

201027090A

厚生労働科学研究研究費補助金
障害者対策総合研究事業
精神障害分野

精神疾患の病態診断と治療評価のための
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

H22-精神-一般-002

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	5
大久保善朗	

II. 分担研究報告

1. 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	23
須原哲也	
2. 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	31
伊藤浩	
3. 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	37
松浦雅人	
4. 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	43
加藤元一郎	
5. 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用	53
舘野周	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

.....	59
-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

.....	69
-------	----

I 総括研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

大久保 善朗

日本医科大学 精神医学教室

精神疾患の病態診断と治療評価のための
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

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

統合失調症および気分障害を主たる対象として、分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証、2)治療評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、3)イメージングバイオマーカーを用いた病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略を開発提案することを目的に、以下の研究を行った。1) 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、うつ病患者を対象に異なる抗うつ薬による脳内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、ノルトリプチリンでは 200mg/日の用量で約 70%の占有率が得られたのに対し、ミルナシブランでは 200mg/日で約 40%にとどまることを明らかにした。2) ドパミン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、抗精神病薬の部分アゴニストであるアリピプラゾールによる高親和性部位のD₂受容体占有率の測定を行い、抗精神病薬が親和性の差によらず均一なD₂受容体阻害作用を呈することを確認した。3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド[¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた研究では、基礎実験として新規 mGluR5 アンタゴニスト PET リガンドを用いてラット生体内における mGluR5 の受容体結合能を評価し、フェンサイクリジン投与にて mGluR5-NMDA 受容体カップリング機序が存在することを示した。4) 新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤 [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態の研究では、本放射性薬剤がドパミントランスポーター結合能を評価するのに適しており、各種精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能なことを示した。5) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発研究では、[¹⁸F]florbetapir によるアミロイド陽性率がアルツハイマー型認知症では 71.4%、軽度認知機能障害群で 26.3%、健常者群 0%という結果を得て、[¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの有用性を示した。6) 脳機能画像による自己認知と他者評価関与する神経回路に関する研究では、自己関連付け課題では内側前頭前野と前部帯状回、課題後の安静状態では前楔部と後部帯状回が賦活され、他者の情動評価、信頼性評価、選好判断のいずれも辺縁系と結合をもつ内側前頭前野が関与していることを明らかにした。7) 島皮質の身体内受容感覚処理と情動主観的認知機能に関する神経心理学的研究では、右島皮質は、主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有していること、および島皮質は身体内部反応を受容し、他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていることを明らかにした。

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・プログラムリーダー

伊藤浩・独立行政法人放射線医学総合研究所・プログラムリーダー

松浦雅人・東京医科歯科大学大学院・教授
加藤元一郎・慶應義塾大学医学部精神神経科学教室・准教授

館野周・日本医科大学・精神医学教室・講師

一宮哲哉・日本医科大学・精神医学教室・講師

西條朋行・日本医科大学・精神医学教室・講師

肥田道彦・日本医科大学・精神医学教室・助教

A. 研究目的

分子イメージングの技術革新によって、測定可能なバイオマーカーの種類は急速に増加している。ドパミン(DA)D₂受容体やセロトニントランスポーター(SERT)占有率など、その一部はすでに向精神薬の開発や投与量の決定に利用されている。しかしながら、多様な精神疾患の病態診断や治療効果判定のためには、さらなるイメージングバイオマーカーの開発と臨床的妥当性の検証を積み重ねる必要がある。

本研究は、統合失調症および気分障害を主たる対象に分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証、2)治療評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、3)イメージングバイオマーカーを用いた病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略を開発提案することを目的とした。

B. 研究方法

1) 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

17名の男性健常者を対象として、ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂を用いて、Arakawaら(2008, J Nucl Med)の方法に基づいて視床のトランスポーター結合能を測定し、年齢との関連を検討した。また、単一の抗

うつ薬(で治療中の16名(ノルトリプチン10名、トレドミン6名)の気分障害圏の患者に対して、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂を用いて、視床のノルエピネフリントランスポーター結合能を測定した。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。

2) ドパミン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10名を対象に、アリピプラゾール(0.5-12mg)服薬前後で[¹¹C]MNPAを用いたPET検査を行い、ドパミンD₂受容体占有率を測定した。また、低親和性部位にも結合するアンタゴニストリガンドである[¹¹C]racloprideを用いた占有率も測定し、両者を比較した。

3) 代謝型グルタミン酸受容体PETリガンド[¹¹C]ABP688の臨床応用にむけた基礎研究

ラット覚醒下において、新規代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5型(mGluR5)アンタゴニストPETリガンド[¹¹C]-*E*-ABP688を投与し、90分間のダイナミックスキャンを行った。評価方法はmGluR5の発現が少ない小脳を参照領域とし、simplified reference tissue model (SRTM)により受容体結合能BP_{ND}を推定した。また、非競合型NMDA受容体拮抗薬であるフェンサイクリジン(PCP)を前投与し、脳内の遊離グルタミン酸濃度が上昇した状態でPET測定を行い、未投与群と比較検討を行った。

4) 新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤[¹⁸F]FEPE2Iの脳内動態の評価

10名の男性健常者を対象に、ドパミントランスポーター測定用放射性薬剤である[¹⁸F]FEPE2Iを用いてPET検査を施行した。[¹⁸F]FEPE2Iを約185MBq静注直後より90分間のダイナミックPET撮像を施行し、撮像中経時的に動脈採血を行った。動脈採血試料中の[¹⁸F]FEPE2I未変化体の放射能をウェル型カウンターおよびHPLCにより測定し、入力関数を求めた。また、PET画像上に関心領域を設定し、関心領域毎の時間放

射能濃度曲線を求めた。時間放射能濃度曲線と入力関数から、コンパートメントモデルを用いた動態解析により $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ のドパミントランスポーターへの結合能を算出した。また、入力関数データを必要としない簡便かつ非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を適用して結合能を算出した。

5) $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ によるアミロイド分子イメージングの開発

薬物試験審査委員会の承認を得たのち、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者群ならびに軽度認知機能障害群では本人、アルツハイマー病を含む認知症患者群については、本人ならびに代諾者の同意を得られたものを対象とした。認知症の診断は国際疾病分類第 10 版に基づいた。アルツハイマー病の診断には NINCDS-ADRDA の probableAD の臨床診断基準を用いた。ICD-10 被験者は認知症の状態評価のためのミニメンタルステート検査 (MMSE)、アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-cog)、周辺症状評価のための Neuropsychiatric Inventory (NPI)、老年期うつ病評価尺度 (GDS)、日常生活能力評価のための臨床認知症評価法 (CDR) を実施した。脳器質性病変の鑑別、解析用の脳形態情報を得るために臨床用 PHILIPS 社製 1.5 テスラ MRI 装置 Intera 1.5T Achieve Nova を用いて撮像した。 $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ を静脈内に注射し、注射後 50 分から 10 分間の PET 画像を島津製作所製 Eminence SET-3000GCT/X を用いて撮像した。データの解析には PMOD 3.1 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) を使用した。 β アミロイド沈着の評価には、半定量化スケールを用いた。これは小脳、皮質、白質それぞれの活性の程度を比較して、以下に示すようにグレード 0 (なし) ~4 までに分けて皮質における β アミロイド沈着の程度を評価するものである。皮質での活性が増加し、白質有意のパターンを示さなくなるグレード 3 および 4 をアミロイド陽性、皮質での活性が小脳での活性よりも高くないグレード 0 と 1 をアミロイド陰性とし、グレード 2 は中間とした。

6) 脳機能画像による自己認知と他者評価関与する神経回路の評価

安静状態で活性化する脳内ネットワークは脳の初期状態 (デフォルト・モード神経回路) と呼ばれ、自己の内面的モニタリング機能を担っており、認知症や統合失調症などの精神神経疾患で障害があると報告されている。また、外的刺激に自己を関連付ける際に活性化する自己関連付け神経回路は、意識的な自己評価に関与している。さらに、社会認知神経回路は他者の情動評価や心の理論などに関与する。これらの神経回路はオーバーラップしており、相互の関連は十分に解明されていない。

そこで、視覚的あるいは聴覚的に多数の刺激語を提示し、自己にあてはまるか、他者にあてはまるかの、自己関連付け課題を遂行中、および課題終了後の安静時の機能的 MRI を検討した。さらに、他者の顔写真を提示し、表情認知と信頼感あるいは好き嫌いといった社会的判断をしている際の脳賦活領域について、機能的 MRI を用いて検討した。

6-1) 自己関連付け課題

健常成人 16 名 (女性 8 名; 21.8 ± 1.0 歳、男性 8 名; 21.9 ± 2.4 歳) を対象とした。刺激語は人格や容姿を表す形容詞とし、予備的研究によりポジティブ単語とネガティブ単語を各 12 語を選択した。課題は自己に当てはまるかどうか、他者 (総理大臣) に当てはまるかどうか、単語がポジティブかネガティブか、の 3 とおりの判断をもらい、スクリーンおよびヘッドフォンを用いて提示した。

6-2) 他者の情動評価と信頼性課題

健常成人 28 名 (女性 14 名、男性 14 名、平均年齢 21.8 ± 1.0 歳) を対象とした。方法は、まず他者の顔写真を提示して、その信頼度に応じた投資額を決め、他者からの返還額が期待できるが、裏切られることもある信頼性課題を遂行させた。ついで、他者の顔写真の表情に含まれる怒りの程度を評価してもらい、信号検出理論を用いて怒りの知覚感度を算出し、信頼度の変化との関連を検討した。

6-3) 他者の選好判断課題

健常成人 28 名 (女性 13 名、男性 15 名、平均年齢 19.4 ± 1.1 歳) を対象とした。ま

ず顔写真 2 枚を提示して、より魅力的と感じた方を選ぶ選好判断を繰り返してもらった。ついで、選ばれなかった顔写真をより長く提示する操作を加え、改めて選好をさせ、判断が変化した際の機能的 MRI を撮像した。

上記 1)、2)、3)のいずれの被験者においても、本研究の内容を口頭で説明し、文書による同意を得た。

6-4) 機能的 MRI 撮像と画像解析

臨床用 Philips 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用い、T2*-weighted gradient-echoEPI 法により撮像した。画像解析には SPM5 あるいは SPM8(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。

7) 島皮質の身体内受容感覚処理と情動主観的認知機能に関する神経心理学的研究

右島皮質に限局的な損傷を持つ症例を対象に、感情処理に焦点を当てる課題として、表情認知と表情が表わす感情の強さの評価を求める課題を実施した。この際、島皮質が感情処理における身体反応の受容および調整とどのような関係にあるのかを調べるために、自律神経指標の一つである皮膚コンダクタンス反応(SCR)を課題実施中に記録した。これらのデータを基に表情が表わす感情の種類・強さの識別と、課題遂行に伴う自律神経反応の調整に島皮質がどのような役割を担っているのか検討した。

症例 A は、原因不明ウイルス性脳炎後遺症として右島皮質を中心とした損傷を有する右利き男性で、検査時の年齢は 62 歳、教育歴は 16 年であった。脳画像を図 1 に示す。MRI の FLAIR 画像では、右島前部の皮質下白質に明瞭な損傷を認めた。

表情認識課題を症例 A、および同年齢健康統制群(以下統制群とする)に対して実施した。統制群には 60 歳から 65 歳の男性 8 名が参加した(mean= 63 歳 9 カ月, S. D. \pm 1 年 6 カ月)。刺激として標準化された表情刺激セット(JACFEE; Matsumoto ら 1988)と無表情顔刺激セット(JACNeuF; Matsumoto ら 1988)を使用した。JACFEE から喜び、怒り、嫌悪、悲しみを表す日本人の顔写真を

各 4 枚ずつ、JACNeuF から日本人の無表情の顔写真(以下中性とする)を 4 枚、計 20 枚の写真を選択した。この際、いずれの表情の写真も男性 2 枚、女性 2 枚になるようにした。検査の制御と反応の記録には PC を利用し、プログラムの制御は SuperLab Pro(Cedrus)によって行った。1 試行は PC モニター中央への注視点の提示(1 秒)によって開始され、その後、顔写真を 8 秒間提示した。その後、「どのような感情?」という質問文を提示し、提示された顔写真が喜び・悲しみ・怒り・嫌悪・中性のうち、いずれの感情を表す表情であったかを、対応するキーボード上のボタンによって反応してもらった。ボタンが押されると「どのくらい強い?」という質問文が提示され、0 から 4 までの 5 段階で、その顔写真が感情をどれくらい強く表すものであったのかについての判断を求めた。この質問にも、同様にボタン押し反応による回答を求めた。この際、中性と判断した写真に対して、その感情の強さを 0 と反応するようにあらかじめ教示を行った。ここまですべて 1 試行とし、20 枚の写真について 2 度ずつ、よって各感情について 8 試行ずつ、計 40 試行を連続で実施した。症例 A および、統制群参加者の各写真に対する反応および反応時間を記録した。表情判断の正答率、及び、表情が表わす感情の強さの評定値を、感情の種類ごとに算出した。表情判断の正誤を問わず、全ての試行における反応を感情の強さの評定値の算出に使用した。

課題の実施中に、皮膚コンダクタンス反応(以下 SCR)を記録した。左手の人差し指と中指の先端に塩化銀(AgCl)電極を着け、EDA ユニット(AP-U030, デジテックス研究所)とポリグラフ(Polymate AP1542, TEAC)を介して、SCR を PC で連続的に記録した。SCR は、顔写真提示から質問が提示されるまでの 8 秒間を分析の対象とした。分析対象時間の間で初めに生じた反応の頂点時の値から、反応開始時の値を引いて、振幅の大きさを求めた。その後、全 40 試行の平均振幅値を参加者ごとに算出した。また SCR の振幅は個人差が大きく、パラメトリック検定を行うのに適した指標にするために、Dawson ら(2007)に基づいて算出した振幅の大きさの常用対数化を行った。常用対数

化にあたって、以下の式を利用した：
 $\log(1 + SCR(\mu S))$ 。

(倫理面への配慮)

本研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、研究倫理審査委員会等で研究計画書、説明文書、同意書などについて審査をうけたうえで研究を開始した。その上で、実際の研究は、口頭および文書による説明と同意というインフォームドコンセントに基づいて実施した。また、臨床研究に関する倫理指針を順守した。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新規短寿命放射薬剤審査部会の承認を受けた上で使用した。各放射薬剤の被ばく線量については、通常、胃の集団検診や X 線 CT 検査の被ばく量に相当することから、その点を説明文書に明記した。被験者の同意能力の判定については精神保健指定医が行った。さらに、本研究に参加することで治療が遅れ、そのために不利益が生じないように十分な配慮につとめた。

C. 研究結果

1) 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

健常者において、視床のノルエピネフリントランスポーターの結合能は、年齢依存的に有意に低下していた。また、抗うつ薬を服用中のうつ病の患者では、ノルトリプチリン服用中の患者の占有率は 41%-69% (75-200mg/day) で、ミルナシプラン服用中の患者の占有率は 18%-49% (25-200mg/day) であった。また、50%有効用量 (ED50) はそれぞれノルトリプチリン 91mg、ミルナシプラン 178mg であった。

2) ドパミン 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

[¹¹C]MNPA でのドパミン D₂ 受容体占有率は 0-60% であり、[¹¹C]raclopride での占有率は 4-81% であった。両リガンドでの占有

率は用量依存性を示し、両者に有意な差は認められなかった。

3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた基礎研究

ラット覚醒下において PET 測定を行ったところ、[¹¹C]-*L*-ABP688 は前頭前野、線条体、海馬において高い集積を示し、mGluR5 の脳内発現分布と一致した。また PCP 投与により各脳部位ともに BP_{ND} が 10-20% 程度減少した。

4) 新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤 [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態の評価

[¹⁸F]FEPE2I の脳内各領域の時間放射能濃度曲線は静注 20 分以降では下降する形状を示し、2-tissue コンパートメントモデルでよく再現された。このコンパートメントモデルを用いた動態解析により求めた結合能値は、被殻で 4.03 ± 0.94 (平均±標準偏差)、尾状核で 4.42 ± 0.83 、中脳で 0.19 ± 0.10 、視床で 0.54 ± 0.13 であった。小脳を参照部位として Simplified reference tissue model 法により求めた結合能値は被殻で 3.45 ± 0.58 、尾状核で 3.88 ± 0.55 、中脳で 0.25 ± 0.07 、視床で 0.57 ± 0.10 であり、動態解析による結合能値とよく一致した。

5) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発

健常対照群 10 名、認知症患者群 14 名 (アルツハイマー病患者 7 名、その他の認知症 7 名)、軽度認知機能障害群 19 名に対して [¹⁸F]florbetapir を用いたアミロイド分子イメージングを実施した。

β アミロイド陽性率では、認知症患者群では 35.7% (陽性 5 名、陰性 3 名、中間 6 名)、アルツハイマー病患者群では 71.4% (陽性 5 名、中間 2 名)、軽度認知機能障害群では 26.3% (陽性 5 名、陰性 13 名、中間 1 名)、健常対照群では 0% (陽性 0 名、陰性 9 名、中間 1 名) であった。

6) 脳機能画像による自己認知と他者評価関与する神経回路の評価

6-1) 自己関連付け課題

視覚刺激を用いた意識的な自己関連付け課題では、内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、機能的結合部位を調べると左半球の皮質・皮質下を中心に、広範な脳領域であった。また、課題終了後 10 分間の安静状態では、前楔部と後部帯状回が賦活され、その機能結合部位は両側半球の側頭・頭頂・後頭接合部であった。

また、聴覚刺激を用いた意識的な自己関連付け課題では、上下前頭回と上中側頭回の賦活がみられた。とくに否定的な自己認知の際には前部と後部の帯状回などが強く活性化した。

6-2) 他者の情動評価と信頼性課題

信頼度と投資額は強い正の相関を示した。また、怒りの表情の知覚感度が高い人ほど、裏切りに対する信頼度の低下が大きいことがわかった。

6-3) 他者の選好判断課題

通常選好判断では外側前頭前野、紡錘状回、淡蒼球が賦活されたが、提示時間を操作した後に選好が変化したときには内側前頭前野が活性化した。

7) 島皮質の身体内受容感覚処理と情動主観的認知機能に関する神経心理学的研究

症例 A に対して実際した検査は、まず知能、記憶、注意、知覚、前頭葉機能などを対象としたものであり、具体的には、ウェクスラー成人知能検査(WAIS-R)、レーブン色彩マトリックス検査、ミニメンタルステート検査、ウェクスラー記憶検査(WMS-R)、Rey-Osterrieth 複雑図形検査、Rey 聴覚性言語学習検査、慶應版 Wisconsin シンカード分類検査、ストループ課題(日本語版)、言語流暢性課題、標準注意検査法などを含む。これらの検査結果を表 1 に示す。WMS-R は遅延再生に若干の低下が見られたが、それ以外の下位得点(言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意/集中力)は平均水準であった。また、流暢性の低下、Wisconsin シンカード分類テストにおける軽度の保続反応が認められたものの、見当識・知能・注意・知覚・前頭葉機能など、全般的に平均水準の成績であった。本症例では本人および家族から、感情の平板化や意欲の低下が報告されたが、記憶の低下に

ついてはごく軽度であるとの報告にとどまっていた。

表情判断課題において、症例 A は喜び、中性、悲しみ表情については正確な認識を示したが、怒りと嫌悪表情の正答率には低下がみられた。

また、感情の強さの評価では、症例 A において、怒り顔に対する評価が低い傾向が認められた($t = -1.3$ ($df=7$), $p < .1$)。これ以外の感情については、有意な差が見られなかった。

表情提示に対する SCR の振幅は常用対数化後の値で、症例 A は 0.1、統制群は 0.07 (SEM±0.03)、と同程度の反応であった($t=0.4$ ($df=7$), $p = .4$)。

D. 考察

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

ノルエピネフリントランスporterは、抗うつ薬の主たる作用点の一つであると考えられているが、占有率の治療閾値に関してはまだ詳しい検討はなされていない。(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂による脳内ノルエピネフリントランスporter占有率の測定では、異なる抗うつ薬において、臨床用量におけるノルエピネフリントランスporter占有率差が見られた。セロトニントランスporterの占有率から見た治療閾値が約 80%であるのに対してノルエピネフリントランスporterが単独でどの程度の占有率が治療閾値なのか、あるいはセロトニントランスporterとの占有率の比率がどうかに関しては今後臨床的に重要な検討課題と考えられる。

2) ドパミン 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

部分アゴニストであるアリピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体の親和性の差によらず均一なドパミン D₂ 受容体阻害作用を呈することから、アリピプラゾールの部分アゴニストとしての作用は、細胞内伝達への固有活性によるものである事が示唆された。

3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた基礎研究

グルタミン酸神経伝達は統合失調症の病態仮説において重要な位置を占めているが、その生体でのイメージングはドパミン神経系に比して生体で有効なリガンドがなかったことから遅れていたが、[¹¹C]-*E*-ABP688 が生体イメージングに有効であることから臨床応用に向けてラット生体内における基礎実験を行った。生体でのグルタミン酸受容体相互の関係を検討する目的で NMDA 受容体の阻害薬である、PCP を前投与すると、mGluR5 の受容体結合能は減少した。このことは、シナプス間隙における内因性グルタミン酸濃度の上昇が原因と考えられるが、[¹¹C]-*E*-ABP688 とグルタミン酸は結合部位が異なるため、競合阻害によるものとは考えにくい。そのため、この結合能の低下は、生体内において mGluR5-NMDA 受容体カップリング機序が存在し、グルタミン酸神経系の異常の結果として生じるものと考えられる。今後この機序を詳細に検討することにより、両受容体が制御するグルタミン酸神経伝達に関わる精神疾患症状を臨床的に評価する基盤を明らかにしていく。

4) 新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤 [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態の評価

ドパミントランスポーター測定用放射性薬剤には [¹⁸F]FEPE2I 以外にも、[¹¹C]・CIT や [¹¹C]PE2I などが開発されてきたが、ドパミントランスポーターへの選択性や脳内動態の点で、必ずしも臨床研究への応用に適したものではなかった。今回検討した [¹⁸F]FEPE2I は定量測定に適した脳内動態を示し、ドパミントランスポーターへの結合能も脳内ドパミントランスポーター存在部では十分に高いことが確認された。また、簡便かつ非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を用いても結合能を高い精度で計算できることが示され、[¹⁸F]FEPE2I は臨床研究におけるドパミントランスポーター結合能の評価に広く応用可能であることが示唆された。

5) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発

今回、我々はアルツハイマー型認知症、その他の認知症、アルツハイマー型認知症のハイリスク群、健常者を対象にアルツハイマー病の診断におけるアミロイド分子イメージングの有用性を検討した。

少数例での結果ではあるが、[¹⁸F]florbetapir を用いた PET 検査では、アルツハイマー病の臨床診断とアミロイド陽性の一致率は約 70% であり、健常者における陽性率が 0% であったことから、アルツハイマー型認知症の診断に有用である可能性が示された。海外での研究では、アルツハイマー型認知症患者に対して行われたアミロイド分子イメージングでのアミロイド陽性率は 80 から 90% とされており、我々の結果よりも高い。これは、我々の症例が少数である事が大きな要因であると考えられる。他の認知症との鑑別においては、前頭側頭型認知症、特にレビー小体型認知症でもアミロイド沈着が見られる事があるため、今後その他の認知症の症例数が増えた際には認知症の下位分類との関係についての検討が必要と思われる。

6) 脳機能画像による自己認知と他者評価関与する神経回路の評価

自己関連付け課題では内側前頭前野と前部帯状回が賦活されたが、課題終了後の安静時には楔部と後部帯状回が賦活され、両側半球内側面が自他の認知に重要な役割をもつことが確認された。とくに否定的な自己認知の際に帯状回が強く活性化したことは、うつ病における内側前頭前野／前部帯状回の機能障害が否定的な自己認知を生じさせるとする報告と関連するのかもしれない。機能的結合部位は左半球に有意であったことは、自他の判断に刺激語を用いたためと思われる。

安静時のデフォルト・モード神経回路の中心とされる前楔部と後部帯状回が、両側半球の側頭・頭頂・後頭接合部と機能的結合を示したことは興味深い。同部位は視覚、聴覚、触覚などすべての感覚情報が統合される連合野であり、安静状態で自己の内面的モニタリングを行っていることを裏付ける所見と考えられた。

他者の情動評価、信頼性評価、選好判断においても、内側前頭前野が関与することが確認された。内側前頭前野の腹側部は情動や報酬評価に関連する辺縁系との結合が強い。怒り情動の知覚閾値と不信感とが関連したことは扁桃体の関与が示唆される。社会活動を営むうえで他者への信頼は不可欠であり、人はまず見た目の印象で他者への信頼感を判断する。しかし、その後の交流によって信頼と不信を柔軟に変化させることは、対人関係のなかでリスクを回避するのに有効な手段と思われる。自他の区別があいまいとなる精神疾患ではこのような社会認知機能の障害があり、機能的 MRI によって客観的に評価できる可能性が示唆された。

7) 島皮質の身体内受容感覚処理と情動主観的認知機能に関する神経心理学的研究

右島皮質に限局した損傷を持つ症例 A は、記憶に軽度の低下を認めたが、知能・注意・知覚・前頭葉機能に関するほとんどすべての検査で平均水準の成績であった。しかし、表情判断に関する課題では、喜びや中性表情の識別は正確であるのに、怒りや嫌悪などのネガティブな感情を表す表情の識別に混乱を示した。統計的な分析の結果、統制群と比較して、怒り顔の認識の正確さが低下しており、表わされている感情の強さも低く評価する傾向にあることがわかった。一方、悲しみ顔に対する判断が有意に正確であった。表情提示時の SCR の振幅は健常者と同程度であった。

なぜ、症例 A においてネガティブ表情の識別能力が低下し、怒り顔に対する認識精度の低下や、悲しみ顔に対する認識精度の上昇が観察されたのだろうか。我々は、症例 A では感情の強さの評価が統制群よりも低いことと関連していると考えている。Russell(1980)の情動円環モデルは、多くの情動に共通する一般的特徴として、快と覚醒を挙げ、この 2 次元モデル上の配置が様々な情動の特性を表す、と述べている。一つの次元は快であり、これを水平次元として、不快から中性、快への変化を表す。またもう一つ次元である覚醒は、垂直次元として睡眠から中性、極度な覚醒へと至る。このモデルに限らず、Tellegenら(1999)も

様々な感情を感情価(valence)と覚醒度(arousal)で表すモデルを提案しており、感情に一般的に共通する特徴を抽出し、特定の感情を表現する試みは広く行われている。これらのモデルにおいて、怒り、嫌悪、悲しみの違いは、覚醒度の違いで説明される。これらの感情は、快軸上ではほぼ等しい価値を持っているが、怒りは覚醒度が高く、次いで嫌悪が高い。悲しみの覚醒度が最も低い。表情を適切に認識するには、そのために必要な程度の感情価と覚醒度を感じとる必要がある。しかし、顔表情から感情価の認識が可能であるが、感情の強さを正確に感じ取れない場合には、怒り顔を同程度の感情価を持ち、覚醒度の低い悲しみや嫌悪として認知することが予想できるだろう。

本研究の結果は、右島皮質が、主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を担っていることを示唆するものである。この結果は、この部位の活動が、情動的刺激の覚醒度と関連することや(Lewisら 2007)、主観的に感じる感情の強さと関連することを指摘している脳機能画像研究の結果(Iariaら 2008)と一致している。主観的に感じる感情の強さは内受容感覚に対する敏感さと関連することも指摘されている(Wiensら 2000)。すなわち、島皮質が感情の強さを調整する基盤として、身体内部反応の感知能力が想定される。本研究の結果でも、症例 A は表情刺激に対して、ほぼ同等の SCR を示している。これにもかかわらず、表情が表わす感情の強さを弱く評価する傾向にあったのは、右島皮質が身体内部反応を受容し、他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っているからであると考えられる。症例 A 本人および家族から報告された感情の平板化や、表出の低下、そして発動性の低下の根底に、内受容感覚の感度の減衰が存在すると考えられる。

E. 結論

本年度は以下の研究を行った。

1) 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

うつ病患者を対象に異なる抗うつ薬による脳内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、ノルトリプチリンでは 200mg/日の用量で約 70%の占有率が得られたのに対し、ミルナシプランでは 200mg/日で約 40%にとどまることを明らかにした。

2) ドパミン 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

抗精神病薬の部分アゴニストであるアリピプラゾールによる高親和性部位のドパミン D₂ 受容体占有率の測定を行い、抗精神病薬が親和性の差によらず均一な D₂ 受容体阻害作用を呈することを確認した。

3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた研究

臨床応用に向けた基礎実験として新規 mGluR5 アンタゴニスト PET リガンド [¹¹C]-*E*-ABP688 を用いてラット生体内における mGluR5 の受容体結合能を評価し、フェンサイクリジン投与にて mGluR5-NMDA 受容体カップリング機序が存在することを示した。

4) 新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤 [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態の評価研究

本放射性薬剤がドパミントランスポーター結合能を評価するのに適しており、各種精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能なことを示した。

5) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発研究

[¹⁸F]florbetapir によるアミロイド陽性率がアルツハイマー型認知症では 71.4%、軽度認知機能障害群で 26.3%、健常者群 0%という結果を得て、[¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの有用性を示した。

6) 脳機能画像による自己認知と他者評価関与する神経回路の評価に関する研究

自己関連付け課題では内側前頭前野と前部帯状回、課題後の安静状態では前楔部と後部帯状回が賦活され、他者の情動評価、信頼性評価、選好判断のいずれも辺縁系と結合をもつ内側前頭前野が関与していることから、自己認知と他者評価に共通する神経回路が存在することを明らかにした。

7) 島皮質の身体内受容感覚処理と情動主観的認知機能に関する神経心理学的研究

右島皮質は、主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有している。また島皮質は、身体内部反応を受容し、他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていると考えられた。統合失調症および気分障害では、身体内部感覚の異常および主観的感情の変異は著しい。今回の所見は、統合失調症および気分障害における島皮質異常の検討の必要性を示唆している。

を調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有している。また島皮質は、身体内部反応を受容し、他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていると考えられた。統合失調症および気分障害では、身体内部感覚の異常および主観的感情の変異は著しい。今回の所見は、統合失調症および気分障害における島皮質異常の検討の必要性を示唆している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watari M, Hamazaki K, Hirata T, Hamazaki T, Okubo Y. Hostility of drug-free patients with schizophrenia and n-3 polyunsaturated fatty acid levels in red blood cells. *Psychiatry Res.* May 15 2010;177(1-2):22-26.
2. Ueda S, Koyama K, Okubo Y. Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease. *J ECT.* Jun 2010;26(2):111-115.
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 [¹¹C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010 ;13(7) :943-950.
4. 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):3043-3047.
5. Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S,

- Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci* 2010.
6. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, 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.* May 2010;36(3):642-647.
 7. 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)*. Jun 2010;210(3):331-336.
 8. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [11C]FLB 457. *J Clin Psychiatry*. Jun 2010;71(6):793-799.
 9. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [11C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jul 2010;13(6):785-791.
 10. Matsumoto R, Ito H, Takahashi H, Ando T, Fujimura Y, Nakayama K, Okubo Y, Obata T, Fukui K, Suhara T. Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Clin Neurosci*. Oct 2010;64(5):541-547.
 11. 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 [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*. May 22 2010;86(21-22):814-818.
 12. Koeda M, Tateno A, Ishizaka K, Saijo T, Okubo Y. Working memory processing for human voice perception in a patient with mild cognitive impairment: an fMRI study. *J Nippon Med Sch*. Aug 2010;77(4):188-189.
 13. Karibe H, Arakawa R, Tateno A, Mizumura S, Okada T, Ishii T, Oshima K, Ohtsu M, Hasegawa I, Okubo Y. Regional cerebral blood flow in patients with orally localized somatoform pain disorder: a single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Clin Neurosci*. Oct 2010;64(5):476-482.
 14. 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*. May 2010;67(1):65-71.
 15. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T. Positron emission tomography measurement of dopamine D(2) receptor occupancy in the

- pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. Feb 23 2010.
16. 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 (Berl)*. May 2010;209(4):285-290.
 17. 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 [¹¹C]PE2I and Positron Emission Tomography: Evaluation of Reference Tissue Models. *Ann Nucl Med*, 24(4): 249-260, 2010
 18. 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 [¹¹C]NNC112 and [¹¹C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*, 86(21-22): 814-818, 2010
 19. 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 Neuropsychoph*, 13(7): 943-950, 2010
 20. Takahashi H., Matsui H., Camerer C., Takano H., Kodaka F., Ideno T., Okubo S., Takemura K., Arakawa R., Eguchi Y., Murai T., Okubo Y., Kato M., Ito H., Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci*, 30(49): 16567-16572, 2010
 21. Kodaka F., Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Miyoshi M., Okumura M., Otsuka T., Nakayama K., Halldin C., Farde L., Suhara T. Effect of Risperidone on High-Affinity State of Dopamine D2 Receptors; PET Study with Agonist Ligand [¹¹C]-(R)-2-CH30-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychoph*, 14(1): 83-89, 2011
 22. Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Okumura M., Kodaka F., Otsuka T., Kato M., Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [¹¹C]DASB and [¹¹C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse*, 65(7): 624-633, 2011
 23. Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T. A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies. *Neuroimage* 2010; 49: 578-586.
 24. 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 D2 receptor occupancy using the agonist radioligand [¹¹C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 187-195.
 25. 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)-[18F]FMENR-D2. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210: 331-336.
26. Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D2 receptors in living human brain using [11C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol* 2010; 37: 831-835.
27. Miyajima M, Ohta K, Hara K, Iino H, Maehara T, Hara M, Matsuura M, Matsushima E: Abnormal mismatch negativity for pure-tone sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2011 Feb 28 [Epub ahead of print]
28. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol* 2011 Apr 21 [Epub ahead of print]
29. Sasai T, Inoue Y, Masuo M, Matsuura M, Matsushima E: Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA. *Respiology* 16: 116-123, 2011.
30. Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T: An fMRI study of the effects of acute single administration of paroxetine on motivation related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 191-198, 2011
31. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, UK, 2010, pp.13-25.
32. 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.
33. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Adachi T, Takekawa Y, Adachi Y, Matsuura M, Kanemoto K, Kato M: Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy. *Epi Behav* 18: 218-222, 2010
34. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 68: 225-231, 2010
35. 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: 276-283, 2010
36. Kawara T, Narumi J, Hirao K, Kasuya K, Kawabata K, Tojo N, Isobe M, Matsuura M: Symptoms of atrial fibrillation in patients with and without subsequent permanent atrial fibrillation based on retrospective questionnaire survey by. *Int Heart J* 51: 242-246, 2010
37. Komata J, Kawara T, Tanaka K, Hirota S, Nishi S, Cho Y, Sato K, Matsuura M, Miyazato I: Ultrasonic anisotropy

- measured in 2-dimensional echocardiograms in vitro and verified by histology. *J Med Dent Sci* 57: 185-192, 2010
38. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E: Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med* 11: 452-457, 2010
39. 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.
40. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, 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* 36: 642-647, 2010
41. Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato: Acquired personality traits of autism following the damage to the medial prefrontal cortex. *Social Neuroscience* 5(1):19-29, 2010
42. Masaru Mimura, Fumiko Hoeft, Motoichiro Kato, Nobuhisa Kobayashi, Kristen Sheau, Debra Mills, Albert Galaburda, Julie Korenberg, Ursula Bellugi, Allan L. Reiss: A preliminary study of orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 26: 2(2): 93-98, 2010
43. Daisuke Fujisawa, Sunre Park, Rieko Kimura, Ikuko Suyama, Mari Takeuchi, Saori Hashiguchi, Joichiro Shirahase, Motoichiro Kato, Junzo Takeda, Haruo Kashima: Unmet Supportive Needs of Cancer Patients in an Acute-care Hospital in Japan - a census study. *Support Care Cancer* 18:1393-1403, 2010
44. Daisuke Fujisawa, Mitsunori Miyashita, Satomi Nakajima, PMasaya Ito, Motoichiro Kato, Yoshiharu Kim: Prevalence and determinants of complicated grief in general population, *Journal of Affective Disorders* 127 (2010) 352-358, 2010
45. Harumasa Takanom Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Fumitoshi Kodakal, Tatsui Otsukal, Motoichiro Kato, Tetsuya Suhara: Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [11C]DASB and [11C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* 65:624-633, 2011
46. Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical outcome of schizophrenia in Bali. *European Psychiatry* (in press)
47. Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 2011 (in press)
2. 学会発表
1. Okubo, Yoshiro, Molecular imaging of psychotropic drug action using positron emission tomography, The World Psychiatric Association International Congress, 2010, 9, Beijing, China
2. Ueda, Satoshi, Koeda, Michihiko, Okubo, Yoshiro, Delirium induced by lafutidine, histamine H2-receptor antagonist in postoperative cancer patients, American Psychosocial

- Oncology Society Annual Conference (8th), 2011, 2, Anaheim CA, USA
3. Tateno, Amane, Arakawa, Ryosuke, Okumura, Masaki, Fukuta, Hajime, Ishihara, Keiichi, Kumita, Shinichiro, Okubo, Yoshiro, Dose-finding study of blonanserin based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia., XXVII Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum congress, 2010, 6, Hong Kong, China
 4. Koeda, M., Tateno, A., Ogawa, K., Shingai, Y., Yahata, N., Hama, T., Matsuura, M., Takahashi, H., Okubo, Y. Effect of Lorazepam and Placebo on Cerebral Response to Fearful Vocal Sounds: An fMRI Study, , The 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010, 6, Barcelona, Spain
 5. Koeda, M., Tateno, A., Ogawa, K., Shingai, Y., Yahata, N., Hama, T., Matsuura, M., Takahashi, H., Okubo, Y. Effects of Placebo and Lorazepam on Emotional Voice Processing: An fMRI Study, British Neuropsychiatric Association, the 24th Annual General Meeting ,2011, 2, The Institute of Child Health, Guilford Street, London
 6. Ito H., Takahashi H., Takano H., Arakawa R., Kodaka F., Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of dopaminergic tone. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 7. Sasaki T., Arakawa R., Takano H., Seki C., Kodaka F., Fujie S., Ito H., Nishikawa T., Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporter Binding in Human Brain Using PET with [18F]FE-PE2I. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 8. Takano H., Ito H., Arakawa R., Takahashi H., Suhara T. Changes in Dopamine Synthesis after Risperidone Administration in Patients with Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study with [11C]DOPA. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 9. Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Kodaka F, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of dopaminergic tone. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010
 10. Fujie S, Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Sasaki T, Murai T, Suhara T. Reproducibility of [11C]MNPA binding in healthy human subjects. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010
 11. Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Fujie S, Sasaki T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Regional distribution of high and low affinity states of dopamine D2/3 receptor binding in humans: A PET study using [11C]MNPA and [11C]raclopride. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010
 12. Yoshihide Akine, Hajime Tabuchi, Kazushi Takahashi, Tatsuo Iwashita, Haruo Kashima, Norihiro Suzuki, and Motoichiro Kato: Functional connectivity of reward prediction. The Organization for Human Brain Mapping' s 16th Annual Meeting Catalonia Palace of Congresses,

- Barcelona, Spain June 6-10, 2010
13. Yutaka Kato, Motoichiro Kato, Fumie Saito, Masuro Shintani, Keisuke Takahata, Haruo Kashima: Earlier face processing was preserved in congenital prosopagnosia: an MEG study. The Organization for Human Brain Mapping's 16th Annual Meeting Catalonia Palace of Congresses, Barcelona, Spain June 6-10, 2010
 14. 大久保善朗, 精神疾患における画像診断, 特別講演, 北区医師会学術講演会, 2010, 6, 東京
 15. 大久保善朗, 統合失調症の病態と治療～脳画像検査でわかったこと～, 教育講演, 平成 22 年度精神研都民講座 (第 4 回), 2010, 10, 東京
 16. 大久保善朗, ドパミン系の分子イメージング, ～精神症状の理解～, 特別講演, 東京パーキンソンニズム臨床研究会 (第 10 回), 2010, 10, 東京
 17. 高野 晴成, 伊藤 浩, 荒川 亮介, 高橋 英彦, 須原 哲也 統合失調症における抗精神病薬前後でのドパミン生成能の変化. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 18. 関 千江, 永井 裕司, 南本 敬史, 大西 新, 佐々木 健至, 林 和孝, 中尾 隆士, 伊藤 浩, 菅野 巖, 須原 哲也 新規ドパミントランスポーターリガンド [¹⁸F]FEPE2I のアカゲサル脳内での結合能の定量. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 19. 小高 文聰, 伊藤 浩, 高野 晴成, 高橋 英彦, 荒川 亮介, 藤江 沙織, 中山 和彦, 須原 哲也 ドパミン D2/3 受容体の high および low affinity state の脳内分布. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 20. 伊藤 浩, 高橋 英彦, 高野 晴成, 荒川 亮介, 小高 文聰, 須原 哲也 ドパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 21. 伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 荒川亮介, 小高文聰, 須原哲也. ドパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 22. 藤江沙織, 伊藤浩, 高野晴成, 荒川亮介, 小高文聰, 佐々木健至, 高橋英彦, 須原哲也. [11C]MNPA を用いた脳内ドパミン D2 受容体結合能測定の再現性. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 23. 小高文聰, 伊藤浩, 高野晴成, 高橋英彦, 荒川亮介, 藤江沙織, 中山和彦, 須原哲也. ドパミン D2/3 受容体の high および low affinity state の脳内分布. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 24. 志田原美保, 伊藤浩, 大塚達以, 生駒洋子, 荒川亮介, 小高文聰, 関千江, 高野晴正, 高橋英彦, 木村裕一, 田村元, 菅野巖, 須原哲也. [11C]MNPA を用いたドパミン D2 受容体占有率測定における誤差解析. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 25. 佐々木健至, 荒川亮介, 高野晴成, 関千江, 小高文聰, 藤江沙織, 伊藤浩, 須原哲也. [¹⁸F]FE-PE2I による脳内ドパミントランスポーターの定量. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 26. 関千江, 永井裕司, 南本敬史, 大西新, 佐々木健至, 林和孝, 中尾隆士, 伊藤浩, 菅野巖, 須原哲也. 新規ドパミントランスポーターリガンド [¹⁸F]FEPE2I のアカゲサル脳内での結合能の定量. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010. 11. 11-13
 27. 船山道隆, 是木明宏, 加藤元一郎: 非生物カテゴリーに特異的な意味記憶障害を認めるアルツハイマー病の 1 例. 第 34 回日本神経心理学会総会 2010 年 9 月 9・10 日, 京都 第 34 回日本神経心理学会総会プログラム予稿集, 106
 28. 中川良尚, 北條具仁, 木嶋幸子, 鍵本侑子, 近藤郁江, 山崎勝也, 佐野洋子, 船山道隆, 中山剛, 加藤元一郎, 山谷洋子, 加藤正広: 記憶障害症例の長期経過. 第 20 回認知リハビリテーション研究会 2010 年 10 月 2 日, 東京 第 20

回認知リハビリテーション研究会プログラム

29. 齋藤寿昭、眞木麻子、加藤元一郎：
Apathy を呈し Idea and Design Fluency
の障害を認めた両側淡蒼球病変の 1 例
第 34 回日本高次脳機能障害学会学術
総会 2010 年 11 月 18・19 日、さいたま
第 34 回日本高次脳機能障害学会
学術総会プログラム・講演抄録、92
30. 船山道隆、是木明宏、加藤元一郎、村
松太郎：脳器質性疾患による異食症。
第 34 回日本高次脳機能障害学会学術
総会 2010 年 11 月 18・19 日、さいたま
第 34 回日本高次脳機能障害学会
学術総会プログラム・講演抄録、104
31. 小西海香、斎藤文恵、加藤元一郎、鹿
島晴雄：脳損傷例における注意と意欲
の関連 -CATS による検討-第 34 回
日本高次脳機能障害学会学術総会
2010 年 11 月 18・19 日、さいたま 第
34 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、107
32. 是木明宏、船山道隆、加藤元一郎：側
頭葉の損傷に要素性幻聴を認めた症例
第 34 回日本高次脳機能障害学会学術
総会 2010 年 11 月 18・19 日、さいたま
第 34 回日本高次脳機能障害学会
学術総会プログラム・講演抄録、214
33. 橘とも子、橘秀昭、加藤元一郎：外傷
性脳挫傷後、MCTD 疑い病態を合併した
高次脳機能障害の一例について 第 34
回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010 年 11 月 18・19 日、さいたま 第
34 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、149

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II-1 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所