

本研究では、分子イメージングの技術を用いて、①抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーター占有率の関連を調べ、薬効の科学的評価法を確立する。②ECTなどの各種精神科治療法の効果と神経伝達系を含む脳機能の変化との関連を調べ、精神科治療法の奏功機転の神経基盤を明らかにする。③以上の結果から、各向精神薬について、受容体・トランスポーター占有率を指標にした科学的な用量設定や投与回数設定を行う。さらに、精神疾患の治癒機転にともない変化する受容体占有率などの有用な病態関連指標をサロゲート（代用）エンドポイントとして抽出する。最終的に、同指標を用いた病態診断や治療評価法を確立し、より科学的な精神科治療法の開発に役立てることを目指した。

## B. 研究方法

### 1) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

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

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

男性健常者を対象として、ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド

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

### 3) $[11C]DOPA$ を用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響の研究

男性健常者を対象として、ドーパミン生成能測定用リガンド  $[11C]DOPA$  を用いて、抗精神病薬リスペリドン服薬前後のドーパミン生成能を測定した。その値より、ドーパミン生成能変化率を算出した。また、 $[11C]raclopride$  を用いたドーパミン D2 受容体占有率を測定し、ドーパミン生成能変化率との関連を検討した。

### 4) 統合失調症患者におけるドーパミン合成能の測定

統合失調症においては、ドーパミン神経系の活動亢進によって精神病症状が引き起こされるとのドーパミン仮説が広く知られている。しかし、生体内でその仮説を検証するのは困難であり、生体での脳内ドーパミン合成能や、ドーパミン合成能と精神病症状の重症度との関連については、方法の難しさからあまり研究されていない。統合失調症のドーパミントランスポーター結合能についてこれまで、 $-[18F]fluoro-L-DOPA$  を用いた PET により前シナプスでのドーパミン合成能を検討した先行研究が複数あるが、結果は一致していない。PET のリガンドとして L-DOPA を用いた場合、代謝物である 3-O-メチル体が脳血流関門を通過し測定誤差

の一因となると考えられているが、6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA に比べて L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA は 3-O-メチル体の影響が少ないと報告されており、より正確な計測が行えると期待できる。本研究では、L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA を用いて PET を行い、統合失調症群と健常対照群でのドーパミン合成能を比較すると共に、統合失調症群における精神病症状の重症度とドーパミン合成能の相関について検討した。

統合失調症 18 例(男性 8 例、女性 6 例)(統合失調症群)と健常対照 20 例(男性 10 例、女性 10 例)(対照群)に対し、L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA を用いた PET 検査を施行した。統合失調症患者は、未服薬(14 例)のもの、あるいは 3 か月以上断薬していたもの(4 例)とした。統合失調症群と対照群は、年齢、性別、利き手、教育歴で一致させた。

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

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

#### 6) 新規 NK1 受容体測定用リガンドの定量法の開発

男性健常者を対象として、新規 NK1 受

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

#### 7) ECT による脳内ドーパミン D2 受容体の変化に関する研究

難治性うつ病では SSRI をはじめとする抗うつ薬による薬物療法では十分な治療効果があがらず、ドーパミン系薬剤の追加投与や、ECT などの治療を行う必要があり、その病態が他のうつ病と異なる可能性がある。ECT に関してはラットなどの動物実験では ECT 前後でのセロトニン 1A 受容体の活性化や、ドーパミン放出の増加など神経伝達機能の変化が示唆されるが、患者生体内での脳内神経伝達機能の変化に関する検討はこれまで十分に行われていない。そこで、難治性うつ病患者に対し、ECT 前後におけるドーパミン D2 受容体の変化を検討し臨床症状の変化との関連を明らかにし、ECT の作用機序の解明および難治性うつ病の病態の解明を目指した。対象は大うつ病性障害で、抗うつ薬による薬物療法に十分反応せず、ECT の適応となった 7 名(年齢 42.7 $\pm$ 11.1 歳)であった。

ECT 装置は SOMATICS 社の THYMATRON DGx を用い、矩形波による m-ECT を 1 クール症状改善まで、週 2-3 回の間隔で合計 6-7 回施行した。PET 検査はドーパミン D2 受容体用リガンド [<sup>11</sup>C]FLB 457 を用いて ECT 前後に施行した。健常者 11 名(40.5 $\pm$ 11.3 歳)についても同様の PET 検査を

施行した。

#### 8) ECTによる脳内セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体の変化に関する研究

うつ病においては、モノアミン系の異常が指摘されており、臨床PET研究ではセロトニントランスポーターの増加やセロトニン1A受容体の低下が報告されている。一方、通常の抗うつ薬の治療に反応の乏しい、難治性うつ病では、抗うつ薬に加え、Li、甲状腺ホルモン、ドーパミンアゴニスト等を用いるなど、異なる作用の治療が必要である。この観点から、難治性うつ病は、通常のうつ病とは異なる病態を有する可能性がある。難治性うつ病の治療法の一つである、Electroconvulsive therapy (ECT)はその作用機序には不明な点が多いが、セロトニン1A受容体の活性化や、ドーパミン放出の増加など神経伝達機能の変化が考えられている。しかしながら患者生体内での脳内神経伝達機能の変化に関する検討はこれまで十分に行われていない。そこで、[11C]WAY100635をリガンドとするPET検査を用い、難治性うつ病患者のECT前後におけるセロトニン1A受容体の変化を検討し臨床症状の変化との関連を明らかにし、ECTの作用機序の解明および難治性うつ病の病態の解明を目指した。対象は大うつ病性障害で、抗うつ薬による薬物療法に十分反応せず、ECTの適応となった9名(年齢47.6±12.1歳)であった。

#### 9) fMRIによる脳機能検査で実施可能な情動課題の作製と、健常成人を対象とし

#### た妥当性の検証研究

抗うつ薬や抗不安薬などの向精神薬が、ヒト認知機能をいかに修飾しうるか検討することは、治療対象である精神疾患を脳機能レベルで捉え直し、より詳細な病系の分類や、より効率的な治療法の確立に繋がる可能性があり、臨床的意義も大きいと考えられる。

そこで、fMRI検査で使用可能な、ヒト情動機構を評価するための認知課題の作製を行い、健常成人を対象としてその妥当性の検討を行った。ヒト情動機構を検討の対象とした先行研究の多くでは、情動を惹起する静止画(情動図版)を被験者に視覚呈示する手法が取られていた。しかし、同一の情動図版を繰り返し使用することで被験者に馴化(habituation)が生じ、例えば特定の医学的介入による情動機構の変化を評価しようとするとき、治療効果と単なる繰り返し効果との区別が付かない可能性がある。そこでこれを回避する目的で、われわれはバックワード・マスキング(Backward Masking)法と呼ばれる画像呈示手法に基づき、情動図版を見る被験者に馴化が生じにくい情動課題を作製した。バックワード・マスキング法による画像検査では、被験者に2枚1組の画像が順次呈示され、これに対する反応性が評価される。画像の呈示時間は、1枚目が短時間(数十ミリ秒=闕下呈示)、2枚目は長時間(数百ミリ秒=闕上呈示)であるため、被験者は2枚目の画像の方に注意が向き、1枚目の画像が呈示されたことに気付かない(あるいは気付いた場合でも、その画像の内容についてまでは認識できない)。先行研究では、



1 枚目に呈示された画像の種類に依存して、情動を司る脳部位で活動の変化が認められることが報告されている。

International Affective Picture System (IAPS, Lang et al. 2005)に収録されている情動図版を使用して、バックワード・マスクング課題を作製した。付属の情動評価尺度に基づき、不快 (unpleasant) ならびに快 (pleasant) カテゴリーの画像を選別し、これらにコントロール画像を加えたものを閾下呈示用 (ターゲット用) の画像セットとした。また、情動を惹起しない中性 (neutral) カテゴリーの画像を選別し、これを閾上呈示用 (マスク用) の画像セットとした。ターゲット画像とマスク画像の組み合わせがカテゴリーごとに複数連続して閾下呈示されるよう、fMRI 撮像中の刺激呈示方法としてはブロックデザイン形式を採用した。

次に ATR 顔表情データベース DB99 (ATR Promotions) に収録されているヒトの顔表情写真を用いて、IAPS 情動図版に基づく課題と同様のデザインの下、バックワード・マスクング課題を作製した。ターゲット画像としては、喜び (happy)・恐れ (fear)・中性 (neutral) の3 カテゴリーの表情画像を使用し、ブロックデザイン形式で表情カテゴリーごとに閾下呈示を行った。

#### 10) 音声に含まれる情動の認知に関する研究

ヒトの声には、話している内容の情報だけでなく、話し手のアイデンティティや感情の情報も含まれている。これまで、

ヒトの声を認識したときの脳活動が側頭葉で、特に右半球優位に認められることが示された。今回は、意味の要素を取り除いた状態で、感情を含んだ声を認識したときの脳活動について検討した。

Belin らは、2008 年に感情がポジティブかネガティブか (感情価)、感情がどの程度こめられているか、および各々の感情の強さを数値化し、標準化された声の感情評価法 (Montreal Affective Voices ; MAV) を開発した。これはカナダ人で標準化した方法であるので、まず日本人に適用できるかどうかを検討した。ついで、機能的 MRI を用いて感情を含んだ声を聞いたときの脳活動を計測し、さらに抗不安薬を服用したときの変化についても検討した。

対象は健常成人 30 名 (女性 15 名 ;  $21.9 \pm 2.0$  歳、男性 15 名 ;  $22.7 \pm 1.5$  歳) とした。MAV は、カナダ人の男女各 5 名の声優が angry (怒り)、disgusted (嫌悪)、fearful (恐れ)、happy (楽しさ)、painful (痛み)、pleased (心地よさ)、sad (悲しみ)、surprise (驚き) の 8 つの感情と、感情を含まない neutral (中性) の「ah」という音声それぞれ 10 個 (計 90 個) で構成されている。これらをコンピュータによりランダムに再生し、感情価 (感情がポジティブかネガティブか)、興奮度 (感情のこめられる度合い)、感情の強さを 0 から 100 の数値で評価してもらった。また、fMRI 研究の対象は健常成人 12 名 (女性 11 名 :  $22.1 \pm 1.0$  歳、男性 1 名 : 年齢 23 歳) とした。聴覚刺激は非磁性高性能ヘッドフォン (HITACHI AS-3000H) を使い、85~90 dB の音を使用した。刺激音

声には、angry、fearful、happy、sad と neutral の 5 条件で、男女とも 15 個のずつの声（計 30 個）を用いた。感情音声は 4.5 秒もしくは 5.0 秒もしくは 5.5 秒おきにランダムに、Neutral 音声は 5 番目、10 番目、15 番目…と規則的に、計 150 の音声を再生した。被験者には、音声は positive か neutral か negative かのボタンを押すよう指示した。撮像は臨床用 Philips 社製 3.0 テスラ-MRI 装置を用い、ISI = 4.5、5.0、5.5 msec, TR = 2500 msec, TE = 35msec, スライス枚数 25, スライス厚 5mm, 計 312 枚, flip angle 90° とした。データの解析には SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、位置補正 (realign)、標準化 (normalize)、平滑化 (smoothing) し、一般線形モデルに基づく統計的推計を行った。さらに、服薬による脳活動の変化を調べるため、同一被験者に対して未服薬時、抗不安薬 (lorazepam 1mg) 服用時、プラセボ服用時の 3 条件で、4 日以上の間隔を空けて計 3 回撮像した。抗不安薬・プラセボともに内服は撮像の 2 時間前とした。

#### 1 1) fMRI を用いた社会認知機能の評価に関する研究

話し手の顔と表情は、その性別や個性などのアイデンティティとともに、話し手の感情の情報も含んでいる。先行研究では、他者の顔を認識するときは後頭葉の一次視覚野と紡錘状回が賦活されることが知られているが、感情を含む顔を記憶し想起するときの脳活動については十分に検討されてない。また、話し手の音

声は、話しの内容だけでなく、声の抑揚などによってその感情を反映する。他者の音声を記憶し想起することは円滑な意思疎通にとって重要であるが、その際の脳活動の検討も十分でない。そこで今回、顔や音声の記憶課題、それぞれに含まれる感情の判断課題、性別の判定課題を遂行中の脳活動を MRI を用いて撮像し、記憶する時期の違いの影響についても検討した。

本実験の内容を口頭で説明し、文書により同意の得られた健常対象群 13 名を対象として、実験の 24 時間前と 45 分前に、顔写真と音声を記憶させた。

顔課題には Japanese and Caucasian Facial Expressions of Emotion (JACFEE) と Japanese and Caucasian Neutral Faces (JACNeuF) を用いた。JACFEE の中から happiness、sadness の感情価の高い顔写真を、JACNeuF からは Neutral の顔写真を、日本人と欧米人、および男女の割合が半数ずつになるように抽出した。音声課題にはさまざまな感情が「ah」という声のみで表現されている Montreal Affective Voices (MAV) を用い、その中から happiness、sadness、neutral の 3 つの音声を選択した。そして、顔あるいは音声が記憶にあるかないかの記憶課題、「positive」か「neutral」か「negative」かの感情判断課題、「男性」か「女性」かの性別判断課題を、ボタン押しで実行させた。

#### 1 2) ドーパミン受容体と認知機能に関する研究

分子イメージングによる精神科治療法

の科学的評価法の確立のためには、その基礎となる健常例における詳細な神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。特に、近年の欧米における MATRICS などにもみられるように統合失調症の認知障害をターゲットとした治療薬を開発しようとする試みには、健常群および患者群において、その神経科学的な根拠を提供する分子イメージング研究が必須と思われる。なお、統合失調症の認知障害の中心は、注意機能、遂行機能、ワーキングメモリーを含めた記憶機能の障害であることは言うまでもない。本年度の研究では、健常例において、これらの注意機能、遂行機能、記憶機能のレベルと大脳皮質局所領域におけるドーパミン受容体のサブタイプ (D1, D2 受容体) の結合能との関連を検討した。

ドーパミン受容体のサブタイプのうち大脳皮質において最も分布密度の高いものがドーパミン D1 である。ドーパミン D1 受容体は線条体で最も高く発現されているが、大脳皮質ではその 20% 程度発現しており、その密度は、ドーパミン D2 受容体に比較して高い。そして、ドーパミン D1 受容体アンタゴニストをサルの前頭前野局所に投与すると、遅延反応などで測定されるワーキングメモリーが障害されることが報告されて以降、この受容体と認知機能との関連が示唆されている。また、統合失調症においては、D1 受容体の変化が、ワーキングメモリーの障害と関連しているという重要な報告がなされている。そして、サルなどの動物を用いた神経科学的研究では、前頭前野におけるドーパミン D1 受容体の刺激による脳活動

は、逆転 U 型 (inverted U-shaped) の刺激量-反応曲線を描くことが示されている。すなわち、ドーパミン D1 受容体刺激には、最適なレベル (と反応のピーク) が存在し、刺激が多すぎても少なすぎても、前頭前野機能 (動物の場合はワーキングメモリーの容量に相当する) が障害されるのである。しかし、D1 受容体におけるこの逆転 U 型の関係がヒトにおいても認められるかどうかは、未解決の問題である。この問題は、ドーパミン遮断剤や刺激剤を臨床的に用いる精神科治療においては、それらが認知機能にどのような影響を与えるかという点で極めて重要な問題であり、また特に統合失調症の認知障害の治療のメカニズムを検討する上では、解決すべき必須の問題である。

一方、ドーパミン D1 受容体と比較して、ドーパミン D2 受容体は、線条体外での密度はきわめて低く、線条体の致%程度しか発現していない。これまでのドーパミン D2 受容体の PET 研究は線条体を調べたものが多い。しかし、近年、ドーパミン D2 受容体に対する親和性が高い [11C] FLB457 や [18F] fallypride などの PET リガンドが開発され、線条体外のドーパミン D2 受容体の評価が可能となってきている。人における、線条体外のドーパミン D2 受容体と認知機能との関係についての知見はこれまでほとんどない。

今回、健常例における PET 研究により、ドーパミン D1 受容体結合能の測定のために [11C] SCH23390 を用い、ドーパミン D2 受容体結合能の測定のために [11C] FLB457 を用いて、線条体外のドーパミン D1, D2 受容体結合能を測定し、これと認知

機能（言語性・非音譜性記憶・遂行機能・注意擬能・語流暢性など前頭葉機能を含んだ認知機能）との関連を検討した。

線条体外領域のドーパミン D1, D2 受容体と認知機能との関連を調べるために、脳 MRI が正常であることを確認した健常者 23 人（平均年齢 25.7±4.3 歳）を対象に、[11C] SCH23390 および [11C] FLB45711C を用いて PET scan を施行し、同時に、神経心理学的検査として、Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT、言語性記憶)、Rey-Osterrieth's Complex Figure Test (ROCFT、非言語性記憶) を用いて長期記憶能力を測定し、また、Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) と Verbal Fluency Test (語頭音によるものとカテゴリーによるもの) を用い遂行機能ないしは前頭葉機能を評価し、さらに、Letter Cancellation Test により注意機能を、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM) を用いて全般的知能を評価した。

（倫理面への配慮）

1)-9) の研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000 年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、倫理委員会等で研究計画書、説明文書、同意書などについて審査を受けたうえで研究を開始した。その上で、実際の研究は、口頭および文書による説明と同意というインフォームドコンセントに基づいて実施した。また、本研究で PET 検査に使用する放射性リガンドについては、外部の放射薬剤の専門委員も参加する放射線医

学総合研究所の治験等審査委員会の承認を受けた上で使用した。各放射性薬剤の被曝線量については、通常、胃の集団検診や X 線 CT 検査の被曝量に相当することから、その点を説明文書に明記した。被験者の同意能力の判定については精神保健指定医が行った。さらに、本研究に参加して頂くために治療を遅らせ、そのために不利益がもたせられないように十分な配慮につとめた。

### C. 研究結果

#### 1) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

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

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

リスペリドンによる [11C] MNPA を用いた高親和性ドーパミン D2 受容体占有率には用量依存性が認められた。また、[11C] MNPA での占有率は 22%-65% で、[11C] raclopride での占有率は 24%-69% であった。ED50 はそれぞれ 0.98mg と 1.03mg であり、差は認められなかった。

#### 3) [11C] DOPA を用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響の研究

ドーパミンD2受容体占有率とドーパミン生成能変化率には有意な相関は認められなかった。一方、服薬前のドーパミン生成能とドーパミン生成能変化率との間には有意な負の相関が認められた( $P < 0.001$ )。

#### 4) 統合失調症患者におけるドーパミン合成能の測定

統合失調症群は対照群に比し、左尾状核で  $K_i$  値が有意に上昇していた(統合失調症群： $K_i = 14.66 \pm 2.38$ 、対照群： $K_i = 12.89 \pm 2.68$ )。他の部位では、群間の有意差を認めなかった。統合失調症群において、 $K_i$  値と PANSS 得点との相関を検討したところ、両側視床で、 $K_i$  値と PANSS 合計点との間に有意な正の相関が認められた(左： $r = 0.620$ 、右： $r = 0.470$ )。また右側頭葉では、 $K_i$  値と PANSS 合計点との間には有意な相関を認めなかったが、下位尺度である陽性症状評価尺度得点と  $K_i$  値の間には有意な正の相関を認めた( $r = 0.603$ )。

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

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

#### 6) 新規 NK1 受容体測定用リガンドの定量法の開発

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

#### 7) ECT による脳内ドーパミン D2 受容体の変化に関する研究

ECT 後に右前帯状回で BP は有意に  $25.2 \pm 7.5$  パーセント減少した ( $p < 0.001$ , uncorrected)。同部位の ROI 法による検討では、症状との相関は認められなかった。患者と健常者の BP に有意差は認められなかった。

#### 8) ECT による脳内セロトニン 5-HT1A 受容体の変化に関する研究

うつ病患者の中脳縫線核において、セロトニン 1A 受容体の BP は有意に低下していた(ECT 施行前の患者 vs 健常者  $p = 0.02$ , ECT 施行後の患者 vs 健常者  $p = 0.01$ )。ECT 前後のセロトニン 1A 受容体の BP に有意差は認められなかった。

#### 9) fMRI による脳機能検査で実施可能な情動課題の作製と、健常成人を対象とした妥当性の検証研究

IAPS 情動図版を使用したバックワード・マスキング課題では、不快画像の閾下呈示で、扁桃核や島・視床など、入力刺激の情動評価に関わる部位の賦活が認められた。この他、海馬などの大脳辺縁系、尾状核・被核などの大脳基底核の構造物、内側前頭前野・下前頭回などの大脳皮質においても賦活の上昇が認められ

た。

これに比べると、ヒト顔表情に基づくバックワード・マスキング課題では、賦活程度と範囲がやや減弱なものであったが、恐れ (fear) の表情を閾下呈示した場合に、扁桃体や島における賦活が認められた。

なお、fMRI 検査実施後の問診により、バックワード・マスキング課題の実施時に、被験者が閾下呈示されたターゲット画像の内容を認知することは不可能であったことが確認された。

#### 10) 音声に含まれる情動の認知に関する研究

日本人 30 名において、8 つの感情を表す音声 10 種類のうち、感情の強さ 80 以上の音声は、sadness で 8 個、happiness で 7 個など、多くの音声が各々の典型的な感情を持った声であると評価された。しかし、pleasure と disgust は例外で、前者では 8 個の音が、後者では 6 個の音が典型的でないとして評価された。性差については、pleasure の興奮度が男性で女性より強かった (two-sample t-test,  $p=0.014$ ) が、その他の感情の強さ・感情価・感情の興奮度には差がなかった。男性では、fear, pain, sadness, happiness で日本人とカナダ人の差が小さかったが、anger, disgust, surprise, pleasure ではカナダ人の男性の感情の方が強かった。女性では、sadness と happiness で差が小さかったが、anger, disgust, fear, pain, surprise, pleasure では、カナダ人の女性の感情が強かった。以上より、happiness と sadness については日本人

とカナダ人は同等であった。

機能的 MRI では、9 名 (女性 8 名: 22.1 ± 1.0 歳、男性 1 名: 年齢 23 歳) でノイズのない良質なデータが得られ、これらについて画像解析を行った。Happiness では、両側前頭・側頭葉、左中前頭回、下前頭回が賦活され、扁桃体、視床、中脳でも活動が認められた。一方、sadness では、両側側頭葉、左中前頭回、左下前頭回、中脳背側および右視床で活動が認められた。happiness と sadness の差分画像をみると、sadness-Happiness で両側側頭葉、左下前頭回、左中前頭回で活動が認められた。服薬時との比較では、happiness と sadness のどちらでも左側側頭皮質、および両側の島皮質の活動が未服薬時よりも減少していた。

#### 11) fMRI を用いた社会認知機能の評価に関する研究

顔課題および音声課題のパフォーマンスは、いずれも性別判断 < 感情判断 < 記憶課題の順に、反応時間が長くなった。顔記憶課題では、見知った顔の反応時間が 1.0~1.1 秒であったのに対し、見知らぬ顔の反応時間は 1.8 秒と有意に延長した。記憶課題については、顔および音声課題ともに、24 時間前に記憶した場合の方が、45 分前に記憶した場合よりも正答率が高かった。

顔課題提示直後には感情判断で最も賦活が大きく、一次視覚野と紡錘状回に加えて下側頭葉と扁桃体が活性化した。ボタン押し直後には性別判断課題で最も賦活が大きく、一次視覚野と紡錘状回が賦活された。記憶課題中の脳賦活領域の時

系列をみると、1秒前から徐々に前部帯状回が賦活され、2秒後には前部帯状回に加えて後部帯状回が賦活された。3秒後にはいずれも賦活領域が小さくなり、次の課題提示の直前には再び前部帯状回が賦活された。24時間前に記憶した顔写真の想起では前部帯状回がわずかに賦活されるのみであったが、45分前では前部帯状回に加えて後部帯状回も賦活された。

音声課題の記憶判断、感情判断、性別判断ともに、上・中側頭回と運動前野が賦活された。感情判断ではさらに海馬傍回と扁桃体の賦活が認められた。記憶判断では、これらに加えて前部帯状回と橋背側被蓋部が活性化した。

## 12) ドーパミン受容体と認知機能に関する研究

回帰分析により、前頭前野のD1受容体の結合能とWCSTの総誤答数との間に逆転U型の有意な関係があることが示された。WCSTの総誤答数は、カテゴリ達成数とともに、WCSTにより測定されるワーキングメモリ（中枢実行系を含む）を中心とした前頭葉機能を反映する指標である。すなわち、ヒトにおいても、ドーパミンD1受容体機能には最適なレベルが存在し、前頭葉内におけるD1受容体の結合能が多すぎても少なすぎても、前頭前野機能（WCSTの成績）が低下するのである。この結果は、過去の動物実験の結果とよく一致している。その他の領域のD1受容体と神経心理学的検査成績の間には有意な関連は認められなかった。

次に、ドーパミンD2受容体に関しては、まず、前頭前野のD2受容体結合能は、い

ずれの認知検査成績とも有意な関連を示さなかった。しかし、海馬におけるドーパミンD2受容体結合能と言語性・非言語性の記憶課題（RAVLTとROCFT）の成績との間に正の相関を認めた。MRIによる測定で海馬の容積と記憶課題成績との関係を調べたが、これには相関関係は見出されなかった。さらに、海馬のドーパミンD2受容体結合能が高い人ほど、遂行機能検査、すなわち、WCSTとVerbal Fluency Test（語頭音によるもの）の課題成績が良いという関係が見出された。Verbal Fluency Testは一般的な前頭葉機能検査であるが、その中でも野菜の名前をできるだけ多くいうなどのカテゴリの語流暢性課題は側頭葉の機能も反映している。海馬のドーパミンD2受容体結合能は、カテゴリによるVerbal Fluency Testと相関しなかったが、より前頭葉に強く依存するある頭文字で始まる単語をできるだけ多くいってもらった頭文字のVerbal Fluency Testと強く相関した。つまり、記憶以外の他のさまざまな神経心理学的検査の中でも、WCSTや頭文字のVerbal Fluency Testなどの特に前頭葉に依存する課題の成績と海馬のドーパミンD2受容体結合能との間に関係が認められた。

## D. 考察

### 1) 下垂体ドーパミンD2受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

高プロラクチン血症は抗精神病薬の主たる副作用であり、実際の作用部位である下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適

切な占有率の検討が可能となった。また、脳内と下垂体の占有率を比較することで、抗精神病薬の脳内移行性を測定することが可能となった。今後は、この手法を用いた適切な薬剤選択や投与量の決定が可能になると考えられる。

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

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

## 3) [11C]DOPA を用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響の研究

服薬前のドーパミン生成能と服薬によるドーパミン生成能変化率との間には有意な負の相関が認められた事は、元来ドーパミン生成能が高い人では抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が低下し、逆に元来ドーパミン生成能が低い人では抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が亢進することを示している。このことは、抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が安定化することを示すと考えられた。

## 4) 統合失調症患者におけるドーパミン合成能の測定

統合失調症群では対照群に比べ左尾状核でのドーパミン合成能が亢進していることが示された。また、両側視床と右側頭葉においては、対照群との間にドーパミン合成能の有意差は認めなかったものの、精神病症状の重症度とドーパミン合成能の間に有意な正の相関が認められ、精神病症状が重度なほどドーパミン合成能が亢進していることが示唆された。

先行研究の多くは 6-[18F]fluoro-L-DOPA をリガンドとして用いており、線条体でのドーパミン合成能の亢進を報告している研究が多いものの、報告は一定していない。その一つの要因として、患者群が均一でないことがあげられる。研究によっては、統合失調症だけでなく不均一な精神病や統合失調感情障害の症例を含んでおり、抗精神病薬を服薬している症例を含んでいる研究もある。また、6-[18F]fluoro-L-DOPA と L-[ $\beta$ -11C]DOPA のリガンドとしての性質の違いもあげられる。代謝物である 3-O-メチル体は測定誤差の要因となり得ることが知られており、3-O-メチル体の影響を減弱させて 6-[18F]fluoro-L-DOPA を用いた先行研究では、統合失調症患者ではドーパミンの合成だけでなく代謝も亢進していたとされる。本研究と同様 L-[ $\beta$ -11C]DOPA を用いた Lindstrom らの先行研究では、線条体に加えて内側前部前頭葉でもドーパミン合成能の亢進を報告しているが、本研究では左尾状核のみでドーパミン合成能の亢進を認めた。Lindstrom らの研究では、本研究での統合失調症群より精神病症状の重症度が重く、今回の結果との不一致の一因として考えられる。尾状核は被殻



より認知機能や感情との機能的相関が強いとされており、病態生理上の意義はより大きく、左側であることは他の先行研究と一致している。

ドーパミン合成能と精神病症状の重症度との相関の検討では、視床でのドーパミン合成能と精神病症状の重症度との間に有意な正の相関を認めた。統合失調症における視床での血流や代謝の異常は多くの先行研究で示されており、D2 受容体結合能の低下も報告されている。また、視床は脳の感覚入力に大きな役割を担っており、視床でのドーパミン神経系の伝達亢進が感覚入力のふるい分け (sensory gating) 機能に障害をもたらすとの報告もある。Sensory gating 機能の障害は、脳に意味のない感覚入力をもたらすことで思考や行動の障害を引き起こし、統合失調症の陽性症状、陰性症状を惹起させるとの説があり、ある先行研究は、ハロペリドールによる治療後のドーパミン合成能の変化と陰性症状の改善の関連は、視床においてのみ認められたと報告している。視床のドーパミン神経系は、統合失調症の陽性症状、陰性症状の双方に関連していると考えられ、その詳細について今後さらなる検討が待たれる。

本研究では、右側頭葉でのドーパミン合成能と陽性症状の間にも有意な正の相関が認められた。先行研究では、幻聴や思考障害と右側頭葉との関連が報告されている。また、D2 受容体の結合能の低下も報告されているが、陽性症状の重症度との相関を示した報告はなく、今後更に検討を要すると考えられる。

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

ノルエピネフリントランスポーターは、セロトニントランスポーターと並び、抗うつ薬の主たる作用点と考えられる。(S, S)-[18F]FMeNER-D2 を用いて抗うつ薬のノルエピネフリントランスポーター占有率の測定を行い、抗うつ薬が脳内でノルエピネフリントランスポーターを阻害していることが確認された。今後は、治療閾値の推定等に応用することが可能と考えられる。

#### 6) 新規 NK1 受容体測定用リガンドの定量法の開発

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

#### 7) ECT による脳内ドーパミン D2 受容体の変化に関する研究

前部帯状回は、報酬系に関連したドーパミン神経が豊富に存在する部位であり、今回の結果は、ECT によって、報酬系に関連したドーパミン神経が活性化され、同部位でのドーパミンの放出が増え、ドーパミン D2 受容体のダウンレギュレーションが生じたと解釈することができる。つまり、ECT は報酬系に関連したドーパミン神経を活性化することで、うつ病の中核症状である無快楽や意欲低下などを改善させている可能性がある。症状変化との

相関は得られなかったが、症例数を増やして検討する必要がある。

#### 8) ECTによる脳内セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体の変化に関する研究

うつ病患者のセロトニン 1A 受容体の BP の低下は多くの研究で報告されている。特に中脳縫線核では、解剖学的異常がうつ病患者の死後脳で認められるとの報告もあり、今回の結果はそれらを支持するものと考えられる。ECTにより、セロトニン 1A 受容体の BP は、臨床症状が改善したにも関わらず、変化しなかった。これは、セロトニン 1A 受容体の BP 低下が、臨床症状に依存せず、うつ病患者の trait marker と成りうる可能性を示唆しており、ECT の作用機序については異なる神経系の機能変化が生じていることを示唆していると思われる。

#### 9) fMRI による脳機能検査で実施可能な情動課題の作製と、健常成人を対象とした妥当性の検証研究

バックワード・マスキング法によって情動画像を閾下呈示することで、被験者の情動反応を非侵襲的に評価することが可能であることが確認された。賦活範囲には、外部から入力された刺激に含まれる情動的要素の評価に関わる部位（扁桃体・島など）だけでなく、情動の発現や制御に関わる部位も含まれることから、バックワード・マスキング課題はヒト情動機構を精査する認知課題として適したものであると考えられる。気分障害や統合失調症などの精神疾患モデルの中には、情動機構を構成する脳部位間で機能的バ

ランスが失われていることを提唱するものもあり (Philips et al. 2003)、精神疾患の神経メカニズムを探索する目的においても、fMRI 検査におけるバックワード・マスキング課題が有用である可能性が示唆された。

#### 10) 音声に含まれる情動の認知に関する研究

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

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

皮質が活性化することが示された。

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

### 1 1) fMRI を用いた社会認知機能の評価に関する研究

顔刺激を提示すると 200 ミリ秒程度で一次・二次視覚野や紡錘状回が活動することが知られているが、表情に感情が強く含まれているとさらに早い潜時で処理されるという。今回の検討でも感情判断時に扁桃体が賦活され、皮質で精緻な情報処理が行われる経路とは別に、粗く速い処理を行う皮質下経路による結果と考えられた。また、見知らぬ顔の処理には時間を要し、とくに直前に記憶した顔照合で帯状回が活発に活動したのは記憶回路が未形成なためかもしれない。帯状回賦活の経時的変化より、前部帯状回において記憶が想起され、後部帯状回で照合されたと考えられた。

音声課題の感情判断では聴覚皮質と運動前野に加えて、扁桃体や海馬傍回が賦活され、音声の詳細な処理を行う皮質回路とともに、感情判断のための粗く速い皮質下回路の存在が確認された。また、音声の記憶課題では顔課題と同様に前部および後部帯状回が賦活され、記憶の想起と照合を行っていると考えられた。音声を 1 日前に記憶したときが直前に記憶した場合よりも正答率が高いことから、顔や音声の記憶後の睡眠によってプライ

ミング効果が出現したと考えられる。

今回の結果は、前部帯状回の損傷例は他者の表情や音声に含まれる個性を認識できなくなるという症例報告と一致する。感情を含む他者の顔や音声を記憶させ、記憶・感情・性別判断に関する遅延課題を組み合わせることで、各種精神障害者の社会認知機能を評価できると考えられた。

### 1 2) ドーパミン受容体と認知機能に関する研究

まず、本研究では、動物を用いた神経科学的研究において示された、前頭葉ドーパミン D1 受容体刺激とワーキングメモリー反応との間の逆転 U 型曲線が、ヒトにおいても認められることが示された。すなわち、前頭前野の D1 受容体の結合能と前頭前野機能 (WCST の成績) との間に逆転 U 型の有意な関係があることが示された。このことは、ヒトにおいても、ドーパミン D1 受容体結合能には、最適なレベルがあることを示しており、統合失調症に対するドーパミン遮断剤やパーキンソン病に対するドーパミン刺激剤を用いる場合に、それらが前頭葉機能にどのような影響をあたえるかという点で、念頭におくべき重要な知見と考えられる。

海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と言語性・非言語性の記憶機能との関連については、アルツハイマー患者を対象とした [11C] FLB457 を用いた PET 研究において、MRI で測定される海馬の容積と記憶課題との間に相関は認めないが、海馬のドーパミン D2 受容体の低下と記憶課題成績の低下との間に相関関係があるこ

とが報告されている。海馬のD2受容体は、海馬におけるシナプスの可塑性にかかわっているとする報告があり、この機能が長期記憶とドーパミンD2受容体結合能との関連の背景にあると考えられる。

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