

などを通して自己制御する方法に応用することが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of dopaminergic tone. *J Neurosci* in press
- 2) Sasamoto A, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T: Social impairment in schizophrenia revealed by Autistic Quotient correlated with gray matter reduction. *Soc Neurosci.* in press.
- 3) Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Abnormal Asymmetry of White Matter Integrity in Schizophrenia Revealed by Voxelwise Diffusion Tensor Imaging. *Hum Brain Mapp.* in press.
- 4) Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Hallidin C, Farde L, Suhara T. Effect of risperidone on high-affinity state of dopamine D2 receptors: a PET study with agonist ligand [¹¹C](R)-2-CH₃-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol.* (2011) 14(1):83-89
- 5) Kubota M, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]
- 6) Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura Md Phd M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [(11)C]DASB and [(11)C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* (2011) 65(7):624-33
- 7) Takahashi H, Matsui H, Camerer CF, Takano H, Kodaka F, Ideno T, S 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) 30(49):16567-16572.
- 8) 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* (2010) 36:65-71
- 9) 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
- 10) Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: preliminary L-[^β-¹¹C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2010) 64(6):659-662
- 11) Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D(2) receptors in living human brain using [(11)C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol.* (2010);37(7):831-835.
- 12) 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.* 2010 64(5):541-547
- 13) Kodaka F, Ito H, Shidahara M, Takano H,

- Takahashi H, Arakawa R, Nakayama K, Suhara T. Positron emission tomography inter-scanner differences in dopamine D(2) receptor binding measured with [(11)C]FLB457. *Ann Nucl Med.* (2010) 24(9):671-677
- 14) 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) 24(4):249-260
- 15) 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) 86(21-22):814-818
- 16) 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
- 17) 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]FMENR-D (2). *Psychopharmacology (Berl).* (2010) 210(3):331-6
- 18) 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) 67(1):65-71
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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* (2010) 209(4):285-90
- 22) 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.* (2010) 30(1):187-195
- 23) 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(4):345-350
- 24) 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* (2010) 24(2):83-87.
- 25) 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* (2010) 71:1131-1137

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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

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】 認知症、統合失調症、注意欠陥多動性障害などの各種精神神経疾患では、脳の初期状態（デフォルト・モード）の機能異常があるとされる。デフォルト・モード回路は自己の内面をモニターし、その情報をフィードバックすることにより、外部環境への注意配分を適切に行っていると考えられる。今回、健常者を対象に自他の識別を行う課題を負荷し、課題終了後に 10 分間の安静状態をとらせ、それぞれの機能的 MRI を撮像した。その結果、意識的に自他を識別する課題では内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、無意識的な自己モニタリングでは内側頭頂葉と後部帯状回が活性化した。また、他者の顔写真を提示して選好判断させ、選好結果を操作してフィードバックし、二度目の判断で選好が変化した際には内側前頭前野が活性化した。すなわち、意識的な自他の識別だけでなく、無意識的な自己モニタリングや選好判断変化には両側半球内側面の機能が重要であると考えられた。

A. 研究目的

安静状態で活性化する神経回路は脳の初期状態（デフォルトモード）と呼ばれ、各種の課題遂行中には抑制され、自己の内的モニタリング機能を担っているとされる。認知症、統合失調症、注意欠陥多動性障害などの各種精神神経疾患では、このデフォルトモード神経回路が安静時に活性化せず、課題遂行時には正常に抑制されず、外部環境へ適切な注意配分ができないことが報告された。また、意識的に自己認知や他者評価を行う際にデフォルト・モード神経回路の一部が活性化することも指摘されている。

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させ、課題終了後に 10 分間の安静時の機能的 MRI を撮像した。さらに、他者の顔写真を提示し、選好判断の結果をフィードバックし、選択されなかった顔写真の提示時間を長くすることで、選考判断が変化したときの機能的 MRI を撮像した。これにより、意識的な自己関連付けと、無意識的な自己モニタリングや選好判断に共通する神経基盤が存在する可能性を検討した。

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) 課題終了後の安静状態

自己関連付け課題終了後に 10 分間の安静覚醒状態を指示したところ、16 名 5 名が体動なく、また睡眠に移行せずに安静覚醒状態を保つことができた。

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、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、聴覚刺激を用いた意識的な自己関連付け課題では、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) 安静覚醒状態

課題終了後 10 分間の安静覚醒状態が保てた 5 例では、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。

3) 他者の選好判断課題

意識的な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

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たが、課題終了後の安静時に無意識的な自己モニタリングをしている時期には、楔部と後部帯状回が賦活された。また、他者の選好判断においては、無意識的な選好変化の際に内側前頭前野の関与が確認された。すなわち、意識的な自他の認知と、無意識的な自己モニタリングともに、両側半球内側面が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。

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両側半球内側面の機能障害があり、機能的 MRI を用いることによって客観的な評価が可能になると考えられた。

E. まとめ

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、課題後の自己モニタリングでは前楔部と後部帯状回が賦活された。無意識的な他者の選好判断変化の際にも内側前頭前野が活性化した。両側半球内側面の機能障害が自他認知の生涯に関与する神経回路と考えられた。

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

分担研究者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

【研究要旨】 ヒトがコミュニケーションをとるとき、相手の思惑や感情を推測して自らの行動を修正し、社会の中で協調をとりながら生活している。近年、脳機能画像研究において提示された文章を読み、視覚的に自己認識や内省するとき、内側前頭前野 (MPFC) を中心とした脳部位が機能するという。一方、文章を聴取して自己認識や他者の行動評価をしているときの脳領域について研究した報告はほとんどない。今回われわれは、自己と他者に対して肯定的・否定的な文章を聴取したときの脳機能について functional MRI を用いて検討し、自己の内面を認識するとき、他者の行動の評価をするときに賦活される脳領域を明らかにすることを試みた。健常成人 16 人（男女各 8 人）を対象に、自分の特性についての質問 (Yourself 条件)、他人の特性についての質問 (Other 条件)、言葉のイメージについての質問 (Control 条件) を聴取させ、ボタン押しにより回答してもらった。その結果、各条件に共通して上・中側頭回と下前頭回が賦活された。Yourself > Control 条件ではさらに内側前頭前野 (MPFC) と小脳上部が賦活された。肯定的な文章を聞いたときは、Other > Control 条件でのみ下前頭回が賦活された。一方、否定的な文章を聞いたとき、Yourself > Control 条件ではさらに、後頭・頭頂皮質に加え、前部帯状回、視床、尾状核で広く活動が見られた。MRI 課題直後に行った自己評価のアンケート結果を用いて相関する脳領域を検討した結果、Yourself > Control 条件で左海馬の脳活動の強さと自己評価の点数との間に正の相関を認めた。今回の結果から、聴覚刺激課題においても内側前頭前野 (MPFC) が自己の内面の評価に関わることが確かめられた。さらに、否定的な文章を聴取し内省しているとき、後頭・頭頂皮質に加え、前・後部帯状回、視床、尾状核、小脳上部を含む社会脳に関与する領域が賦活され、とくに自己を肯定的あるいは否定的と思うほど左海馬が機能することが示唆された。

研究協力者

肥田道彦 日本医科大学精神医学教室 助教
中野圭 東京医科歯科大学保健衛生学科
月村佳純 東京医科歯科大学保健衛生学科
松浦雅人 東京医科歯科大学大学院 教授

A. 研究目的

私たちは社会生活を円滑におくるために、相手の思惑や感情を推測し、さらに自らの行動を修正することで協調をとっている。人格者は“自分に厳しく他人に優しい”と言われるが、自己や他者の特性の捉え方は個人個人で大きく異なり、自己や他者を評価する絶対的な基準は存在しない。自己評価の基準と他者評価の基準は人によって異なり、“自分にも他人にも厳しい人”“自分にも他人にも優しい人”だけでなく“自分に厳しく他者に優しい人”“自分には甘い他者には厳しい人”などさまざま

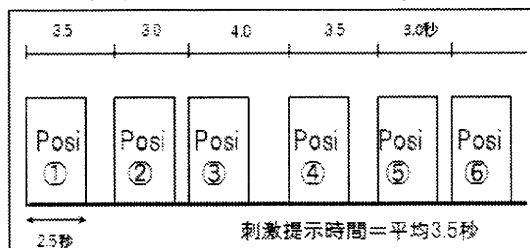
ある。近年の脳機能画像研究において視覚的に文章を呈示され判断しているとき、内側前頭前野 (MPFC) が自己認識・自己評価に関連する脳機能部位であることが報告されている¹⁾。さらに、精神疾患であるうつ病患者にはこの自己認識に関与する内側前頭前野と前部帯状回の機能障害がみられ、それが自己に対する否定的な認識を生じさせているという報告もある²⁾。一方、聴覚課題を用いた自己認識・他者評価の際に活性化される脳領域についての報告はほとんどなく、音楽を聴取に対する主観的評価をしたときに内側前頭皮質が機能するというが、聴覚文章課題で自己認識について検証した報告はほとんどない。今回われわれはヒトが『肯定的な』自己認識と『否定的』な自己認識を行っているときの脳活動について聴覚課題を用いて検証した。さらに、他者に対して『否定的な』認識をしているときと『肯定的な』認識をしているときの脳活動も比較検討した。

B. 対象と方法<fMRI 被験者>

本実験の内容を口頭と文章で説明し、文書により同意の得られた本学の学生である成人健康者 16 名（男性 8 名：平均年齢±SD 21.88 ± 1.25 歳、女性 8 名：21.75 ± 0.46 歳）を対象として fMRI を撮像し、画像解析を行った。撮像後、同じ内容の質問に紙面にて回答してもらった。ただし、このときは『はい』『いいえ』の 2 択ではなく『いいえ』を 0%、『はい』を 100%とするスケールにより回答してもらった。

< fMRI 撮像課題 >

fMRI の実験デザインを図 1 に示す。



音声は自己の特性についての質問 (Yourself 条件)、他人の特性についての質問 (Other 条件)、様々な特性に対するイメージについての質問 (Control 条件) の 3 条件にわけて聴取してもらった。音声は事前に自らの音声を録音したものを使用した。各条件の間は 5 秒の画像による説明文の提示を含め 25 秒とした。聴取してもらった特性を表す言葉は以下の通りである。

・ Positive な言葉

社交的だ、積極的だ、活動的だ、親切だ、几帳面だ、リーダーシップがある、仕事熱心だ、楽観的だ、おおらかだ、寛大だ、真面目だ、スタイルが良い

・ Negative な言葉

消極的だ、臆病だ、冷たい、ずぼらだ、人任せだ、いいかげんだ、悲観的だ、短気だ、神経質だ、無謀だ、不真面目だ、スタイルが悪い

<Yourself 条件>

「あなたは～だ」という質問についてあてはまるかどうかを、「はい」または「いいえ」のボタン押しにより回答してもらった。質問は Positive な特性を表すもの、Negative な特性を表すものそれぞれ 12 問となっている。また、6 問を 1 セットとし、2 セットずつで構成した。音声は 1 問を 3.0 秒、あるいは 3.5 秒、

あるいは 4.0 秒おきにランダムに再生し、1 セットを 21 秒とした。各セットの間は 20 秒とした。

	平均一致率 (%)	SD
Yourself	92.0	1.2
Other	90.5	1.9
Control	99.1	0.4

<Other 条件>

Yourself 条件と同様に「総理大臣は～だ」という質問についてあてはまるかどうかを、ボタン押しにより回答してもらった。質問の内容、再生時間は Yourself 条件に同じである。

<Control 条件>

「～はポジティブだ」という言葉のイメージを問う質問に、ほかの 2 条件と同じようにボタン押しにより回答してもらった。質問の内容、再生時間はほかの 2 条件に同じである。

聴覚刺激は非磁性高性能ヘッドフォンを用いて与えた。fMRI 撮像時には、ボタン押しの結果も同時に記録し遂行成績も評価した。

<撮像条件>

PHILIPS 社製 3.0T 臨床用 MRI 装置を用いて EPI により撮像を行った。fMRI の設定条件は、TR=1600ms, TE=23 msec, Flip angle 72.5°, Slice 厚 4mm, 30 slice, FOV= 256, Matrix size 64×64 とした。

<画像解析>

fMRI のデータの解析には SPM8 を使用し以下の手順でおこなった。まず、連続して撮像された MRI 画像の位置を補正するため、最初に撮像された画像に、続けて撮像された画像の位置を合わせて整列化 (realign) した。次に、整列化された画像を SPM8 のテンプレート中の標準脳に標準化 (normalize) させ、3 次元フィルターを用いて平滑化 (smoothing) した。

C. 研究結果

1) 撮動中のボタン押しの結果とアンケート結果の一致率

fMRI 撮像時に行ったボタン押しの結果と、撮像後に行ったアンケート結果の回答の一致率の評価を行った。ただし、ボタン押しの回答が未回答だった場合を除いた。

表 1 : 平均回答時間

	RT (秒)	SD
yourself	2.9	0.3
other	3.2	0.5
control	3.2	0.5

RT : response time

Yourself 条件に比べて Other 条件、Control 条件で回答時間が長くなる傾向がみられ、ばらつきもみられた。

表 2 : 一致率

Yourself 条件、Other 条件共に一致率は高値であり、ばらつきもほとんど認められなかった。

2) fMRI 結果

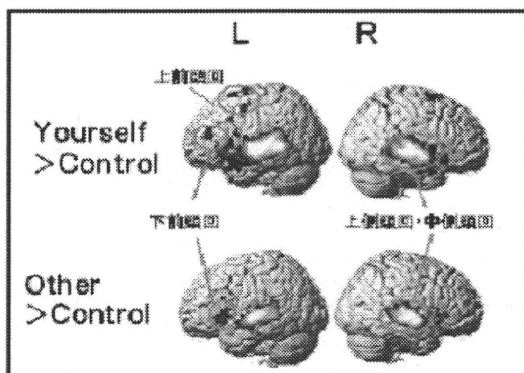


図 2 Yourself>Control と Other > Control

Yourself 条件と Other 条件の脳活動からそれぞれ Control 条件での脳活動を除いた結果を図 2 に示す。Yourself 条件では上前頭回を含む内側前頭皮質、下前頭回、上側頭回、中側頭回で活動がみられた。一方、Other 条件では、下前頭回の 1 部(ブローカー野)、上側頭回、中側頭回では活動がみられたが、上前頭回では活動がみられなかった。今回の課題刺激が聴覚刺激であることを考慮すると、自己認識に関連がある脳部位は上前頭回を含む内側前頭皮質であることが示唆された。

次に Yourself 条件での脳活動と Other 条件での脳活動から Control 条件での脳活動を除いた結果(図 2)をさらに Positive な文章を聴取しているときと Negative な文章を聴取しているときにわけて解析した結果を図 3 に示す。

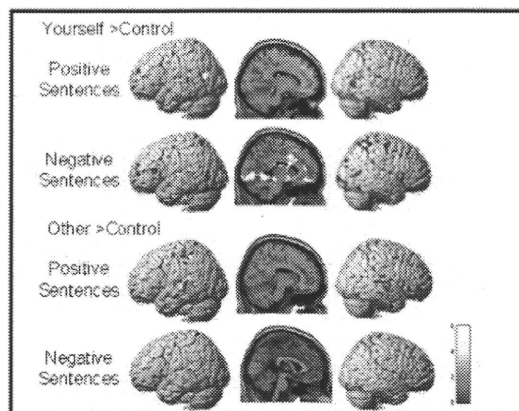


図 3 Yourself > Control、Other > Control を Positive な言葉を聴取したときと Negative な言葉を聴取したときとの比較

Yourself>Control での外側皮質での活動は Positive な文章を聴取しているときには下前頭回、上側頭回、中側頭回で確認され、Negative な文章を聴取しているときには上前頭回、下前頭回、上側頭回、中側頭回で確認された。また、内側皮質での活動は、Positive な文章を聴取しているときには内側前頭前野で確認された。一方、Negative な文章を聴取しているときには、内側前頭野、前部帯状回、尾状核、小脳上部、視床で活動が確認された。Yourself 条件では、Positive な言葉を聴取しているときの方が、Negative な言葉を聴取しているときよりも、皮質、皮質下共により脳が賦活されていた。Other>Control 条件での脳皮質での活動は Positive な言葉を聴取しているときには上側頭回、中側頭回で活動が確認されたが、Negative な言葉を聴取しているときにはほとんど活動は確認されなかった。さらに、皮質下においては、Positive な言葉を聴取しているとき、Negative な言葉を聴取しているとき共にほとんど脳に活動は確認されなかった。

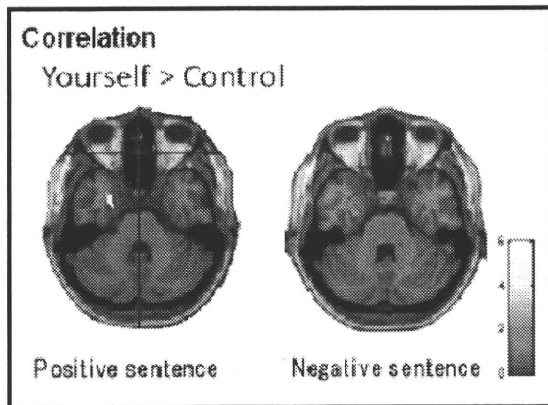


図4 Yourself>Controlにおいて、自己評価の程度と相関がみられた部位

最後に、Yourself>Controlにおいて、Positiveな文章とNegativeな文章を聴取しているときに、撮像後に行ったアンケート結果と正の相関がみられた部位の解析結果を図4に示す。これは、Positiveな文章を聴取しているときであれば、Positiveな特性に対して、自己がよりあてはまると考えているときにより賦活される部位を表している。また、Negativeな文章を聴取しているときであれば、Negativeな特性に対して自己がよりあてはまると考えているときにより賦活される部位を表している。つまり、聴取した特性に強く共感を示しているときにより賦活される部位であり、Positiveな文章を聴取しているとき、Negativeな文章を聴取しているとき共に左海馬が賦活された。また、Positiveな文章を聴取しているときよりもNegativeな文章を聴取しているときにより相関がみられた。

D. 考察

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たが、課題終了後の安静時に無意識的な自己モニタリングをしている時期には、楔部と後部帯状回が賦活された。また、他者の選好判断においては、無意識的な選好変化の際に内側前頭前野の関与が確認された。すなわち、意識的な自他の認知と、無意識的な自己モニタリングともに、両側半球内側面が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。

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両側半球内側面の機能障害があり、機能的MRIを用いることによって客観的な評価が可能になると考えられた。

E. まとめ

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、課題後の自己モニタリングでは前楔部と後部帯状回が賦活された。無意識的な他者の選好判断変化の際にも内側前頭前野が活性化した。両側半球内側面の機能障害が自他認知の生涯に関与する神経回路と考えられた。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 聴覚作動性記憶時の脳活動に対するカフェインの効果：機能的MRI研究： 肥田道彦、渡部友香理、金禹瓚、池田裕美子、鈴木秀典、田中 博、大久保善朗： 第40回日本臨床神経生理学会学術大会、神戸国際会議場 11月1日-2日、2010年
 - 2) 感情を含む音声認知時の脳活動に対するプラセボ・ロラゼパムの効果： 肥田道彦、舘野周、小川耕平、新貝慈利、八幡憲明、濱 智子、高橋英彦、松浦雅人、鈴木秀典、大久保善朗： fMRI研究 第32回日本生物学的精神医学会 リーガロイヤル小倉 10月7日-10日、2010年

H. 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（障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野））
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 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、前年度に引き続きリアルタイム 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に実施に向けた課題の選定を進めるとともに、新たな認知機能の評価方法のテストも行い、最終年度となる来年度への基盤固めを行った。

A. 研究目的

本分担研究における研究目的は、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し、それらの有効性を確認することであった。平成21年度に選択した課題（1）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、（2）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、（3）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）の3種類の有効性を予備的に調べるとともに、さらに基礎的な認知課題と報酬系の関係も調査し、それらを次年度の実施に向けてまとめることを目的として研究を進めた。

B. 研究方法

平成21年度に行った調査をもとに、実際に予備的な実験を実験室内・MRI装置を想定した状況で複数回実施し、それぞれの課題が、リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法およびニューロリハビリテーションの場面で利用できるかを検証した。

対象

研究室の実験の一環として集められた被験者（20歳代の大学生・大学院生）を対象として、予備的調査を行った。被験者の中には

精神障害を持つと自己申告したものはいなかった。参加は自主的に行われ、実験の途中で中止も自由であった。

方法

（1）情動機能に関する課題では、静止画像および動画をコンピュータ画面上に提示し、7件法によって表情の判断を行う実験を実施した。

（2）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・反応時間課題では、矢印・視線・文字・指差しなどの方向性をもつ刺激を視野中心に呈示し、その後ターゲットに対して、なるべく早く正確に反応することを被験者に求め、その反応時間を測定した。

（3）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）を予備的に数名の被験者に行った。刺激はコンピュータ画面に呈示され、その映像に対する評価を求めた。

（4）以前に見た映像に対する選好の無意識的な変化や報酬系への感覚刺激の影響をみる実験を2種類考案し、実施した。具体的には。実際の課題には無関係な背景情報が呈示された場合の、パフォーマンスの変化及び無視されていた背景情報への選好を実験心理学的手法を用いて調べた。

C. 研究結果

（1）静止画および動画からの表情識別に置

いては、通常の範囲で表出された表情を用いる限りは、動画の方が静止画よりも優れているというような傾向は見られなかった。また、男性よりも女性の方が表情の識別のパフォーマンスが良いことが分かった。

(2) 方向性を持つ指示キューによる視覚的注意の変化を調べる実験では、矢印・視線・指差しは、指示した方向にあるターゲットの検出・弁別を高めることが明らかになったが、文字刺激による指示に関しては明確なパターンは見られなかった。

(3) 身体的共感課題に関しては、予備的な調査ではあるが、他人の身体が触られている(あるいは痛みを感じると想定される)状況を映した映像に共感する傾向のある被験者とそうでない被験者が存在することを示唆する結果を得た。

(4) 複数の刺激の中から特定の刺激を探す視覚課題において、背景刺激が繰り返された時に、視覚探索の効率が上がることが知られているが、今回の実験では、この繰り返された背景視覚刺激に対する選好の変化を調べた。その結果、繰り返されることによって視覚探索が速くなった背景刺激は、より好まれるようになることが分かった。また、背景刺激の識別率を調べた所、被験者はその背景刺激が繰り返されたものであることを分かっていた。

D. 考察

本年度は、平成21年度に選択した課題(1)静止画像・動画での表情の識別課題、(2)社会的共同注意課題、(3)身体的共感課題に関しては、それぞれ課題が十分に可能であることを確認した。また、新しく調査した視覚探索課題に関しては、特定の背景刺激に対する好みが無意識的に変化する可能性を示唆する結果を得た。

(1)～(3)の課題に関しては、実験実施にかかる時間も長くない、被験者の負担も大きなものではないと想定されるため、研究室内部の者を被験者として、fMRI装置内を想定した実施も行い、実験が可能である事も確認した。

無意識的な選好の形成に関しては、視覚探索と報酬系の関係を示唆する結果として、バ

イオフィードバック法への応用も期待できたが、実際の実験実施の時間と課題の複雑さを考案した場合、さらなる簡略化が必要であるという結論に達した。

これらの結果をふまえ、最終年度となる来年度にfMRI内での実施が可能になるようにパラメータの設定を行っている。今後、も具体的な計測の準備、計測指標のフィードバックの方法などについて、研究組織内の研究者と議論を進めていく予定である。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa, H., & Watanabe, K (in press). Implicit learning increases preference for predictive visual display. Attention, Perception, & Psychophysics.

2. 学会発表

1) Ogawa, H., & Watanabe, K. (2010) Task-irrelevant simple auditory feedback can reinforce saccadic eye movements. 33rd European Conference on Visual Perception, Lausanne, Switzerland.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 特になし

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
Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A et al.	Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children.	Brain Dev	doi:10.1016/j.braindev.2010.12.012	Epub ahead of print	2011
Saito H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi T, Hoshino H, Kubota M et al.	STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern.	Epilepsia	doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02728.x.	Epub ahead of print	2010
Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S.	Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol.	25	1771-2.	2010
Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma, R, Hoshino A, Kimura H, Itoh S	High-dose lorazepam for convulsive status epilepticus in an infant with holoprosencephaly	Ped Int	52	664-7	2010
Saito H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, et al.	Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS.	Clin Genet.	doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.	Epub ahead of print	2010
久保田雅也	いわゆる熱せん妄の病態	小児科	51	935-42	2010

Ogawa, H., & Watanabe, K	Implicit learning increases preference for predictive visual display	Attention, Perception, & Psychophysics				in press
Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M.	Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M. Eye gaze during observation of static faces in deaf people.	PloS ONE	6(2)	216919		2011
Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T.	Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity.	Psychiatry and Clin. Neurosci.	65(2)	191-198		2011
Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T.	Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of	J Neurosci	In press			2011
Sasamoto A, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T	Social impairment in schizophrenia revealed by Autistic Quotient correlated with gray matter reduction.	Soc Neurosci	In press			2011
Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T	Abnormal Asymmetry of White Matter Integrity in Schizophrenia Revealed by Voxelwise Diffusion Tensor Imaging	Hum Brain Mapp.	In press			2011

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: a PET study with agonist ligand [11C](R)-2-CH3O-N-n-propylnorapomorphine.	Int J Neuropsychopharmacol.	14(1)	83-89	2011
Kubota M, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai	Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia.	Neurosci Res.	Epub ahead of print		2011
Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura Md Phd M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T	Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [(11)C]DASB and	Synapse	65(7)	624-633	2011
Takahashi H, Matsui H, Camerer CF, 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
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	36	65-71	2010
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	30(8)	3043-3047	2010

Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T	Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: preliminary L-[β - ¹¹ C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression.	Psychiatry Clin Neurosci.	64(6)	659-662	2010
Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T	Measurement of dopamine D(2) receptors in living human brain using [(11C)raclopride with ultra-high specific radioactivity	Nucl Med Biol.	37(7)	831-835	2010
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.	64(5)	541-547	2010
Kodaka F, Ito H, Shidahara M, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Nakayama K, Suhara T.	Positron emission tomography inter-scanner differences in dopamine D(2) receptor binding measured with [¹¹ C]FLB457.	Ann Nucl Med.	24(9)	671-677	2010
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 [(11)C]NNC112 and [(11)C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia.	Life Sci	86(21-22)	814-818	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 [(11)C]DAA1106.	Int J Neuropsychopharmacol.	13(7)	943-950	2010
Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T	<u>Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[(18)F]FMeNER-D (2).</u>	Psychopharmacology (Berl).	210(3)	331-336	2010
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.	67(1)	65-71	2010
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	49(1)	121-126	2010
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	49(1)	578-586	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.	Psychopharmacology	209(4)	285-290	2010
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	260(4)	345-350	2010
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	71	1131-1137	2010
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	Epub ahead of print		2011
Sasai T, Inoue Y, Matsuura M	Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder	J Neurol	Epub ahead of print		2011
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

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
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
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
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
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
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