

201027115B

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/~~神経・筋疾患~~分野)

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・
高次脳機能障害に対する効果に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

平成23 (2011) 年 5月

研究代表者 高橋 英彦

目 次

I. 総合研究報告	
スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に 対する効果に関する研究	
高橋 英彦（放射線医学総合研究所・京都大学大学院医学研究科 精神医学）	…… 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	…… 29
III. 研究成果の刊行物・別刷	…… 35

総合研究報告書

スポーツ・運動の統合失調症の認知機能・高次脳機能障害に対する効果に関する研究

研究代表者 高橋 英彦 放射線医学総合研究所 客員研究員

京都大学大学院 医学研究科 精神医学 准教授

研究要旨

これまで、統合失調症の運動障害は、前頭葉—線条体—小脳といった運動実行系の障害に起因すると考えられ、実行系の脳システムに着目した研究は多くなされてきた。近年、ミラーニューロンの発見以来、運動実行系と運動認知系とは互いに影響し合い、オーバーラップする面も多いことがわかってきた。20年度は統合失調症のスポーツ関連動作を認知している時の脳活動を fMRI にて測定し、健常者と比較して、統合失調症患者では、ミラーニューロンシステムに関連する、superior temporal sulcus (STS; 上側頭溝)や体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) の活動低下を認めた。さらに患者における EBA の活動の程度と PANSS の陰性症状点、一般的精神病理点との間に負の相関を認めた。そのため、21年度は統合失調症患者対象に医師・臨床心理士・作業療法士らによる3カ月にわたる運動プログラムを実施し、特にバスケットボールを参加することが、スポーツ関連動作を見ている際の脳活動にどのような影響を与えるか縦断的検討をした。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。22年度は、この EBA の活動の程度が増大と認知機能や精神症状の変化との関係を検討した。EBA の活動の程度が増大は PANSS の一般精神病理尺度の改善と相関が認められた。EBA の活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANSS の一般精神病理尺度の改善という形で症状の改善にもつながったとも考えられた。

研究分担者

松浦 雅人

東京医科歯科大学 保健衛生学科
生命機能情報解析学分野 教授

大久保 善朗

日本医科大学精神神経科 教授

加藤 元一郎

慶應義塾大学精神神経科 准教授

A. 研究目的

非定型抗精神病薬に特徴的な体重増加、血糖上昇に対する認識は、医療関係者だけでなく、患者やその家族の間でも高まっており、運動療法の関心や重要性は増している。しかし、概して統合失調症患者は運動量が少なく、不器用で運動学習の障害なども認められる。これまで、統合失調症の運動障

害は、前頭葉—線条体—小脳といった運動実行系の障害に起因すると考えられ、実行系の脳システムに着目した研究は多くなされてきた。近年、ミラーニューロンの発見以来、運動実行系と運動認知系とは互いに影響し合い、オーバーラップする面も多いことがわかってきた。

20年度は統合失調症のスポーツ関連動作を認知している時の脳活動を fMRI にて測定し、統合失調症患者において、ミラーニューロンシステムに関連する、superior temporal sulcus (STS; 上側頭溝) や体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) の活動を検討した。21年度は統合失調症患者対象に医師・臨床心理士・作業療法士らによる3カ月にわたる運動プログラムを実施し、特にバスケットボールを参加することが、スポーツ関連動作を見ている際の脳活動にどのような影響を与えるか検討した。22年度はそのプログラム(あるいはそれによってもたらされた脳活動の変化)の認知機能や精神症状への効果を検討した。さらに運動実行系と運動認知系の相互作用のメカニズムを考える上での運動生理学的研究や運動の自己作用感に関する検討も行った。

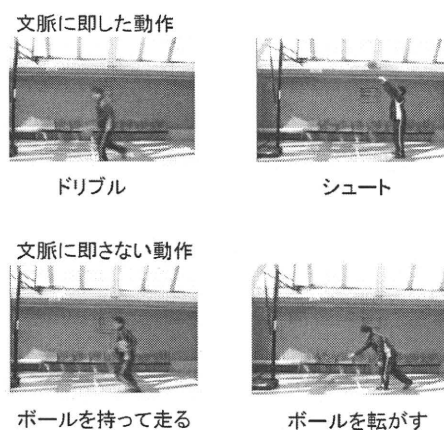
B. 研究方法

20年度(高橋): fMRI による統合失調症患者の運動認知時の脳活動の検討

慢性期の統合失調症患者 12 名(平均年齢 31.8 歳)による患者群と、性別、年齢をほぼマッチさせた健常対照群 12 名による cross-sectional study を行った。患者群はすべて抗精神病薬(chlorpromazine 換算平均一日量 = 641.6mg)を服用しており、PANSS による症状評価では、平均総得点、陽性症状得点、陰性症状得点、一般的精神病理得点の順に、69.8, 14.3, 19.7, 35.8 であった。fMRI の撮像は GE 社製 1.5 テスラ MRI 装置(Signa System)を用いた。スポーツ関連動作として、あまり被験者になじみのないバスケットボール関連動作(フリースロー、ドリブル、ディフェンス)の

動画を作成した。スポーツに関連のない動作として、バスケットコート上で、前述の動画中の人物が動きの速さや方向をマッチさせながらも、バスケットボールのルールや文脈とは無関係な動作をしている動画を作成した(図1)。バスケットボール関連動作とバスケットボール無関連動作を交互に提示するブロックデザインで fMRI を撮像した。fMRI のデータの解析には SPM2(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を使用し、前処理と統計解析を行った。

図1



21年度(高橋): 統合失調症患者における運動療法の脳活動への影響

慢性期の統合失調症患者 13 名(平均年齢 43.4 歳)を対象に3カ月の縦断的研究を行った。患者はすべて抗精神病薬(chlorpromazine 換算平均一日量 = 506.8mg)を服用しており、この間は処方は一一定とした。患者に対して医師・臨床心理士・作業療法士らによる3カ月にわたる運動プログラムを実施した。プログラムは週三回の身体測定、ストレッチから汗ばむ程度の軽度な運動で構成され、特にスポーツとしては普段なじみの薄いバスケットボールを用いた。プログラムの前後で fMRI の撮像は GE 社製 1.5 テスラ MRI 装置(Signa System)を用いて、昨年度使用したバスケットボール関連動作(フリースロー、ドリブル、ディフェンス)とバスケットボール

無関連動作の動画を見ている最中の脳活動を測定した。fMRI のデータの解析には SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、前処理と統計解析を行った。

22 年度 (高橋) : 統合失調症患者における運動療法の脳活動と精神症状への影響

慢性期の統合失調症患者 13 名 (平均年齢 43.4 歳) を対象に 3 カ月の縦断的研究を行った。患者はすべて抗精神病薬 (chlorpromazine 換算平均一日量 = 506.8mg) を服用しており、この間は処方は一定とした。患者に対して医師・臨床心理士・作業療法士らによる 3 カ月にわたる運動プログラムを実施した。プログラムは週三回の身体測定、ストレッチから汗ばむ程度の軽度な運動で構成され、特にスポーツとしては普段なじみの薄いバスケットボールを用いた。プログラムの前後で fMRI の撮像は GE 社製 1.5 テスラ MRI 装置 (Signa System) を用いて、昨年度使用したバスケットボール関連動作 (フリースロー、ドリブル、ディフェンス) とバスケットボール無関連動作の動画を見ている最中の脳活動を測定した。fMRI のデータの解析には SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、前処理と統計解析を行った。プログラムの認知機能および精神症状への効果も検討する目的でプログラムの前後で一般的な神経心理テストと PANSS による症状評価を行った。

20 年度 (大久保) : fMRI による統合失調症患者の音声による社会認知時の脳活動の検討

対象は統合失調症患者 14 名と健常者 14 名で、fMRI の撮像は GE 社製 1.5 テスラ MRI 装置 (Signa System) を用いた。被験者は fMRI 中にヘッドホンにより好意的な音声 (以下 positive)、好意的でない音声 (以下 negative)、どちらでもない音声 (以下 neutral) による 10 種類 (おはよう、やあ、

こんにちは、こんばんは、ありがとう、どうも、いらっしゃい、げんき、どうぞ、ひさしぶり) のあいさつを聞いた。fMRI のデータの解析には SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、前処理と統計解析を行った。

21 年度 (大久保) : fMRI による表情記憶・想起時の脳活動の検討

健常対象群 13 名を対象として、実験の 24 時間前と 45 分前に、6 枚の顔写真とその表情を 10 分間で記憶させた後、記憶課題・情動判断課題・性別判断課題を行った。

課題は 24 時間前・45 分前に覚えたものと覚えていないものがそれぞれ 6 枚ずつとなるようにし、記憶課題・情動判断課題・性別判断課題の全てで同じ刺激を用いた。被験者は顔写真を見て、記憶課題では、記憶したかどうかを、情動判断課題では、顔写真の表情がポジティブか中性かネガティブかを、性別判断課題では男女を、ボタン押しで評価するように指示した。記憶・情動・性別判断時の脳活動について、臨床用 PHILIPS 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用いて撮像し、データの解析には SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用した。

22 年度 (大久保) : fMRI による自己認知に関する脳活動の検討

自己関連付け課題 (Yourself task) を遂行中に両側の一次視覚野と二次視覚野 (Brodmann 17, 18, 19 野) が賦活された。また、中心前回から頭頂皮質にかけての活動を広範に認めた ($p = 0.001$, FWE-Corrected, cluster level)。内側領域の賦活部位では、内側前頭前皮質/前部帯状回 (MPFC/ ACC) を中心に、淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部、小脳上部が賦活された ($p = 0.001$, FWE-Corrected, cluster level)。課題を遂行中の脳活動 (Act) と比較して、安静時 (Rest) に有意に活動した脳領域は、後部帯状回/楔前部 (PCC/ precuneus) を中心とした領域であった。

20 年度（松浦）短時間睡眠条件下でのストレス負荷が社会認知・意思決定に与える影響（松浦）

被験者は健常男性（平均年齢 22.3 歳）は短時間睡眠条件と通常睡眠条件の両条件に参加し、携帯型活動量記録装置を用いてそれぞれ 4 時間、7～8 時間の睡眠時間であることを確認した。実験日には朝 10 時にギャンブル課題と単純反応課題を行った。11 時から 12 時にはストレス負荷として 1 時間にわたりパソコンで連続数値入力を行い、12 時より再度ギャンブル課題と単純反応課題を行った。ギャンブル課題は Gehring ら（Science 2002）の方法をパソコン上に再現し、低額と高額の掛け金のいずれかを選択して、当たれば掛け金を獲得、外れれば掛け金を没収されるという課題とした。高リスク高配当を選択したときをリスク選択と定義し、リスク選択率を求めた。

21 年度（松浦）調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討

健常成人女性 8 名（年齢 21.4 ± 0.5 歳、全例右利き）を対象とし脳血流評価には小型・軽量で被験者への拘束感が少ない Poket NIRS Duo（ダイナセンス KK、浜松市）を用いた。プローブの 1 つを左前額部、もう 1 つを右腕橈骨筋部に、大きい血管の上を避けて装着し、遮光した。プローブの送受光間距離は 3cm、測定可能な深度は約 1.5～2cm であった。

被験者には安静座位をとらせ、前腕は心臓よりもやや低い肘掛において測定を行った。まず、通常呼吸を 2 分間、ついで調節呼吸（6 回/分、10 回/分、15 回/分）をそれぞれ 1 分間、そして通常呼吸を 2 分間行った。調節呼吸開始時を基準として、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの相対変化度を経時的に計測した。データはサンプリング周期 100ms で記録・保存した。

22 年度（松浦）調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討

健常成人の計 45 名（ 36 ± 15 歳）を対象とした。

（調節呼吸法）

被験者には安静座位をとらせ、前腕は心臓よりもやや低い肘掛において測定を行った。まず、通常呼吸を 2 分間、ついでゆっくりとしたリズムで徐呼吸するように指示して、前額部と前腕の血流量の変化を計測した。さらに、通常呼吸を 2 分間行った後、6 回/分、10 回/分、15 回/分の徐呼吸をそれぞれ 1 分間行い、上肢と下肢の血流量変化を計測した。

（計測法）

血流変化の計測には携帯型の近赤外分光装置（Poket NIRS Duo、ダイナセンス KK）を用いた。

調節呼吸開始時を基準として、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの相対変化度を経時的に計測した。呼気終末 CO₂ 濃度は CO₂ モニターを用い、動脈血酸素飽和度はパルスオキシメータを装着して測定した。

20 年度（加藤）：意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築（加藤）

健常者を対象に画面中央に命令が表示された後にボタンを押すと簡単なアクションが起こるといふ実験を行った。ボタンを押す動作とアクションの間に時間遅れ（Temporal Delay）を含む。時間遅れは 40[ms] 間隔で 0[ms]～400[ms] までの 11 段階ある。被験者には、各アクションが遅れる場合がある、という情報のみが与えられ、ステージごとに自分が各アクションを起こした感覚があるかないかを評価することが要求された。

21 年度（加藤）：意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築

対象は、DSM-IV によって診断された慢性期の統合失調症患者 30 名。コントロール群として、双極性障害 8 名。健常群 22 名。被験者に画面中央に命令が表示された後にボタンを押すと簡単なアクションが起こるといふ

実験を行った。ボタンを押す動作とアクションの間に時間遅れ (Temporal Delay) を含む。時間遅れは 40[ms] 間隔で 0[ms] ~ 400[ms] までの 11 段階ある。被験者には、各アクションが遅れる場合がある、という情報のみが与えられ、ステージごとに自分が各アクションを起こした感覚があるかないかを評価することが要求された。

22 年度 (加藤) : 意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築

対象は、14 人の健常男性 (平均年齢 21.3 ± 0.7 才)。

本実験では、仮想空間上の物体に触れるためにデバイスとして PHANTOM 1.0 (Sensable, Inc) を用いた。PHANTOM は DC モータを用いた力覚ディスプレイであり、3 自由度の入力と 6 自由度の出力をもつ。デバイスのアーム部先端を動かすことによって、位置座標の入力が可能である。また、これらによって、描写されたオブジェクトとデバイスの位置が一致したときに DC モータを起動させ、被験者は物体に触れている感覚を得られる。実験参加者は PHANTOM の指サックに右手人差し指を差し入れた状態で、ディスプレイ上に表示される合図と同時に指の屈曲運動を行い、仮想空間上の物体を動かした。次に、運動している物体を観察して、それを動かした主体が誰であるかを答えた。

仮想空間には以下の三つの物体が存在した (Box, Cursor, Start)。Box は一辺が 3cm の立方体だった。最初は黒色だが、色が赤く変化することによって合図としての役割を果たした。動き出しのタイミングに関しては、指が触れた直後に動き出す場合と触れてから 500 ミリ秒後に動き出す二つの場合が存在した。

被験者は以下の trial を複数回繰り返した。まず、被験者は PHANTOM を装着した指を Start の下部に触れさせ、その位置を保持する。その後準備ができたなら、逆の手でキーボードのキーを押す。キー押し後、ラ

ンダムな時間に (250ms ~ 1500ms) 表示される合図がでたら、できるだけ早く指を動かし、Box に触れるまで指 (Cursor) を動かすことが要求された。正常条件 (normal task) では、被験者の指が Box に触れた時に、被験者は必ず触感覚を感じ、それと同時に Box は下に動き出す。被験者には、Box は指によってのみ動くということを事前に教示した。Box が動いたあと、自分が Box を動かしたか (Sense of Agency を感じたか)、Box が自然に動いて落ちたかをキー押しで判断した。はじめに、タスクに慣れることを目的として、100 回の normal task を施行した。

次に、normal task を含む 4 種類の条件をそれぞれ 20 trial ずつ、合計で 80 trials の検査が施行された。他の 60 trial 中では、normal task とは異なる次の 1) と 2) の 2 種類の感覚フィードバックが引き起こされた。

1) Box に触れた際に感じる触覚の存在の損失

2) Box に触れた際に物体が運動するタイミングの遅れ

Cursor が物体に触れてから Box が落ちるまでの間の視覚刺激の時間遅れは、500ms に固定した。それぞれの条件において、被験者には、自分が Box を動かしたかどうかをキー押しで yes/no 判断するように要求された。

(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た。脳画像を扱う際は、関係機関の倫理委員会で審査をうけ承認されたうえで研究を開始した。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。原則として本研究で得られた

データは匿名化された後、解析を行った。

C. 研究結果

20 年度（高橋）：fMRI による統合失調症患者の運動認知時の脳活動の検討

健常者ではバスケットボールに関連した目的志向的な動作はバスケットボールに関連しない動作と比べて、superior temporal sulcus (STS; 上側頭溝) や inferior parietal lobule (IPL; 下部頭頂葉) などのミラーニューロンシステムを構成する部位のほか、体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) においてもより強く賦活した (図 2)。統合失調症患者では、STS の活動低下を認めた。それに加えて、患者では EBA の活動も低下していた。さらに患者における EBA の活動の程度と PANSS の陰性症状点、一般的精神病理点との間に負の相関を認めた (図 3)。つまり、EBA の活動の程度が低い人ほど、PANSS の陰性症状点、一般的精神病理点が高く、重症であった。

図 2

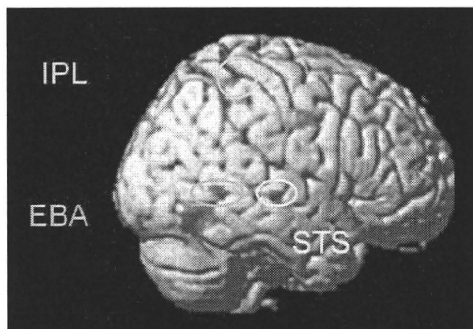
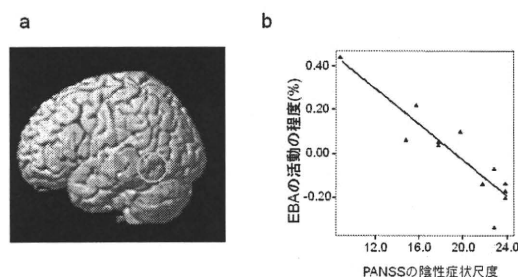


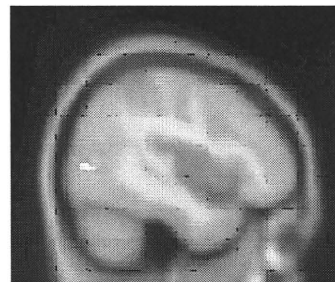
図 3



21 年度（高橋）：統合失調症患者における運動療法の脳活動への影響

対象の統合失調症患者は精神症状の悪化を認めず、処方も変更せずに 3 ヶ月間の運動プログラムを最後まで参加した。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した (図 4)。今後はの脳活動の変化と運動・認知機能の改善や精神症状との関連なども検討する予定である。

図 4



22 年度（高橋）：統合失調症患者における運動療法の脳活動と精神症状への影響

対象の統合失調症患者は処方も変更せずに 3 ヶ月間の運動プログラムを最後まで参加した。その結果、運動プログラム前と比べて参加後にはスポーツ関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。3 ヶ月間の運動プログラムに参加した後に PANSS の一般精神病理尺度の改善 (減少) と trail making test B の完遂時間が短縮した。EBA の活動の増大の程度と PANSS の一般精神病理尺度の改善 (減少) に相関が認められたが、一般神経心理検査の変化とは相関は認められなかった。

20 年度（大久保）：fMRI による統合失調症患者の音声による社会認知時の脳活動の検討

性別判断課題施行時の脳活動に比して感情洞察課題施行時に有意に賦活の認められた部位として、健常者では下前頭回 (IFG)、上側頭回/中側頭回 (STG, MTG) が認められた。患者群では同部位の活動低下を認めた。

21 年度（大久保）：fMRI による表情記憶・想起時の脳活動の検討

性別判断時には一次視覚野と紡錘状回が賦

活され、情動判断時には一次視覚野と紡錘状回に加え、扁桃体を含む情動判断に関わる広範な脳部位が賦活された。記憶課題の脳活動は、課題判定の前後 1 秒では前部帯状回が賦活され、2 秒後からは前部帯状回と後部帯状回が賦活された。また、24 時間前に覚えた顔を想起するときよりも、45 分前に覚えた顔を想起するときに後部帯状回が広範に賦活された。

22 年度 (大久保) : fMRI による自己認知に関する脳活動の検討

自己関連付け課題 (Yourself task) を遂行中に両側の一次視覚野と二次視覚野 (Bradman 17, 18, 19 野) が賦活された。また、中心前回から頭頂皮質にかけての活動を広範に認めた ($p = 0.001$, FWE-Corrected, cluster level)。内側領域の賦活部位では、内側前頭前皮質/前部帯状回 (MPFC/ ACC) を中心に、淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部、小脳上部が賦活された ($p = 0.001$, FWE-Corrected, cluster level)。課題を遂行中の脳活動 (Act) と比較して、安静時 (Rest) に有意に活動した脳領域は、後部帯状回/楔前部 (PCC/ precuneus) を中心とした領域であった。

20 年度 (松浦) : 短時間睡眠条件下でのストレス負荷が社会認知・意思決定に与える影響

3 要因 (ストレス負荷前後、睡眠条件、直前の結果) の分散分析の結果、ストレス負荷後では、直前の結果、交互作用に有意の傾向が認められた (直前の結果 : $p = 0.070$ 、交互作用 : $p = 0.010$)。交互作用が認められたため、睡眠条件毎に獲得後と損失後のリスク選択率を検討した。その結果、通常睡眠条件では、獲得後のリスク選択率が損失後に比べ、有意に低かった ($p = 0.027$) のに対し、短時間睡眠条件では獲得後と損失後に有意な差は認められなかった。つまり睡眠不足時にストレス負荷が加わると、通常はリスクを避けることが多い状況下でもリ

スク選択が増大することが示された。

21 年度 (松浦) : 調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討

前腕筋の酸素化ヘモグロビンについては、通常呼吸に比べて、6 および 10 回/分の調節呼吸でそれぞれ約 8%、4% 増加した (前 : 1.5 ± 2.1 au、6 回 : 6.9 ± 3.5 au、10 回 : 5.0 ± 2.8 au、15 回 : 3.8 ± 2.9 au)。脱酸素化ヘモグロビンは通常呼吸に比べて、10 および 15 回/分の調節呼吸では約 3% 減少した (前 : $0 \pm 1\%$ 、6 回 : $-2 \pm 3\%$ 、10 回 : $-3 \pm 3\%$ 、15 回 : $-3 \pm 3\%$)。

一方、前頭葉の酸素化ヘモグロビン (前 : 0.4 ± 2.7 au、6 回 : -2.9 ± 4.4 au、10 回 : -3.1 ± 4.2 au、15 回 : -2.5 ± 3.0 au) と有意ではないが、減少傾向がみられた。脱酸素化ヘモグロビンは (前 : 0.2 ± 1.2 au、6 回 : 0.5 ± 1.1 au、10 回 : 0.7 ± 0.8 au、15 回 : 1.2 ± 1.3 au) と有意ではないが、増加傾向がみられた。

22 年度 (松浦) : 調節呼吸の筋血流と脳血流に及ぼす影響の検討

前腕筋群の酸素化ヘモグロビンは、通常呼吸に比べて調節呼吸で約 4~8% 増加し、脱酸素化ヘモグロビンは約 3% 減少した。一方、前頭葉の血流に有意な変化はなかったが、酸素化ヘモグロビンは減少傾向、脱酸素化ヘモグロビンは増加傾向がみられた。

調節呼吸による前腕筋群の酸素化ヘモグロビンの増加は、6 回/10 回/15 回の徐呼吸の回数による差はみられなかった。脈拍数、終末呼気 CO₂ 濃度、動脈血酸素飽和度は、酸素化ヘモグロビン濃度変化との相関はなかった。また、下肢の腓腹筋では有意な血流変化はみられなかった。

20 年度 (加藤) : 意志作用感ないしは自他帰属性に関する認知モデルの構築

実験では、自他帰属性の判別基準のタスク進行に伴う明確化がみられ、この変化は Multiple forward models (並列処理モデル) によって予測することが可能であった。こ

のことは、Multiple forward models に類似した脳内並列処理モデルが存在することを示唆している。

21 年度 (加藤) : 意志作用感ないしは自己帰属性に関する認知モデルの構築

健常群と比べ、妄想型では delay が長くても自己を agent と判断、すなわち self-agency の増強 (over-attribution)、残遺型では delay が少しでもあると自己が agent ではないと判断、すなわち self-agency の低下 (under-attribution) が見られた。解体型では self-agency が一定せず over-attribution と under-attribution とが併存しており、agency 判断が混乱していた (confusional pattern)。このように、統合失調症では、あらゆる臨床型において sense of agency の異常が認められるが、そのパターンは質的に異なるものであった。双極性障害では健常パターンを示した。sham 条件については、健常群では、YES 判断はみられないが、統合失調症では YES 判断がみられた。

22 年度 (加藤) : 意志作用感ないしは自己帰属性に関する認知モデルの構築

結果を分散分析によって統計的に評価したところ、時間遅れに関しても触覚の有無に関しても、統計的に有意な差が見られた

($F(1, 9)=73.96, p<.005$; $F(1, 13)=29.45, p<.005$)。また、二つの要因の交互作用に関しても有意な差が見られ ($F(1, 13) = 11.06, p<.01$)。また、単純主効果を計測した結果、Box が動き出すのに 500ms の時間遅れがある場合には触覚の有無に関して有意な差があったにも関わらず ($F(1, 18) = 37.815, p<.001$)、物体の動きに時間遅れがない場合は、触覚の有無に関して有意な差が見られなかった ($F(1, 18) = 1.766, p=0.2$)。実際、時間遅れが無い場合には、触覚の有無に関わらず自己帰属率は高い水準を維持したことに対し ($M=94.4\pm 7.1\%$, $M=85.8\pm 15.1\%$)、時間遅れがある場合には触覚の有無によ

って自己帰属率に大きな違いが観察された ($M=60.0\pm 21.1\%$, $M=20.2\pm 17.6\%$)。

D. 考察

前年度までに報告したように、統合失調症患者が 3 か月の運動プログラムに参加する前は、あまり馴染みのないバスケットボール関連動作を見ている際の体の部分に反応する extrastriate body area (EBA) が活動が健常者と比べて低い状態であった。それが運動プログラムを 3 カ月継続し、バスケットボール関連動作が馴染みの深い動作となるにつれてバスケットボール関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。本年度は、EBA の活動の程度が増大と PANSS の一般精神病理尺度の改善に相関を認めた。

近年、ミラーニューロンの発見以来、運動実行系と運動認知系とは互いに影響し合い、オーバーラップする面も多いことがわかってきている。運動の習熟度や経験が深まるとその習熟した動作を見ている際のミラーニューロンシステムの脳活動が高まることが報告されている。ミラーニューロンシステムは運動の模倣や学習に重要であるばかりでなく、相手の意図の理解など対人コミュニケーションにも重要な役割を担っているとも考えられており、精神疾患の対人コミュニケーション障害の背景にミラーニューロンシステムの障害を想定する考え方もある。EBA は元来、静的な体の部分に反応する脳部位として特定されたが、その後、EBA が一連の体の動きを直接、動的なものとしてまとめてとらえ、動きをシュミレーションしたり、相手の意図を読み取るシステム、つまりミラーニューロンシステムの入り口あるいは一部であることを示唆する所見も報告されている。昨年度までの所見を踏まえると EBA の活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANSS の一般精神病理尺度

の改善という形となって現れたとも考えられる。一方、一般的な認知機能の改善と EBA の活動増大とは相関がないことから、EBA が介したメカニズムが認知機能全般を改善に關与しているわけではないことも示唆された。

運動が統合失調症の認知機能に与える影響ないしは効果を検討するうえで、加藤分担研究者の意志作用感ないしは自他帰属性に関する実験は今後の、運動療法や認知リハビリテーションを考える際に新たな視点を与えるものと期待される。さらに循環や呼吸といった基本的な生理学的指標と脳活動や運動・認知機能との関連についても並行して検討を継続していきたい。

E. 結論

運動プログラムを 3 カ月継続し、バスケットボール関連動作が馴染みの深い動作となるにつれてバスケットボール関連動作を見ている際の EBA の活動の程度が増大した。EBA がミラーニューロンシステムの入り口あるいは一部であることを示唆する所見も報告され、昨年度までのわれわれの、統合失調症患者において EBA の活動が低い患者ほど陰性症状などが重症であるという結果を踏まえると EBA の活動の程度が増大したことは、対人的なスキルや社会認知の改善につながり、PANSS の一般精神病理尺度の改善という形で症状の改善にもつながるとも考えられる。一方、一般的な認知機能の改善と EBA の活動増大とは相関がないことから、EBA を介したメカニズムが認知機能全般の改善に關与しているわけではないことも示唆された。今後は、運動プログラムの効果の持続がどの程度続くのか、また、幅広い認知機能のドメインあるいは精神症状をカバーするための包括的なプログラムの必要性が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

高橋英彦

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, 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.* (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- $[\beta$ -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]FMeNER-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
 26. Miyoshi M, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Higuchi M, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Sekine M, Sasaki T, Fujie S, Seki C, Maeda J, Nakao R, Zhang MR, Fukumura T, Matsumoto M, Suhara T: Quantitative Analysis of Peripheral Benzodiazepine Receptor in the Human Brain Using PET with 11C-AC-5216. *J Nucl Med.* (2009) 50(7):1095-1101
 27. Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T: Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[11C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci* (2009) 29(43):13730-13734.
 28. Tateno M, Sugiura K, Uehara K, Fujisawa D, Zhao Y, Hashimoto N, Takahashi H, Yoshida N, Kato T, Nakano W, Wake Y, Shirasaka T, Kobayashi S, Sato S. Attitude of young psychiatrists toward coercive measures in psychiatry: a case vignette study in Japan. *Int J Ment Health Syst.* (2009) 3(1):20.
 29. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H,

- Kosaka J, Otsuka A, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Increase in thalamic dopamine transporter binding in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study using [11C]PE2I *J Psychiatr Res* (2009) 43:1219-1223
30. Otsuka T., Ito H., Halldin C., Takahashi H., Takano H., Arakawa R., Okumura M., Kodaka F., Miyoshi M., Sekine M., Seki C., Nakao R., Suzuki K., Finnema S., Hirayasu Y., Suhara T., Farde L: Quantitative PET-analysis of the dopamine D2 receptor agonist radioligand [11C]MNPA in human brain. *J Nucl Med*, (2009) 50:703-710
 31. Takahashi H., Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y: Impact of changing the Japanese term for 'schizophrenia' for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophr Res* (2009)112(1-3) 149-152
 32. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H., Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β -11C]DOPA PET. *Schizophr Res* (2009) 108; 78-84
 33. Takahashi H., Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude. *Science* (2009) 323: 937-939
 34. Ito H, Arakawa R, Takahashi H., Takano H, Okumura M, Otsuka T, Ikoma Y, Shidahara M, Suhara T: No regional difference in dopamine D2 receptor occupancy by secondgeneration antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2009) 12(5):667-675
 35. Takahashi H., Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T: Differential contributions of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function. *J Neurosci* (2008) 28: 12032-12038
 36. Fujisawa D, Hashimoto N, Masamune-Koizumi Y, Otsuka K, Masaru Tateno M, Okugawa G, Nakagawa A, Sato R, Kikuchi T, Tonai E, Yoshida K, Mori T, Takahashi H., Sato S, Igimi H, Waseda Y, Ueno T, Morokuma I, Takahashi K, Sartorius N: Pathway to Psychiatric Care in Japan: a multicenter observational study. *Int J Mental Health Systems* (2008) 2(1):14.
 37. Takahashi H., Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural correlates of human virtue judgment. *Cereb Cortex* (2008) 18: 1886-1891
 38. Okumura M, Arakawa R, Ito H, Seki C, Takahashi H., Takano H, Haneda E, Nakao R, Suzuki H, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T: Quantitative analysis of NK₁ receptor in human brain using positron emission tomography with [¹⁸F]FE-SPA-RQ. *J Nucl Med* (2008) 49:1749-1755
 39. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Seki C, Takahashi H., Takano H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Halldin C, Suhara T: Quantitative analysis of norepinephrine transporter in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *J Nucl Med*. (2008) 49: 1270-1276
 40. Ikoma Y, Ito H, Arakawa R, Okumura M, Seki C, Shidahara M, Takahashi H., Kimura Y, Kanno I, Suhara T: Error Analysis for PET Measurement of Dopamine D2 Receptor Occupancy by Antipsychotics with [11C]raclopride and [11C]FLB 457 *Neuroimage* (2008) 42:1285-1294
 41. Takahashi H., Matsuura M, Koeda M, Yahata

- N, Suhara T, Kato M, Okubo Y: Brain Activations during Judgments of Positive Self-conscious Emotion and Positive Basic Emotion: Pride and Joy. *Cereb Cortex* (2008) 18:898-903
42. Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2008)11:413-417
 43. Takahashi H, Shibuya T, Kato M, Takeshi S, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. *Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 62:214-9
 44. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Dose finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* (2008) 197:229-235
 45. Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T: GABAA Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [11C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for $\alpha 5$ subunit. *Schizo Res* (2008) 99:333-340
 46. Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T: Normal Database of Dopaminergic Neurotransmission System in Human Brain Measured by Positron Emission Tomography. *Neuroimage* (2008) 39:555-565
- 松浦雅人
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
 15. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-121, 2009.
 16. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms* 7: 17-22, 2009.
 17. Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Matsushima E, Taira M, Kojima T, Matsuda T: Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 209-217, 2009.
 18. Hirota S, Matsuura M, Masuda H, Ushiyama A, Wake K, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C: Direct observation of microcirculatory parameters in rat brain after local exposure to radio-frequency electromagnetic field. *Environmentalist* 29: 186-189, 2009.
 19. Kamei S, Morita A, Tanaka N, Matsuura M, Moriyama M, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Sakai T, Oga K, Ohkubo H, Matsumura H, Hirayanagi K: Relationships between quantitative EEG alterations and the severity of hepatitis C based on liver biopsy in interferon- α treated patients. *Inter Med* 48: 975-980, 2009.
 20. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323: 937-939, 2009.
 21. Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y: Impact of changing the Japanese term for "schizophrenia" for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophr Res* 112 : 149-152, 2009.
 22. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Tto M, Kato M, Onuma T: Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res* 78: 201-206, 2008.
 23. Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, Sato M, Namba K, Hasagawa M, Matsuura M: Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med* 215: 349-354, 2008.
 24. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M : Clinical characteristics of restless

legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 23: 811-816, 2008

25. Kanaka N, Matsuda T, Tomimoto Y, Noda Y, Matsushima E, Matsuura M, Kojima T: Measurement of development of cognitive and attention functions in children using continuous performance test. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 135-141, 2008.

26. Matsukawa Y, Kamei S, Takahashi S, Kojima T, Nagashima M, Matsuura M, Sawada S: Eye movement and random number in NP lupus evaluation. *Clin Rheumatol* 27:237-240, 2008.

27. Sato M, Suzuki M, Suzuki J, Endo Y, Chiba Y, Matsuura M, Nakagawa K, Matak S, Kurosaki N, Hasegawa M: Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci* 55: 43-47, 2008.

28. Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima T: Relationship between exploratory eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 396-403. 2008.

29. Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T: Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 487-493, 2008.

30. Yamazaki M, Chan D, Tovar-Spinoza, Go C, Imai K, Ochi A, Chu B, Rutka JT, Drake J, Widjaja E, Matsuura M, Snead OC, Otsubo H: Interictal epileptogenic fast oscillations on neonatal and infantile EEGs in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 83: 198-206, 2008.

大久保善朗

1. Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of

[(11)C]NNC112 and [(11)C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*. 2010 Mar 30.

2. 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*. 2010 Feb 23.

3. 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*. 2010 Mar 12.

4. Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D(2) receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar 27.

5. Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[(18)F]FMeNER-D (2). *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar 23.

6. 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*. 2010 Mar 30:1-8.

7. Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T. Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci*. 2010 Feb 24;30(8):3043-7.

8. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T. Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. *Br J Psychiatry*. 2010 Mar;196:212-6.

9. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H,

- Okubo Y.: Electroconvulsive therapy decreases dopamine D(2) receptor binding in the anterior Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [11C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Jan 13:1-7.
10. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y:When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science* 323:937-939,2009
 11. Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y:Impact of changing the Japanese term for "schizophrenia" for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophr Res* 112:149-152,2009
 12. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Kawahara R, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T:Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:186-194,2009
 13. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y:Electroconvulsive therapy decreases dopamine D(2) receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [(11)C]FLB 457. *J Clin Psychiatry*,2009
 14. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T:Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. *Schizophr Res* 108:78-84,2009
 15. Hirayasu Y, Kawanishi C, Yonemoto N, Ishizuka N, Okubo Y, Sakai A, Kishimoto T, Miyaoka H, Otsuka K, Kamijo Y, Matsuoka Y, Aruga T:A randomized controlled multicenter trial of post-suicide attempt case management for the prevention of further attempts in Japan (ACTION-J). *BMC Public Health* 9:364,2009
 16. Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T:Extrastriatal dopamine D(2) receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*,2009
 17. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T:Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res* 43:1219-1223,2009
 18. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude. *Science* 2009 323: 937-939
 19. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β -11C]DOPA PET. *Schizophr Res* (2009) 108; 78-84
 20. Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T Differential contributions of hippocampal and prefrontal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive function. *J Neurosci* (2008) 28: 12032-12038
 21. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural correlates of human virtue judgment. *Cereb Cortex* (2008) 18: 1886-1891

22. Okumura M, Arakawa R, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Haneda E, Nakao R, Suzuki H, Suzuki K, Okubo Y, Suhara T. Quantitative analysis of NK₁ receptor in human brain using positron emission tomography with [¹⁸F]FE-SPA-RQ. *J Nucl Med* (2008) 49:1749-1755
23. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Seki C, Takahashi H, Takano H, Nakao R, Suzuki K, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Quantitative analysis of norepinephrine transporter in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *J Nucl Med*. (2008) 49: 1270-1276
24. Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Kato M, Okubo Y: Brain Activations during Judgments of Positive Self-conscious Emotion and Positive Basic Emotion: Pride and Joy. *Cereb Cortex* (2008) 18:898-903
25. Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2008)11:413-417
26. Takahashi H, Shibuya T, Kato M, Takeshi S, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. *Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 62:214-9
27. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Dose finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* (2008) 197:229-235
28. Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T: GABAA Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [¹¹C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for α5 subunit. *Schizo Res* (2008) 99:333-340
29. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Ito M, Kato M, Onuma T. Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res.* (2008);78(2-3):201-206.
30. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, Okubo Y, Suzuki H. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* (2008);101(1-3):58-66.
- 加藤元一郎
Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Tatsui Otsuka, Fumitoshi Kodaka, Yoshiyuki Hirano, Ryosuke Arakawa, Hideyuki Kikyo, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Takayuki Obata, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human.
The Journal of Neuroscience 30(8):3043-3047, 2010
- 早川裕子、岩崎奈緒、穴水幸子、三村 將、加藤元一郎：動かしているが使えない—両手

動作時に左手の空振りを呈した一症例、高次脳機能障害研究 30 (1) : 86-95, 2010

黒崎芳子、梅田 聡、寺澤悠理、加藤元一郎、辰巳 寛：脳外傷者の展望記憶に関する検討—存在想起と内容想起における側頭葉と前頭葉の関与の違いについて—、高次脳機能障害研究 30 (2) : 317-323, 2010

堀川貴代、藤永直美、早稲田真、村松太郎、三村 将、加藤元一郎：物体失認および画像失認を伴わない連合型相貌失認を呈した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 324-335, 2010

寺澤悠理、梅田 聡、斎藤文恵、加藤元一郎：右島皮質損傷によってネガティブ表情の識別に混乱を示した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 349-358, 2010

斎藤文恵、穴水幸子、加藤元一郎：脳炎後に重度健忘を呈した症例の回復過程—とくに病識欠如と自発性低下の改善について、認知リハビリテーション 15:17-26,2010

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Functional Deficits in the Extrastriate Body Area During Observation of Sports-Related Actions in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 36(3):642-647, 2010

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

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

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

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

Hidehiko Takahashi, Hiroshi Matsui, Colin Camerer, Harumasa Takano, Fumitoshi Kodaka, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Kazuhisa Takemura, Ryosuke Arakawa, Yoko Eguchi, Toshiya Murai, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara : Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. The Journal of Neuroscience 30(49):16567-16572, 2010

Harumasa Takanom Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Fumitoshi Kodaka, Tatsui Otsuka, 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

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical