

3. その他

特になし

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

分担研究者 松浦雅人

所属機関 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】 自己運動感覚（vection）が時間展望体験（Mental Time Travel）を引き起こすことが知られているが、vection が意思決定に影響するかどうかは不明である。そこで、前進と後進の視覚誘導性自己運動感覚（それぞれ forward および backward vection）が損失回避行動に及ぼす影響を検討した。その結果、forward vection は損失回避を増大させる傾向があり、backward vection では一部の例（自己有能感が高い人や過去受容が高い人）で損失回避が低下し、vection が損失回避行動に影響を与えることが明らかとなった。将来への積極的な予測や、過去の経験が損失回避の意思決定に関与することから、今後はリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法によるこれらの脳内メカニズムの解明が必要となる。

A. 研究目的

さまざまな精神疾患で時間展望体験（Mental Time Travel）の障害が報告されている。Mental Time Travel の脳内基盤は、過去を回想し、将来を展望するエピソード記憶の神経回路と関連している。さらに、自己運動感覚（vection）が Mental Time Travel を引き起こすことから、感覚運動神経回路の関与も想定される。Vection とは、静止している観察者に視覚的運動が与えられたとき、観察者自身が運動しているように知覚される現象である。前進する視覚誘導性自己運動感覚（forward vection）を誘発すると人は未来を展望し、後進する視覚誘導性自己運動感覚（backward vection）を誘発すると過去を回想することが知られている。しかし、このような vection が意思決定に影響するかどうかは明確でない。そこで、人は獲得よりも損失を過大評価する損失回避（loss aversion）課題を遂行させ、vection が意思決定に及ぼす影響を評価した。

B. 対象と方法

- 1) 健常者 12 名（男性 6 名・女性 6 名、平均年齢 23.5 ± 0.9 歳）を対象とした。
- 2) vection のある動画（forward および

backward vection）、vection のない動画（random motion）を刺激に用いた。

3) vection ありかなしの動画を 5 秒間提示後、コンピュータ；スクリーン上で利得金額と損失金額の異なるギャンブル選択課題を行った。勝つともらえる金額（利得）を 3000～6000 円、負けると支払う金額（損失）を 1000～4000 円とし、ともに 200 円ずつ変化する $16 \times 16 = 256$ の matrix のなかから、できるだけ素早く、直感的に判断させた。vection ありを 256 試行、なしを 256 試行、ランダムに実施した。

4) 各人ごとの時間的展望体験と自己愛傾向について質問紙調査を行った。時間的展望体験尺度は、目標指向性、希望、現在の充実感、過去受容の項目に「あてはまる」から「あてはまらない」まで 5 段階で回答した。自己愛傾向尺度は、注目・賞賛欲求、優越感・有能感、自己主張性の項目に「あてはまる」から「あてはまらない」まで 5 段階で回答した。

これらの研究は日本医大倫理審査委員会による承認を受けて実施した。

C. 研究結果

- 1) 損失回避傾向は random motion 提示後に比べ、forward vection 提示後では増大する傾

向 (P = 0.08) を認めたが、backward vection 提示後では変化はなかった。

2) 質問紙調査との関連については、過去受容と forward vection では相関がなかったが、backward vection 時には損失回避傾向との間に有意な負の相関 (P = 0.02) を認めた。

3) 自己愛傾向質問紙との関連については、forward vection では相関がなかったが、backward vection 時に損失回避傾向と有能感との間に負の相関 (P = 0.006) を認めた。

D. 考察

Forward vection では、自動的に将来展望が生じ、損失回避傾向が助長されたと考えることができる。一方、backward vection では、過去受容が低い人ほど損失回避が助長された。過去の出来事や自分を受け入れられない人 (過去受容が低い人) は、backward vection で不快情動が惹起されやすく、そのために損失回避が高まった可能性がある。また、有能感が低い人ほど backward vection によって損失回避が誘発されやすく、これも不快情動が関与したためかもしれない。

本研究により、vection は損失回避の意思決定に影響を与えることが明らかとなった。損失回避は利得よりも損失を過大評価する重要な社会的機能である。過去の経験や自己有能感が損失回避に関与することから、今後は脳機能画像を用いた検討によりその脳内メカニズムの解明が待たれる。

E. 結論

自己運動感覚 (vection) と意思決定との関連を検討し、forward vection は損失回避傾向を増大させ、自己有能感が高い人や過去受容が高い人は、backward vection で損失回避行動が低下した。本研究により、将来への積極的な予測や、過去の経験が損失回避の意思決定に関与することが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Adachi N, Onuma T, Kato M, Ito M, Akanuma N, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Matsuura M: Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis. *Epilepsia*. 52:

1239-44, 2011

2. 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

3. 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* 94: 149-157, 2011

4. 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.

5. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol* 258: 1971-1978, 2011

6. Hara K, Ohta K, Miyajima M, Hara M, Iino H, Matsuda A, Watanabe S, Matsushima E, Maehara T, Matsuura M: Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 23:335-341, 2012

7. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. *Tohoku J Exp Med* 226: 177-181, 2012

8. Sasai T, Miyamoto M, Iwanami M, Abe T, Matsuura M, Inoue Y: Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 13: 301-306, 2012.

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

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

分担研究者 大久保善朗
所属機関 日本医科大学精神医学教室 教授

研究要旨

交通外傷後の脳震盪症候群の中には、臨床上、認知機能障害の遷延により器質性精神障害と診断された場合でも、頭部 CT や MRI 上で異常所見がはっきりせず、ときに解離性健忘との鑑別が必要になることがある。われわれは、器質性健忘症候群の鑑別に機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の施行が有用であった 1 例を経験したので報告する。本症例は、外傷後、健忘が遷延していたが、CT や MRI で異常所見は認められなかった。一方、作動性記憶課題の fMRI の施行によって、左前頭や両側海馬の機能低下が認められた。さらに、心理検査 (COGNISTAT) においても記銘力障害が確認された。これらの結果から、心理学的認知機能評価に加え fMRI 施行時の脳機能の変化を検証することが、器質性精神疾患の補助診断に有用であることが確かめられた。

研究協力者

肥田道彦 日本医科大学精神医学教室 助教
滝沢勇一 日本医科大学精神医学教室
皆川 薫 日本医科大学精神医学教室
山本正浩 日本医科大学精神医学教室 講師
一宮哲哉 日本医科大学精神医学教室 講師
館野 周 日本医科大学精神医学教室 講師

A. 研究目的

1、はじめに

解離性健忘は、耐えがたい環境要因への心因反応として意識消失や健忘を伴うことがある精神障害である。日付や場所・時間などの見当識やエピソードの想起が困難となることもあるため、脳血管障害や辺縁系脳炎・外傷などに伴う器質性精神障害との鑑別に難渋するケースもしばしば経験する。

われわれは、機能的磁気共鳴画像 (functional MRI: fMRI) の信号変化が器質性精神障害と解離性健忘の鑑別に有用であった 1 例を経験したので報告する。なお、個人情報保護の観点から内容の一部に改変を加えた。

2、症例呈示

【症例】48 歳女性

【主訴】約束事を忘れる、新たな操作が覚えられない

【既往歴】20 歳代：尿路結石、HT(-)、DM(-)、高脂血症(-)

【生活歴】鹿児島県にて出生。生育に問題なし。公立の小・中・高校を卒業後し、A 大学を卒業後、都内で美容関係のトレーナーとして活躍されていた。X-3 年(45 歳)より印刷会社に勤務していた。

【病前性格】几帳面、友人が多い、他人に気がつかう

【現病歴】大学卒業後、職業上の支障もなく過ごしていた。X-2 年 6 月 30 日 (46 歳時)、自動車との接触事故に遭遇し A 病院へ入院した。頭部 CT、頭部 MRI では異常は指摘されなかった。本人は事故のことを覚えておらず気がついたら病院に入院していたという。翌日、見舞いに来た同僚との意思疎通は保たれており退院となった。事故のエピソードを思い出すことはできなかったという。同僚によると事故後から物忘れが目立つようになった。自身も物忘れを自覚するようになったが、メモをとるなどして仕事を続けていた。X-2 年 12 月 (46 歳) に海外在住の妹が帰国し数日一緒に生活して過ごしたところ、家事や就労は可能なものの、メモをとらないと約束事が覚えられず、金銭の支払いも滞ることがあることに気づいた。交通事故後急激に物忘れが出現していることを心配した妹のすすめで、X 年 1 月に D 病院初診した。D 病院では、MRI 検査では異常は指摘されなかったことから、解離性健忘との鑑別など精神科的な精査を勧められ、X 年 1 月に当院精神神経科入院となった。

【入院時所見】

入院時の理学的所見に、特記事項は認められなかった。神経学的所見は、意識清明であり、高次機能は、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(Revised Hasegawa's Dementia Scale: HDS-R)が 21 点で下位項目では、日付の回答がなく、計算は 93 まで可、3 つの物品呼称は 3-object recall 1/3 可、5-object recall 3/5 可)であった。また、不眠、身体不安、意欲低下、抑うつ症状は見られず、老年期うつ病評価尺度 (Geriatric Depression Scale: GDS) は 4 点：人生へのむなしさ、他人より物忘れがあると感じる、自分は活力がない、他人より恵まれた生活をしているとは思わないという 4 項目は認められたものの、明らかな抑うつは認められなかった。脳神経系・運動系・協調運動系・感覚系は正常で、錐体外路症状や不随意運動も認められなかった。腱反射は、上下肢ともに正常で、病的反射も認められなかった。自律神経症状も認められなかった。

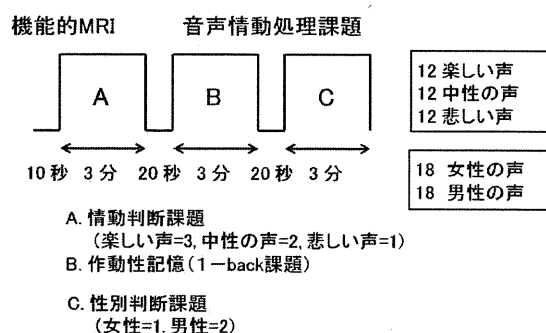
【検査所見】

血液一般・血液生化学において、特記事項は認められなかった。

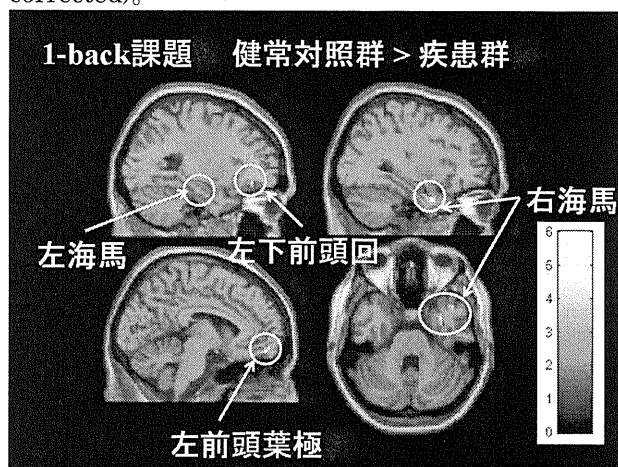
心理学的所見では、ウェクスラー成人知能検査Ⅲ (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-Ⅲ)) は、total IQ が 78 (境界線：基準値 70~79)、言語性 IQ が 88 (平均下位：基準値 80~89)、動作性 IQ が 72 (境界線：基準値 70~89) と動作性 IQ を中心に低下が認められた。ウェクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale- Revised (WMS-R)) では、言語性記憶 51、視覚性記憶 0~32、一般性記憶 0~52、注意・集中力 92、遅延・再生 0~31 と、言語性記憶、注意・集中力は保たれているが、他は評価不能ほど低下していた。前頭葉機能検査である FAB (Frontal Assessment Battery at bedside) では、13 点 (18 点満点) (言語流暢性・運動系列・葛藤刺激・把握は満点であったものの、類似課題は 3 つのうち 1 つのみ可、Go/No-Go 課題が 0 点と、言語流暢性は保たれるものの、カテゴリー転換の障害が示唆された。また、PC 版ウィスコンシン・カードソーティングテスト (Wisconsin Card Sorting Test) では、カテゴリー達成数が著しく低く、Milner 型の保続の誤りが多く認められた。新ストループ検査Ⅱを施行した結果、ストループ干渉率、逆ストループ干渉率は平均よりも高値であり、前頭葉機能低下に伴う選択的注意機能や情報処理能力の低下が示唆された。

ここで、本症例における記憶障害のメカニズムを検証するために機能的 MRI を用いて音声情動課題をおこなった。今回の検査には、3 分間毎の事象関連デザイン課題を用いて 20 秒の安静条件をはさみ、A：情動判断課題 (聴こえてくる声に含まれる感情がポジティブかネガティブかどちらでもないかを判断させる課題)、B：作動性記憶課題 (1-back 課題：1 つ前に聴こえてきた音に含まれる感情がポジティブかネガティブかどちらでもないかを判断させる課題)、C：性別判断課題 (男女の判別をおこなう課題) をおこなった (図 1)。

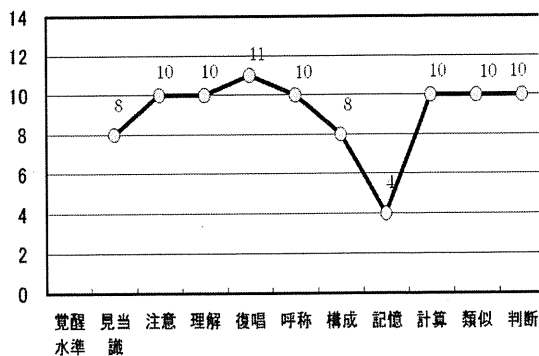
図 1 機能的 MRI の課題の模式図



今回、われわれは、B条件の作動性記憶課題を中心に健常対照群と症例の脳活動の比較をおこなった。結果を図 2 に示す。A,C 条件における本症例の脳賦活は健常対照群に比べて低下していなかった。1-back 課題の脳活動について図 2 に示す。健常対照群に比較して本症例で右海馬・左下前頭回・左前頭葉極の脳活動の有意な低下を認めた(FDR, $p=0.05$, corrected)。



心理検査おこなった COGNISTAT 認知機能検査の結果では、見当識や注意は保たれているが、記憶力が低下していた (図 3)。



(COGNISTATの結果: 記憶力の障害が示唆された。15~8.5は正常、8.5~6.5は境界、6.5以下は低下)

今回われわれは、外傷後にMRIでは粗大な病変はないものの健忘が持続したため解離性健忘が疑われた症例を経験した。心理検査では、一貫して記銘力の低下を認めた。さらに、機能的MRIでは、作動性記憶負荷条件で両側海馬・左下前頭回の賦活が健常対照群に比し有意に低下している所見が得られた。本症例の経過と検査所見から、器質性健忘症候群と診断した。外傷後の健忘の病態として、作動性記憶時の脳機能の低下が関与していることが推察された。

【考察】本症例は、交通外傷後に短期記憶障害が出現しており、経過からICD-10の診断基準では、器質性健忘症候群、アルコール及び他の精神作用物質によらないもの(F04)にあてはまるものと考えた。器質性健忘症候群は、即時の想起は保たれているが、短期及び長期記憶は著明に障害される症候群と定義されている。さらに、新しい事柄を学習する能力が著しく低下し、その結果、前向き健忘と時間の失見当識が生じることが特徴とされ、(a)短期記憶障害が顕著であること、(b)脳の障害あるいは脳疾患(とくに両側の間脳と内側側頭葉領域を含む)の既往歴ないし客観的所見があること、(c)即時記憶(たとえば数唱テストでみられるような)、注意と意識、全体的な知的能力などの機能障害がないことの3条件をみたすことが必須とされている。本症例では、注意や意識は保たれているが短期記憶障害が顕著であり、脳障害の既往歴があることから、器質性健忘症候群に矛盾しないものと考えるが、脳障害の客観的所見に関しては、頭部CTや頭部MRIからは十分には確認できていなかった。本症例においては、機能的MRIの所見が診断の一助となった。本症例は、簡単な家事など日常生活に関わることは自立

できており、今後の予定についてもメモをとり、内容を把握できれば忘れずに遂行することができるが、その場でいわれた新しい課題を実行する能力が著しく低下し困惑する状況であった。定義のなかの器質性健忘症候群の定義にあてはまるものと考えた。本症例において、機能的MRIによる課題を施行する際も課題遂行の前日に課題の内容を説明し、当日の検査開始4時間前と2時間前、さらに直前に内容を繰り返し説明しながら、メモに書いてもらった内容を思い出してもらうことで何とか課題の思考が可能となった。課題遂行時のボタン押しに関しては、情動判断時の場合: 1. 悲しい、2. 中性、3. 楽しいといったように常にスクリーンに、課題を提示することで課題遂行をすることができていた。このような特徴も、器質性健忘症候群を支持する所見であるものとする。さらに、交通外傷後、受傷直後から意識障害を伴った病態であり、びまん性軸索損傷にもあてはまるもの病態と考える。近年のびまん性軸索損傷に関する報告では、拡散テンソル画像を用いた神経走行の評価が有用であるという(Jangら2009)。MR spectroscopyによる近年の報告では、損傷部位におけるN-acetyl aspartate (NAA)と拡散強調画像における異等放散の値が正の相関を示す(Babikianら2010)など画像所見の評価によって診断補助につなげるケースが多くなっている。このように画像技術を使用することにより意識消失のエピソードを伴った脳震盪後症候群の症例の約75%では頭部CTや頭部MRIによって形態異常などの所見を検出できるが、25%は検出が難しいという(Leeら2008)。本症例は、MRIの形態上明らかな異常所見は認めなかったが、機能的MRIの施行により、作動性記憶時の左前頭葉・両側海馬の賦活低下を認めており、心理検査上の記銘力低下の所見との関連性を示唆する有用な画像所見となった。本症例から、頭部CTや頭部MRI上で明らかな画像所見が得られない場合でも認知機能検査や機能的MRIの所見を組み合わせた評価が器質性精神疾患の補助診断として有用であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

fMRIが診断に有用であった器質性健忘症候群の1症例: 肥田道彦、滝沢勇一、皆川薫、山本正浩、一宮哲哉、館野 周、大久保善朗;

臨床精神医学 40(10):1347-1351, 2011

2. 学会発表

1. Effect of Caffeine and Placebo on Cerebral Response to Vocal Emotional Sounds and Working Memory: An fMRI Study, Michihiko Koeda, Yukari Nakano, Yumiko Ikeda, Amane Tateno, Kim Wuchan, Hidehiko Takahashi, Hidenori Suzuki, Masato Matsuura, and Yoshiro Okubo; 17th Annual Meeting of the Organization on Human Brain Mapping,

Centre des Congres de Quebec, Quebec City, Canada

2. 統合失調症患者の音声プロソディー認知に関する機能的MRI研究: 肥田道彦、高橋英彦、八幡憲明、松浦雅人、浅井邦彦、大久保善朗

2011年7月 第6回日本統合失調症学会 札幌コンベンションセンター

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

所属機関 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、前年度に選定を進めたリアルタイム 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の実施に向けた課題の中でも、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と、知覚の個人差に注目した実験のデータを蓄積し、認知機能の評価方法としての有用性を確認した。

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22年度に選定を行った課題群は、（1）静止画像での表情の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、（4）映像に対する選好の無意識的な変化の4つであったが、本年度は（4）の実験に重点を置きつつ[a]、（5）新たに知覚の個人差の定量化に向けた課題の調査を行い[b]、認知機能の評価方法としての有用性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

前年度までに行った調査及び実験結果をもとに、データの蓄積を行い。結果を統計解析することによって、実際のリアルタイム 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。特に[a][b]において、無意識的な行動の変化や視覚刺激の変化に伴う知覚の変化の個人差などを、実験心理学的方法を用いて調べた。

対象

研究室の実験の一環として集められた健康被験者（大学生・大学院生）を対象として、実験を行った。被験者の中には精神障害を持つと自己申告したものおらず、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

[a]（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。以前に見た映像に対する選好の無意識的な変化を調べる実験では、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。具体的には、複数の視覚刺激がランダムに配置されている場合と、特定の配置になっている場合を比較し、以前の課題で与えられた文脈を無意識的に利用できるかを調査した。

[b]（5）：リアルタイムバイオフィードバック法の開発には、個人ごとの特性を要因として考慮する必要がある。そのためこの実験では、視覚刺激が点滅した場合に知覚される時間が変化するという現象を用いて、その個人差（特に男女差）を測定した。

C. 研究結果

[a] (4) : 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、無意識のうちにより好まれるようになった。背景刺激の識別率はチャンスレベルであったことから、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なかったことが明らかになった。これらの結果は、被験者が反復提示された文脈情報を無意識に利用し、かつそれに対して選好を形成できることを示唆する。

[b] (5) : 視覚刺激を点滅させることによって、知覚される時間が変化すること、またその影響には大きな個人差があることを確認した。さらにその時間知覚の変化は、男性被験者よりも女性被験者の大きいことなどが明らかとなった。この結果は、視知覚のような初期の情報処理段階への文脈情報の効果に関して、個人差の調査が必要であることを示唆する。

D. 考察

本年度は、前年度に選定した課題のうち、無意識的な注意の移動と選好の形成との実験の解析に重点をおいて、知見の蓄積につとめた。また、知覚の個人差の定量化に向けた課題の調査を行った。

前年度までの課題に関しては、それぞれ課題が十分に可能であることが確認されているが、計測時間的な遅れや解析の複雑さによる遅れなどが、fMRI 内でインタラクティブにフィードバックを行う際には想定されるため、今後もフィードバックの遅延などが及ぼす影響等に関して調査が必要であろう。

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、最終的には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。

今年度に加えた近くの個人差の調査は、バイオフィードバックを臨床現場に活用する際に、個人差の計測・測定が必ず議論される必要があることを示唆した点で重要である。これらの結果は、今後、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の分野で、行動課題の選定を方法の開発と平行して進めていくことが重要であることを示している。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

Ono, F., Horii, S., & Watanabe, K. (2011). Individual differences in vulnerability to subjective time distortion. *Japanese Psychological Research*, 54(2), 195-201

Ogawa, H., & Watanabe, K. (2011). Implicit learning increases preference for predictive visual display. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 73(6), 1815-1822.

2. 学会発表

なし

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

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
Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H.	Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences.	Nature Communications	3	759	2012
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
Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H	Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children.	Brain Dev	34	20-7	2012
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M	Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes.	Brain Dev	PMID: 2192457	[Epub ahead of print]	2011
Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M.	Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy.	Epilepsia.	53	558-564	2012

Nakamura T, Morimoto N, Goto F, Shioda Y, Hoshino H, Kubota M, Taiji H.	Langerhans cell histiocytosis with disequilibrium.	Auris Nasus Larynx	Feb 9	In press	2012
久保田雅也	特集／問診で決まるてんかん診療 転倒する発作	小児科診療	75	In press	2012
久保田雅也	重症痙縮患児（者）の治療 意義と治療選択のポイント 重症痙縮患児（者）の病態 と治療意義	日本重症心身障害 学会誌	37	In press	2012
野崎誠、佐々木りか 子、土井亜紀子、重 松由起子、久保田雅 也、関敦仁、東範行、 小崎里華、新関寛徳	小児期のレクリングハウゼ ン病患者は初診時に何割が 確定診断できるか？	日レ学会	2	61-64	2011
Takahashi H, Sassa S, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y.	Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia.	<i>Transl Psychiatry</i>	2	e96	2012
Takahashi H, Takano H, Camerer C, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T.	Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	109	4281-4284	2012

Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T.	Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss.	<i>Mol Psychiatry</i>				Epub ahead of print
Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H	Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences	<i>Nature Commun</i>	3	759		2012
Adachi N, Onuma T, Kato M, Ito M, Akanuma N, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Matsuura M	Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis	<i>Epilepsia</i>	52	1239-1244		2011
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	<i>Epilepsy Res</i>	94	149-157		2011
Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M	An fMRI study of the effects of acute single administration of paroxetine on motivation related brain activity	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	65	191-198		2011
Sasai T, Inoue Y, Masuo M, Matsuura M	Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA	<i>Respiology</i>	16	116-123		2011
Sasai T, Inoue Y, Matsuura M	Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder	<i>Clinical Neuroscience</i>	29	66-70		2011
Hara K, Ohta K, Miyajima M, Hara M, Iino H, Matsuda A, Watanabe S, Matsushima E, Maehara T, Matsuura M	Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy	<i>Epilepsy Behav</i>	23	335-341		2012

Sasai T, Inoue Y, Matsuura M	Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder	Tohoku J Exp Med	226	177-181	2012
Sasai T, Miyamoto M, Iwanami M, Abe T, Matsuura M, Inoue Y	Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder	Sleep Med	13	301-306	2012
Ono, F., Horii, S., & Watanabe, K.	Individual differences in vulnerability to subjective time distortion	Japanese Psychological Research	54	195-201	2011
Ogawa, H., & Watanabe, K	Implicit learning increases preference for predictive visual display	Attention, Perception, & Psychophysics	73	1815-1822	2011
肥田道彦、滝沢勇一、皆川薫、山本正浩、一宮哲哉、館野周、大久保善朗	fMRIが診断に有用であった器質性健忘症候群の1症例	臨床精神医学	40(10)	1347-1351	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松浦雅人	デジタル臨床脳波学	末永和栄、松浦雅人	デジタル臨床脳波学	医歯薬出版	東京	2011	1-156
松浦雅人	神経生理学的検査	山内俊雄ほか	専門医をめざす人の精神医学	医学書院	東京	2011	210-217
松浦雅人	神経系の基礎	彼末一之、能勢博	やさしい生理学	南光堂	東京	2011	207-222
松浦雅人	てんかんの精神病的障害	松下正明	精神医学キーワード	中山書店	東京	2011	283-286
松浦雅人	けいれん	井上智子、佐藤千史	緊急度・重症度からみた症状別看護課程	医学書院	東京	2011	49-56
松浦雅人	成人と老人の睡眠	本多和樹	眠りの科学とその応用	シーエムシー出版	東京	2011	47-58
松浦雅人	脳波	永井良三	精神科研修ノート	診断と治療社	東京	2011	155-160
松浦雅人	気分障害・感情障害と睡眠	野沢胤美	睡眠医学アトラス	真興交易医書出版	東京	2012	190-194
松浦雅人	神経・運動器疾患の検査	矢富裕	臨床検査医学総論	医学書院	東京	2012	143-160
松浦雅人	発作間欠期精神症状	樋口輝彦ほか	今日の精神疾患治療指針	医学書院	東京	2012	590-593
Katsumi Watanabe	Exceeding the limits: Behavioral enhancement via an external influence	Kansaku, K., & Cohen, L.	Systems Neuroscience and Rehabilitation	Springer	Tokyo	2011	117-129

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Regular Article

Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity

Toshiyuki Marutani, MD,^{1,2} Noriaki Yahata, PhD,^{3,4} Yumiko Ikeda, MS,³ Takehito Ito, PhD,¹ Manami Yamamoto, PhD,¹ Masato Matsuura, MD, PhD,⁵ Eisuke Matsushima, MD, PhD,² Yoshiro Okubo, MD, PhD,⁶ Hidenori Suzuki, MD, PhD³ and Tetsuya Matsuda, PhD^{1*}

¹Tamagawa University Brain Science Institute, ²Section of Liaison Psychiatry & Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical & Dental University, ³Department of Pharmacology, Nippon Medical School, ⁴Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, ⁵Section of Biofunctional Informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University, and ⁶Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Aim: The aim of the present study was to investigate the effects of acute paroxetine administration on brain activity related to motivation.

Methods: Sixteen healthy subjects participated in a randomized, single-blind, no-drug/placebo-controlled, cross-over study. After administration of no drug, placebo or paroxetine (selective serotonin reuptake inhibitor; 20 mg), subjects underwent functional magnetic resonance imaging while performing a monetary incentive delay task. We analyzed the differences in brain activities of the reward anticipation/motor preparation period that are subject to motivational modulation. For this purpose, we subdivided the incentive trials on the basis of whether the reaction times (RT) were slower or faster than the subject's mean RT (slow RT and fast RT trials).

Results: No drug and placebo showed robust activation differences in the globus pallidus and putamen for the fast RT trials compared to the slow RT trials, whereas paroxetine showed none. Paroxetine showed significantly lower activations in the globus pallidus, insula, putamen and dorsolateral prefrontal cortex compared to no drug in the fast RT trials.

Conclusions: Paroxetine single acute administration diminished brain activity induced by motivation in healthy subjects. This may partially explain the increased lack of motivation seen in patients with relatively mild symptoms after taking a dose of paroxetine for the first time.

Key words: functional magnetic resonance imaging, motivation, paroxetine, reaction time, reward anticipation.

SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE inhibitors (SSRI) are first-line drugs for the treatment of major depressive disorder (MDD). MDD is characterized by disturbances in emotion, motivation and behavior in the presence of autonomic nervous

symptoms.¹ A core symptom of MDD includes decreased motivation,^{2,3} which SSRI sometimes rather aggravate in some patients.^{4–6}

Motivational processing includes reward anticipation, motor preparation and related processes, including arousal and attention.^{7,8} Several pharmacological functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have assessed the functions and/or mechanisms of SSRI related to motor, attention and reward. The effects of SSRI on motor function,^{9,10} attention,¹¹ loss/no-loss comparison¹² and neural

*Correspondence: Tetsuya Matsuda, PhD, Tamagawa University Brain Science Institute, 6-1-1, Tamagawa Gakuen, Machida, Tokyo 194-8610, Japan. Email: tetsuya@lab.tamagawa.ac.jp
Received 15 September 2010; revised 23 December 2010; accepted 23 December 2010.

processing of both rewarding and aversive stimuli¹³ in healthy subjects have been studied by fMRI. McCabe reported that seven days of citalopram treatment diminished the brain activity induced by deliveries of rewards and aversive stimuli. They used primary rewards, chocolate taste and unpleasant strawberry taste as stimuli. Their conclusion indicated that the results could explain the experience of emotional blunting described by some patients during SSRI treatment.^{13–15}

Decrease in motivation is also clinically observed after taking an initial dosing.¹⁶ We have clinically observed some patients, especially patients with mild symptoms who reported decreased motivation after taking an initial dose of SSRI. Then, in the present study, we focused on the effects of an SSRI single acute administration on brain activity during motor preparation and reward anticipation, which are subject to motivational modulation. For this purpose, we used a monetary incentive delay (MID) task.¹⁷ This task has been used in numerous reward-processing studies, and variations of the MID task have been used in a variety of other research.^{18–20} Regardless of the details, the reward anticipation/motor preparation period and the subsequent button press during the task are essential. It is likely that the subject's motivations fluctuate over repeated trials of the MID task, and this is reflected in reaction time (RT). We expected that paroxetine would attenuate brain activity induced by motivation.

METHODS

Subjects

Sixteen healthy subjects participated in this study, but two were excluded because of an extremely low hit rate (less than 60%). Fourteen healthy subjects (eight men, mean age \pm SD: 31 ± 3.8 years) were included in the final analysis. All subjects were native Japanese speakers and right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory. They filled out a questionnaire about their medical history and medications and were then interviewed by a medical staff member. They had no history of present or past psychiatric illnesses, neurological disorders, significant physical illnesses or head injuries, and no alcohol- or drug-related problems. They had not taken any types of medication for at least 1 day prior to scanning.

After a complete explanation of the study, including the possible side-effects of paroxetine, written

informed consent was obtained from all the subjects and all the subject identifiers were removed. The protocol was approved by the local ethics committee.

Drug administration

We chose paroxetine as the SSRI for this study because it has the highest affinity for the human serotonin (5-HT) transporter among SSRI and other antidepressants according to radioligand binding assay studies^{21–23} with a reported equilibrium dissociation constant (K_D) of 0.13 ± 0.01 nmol.

All subjects were examined after administration of paroxetine (S, 20 mg [minimally effective dose] paroxetine hydrochloride hydrate tablet), placebo (P, 12 mg lactobacillus bifidus tablet) or no drug (N) in a randomized, single-blind, no drug/placebo controlled, cross-over design. Three to 43 days (average 14.0 ± 13.7 days) passed between experiments. The order of drug administration was counterbalanced across subjects. The drug administration order consisted of six combinations (N-P-S, N-S-P, P-N-S, P-S-N, S-N-P, S-P-N) and we randomly assigned each combination to each subject.

The maximum drug concentration time (Tmax) of paroxetine 20 mg was reported to be 5.05 ± 1.22 h in healthy Japanese subjects.²⁴ Accordingly, placebo (P) and paroxetine (S) were given 5–5.5 h before initiating scanning to ensure maximum and stable plasma concentrations.

A previous positron emission tomography study suggests that 80% 5-HT transporter blockade is important for therapeutic effect of SSRI.²⁵ A single dosing of minimum therapeutic dose of an SSRI showed around 80% 5-HT transporter occupancy, which was almost the same as long-term dosing data.²⁶ Accordingly, a single dosing of paroxetine 20 mg of this study should have enough 5-HT transporter occupancy for therapeutic effect.

Reward task

Subjects performed an incentive task during functional scanning after a short pre-scanning training task. The task paradigm was an event-related design. The task was created with E-Prime 1.2 (Psychology Software Tools), which consisted of 98 7–8-s trials with 4-s inter-trial intervals (approx. 19 min. total). During each trial, subjects were shown one of three cue shapes (500 ms), a fixed crosshair during a variable delay (2500–3500 ms), and they responded with

a button press during the presentation of a gray square target (500 ms). They were then shown a fixed yellow crosshair (3000 ms) and this was followed by feedback (500 ms) notifying subjects if they had gained the points indicated by the cue, gained no points (= 0 point), or failed to press the button within 500 ms. The inter-trial interval was set to 4000 ms.

The cues signaled the possibility of no gain, 0 points ($n = 10$; denoted by a circle), 100 points ($n = 44$; denoted by a circle with one horizontal line) or 500 points ($n = 44$; denoted by a circle with three horizontal lines). There were three pseudorandom and predetermined orders of trials presented to subjects depending on experimental order, i.e. the combinations of medication and trial presentation order were counterbalanced.

Before scanning, subjects were instructed that the duration of target presentation was fixed to 500 ms but the button press limits differed from trial to trial. Fourteen 100-point cue and 500-point cue trials were predetermined to have a feedback of 0 points despite any efforts. In eight of these 28 trials, RT were not collected and were excluded from the analysis. The other trials required a fixed 500-ms time limit for the button press. If the subject did not respond in the appropriate interval, the message 'Press the button!' was displayed. We asked subjects to respond as quickly as possible to gain the maximum number of points, but the points earned were not reflected in the payment for participation in the study. Subjects were also asked to respond within the target presentation time even if the cue was a circle without line (potential 0 points). The total points earned were displayed at the end of the session.

During the original MID task,¹⁷ RT were collected during the practice session so that the task difficulty level was set to achieve a success rate of 66%. However, we fixed the target duration to 500 ms so that the hit rate would reflect subjects' efforts more accurately. We also performed more trials to compare the effects of differences of RT in incentive trials. To maintain cue incentives, predetermined trials of gain cued with non-gain feedback were intermixed. Subjects were not told of their running point totals to minimize possible confounding effects.

fMRI data acquisition

The fMRI scans were acquired with a 3T Siemens MAGNETOM Trio Tim system scanner (Siemens, Erlangen, Germany). A total of 575 functional images

were taken with a T2*-weighted gradient echo planar imaging sequence (TE = 25 ms; TR = 2000 ms; FA = 90°; matrix 64 × 64; FOV 192 × 192 cm) sensitive to the blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast. Whole brain coverage was obtained with 34 axial slices (thickness 4 mm; in-plane resolution 3 × 3 mm).

Behavioral data analysis

For each drug condition for each subject, the mean RT to the target was calculated. Trials in which subjects did not press the button within the time limit were excluded from this calculation. Since the goal of this study was to investigate motivational motor preparation, we divided the RT of the incentive trials (100 and 500 points) on the basis of whether the RT were slower or faster than the subject's mean RT (RT_{slow} and RT_{fast}). For the purpose of this analysis, the 100- and 500-point trials were pooled to increase the sample size; there were no significant differences in hit rate or proportion of successful button presses among drug conditions for the different point trials. The mean RT of the slow RT and the fast RT trials were calculated, and these data were entered into a 3 (drug: non-drug, placebo, and paroxetine) × 2 (RT: slow and fast)-repeated-measures ANOVA using SPSS 16.0 J (SPSS Japan, Tokyo, Japan). The level of significance was set at 0.05.

fMRI data analysis

Image pre-processing and data analysis were performed with the statistical parametric mapping software package, SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) running MATLAB 2007a (Mathworks, Natick, MA, USA). During pre-processing, the echo planar images were corrected for sequential slice timing, and all images were realigned to the first image to adjust for possible head movements. The realigned images were then spatially normalized to a standard Montreal Neurological Institute (MNI) template.²⁷ After normalization, all scans had a resolution of 2 × 2 × 2 mm³. Functional images were spatially smoothed with a 3-D isotropic Gaussian kernel (full width at half maximum of 8 mm). Low-frequency noise was removed by applying a high-pass filter (cut-off period = 192 s) and the default correction for AR1 auto correlation was performed for the fMRI time series at each voxel. A temporal smoothing function

was applied to the fMRI time series to enhance the temporal signal-to-noise ratio. Significant hemodynamic changes for each condition were examined using the general linear model with boxcar functions convoluted with a hemodynamic response function. Statistical parametric maps for each contrast of *t*-statistic were calculated on a voxel-by-voxel basis.

We then assessed the RT effect for each drug condition and the drug effect for the slow or fast RT during reward anticipation. We divided the trials into slow and fast RT trials, and we created the *t*-contrasts for the anticipation period between the offset of cue presentation and the onset of target presentation for the three different drug conditions in single-subject analysis (Nslow, Nfast, Pslow, Pfast, Sslow, Sfast).

A random effects analysis was performed to examine for population-wide effects. First, we used a 3 (medication: no drug, placebo and paroxetine) \times 2 (RT: fast and slow) full factorial design to investigate brain activation between the different RT trials under each drug condition. There were significant activations for Nfast > Nslow in basal ganglia and primary motor cortex of which evident correlations have been revealed with reward anticipation^{17,18,28,29} and motor preparation,³⁰ whereas activations for Pfast > Pslow and Sfast > Sslow were almost none. Then, to focus on regional activations in the reward anticipation and motor preparation-related areas in placebo and paroxetine, after paired *t*-tests were applied to Nfast > Nslow at the $P < 0.001$ level, uncorrected, with a voxel threshold of $k = 10$, we proceeded to a region-of-interest (ROI) analysis.

RESULTS

Behavioral data

The average hit rate of 90 trials was $92.9 \pm 5.5\%$, $95.5 \pm 4.2\%$, and $92.8 \pm 6.7\%$ for no drug, placebo, and paroxetine, respectively.

The average RT of all the trials and of the incentive (100 and 500 points) trials were 297.42 ± 38.69 ms and 294.02 ± 42.66 ms, 294.03 ± 40.31 ms and 290.45 ± 46.69 ms, 299.77 ± 38.96 ms and 298.08 ± 44.72 ms, under no drug, placebo and paroxetine conditions, respectively. There were no significant differences among three drug conditions.

Then we subdivided the RT of each incentive trial based on their relationship to the subject's mean RT, and the mean RT of each group, RTslow and RTfast, were compared for each drug treatment group.

A 3 (drug: non-drug, placebo, and paroxetine) \times 2 (RT: slow and fast)-repeated-measures ANOVA revealed an effect of RT, $F_{1,13} = 398.73$, $P < 0.001$. Post hoc analyses with Bonferroni correction showed significant differences between RTslow and RTfast for each drug condition. RTslow and RTfast were 329.70 ± 27.04 ms and 258.34 ± 19.12 ms, 327.64 ± 31.61 ms and 253.25 ± 24.36 ms, 334.74 ± 30.04 ms and 261.43 ± 20.26 ms under no drug, placebo and paroxetine conditions, respectively. However, no significant differences were detected in the same RT (slow or fast) group among the different drug conditions.

fMRI data

The significantly activated areas for Nfast > Nslow were left primary motor cortex ($T = 8.50$), left globus pallidus (GP) ($T = 5.95$), right GP ($T = 5.14$), left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) ($T = 5.57$), left transverse temporal gyrus ($T = 5.26$), right transverse temporal gyrus ($T = 5.26$), left thalamus ($T = 4.87$), right thalamus ($T = 3.53$), left insula ($T = 4.71$), right insula ($T = 4.69$), left putamen ($T = 4.41$), right putamen ($T = 4.57$), vermis ($T = 4.50$), right nucleus accumbens (NAcc) ($T = 4.49$) and left caudate ($T = 4.27$).

To investigate motivation-related areas under placebo and paroxetine conditions, we then performed a ROI analysis for the peak voxel of the regions significantly activated in Nfast > Nslow whole brain *t*-test. The ROI were selected based on previous fMRI studies of reward anticipation; GP,²⁸ insula,^{27,29} putamen,^{17,18,29} NAcc,¹⁷ caudate,²⁹ DLPFC³¹ and motor preparation; primary motor cortex.³⁰ The MNI coordinates [x y z] of ROI were left GP [−24 −10 0], right GP [20 −10 0], left insula [−38 −14 10], right insula [40 2 8], left putamen [−22 8 −2], right putamen [28 4 8], right NAcc [10 10 −14], left caudate [−6 12 4], left DLPFC [−36 32 26] and left primary motor cortex [−32 −22 54]. We collected beta values of each ROI and entered the data into 3 (drug conditions: N, P, S) \times 2 (RT: slow, fast)-repeated-measures ANOVA using SPSS 16.0J. The level of significance was set at 0.05.

This ROI analysis using an ANOVA with repeated measures revealed a significant interaction between drug and RT in left insula ($F_{2,26} = 4.406$, $P = 0.022$), right insula ($F_{2,26} = 5.379$, $P = 0.011$), right NAcc ($F_{2,26} = 3.387$, $P = 0.049$), left primary motor cortex ($F_{2,26} = 4.016$, $P = 0.030$), a significant drug effect in