

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
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

分担研究者 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

研究要旨

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)を用いて、抗精神病薬および抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーターとの関連を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立することを目的とした。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%にとどまった。次に、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ーパミン 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。さらに、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唆した。

A. 研究目的

Positron Emission Tomography (PET)による分子イメージング技術は、生体で受容体やトランスポーター等を評価できる検査法である。本研究では、PETを用いて、抗精神病薬や抗うつ薬の作用と脳内各種受容体との関連を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立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(ノルトリプチリン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、ドーパミン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。

(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

[¹¹C]MNPA でのドーパミン 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]-*E*-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。

D. 考察

ノルエピネフリントランスポーターは、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ポーター占有率の測定では、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ポーター占有率差が見られた。セロトニントランスポーター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ポーター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ポーターとの占有率の比率がどうなの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。

部分アゴニストであるアリピプラゾールは、ドーパミン D₂ 受容体の親和性の差によらず均一なドーパミン 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。

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ー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。

E. 結論

(S, S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ を用いて、うつ病患者を対象に抗うつ薬によるノルエピネフリントランスポーター占有率の測定を行った。抗精神病薬に関しては、 [¹¹C]MNPA を用い、部分アゴニストのドーパミン D₂ 受容体占有率の測定を行った。さらに、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た。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書のため記載なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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. *Psychopharmacol*, 209(4): 285-290, 2010

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

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

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

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

2. 学会発表

Kodaka F., Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Fujie S., Sasaki T., 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 with [¹¹C]MNPA and [¹¹C]raclopride. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010

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

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

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

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ー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

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 哲也新規ドー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

小高 文聡, 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 哲也ドーパミン 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

伊藤 浩, 高橋 英彦, 高野 晴成, 荒川亮介, 小高 文聡, 須原 哲也ドー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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II-2 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

伊藤 浩

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

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

分担研究者 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

研究要旨

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)および新規のドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である $[^{18}\text{F}]$ FEPE2Iを用いて、本放射性薬剤の脳内動態の評価およびドーパミントランスポーター結合能の定量的測定法の開発を行った。本放射性薬剤の脳内動態は、コンパートメントモデルにより良好に再現され、このモデルを用いた動態解析により求めた結合能は、線条体や中脳などの脳内ドー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、動脈採血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求めたところ、動態解析による値とよく一致した。本放射性薬剤は臨床研究においてドー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であることが示された。

A. 研究目的

本研究では、Positron Emission Tomography (PET) および新規のドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である [^{18}F]FEPE2I を用いて、本放射性薬剤の脳内動態の評価およびドーパミントランスポーター結合能の定量的測定法の開発を行った。

B. 研究方法

10名の男性健常者を対象に、ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である [^{18}F]FEPE2I を用いて PET 検査を施行した。 [^{18}F]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 [^{18}F]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}F]FEPE2I のドー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。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とした医学研究であるため、ヘルシンキ宣言に基づいて倫理面についての十分な配慮の上で研究計画を作成し、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会にて研究計画書、説明文書、同意書などについての審査を受け、承認された後に研究を開始した。実際の研究は、口頭および文書による説明により同意を文書で取得してから実施し、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薬剤は、外部の放射性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等審査部会での承認を得た上で使用した。本研究で用いた放射性薬剤の被ばく線量は、通常の上部消化管造影検査や X 線 CT 検査における被ばく線量に相当することを説明文書に明記し口頭でも説明した。

C. 研究結果

[^{18}F]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 \pm 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。

D. 考察

ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤には [^{18}F]FEPE2I 以外にも、 [^{11}C] βCIT や [^{11}C]PE2I などが開発されてきたが、ドー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 [^{18}F]FEPE2I は定量測定に適した脳内動態を示し、ドーパミントランスポーターへの結合能も脳内ドー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、 [^{18}F]FEPE2I は臨床研究におけるドー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。

E. 結論

[^{18}F]FEPE2I の脳内動態の評価およびドーパミントランスポーター結合能の定量的測定法の開発を行った。本放射性薬剤は臨床研究においてドーパミントランスポーター結合能を評価するのに適していることが示され、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であるものと考えられた。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書のため記載なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

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)* 2010; 209: 285-290.

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* 2010; 260: 345-350.

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]FMeNER-D₂. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210: 331-336.

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* 2010; 86: 814-818.

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* 2010; 24: 249-260.

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.

2. 学会発表

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

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

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 D_{2/3} 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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、荒川亮介、小高文聰、須原哲也。ドー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

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 を用いた脳内ドーパミン 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

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。ドーパミン D_{2/3} 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

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 を用いたドーパミン 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

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 による脳内ドー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

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。新規ドーパミントランスポーターリガンド [¹⁸F]FEPE2I のアカゲサル

II-3 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

松浦雅人

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
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

分担研究者 松浦雅人 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科教授

【研究要旨】統合失調症などの精神疾患では自他の区別があいまいとなるが、その背景には自己認知と他者評価に関連する神経回路の障害が想定される。自己関連づけに関与する神経回路を検索する目的で、健常者を対象に各種の自己認知や他者評価の課題を遂行中の機能的MRI撮像を行った。視覚あるいは聴覚による言語刺激を用いて、意識的に自他の区別を行う課題では内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、刺激を与えずに無意識的な自己モニタリングを行っているときには内側頭頂葉と後部帯状回が活性化した。他者の表情に含まれる不快感情の認知能力が高い人ほど、他者への信頼度が変化しやすく、他者の選好判断課題で選好が変化した際には内側前頭前野が活性化することが確認された。自己認知と他者評価に共通する神経回路があり、これらは対人関係のなかでリスクを回避する機能を担っていると考えられた。

A. 研究目的

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、外的刺激に自己に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。

B. 対象と方法

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とおりの判断をしてもらい、スクリーンおよびヘッドフォンを用いて提示した。

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。

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。

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。

C. 研究結果

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。

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かった。

3) 他者の選好判断課題

通常の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。

D. 考察

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。

【まとめ】

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、課題後の安静状態では前楔部と後部帯状回が賦活された。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た。自己認知と他者評価に共通する神経回路があると考えられた。

G. 研究発表

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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]

2. 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]

3. 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.

4. 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

5. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, UK, 2010, pp. 13-25.

6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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.
14. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況
な

II-4 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

加藤元一郎

慶應義塾大学医学部精神神経科

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書（平成22年度）

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

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

研究要旨

本研究の最終的な目的の一つは、統合失調症および気分障害を対象に、病態診断のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床的検証を行うことであり、また、fMRIを併用して、怒り、嫌悪、楽しみなどの単純な情動反応から、共感、羨望、自尊心などの社会情動まで、統合失調症および気分障害における情動を含む高次脳機能評価系の臨床的有用性を検証することにある。これを行うためには、情動システムに関与する脳領域がどのように情動の理解と表出に関与しているかを明らかにしておく必要がある。このような視点から、本年度の我々の検討は、近年、身体内受容感覚の処理と情動の主観的認知において注目を集めている島皮質（insular cortex）に焦点をあて、神経心理学的および認知科学的検討を行った。右島皮質に限局的な損傷を持つ症例を対象に、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、自律神経機能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。本例では、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。特に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。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。

A. 研究目的

本研究の最終的な目的の一つは、統合失調症および気分障害を対象に分子イメージングの技術を用いて、病態診断のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床的検証を行うことであり、また、fMRIを併用して、怒り、嫌悪、楽しみなどの単純な情動反応から、共感、羨望、自尊心などの社会情動まで、統合失調症および気分障害における情動を含む高次脳機能評価系の臨床的有用性を検証することにある。

これを行うためには、情動システムに関与する基本的な脳領域（扁桃核、上側頭溝、線条体、前部帯状回、前頭葉眼窩

部・背外側部）の役割を明らかにすることが重要であるとともに、これら以外の脳領域（例えば、前頭葉内側部、島、後部帯状回など）がどのように情動の理解と表出に関与しているかを明らかにしておく必要がある。このような視点から、本年度の我々の検討は、近年身体内受容感覚の処理と情動の主観的認知において注目を集めている島皮質（insular cortex）に焦点をあて、神経心理学的および認知科学的検討を行った。

感情を感じる過程において、自律神経系や内臓反応といった身体反応が何らかの二次的な役割を持つのか、あるいは随伴現象に過ぎないのか、については、今日でも活

発な議論が行われている (James, 1884; Critchley 2005)。近年では、主観的な感情経験において、島皮質は自身の身体の内部から生じる内受容感覚をマッピングし、前部帯状皮質、前頭葉眼窩部とともに内受容感覚と環境情報を統合する中心的な機能を担っていると認識されるようになってきた (Gray ら 2007)。このメカニズムを、“感情的な状態を作り出す”、“感情を感じる”、“意識的に解釈する”という過程に大別してまとめたレビュー論文 (Tsuchiya ら 2007) でも、島皮質は自分自身の感情を感じるために重要であると指摘されている。また、感情状態の評価に関する脳機能画像研究の結果をまとめた論文でも、同様の報告がされている (Craig 2009; Lee ら 2009)。

島に関する神経心理学的研究では、左島皮質に限局性の損傷を持つ症例を対象として、表情認知や感情経験に関する検査を行った研究において、嫌悪に関する認識の低下や主観的経験強度の減衰が指摘されている (Calder ら 2000)。島皮質を含む広範囲の前頭葉腹側部・内側部および側頭葉前部に損傷を持つ症例を対象とした感情認知に関する研究でも、これらの部位の損傷に伴う嫌悪感情の認識の低下が示唆されている (Adolphs ら 2003)。このような先行研究の結果は、島皮質が嫌悪の処理に特異的な役割を果たしていることを示唆している。しかし、一方で、脳機能画像法を用いた研究では、島皮質の活動は嫌悪感情の処理に特異的ではなく、感情の種類を問わず実験参加者が主観的に感じる感情の強さとの関連し、心拍数などの身体反応に注意を向けること自体と関連することが示されている (Critchley ら 2004; Lewis ら, 2007; Iaria ら 2008)。

B. 研究方法

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。

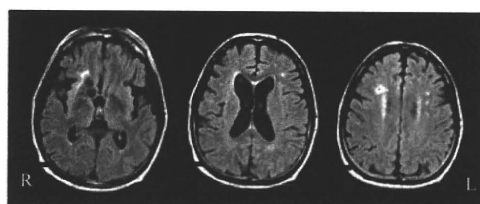


図1 症例AのFLAIR画像

表情認識課題を症例 A、および同年齢健常統制群 (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. ± 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。ここまでを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)

研究参加者に対して、文書で informed consent を得た。その他、倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

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、慶應版ウイスコン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/集中度)は平均水準であった。また、流暢性の低下、ウイスコン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1 症例Aの神経心理検査結果

検査項目	症例A	統制群
WAIS-R	111 (知能)と104(言語)と104(知覚)と104(記憶)と104(知覚) 総知能指数(平均±標準偏差) 104 ± 10.0	111 ± 10.0
WMS-R	104 (記憶) 視覚空間検査 104 聴覚性記憶検査 104 言語性記憶検査 104 総記憶指数 104	104 ± 10.0
MMSE	27	27 ± 2.0
ROCF	10	10 ± 2.0
RAVLT	11-11-11 11-11-11 11	11 ± 2.0 11 ± 2.0 11 ± 2.0
BDST	11.5	11.5 ± 2.0
SDS	1.1	1.1 ± 0.5
STAI	35	35 ± 5.0
SCR	0.1	0.1 ± 0.05
CAT	1.0	1.0 ± 0.1

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(表2)。

表2 表情判断の正答率

	症例A	統制群
怒り	0.25	0.64 (0.28)
嫌悪	0.50	0.61 (0.28)
喜び	1.00	0.86 (0.10)
悲しみ	1.00	0.34 (0.31)
中性	1.00	0.92 (0.04)

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3)。

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 ($SEM \pm 0.03$)、と同程度の反応であった($t=0.4$ ($df=7$), $p = .4$)。

表3 感情の強さの評定値

	症例A	統制群
怒り	1.30	2.20 (0.24)
嫌悪	3.00	2.33 (0.19)
喜び	2.25	2.75 (0.30)
悲しみ	1.50	1.83 (0.29)
中性	0.75	0.88 (0.42)

D. 考察

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

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。

F. 健康危険情報