

201122041B

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)

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

平成 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者：松田哲也

分担研究者：久保田雅也

高橋英彦

松浦雅人

大久保善朗

渡邊克巳

平成 24 (2012) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告	
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 松田哲也	----- 3
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 45

I. 総合研究報告

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))
総合研究報告書

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

研究者代表者 松田哲也
玉川大学脳科学研究所 准教授

研究要旨

バイオフィードバックとは、自らの脳活動や生理的指標の変化を被験者本人にリアルタイムで提示し、自らその脳活動や生理的指標を自分の思い通りに変化させることである。近年、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含めリアルタイムに脳活動をモニターすることができるようになった。それにより、感情・情動に関する脳機能に障害があるうつ病や社会認知機能に関する脳機能に障害がある高機能自閉症・アスペルガーといった精神疾患にも、バイオフィードバックを用いた治療 (トレーニング) を行える可能性がでてきた。そこで本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いてのトレーニングを行い、感情機能や社会認知機能の改善・回復へのその有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することを目的とする。

- ① リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックシステムの開発
平成 21 年度、シーメンス 3 テスラ-MRI による fMRI バイオフィードバックシステムが完成した。fMRI 撮像中に同時に眼球運動の計測も行えるシステムも完成した。
- ② バイオフィードバック課題の検討
うつ病と高機能自閉症・アスペルガーともに、扁桃体の脳活動をモニタリングすることで、バイオフィードバック課題を行うことが決定した。
- ③ 扁桃体を対象としたバイオフィードバックの有用性についての検討
扁桃体の活動をリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを行うことで、情動を惹起する刺激なしに、被験者の意識的な働きかけのみで扁桃体の活動を調節することが可能であることが明らかにされた。
- ④ アスペルガーを対象とした扁桃体活動のバイオフィードバックの有用性についての検討
アスペルガー患者は、バイオフィードバックにより扁桃体の活動を活性化することが明らかになった。また、扁桃体の活動制御には、内側前頭葉 (MPFC)、島 (insula) も関連して働いていることが必要であることが明らかになった。今後、fMRI によるバイオフィードバックが、精神疾患のリハビリテーションに応用できる可能性が見出された。
- ⑤ 簡易的バイオフィードバック方法の検討
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。
- ⑥ 認知機能評価
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、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、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 種類のそれぞれ課題がバイオフィードバックとして使用することが十分に可能であることを確認した。

分担研究者

久保田雅也

(国立成育医療研究センター・神経内科・医長)

高橋英彦

(京都大学大学院医学研究科・脳病態生理学講座・准教授)

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)

大久保善朗

(日本医科大学精神医学教室・教授)

渡邊克巳

(東京大学先端科学技術研究センター・准教授)

A. 研究目的

バイオフィードバックとは、被験者が自らの脳活動をモニタリングしながら、自らその活動を思い通りに変化させていく方法である。近年、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含めリアルタイムに脳活動をモニターできかつ脳の高次機能に関連する領域の活動を直接モニタリングできるようになった。そこで本研究では、これまで薬物療法では治療効果が得られにくかったうつ病と高機能自閉症・アスペルガーを対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いたトレーニングによってえられる感情機能や社会認知機能の改善・回復の有用性を調べ、臨床応用の可能性について検討することを目的とする。これまでにリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを用いたトレーニングにより、うつ病や高機能自閉症・アスペルガーなどの精神科治療を行った報告はまだほとんどなく、非常に独創性の強い研究である。

本研究の成果として、脳の機能が一時的もしくは慢性的に低下した状態から、患者が自ら意識的に神経に直接働きかけることでその機能を改善させることができ、薬物療法だけでは難しかった脳の機能的回復・改善に結びつけることができるようになる。また薬物療法だけでは治療効果が得られにくかったうつ病や高機能自閉症やアスペルガーの治療に結びつけ、これまで問題になっていたうつ病の

環境の変化による再発や自閉症児の社会認知機能の低下が原因とされる学校生活の不適応症状についても未然に防げる可能性がある。

B. 研究方法

(平成 21 年度)

リアルタイム fMRI のシステムを整備し、1) 情動機能に関連する課題、2) 社会認知に関連する課題を作成する。課題実行中の脳活動をリアルタイム fMRI でモニタリングし、その信号をもとにそれぞれの脳機能に関連する脳部位の活動を被験者自らが変化させる。その効果を心理テストや認知機能テストで評価する。またトレーニングの持続効果と反復効果を測定し、臨床応用の可能性についても検討する。また、簡易的バイオフィードバック方法の開発についても検討する。

実験施設：fMRI施設 玉川大学脳科学研究所 (3T MRI)

実験環境整備：リアルタイム fMRI システムの整備 (松田)

リアルタイム fMRI のシステムを構築する。

課題の作成：(松田・高橋)

1) 情動機能に関する課題：視覚提示による情動を引き起こす刺激 (ネガティブ刺激・ポジティブ刺激) を提示し、扁桃体の活動をモニタリングする。

2) 社会認知機能に関する課題：社会認知を含む刺激 (顔認知、表情認知) を提示し、扁桃体の活動をモニタリングする。

認知機能評価：(渡邊)

認知機能の改善について、心理課題で評価するための課題を作成する。

簡易的バイオフィードバック方法の検討：(松浦)

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックは、MRI 施設並びに専門的知識が不可欠なため、実施施設に限られる。そのため、脳波等を用いた、簡易的バイオフィードバック法について検討し、fMRI を用いない方法の開発を目指す。

患者のリクルート：(大久保・久保田)

うつ病、高機能自閉症・アスペルガーの患者のリクルートを開始し、2年目に患者を対象とした実験がスタートできるように準備する。ならびに、うつ病、自閉症、アスペルガーの認知機能障害について明らかにし、バイオフィードバックに用いる課題についての検討も行う。

(平成 22 年度)

リアルタイム fMRI のシステムを整備し、1)

情動機能に関連する課題、2) 社会認知に関連する課題を作成する。課題実行中の脳活動をリアルタイム fMRI でモニタリングし、その信号をもとにそれぞれの脳機能に関連する脳部位の活動を被験者自らが変化させる。その効果を心理テストや認知機能テストで評価する。またトレーニングの持続効果と反復効果を測定し、臨床応用の可能性についても検討する。また、簡易的バイオフィードバック方法の開発についても検討した。

被験者：健常成人

実験施設：玉川大学脳科学研究所

課題の作成：(松田・高橋)

- 1) バイオフィードバックを用いることで扁桃体の活動を調節できる課題を作成
- 2) 社会認知機能に関する課題を作成

認知機能評価 (渡邊)

バイオフィードバックによる認知機能の改善度の評価尺度の検討

バイオフィードバック実験の実施:(松田・高橋)

作成した課題を用いて、バイオフィードバックの効果について検討

バイオフィードバック課題の対象となる患者のリクルート(大久保・久保田)

患者の症状評価等を行い、バイオフィードバック課題に適応できる患者のリクルートを実施

簡易的バイオフィードバック法の開発とバイオフィードバック効果の検討:(松浦)

生理指標を用いたバイオフィードバック法の検討を行い、fMRI で行うバイオフィードバックの効果について検討するとともに、fMRI を用いなくても可能な簡易的方法についての検討も行う。

(平成23年度)

リアルタイム fMRI のシステムならびに眼球運動同時計測システムを整備し、バイオフィードバックのトレーニング課題ならびにその効果測定に関わる課題を作成した。

- ① 表情認知課題 (pre)
アイカメラによる視線計測と fMRI による脳活動計測。
- ② 扁桃体位置同定課題 (コントロール1)
情動を惹起する写真を呈示し、その間の脳活動を fMRI にて計測し、扁桃体の位置を同定する。

③ 条件付け課題

被験者の扁桃体の活動と情動を惹起する刺激画像を同時に呈示し、脳活動と情動の関係性を学習させる。

④ バイオフィードバックトレーニング課題
被験者の扁桃体の活動と教示 (Up or Rest) を被験者に呈示し、情動を惹起する写真刺激なしで、扁桃体の活動をコントロールすることができるようにトレーニングを行う。

⑤ 扁桃体位置同定課題 (コントロール2)
コントロール1と同様の課題を行い、バイオフィードバックトレーニング前後の情動を惹起する刺激に対する扁桃体の活動変化を検討する。

⑥ 表情認知課題 (after)

表情認知課題 (pre) と同様の課題を行い、バイオフィードバックトレーニング前後の表情認知時の扁桃体の活動と視線位置の変化について検討する。

課題実行中の脳活動をリアルタイム fMRI でモニタリングし、その信号をもとにそれぞれの脳機能に関連する脳部位の活動を被験者自らが変化させる。

平成23年度は、アスペルガー・自閉症を対象とした実験を行った。うつ病については、予備の実験を行った。

被験者：健常成人

実験施設：玉川大学脳科学研究所

課題の作成：(松田・高橋)

- 3) バイオフィードバックを用いることで扁桃体の活動を調節できる課題を作成
- 4) 社会認知機能に関する課題を作成

認知機能評価 (渡邊)

バイオフィードバックによる認知機能の改善度の評価尺度の検討

バイオフィードバック実験の実施:(松田・高橋)

作成した課題を用いて、バイオフィードバックの効果について検討

バイオフィードバック課題の対象となる患者のリクルート(大久保・久保田)

患者の症状評価等を行い、バイオフィードバック課題に適応できる患者のリクルートを実施

簡易的バイオフィードバック法の開発とバイオフィードバック効果の検討: (松浦)

生理指標を用いたバイオフィードバック法の検討を行い、fMRIで行うバイオフィードバックの効果について検討するとともに、fMRIを用いなくても可能な簡易的方法についての検討も行う。

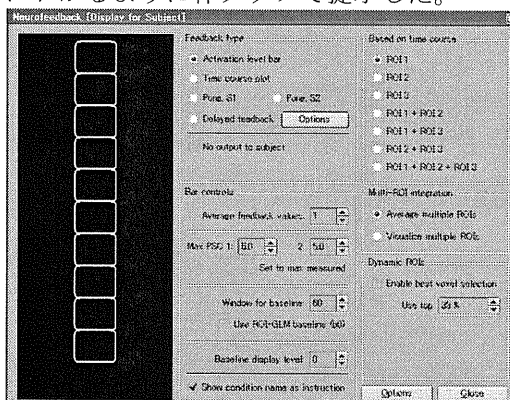
(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究実施機関の倫理委員会の承認をとり、被験者には検査内容や予想される不利益、利益、補償等について、口頭および文章にて十分説明して文書にて同意（インフォームドコンセント）を得る。精神・疾患患者の同意能力については精神科医師（可能な限り精神保健指定医）が確認した。患者が対象となる fMRI 撮像は、主治医もしくは主治医相当の医師が立ち会って行った。

C. 研究結果

(平成 21 年度)

シーメンス社 3 テスラ-MRI (Torio Tim) を用い、EPI 撮像 1 ボリューム毎にリアルタイム解析用 PC へ DICOM 形式のファイルを転送させた。またリアルタイム解析は Turbo Brain Voyager (Brain Innovation B.V.) を用いた。Turbo Brain Voyager で予め、モデル等を設定しスキャン開始と同時に解析を開始する。本課題開始前に、ローカライズスキャンをし、ターゲットとなる脳部位 (ROI) を設定した。1 ボリュームが転送されてくる度に脳活動を計算し、解析結果をリアルタイムで課題提示用 PC に転送させた。課題提示と同時に被験者には自分の脳活動を視覚的にわかるように棒グラフで提示した。



バイオフィードバック解析

先行研究から社会認知機能に障害があるとされている高機能自閉症患者はヒトの視線か

ら読み取れるその視線の持ち主の状態(感情)の理解に乏しい。またこのときの脳活動を計測すると健常者は左扁桃体、右島、左下側頭回の活動が有意に高いことが認められたが、高機能自閉症患者は中でもとくに左扁桃体の活動がまったく見られなかった

(Baron-Cohen et al., 1999)。また自閉症患者は、顔とその表情から感情を読み取る際に健常者とは異なる扁桃体の活動を示し(Wang et al., 2004)、また扁桃体は見知らぬ顔をみたときに通常活動するのに対して、自閉症児においては、そのような活動がみられなかった(Pierce et al., 2001)。また、うつ病においても、扁桃体の活動が健常者に比べ過活動になっているという報告があり、また、抗うつ薬(SSRI)により扁桃体の活動が低下するという報告も報告されている。つまり、うつ病においても、顔表情認知の際に扁桃体の活動が健常者を違っている。

このことから、このような社会認知機能の差には扁桃体の脳活動が関与しているのではないかと考えられる。先行研究から社会認知機能を担っている脳領域として扁桃体をターゲット部位とするのがよいと考えられた。被験者には、健常者と社会認知機能に障害があるとされている高機能自閉症患者をターゲット群として用い、ヒトの視線を視覚的に呈示し、その際にその視線から読み取れるその視線の持ち主の状態(感情)についての質問を行い、他者(視線の持ち主)の状態を推測しているときの脳活動を fMRI によって計測する。実験から他者の状態を推測する際に、健常者群には見られるが、高機能自閉症患者群、うつ病患者群には見られない脳活動部位を個人ごとに特定する。次に、個人ごとに特定されたターゲット領域における脳活動を上昇させるトレーニングを行う。ここでは前の実験結果から見出されたターゲット領域の脳部位の活動を画像化し、被験者自身が視覚的にみられるように呈示する。被験者はこの呈示された自分の脳活動を見ながら、自ら意識的にこの領域の脳活動を制御することを可能とする。具体的には、あらかじめ設定した閾値をターゲット領域の脳活動が超えた場合、金銭報酬がもらえるという課題を行う。トレーニング開始時は、被験者は意識的にターゲット領域の脳活動をコントロールする方法がよくわからず、試行錯誤的に行うが、閾値を超えるように脳活動をコントロールした結果、報酬が得られることにより、その方法が学習され、

この課題を繰り返し行うことによりターゲット領域の脳活動が閾値を超えるように制御する方法が強化され、最終的にはその方法を学習していく。このように、トレーニングによりこのターゲット領域の脳活動を被験者は自分自身で意識的に制御することが可能となるであろうと考えられた。また、顔表情認知の際の眼球運動に健常者と自閉症患者で違いが認められることから、fMRI 撮像中に眼球運動が同時規則できるシステムを構築した。

(平成 22 年度)

1) 扁桃体を対象としたバイオフィードバックの有用性についての検討 (松田)

扁桃体へのリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックにより、被験者が意識的に扁桃体の活動を調節できることができるかを検討した。

課題は

1. 扁桃体の部位同定課題 (localizer)
2. コンディショニング課題 (neutral 刺激・unhappy 刺激)
3. Test 課題 (文字刺激、図形刺激、fake フィードバック課題、ノンフィードバック課題)

の 3 課題とした。

課題は、ブロックデザインを使用し 1 ブロック 20 秒で部位同定課題は 5 回繰り返し、コンディショニング課題ならびに Test 課題は 10 回繰り返しとした。

被験者は 4 グループに分けた。

1. BF (Biofeedback) グループ
Localizer 課題
コンディショニング課題
Test 課題 (文字刺激) (図形刺激)
2. nonFB グループ
Localizer 課題
コンディショニング課題 (FB なし)
Test 課題 (FB なし)
3. Fake グループ
Localizer 課題
コンディショニング課題 (fake feedback)
Test 課題 (fake feedback)
4. Opposite グループ
Localizer 課題
コンディショニング課題
Test 課題
(unhappy 刺激、neutral 刺激)

被験者は健常成人 16 名であり、口頭ならびに文章で実験内容を説明し、同意のとれた方を被験者とした。本研究は玉川学園脳活動・心理実験安全倫理委員会の承認をうけている。

BF (Biofeedback) グループの被験者は、部位同定課題、コンディショニング課題では、IAPS (International Affective Picture System) を使用し、部位同定課題では、unhappy 刺激を 1 ブロックで 5 枚、合計 25 名提示し、コンディショニング課題では、unhappy 刺激、neutral 刺激をそれぞれ 1 ブロック 5 枚、合計 50 枚提示した。被験者は、部位同定課題時はじっと写真を見ているように教示した。コンディショニング課題時は、刺激画像と同時に提示される扁桃体の活動を示す棒グラフが刺激画面上に提示され、unhappy 刺激時はその棒グラフの目盛りを少しでも高くするように、neutral 刺激時は、少しでも低くなるように教示した。その後 Test 課題では、刺激画面に文字で unhappy もしくは neutral と提示し、被験者は同時に提示される棒グラフの目盛りを unhappy では高くするように、neutral では低くするように教示した。

Fake グループは、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test 課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、棒グラフの目盛りは、被験者本人の脳活動ではなく、予め実験者が作り込んだグラフを提示した。

nonFB グループは、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test 課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、脳活動を示す棒グラフを提示しなかった。

Opposite グループ、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題をおこなない、Test 課題ではコンディショニング課題と同じく unhappy 刺激と neutral 刺激を提示し、被験者は unhappy 刺激を見ている時は脳活動を示す棒グラフをできるだけ低く内容に、neutral 刺激を見ている時は棒グラフをできるだけ高くするように教示した。

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックのシステムは昨年度完成させたものを使用した。Off-line での解析には SPM8 を使用した。

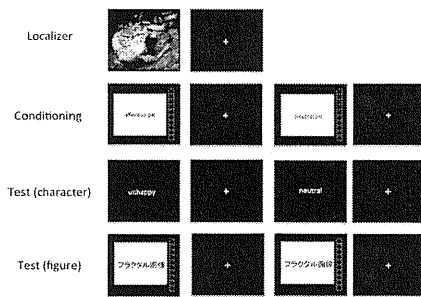


図1 課題に使用した提示画面例

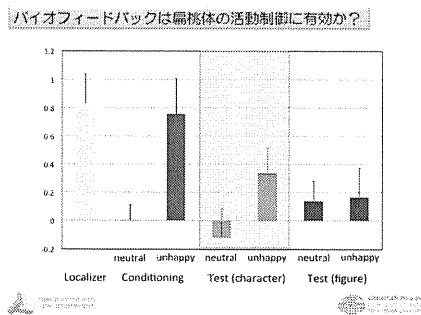


図2 グループ1の結果

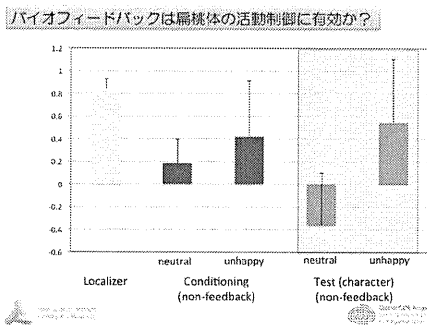


図3 グループ2の結果

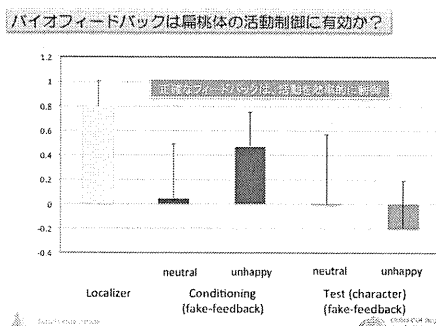


図4 グループ3の結果

バイオフィードバックは扁桃体の活動制御に有効か?

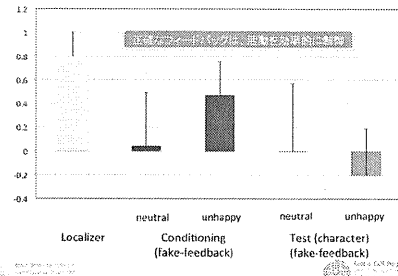


図5 グループ4の結果

バイオフィードバックにより扁桃体の活動を自由に制御に有効か?

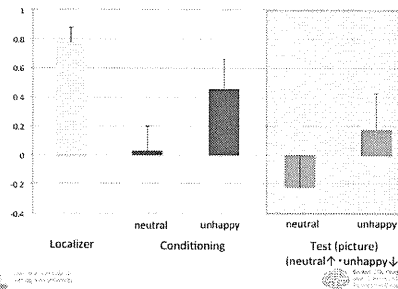


図6 グループ5の結果

グループ1の結果

情動を惹起する刺激がなくても扁桃体の活動をあげることができることが明らかにされた。ただし、フラクタル図形で行った場合は unhappy 条件で有意に活動を高くすることはできなかった。

グループ2の結果

feedback モニターがないと unhappy 条件で活動を高くすることはできるが、ばらつきが非常に大きくなってしまった。

グループ3の結果

fake feedback グループでは、Test 課題で扁桃体の活動を高めることができなかった。

グループ4の結果

Test 課題の unhappy 条件では、被験者が活動を下げよう努力すると conditioning 課題の unhappy 条件の活動と比較しても、脳活動を低くすることができている。しかし、neutral 条件では活動をあげることができなかった。

これらの結果から、扁桃体の活動をリアルタイム fMRI で計測された脳活動を被験者本人に見せるバイオフィードバックにより、被験者の意思により活動を調節することができ

ることが明らかにされた。また、その調節には正確な脳活動をモニターした feedback 信号が必要であることも同時に明らかにされた。

今後は、脳活動の変化と精神症状、心理尺度の変化の関連性等を明らかにし、精神疾患の患者の症状回復との関係性について検討する予定である。

2) 扁桃体を対象としたバイオフィードバックの有用性についての検討 (松田)

扁桃体へのリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックにより、被験者が意識的に扁桃体の活動を調節できることができるかを検討した。

課題は

4. 扁桃体の部位同定課題 (localizer)
5. コンディショニング課題 (neutral 刺激・unhappy 刺激)
6. Test 課題 (文字刺激、図形刺激、fake フィードバック課題、ノンフィードバック課題)

の 3 課題とした。

課題は、ブロックデザインを使用し 1 ブロック 20 秒で部位同定課題は 5 回繰り返し、コンディショニング課題ならびに Test 課題は 10 回繰り返しとした。

被験者は 4 グループに分けた。

2. BF (Biofeedback) グループ

Localizer 課題

コンディショニング課題

Test 課題 (文字刺激) (図形刺激)

2. nonFB グループ

Localizer 課題

コンディショニング課題 (FB なし)

Test 課題 (FB なし)

3. Fake グループ

Localizer 課題

コンディショニング課題 (fake feedback)

Test 課題 (fake feedback)

4. Opposite グループ

Localizer 課題

コンディショニング課題

Test 課題

(unhappy 刺激、neutral 刺激)

被験者は健常成人 16 名であり、口頭ならびに文章で実験内容を説明し、同意のとれた方を被験者とした。本研究は玉川学園脳活動・

心理実験安全倫理委員会の承認を受けている。

BF (Biofeedback) グループの被験者は、部位同定課題、コンディショニング課題では、IAPS (International Affective Picture System) を使用し、部位同定課題では、unhappy 刺激を 1 ブロックで 5 枚、合計 25 名提示し、コンディショニング課題では、unhappy 刺激、neutral 刺激をそれぞれ 1 ブロック 5 枚、合計 50 枚提示した。被験者は、部位同定課題時はじっと写真を見ているように教示した。コンディショニング課題時は、刺激画像と同時に提示される扁桃体の活動を示す棒グラフが刺激画面上に提示され、unhappy 刺激時はその棒グラフの目盛りを少しでも高くするように、neutral 刺激時は、少しでも低くなるように教示した。その後 Test 課題では、刺激画面に文字で unhappy もしくは neutral と提示し、被験者は同時に提示される棒グラフの目盛りを unhappy では高くするように、neutral では低くするように教示した。

Fake グループは、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test 課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、棒グラフの目盛りは、被験者本人の脳活動ではなく、予め実験者が作り込んだグラフを提示した。

nonFB グループは、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題、Test 課題を行い、被験者にも同様の教示を行ったが、脳活動を示す棒グラフを提示しなかった。

Opposite グループ、BK グループ同様に部位同定課題、コンディショニング課題をおこなない、Test 課題ではコンディショニング課題と同じく unhappy 刺激と neutral 刺激を提示し、被験者は unhappy 刺激を見ている時は脳活動を示す棒グラフをできるだけ低く内容に、neutral 刺激を見ている時は棒グラフをできるだけ高くするように教示した。

リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックのシステムは昨年度完成させたものを使用した。Off-line での解析には SPM8 を使用した。

Test 課題の unhappy 条件では、被験者が活動を下げるように努力すると conditioning 課題の unhappy 条件の活動と比較しても、脳活動を低くすることができている。しかしい、neutral 条件では活動をあげることはできなかった。

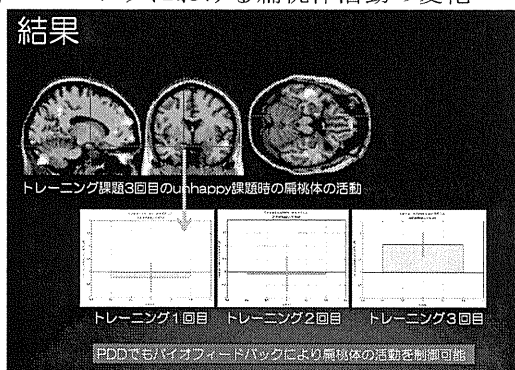
これらの結果から、扁桃体の活動をリアルタイム fMRI で計測された脳活動を被験者本

人に見せるバイオフィードバックにより、被験者の意思により活動を調節することができるということが明らかにされた。また、その調節には正確な脳活動をモニターした feedback 信号が必要であることも同時に明らかにされた。

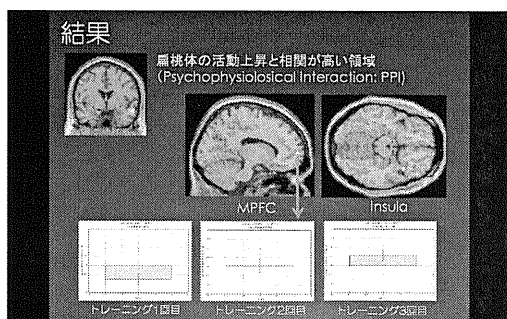
今後は、脳活動の変化と精神症状、心理尺度の変化の関連性等を明らかにし、精神疾患の患者の症状回復との関係性について検討する予定である。

(平成 23 年度)

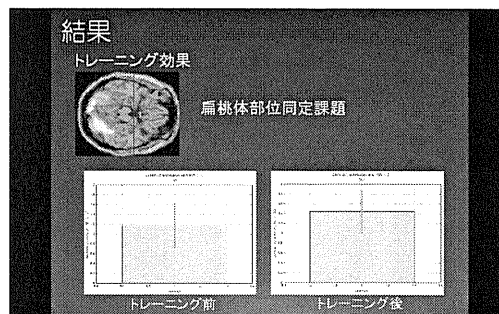
アスペルガーにおけるバイオフィードバックトレーニングにおける扁桃体活動の変化



アスペルガーの方が扁桃体の活動をバイオフィードバックしたときの活動の変化を示したものである。情動を惹起する刺激がなくても、自分の意思で扁桃体の活動を上昇させることに成功している。



バイオフィードバックで扁桃体の活動を制御できた場合、扁桃体の活動をシードにして Psychophysiological Interaction: PPI を行ったところ、内側前頭葉(MPFC)と島(insula)の有意な活動がみられた。つまり、扁桃体の活動の上場に MPFC と insula が相関して活動している。



バイオフィードバックトレーニングで、情動を惹起する刺激がなくても扁桃体の活動を上昇できた場合、情動を惹起する刺激を見たときの扁桃体の活動が上昇していた。つまり、バイオフィードバックトレーニングで扁桃体の活動を活性化させると、その後同じような情動を惹起刺激に対しても反応が上昇している。

これらの結果から、アスペルガー患者でも、バイオフィードバックにより扁桃体の活動を活性化することができることが明らかになった。また、扁桃体の活動制御には、内側前頭葉(MPFC)、島(insula)も相関して働いていることが必要であることが明らかになった。今後、fMRI によるバイオフィードバックが、精神疾患のリハビリテーションに応用できる可能性が見出された。

3) バイオフィードバック効果の評価に関する検討 (高橋)

(平成 21 年度)

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評価系構築のため、うつ病や自閉症の情動障害や社会認知障害といった中核症状に深く関わる扁桃体の脳活動を fMRI にて測定し、PET によって扁桃体のドーパミン受容体密度を測定し、システムレベルと分子レベルとの関係を検討するマルチ・モダルイメージング研究を実施した。健常男性 21 名を対象とし、fear の表情刺激による扁桃体の活動を fMRI にて測定し、Positron Emission Tomography (PET) にて同部位のドーパミン D1 受容体および D2 受容体密度を測定した。その結果、扁桃体のドーパミン D1 受容体密度が高い人ほど、扁桃体の賦活が強いという関係が明らかになった。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を実施し、扁桃体の活動が変化した時の受容体レベルの変

化も評価できる可能性が示され、マルチ・モデルイメージングの有用性と可能性が示された。

(平成22年度)

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評価系構築のため、精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法などの身体を使った精神科リハビリテーションの効果を検討した。その結果、理学療法に参加することで理学療法において実際に体験した体の動きを眺めた時の MNS の活動が上昇した。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を実施し、MNS の活動を自己制御するための基礎的知見を得た。

(平成23年度)

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評価系構築のため、精神疾患の社会認知障害といった症状に深く関わるミラーニューロンシステム (MNS) の脳活動を fMRI にて測定し、理学療法などの身体を使った精神科リハビリテーションの効果を検討した。その結果、統合失調症患者において理学療法に参加することで理学療法において実際に体験した体の動きを眺めた時の MNS の一部と考えられる extrastriate body area (EBA) の活動が上昇した。また、EBA の活動上昇と精神症状の改善との間に相関が認められた。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を実施し、MNS の活動を自己制御することを試みたい。

- 4) 自閉症・アスペルガーの認知機能異常に関する研究 (久保田)

(平成21年度)

絶対音感を保持するアスペルガー症候群 11 才男児の聴覚 oddball 課題で脳波脳磁図を同時測定した。男児は頭部 MRI 上、左中大脳動脈、後大脳動脈の境界に裂脳症を認める。本例の N100m では計数を課したときは左聴覚中枢が、「ただ聴くだけ」という条件では右聴覚中枢が大きく活性化していた。成人絶

対音感保持者では音高判断を要求された場合右聴覚中枢が有意に活性化される。本例のパターンは逆であり、発達上左裂脳症があるため右聴覚中枢に何らかの変容 (特に attention system の) をもたらした可能性がある。Asperger 症候群では「ただ聴くだけ」という行為にも無意識の注意 (inattentive attention) が過剰に働き、選択的注意や注意の分散機能に変容がある可能性を示唆しており聴覚中枢のみならず、他の感覚処理過程でも共通する可能性がある。

(平成22・23年度)

前頭前野に先天性な欠損 (孔脳症) を有する患者で視覚、聴覚オドボール課題を施行し脳波脳磁図同時記録で P300 電流源とその意義を検討した。両課題の P300m 電流源を解析すると左前頭弁蓋部 (島) および正中部前部帯状回に共通して位置した。本患者は context updating の戦略として前部帯状回の conflict monitor function と島 (特に前部) の anticipatory related function を駆使して課題の差異を検出したことが推測される。system integrator としての前頭前野がないためより難易度の高い差異の検出は日常的に困難をきたすのであろう。

- 4) うつ病の認知機能異常に関する研究 (大久保)

(平成21年度)

ヒトの声には、話題や話し手の個性・感情といった情報を運ぶ役割があり、これらの認識は意思疎通をとる上で重要であり、これらは主に聴覚皮質や扁桃体が働いていることが明らかになっている。一方、うつ病については、感情を含む声の認識に対しての感受性が強いと考えられる。今回は、機能的 MRI を用いて、過去に聞き覚えのある感情を含む声を記憶し想起するときの脳の活動が、感情そのものを判断している時や、声の性別を判断している時の脳の活動と比較してどのように異なるかを検討した。健常成人 12 人を対象に、Montreal Affective Voices (MAV) の中から喜びの声、悲しみの声、感情を含まない声を MRI 撮像の 24 時間前と 45 分前に覚えてもらい、MRI 撮像中に記憶した声と記憶していない声をランダムに再生し、記憶判断課題、感情判断課題、性別判断課題を被験者に遂行してもらった。その結果、記憶課題時・感情課題時・性別課題時ともに、両側上側頭回・

中側頭回と左運動前野の活動が認められた。さらに感情課題時には、左海馬傍回と右扁桃体が賦活され、記憶課題時には、前部帯状回と右側海馬傍回・左扁桃体の賦活が認められた。今回の結果から、全く同じ声を聴取したときでも、記憶・感情・性別といった異なる判断を遂行するとき、脳活動が変化することが確認された。とくに、感情を含む声の記憶では、聴覚皮質と扁桃体とともに、帯状回を含む回路によって情報が処理されていることが確かめられた。現在、健常者のみのデータとなっているが、今後うつ病患者のデータを集めていく予定である。

(平成22年度)

ヒトの声には、話題や話し手の個性・感情といった情報を運ぶ役割があり、これらの認識は意思疎通をとる上で重要であるであり、これらは主に聴覚皮質や扁桃体が働いていることが明らかになっている。一方、うつ病については、感情を含む声の認識に対しての感受性が強いと考えられる。今回は、機能的MRIを用いて、過去に聞き覚えのある感情を含む声を記憶し想起するときの脳の活動が、感情そのものを判断している時や、声の性別を判断している時の脳の活動と比較してどのように異なるかを検討した。健常成人12人を対象に、Montreal Affective Voices (MAV)の中から喜びの声、悲しみの声、感情を含まない声をMRI撮像の24時間前と45分前に覚えてもらい、MRI撮像中に記憶した声と記憶していない声をランダムに再生し、記憶判断課題、感情判断課題、性別判断課題を被験者に遂行してもらった。その結果、記憶課題時・感情課題時・性別課題時ともに、両側上側頭回・中側頭回と左運動前野の活動が認められた。さらに感情課題時には、左海馬傍回と右扁桃体が賦活され、記憶課題時には、前部帯状回と右側海馬傍回・左扁桃体の賦活が認められた。今回の結果から、全く同じ声を聴取したときでも、記憶・感情・性別といった異なる判断を遂行するとき、脳活動が変化することが確認された。とくに、感情を含む声の記憶では、聴覚皮質と扁桃体とともに、帯状回を含む回路によって情報が処理されていることが確かめられた。現在、健常者のみのデータとなっているが、今後うつ病患者のデータを集めていく予定である。

(平成23年度)

5) 簡易的バイオフィードバック方法の検討 (松浦)

(平成21年度)

脳波とともに心拍変動、皮膚電気抵抗水準(SCL)を記録し、SCLを指標にしたバイオフィードバック(BF)装置を試作した。健常人においてはSCL変動と、脳波の α 律動、および交感神経活動状態を反映する心拍変動のLF/HF値とが相関することを確認した。ついで、てんかん外科治療のために入院し硬膜下脳波を記録した1例に、リラクゼーションBF訓練を実施したところ、頭皮上脳波では明らかでないが、皮質脳波で棘波が増加した。さらに、通院中のてんかん4例にアラートBF訓練を適用した結果、発作頻度が2例で改善、2例で不変であった。SCL-BFは施行が容易であるが、習熟度やアドヒアランスに個人差が大きく、今後は手技の標準化と適応の明確化が必要と思われた。また、リアルタイムfMRIのデータと付け合わせて解析できる課題についても検討する予定である。

(平成22年度)

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。

(平成23年度)

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。

6) 認知機能評価（渡邊）

（平成 21 年度）

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することであった。特に、情動機能に関連する課題・社会認知に関連する課題を、神経科ニューロリハビリテーションの枠組みの中で使用するという前提のもとで以下の 3 つの課題の選定を行った。

1. 情動機能に関する課題では、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が適していると判断し、その課題の作成を進めた。2. 視線や顔の向き、あるいは指差しの方向に、健常者では注意が自動的に向く傾向があるが、社会認知に問題のある患者ではその傾向に差異があることが知られている。そこで、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・反応時間課題を用いることにした。3. 身体的共感性は情動と社会認知の接点として、近年注目されてきている。そこで、来年度以降の研究のなかで、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）なども有効な課題として選定した。この課題に関しては、fMRI での脳活動の計測が主な指標となるために、行動課題による予備的テストは来年度に継続して行うこととした。

（平成 22 年度）

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や、無意識的に変化する可能性を示唆する結果を得た。

（平成 23 年度）

本分担研究では、前年度に選定を進めたりリアルタイム 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。

D. 結論

本年度は、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病のリアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック治療を行うための準備、基礎研究を行ってきた。本年度にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックシステムが完成した。また、モニタリングする脳領域については、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病とともに、扁桃体をターゲットに行うことが決定した。また、自閉症・アスペルガー症候群、うつ病の認知機能障害についても今後も検討を続け、よりフィードバック課題の最適化を目指す必要がある。簡易的バイオフィードバック法については、十分可能性が見いだされた。今後、fMRI データとの付け合わせを含め、fMRI で行うバイオフィードバックの効果と簡易型のバイオフィードバック法で同じような効果を起こすことができるかという点についても検討をする必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

松田哲也

Mai Motoshita, Masato Matsuura, Tatsunobu Ohkubo, Hiromi Ohkubo, Noriko Kanaka, Eisuke Matsushima, Masato Taira, Takuya Kojima, Tetsuya Matsuda*. Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry and Clin. Neurosci.* 2009, 63(2), 209-217.

富安もよこ、松田哲也、小畠隆行、高橋英彦. Functional MRI と MRS. *精神科* 14(4): 316-323, 2009.

松田哲也、山本愛実、伊藤岳人. 認知機能をどう捉え、評価するのか「注意の評価」. 山内俊雄 編集統括 精神疾患と認知機能, 2009、新興医学出版社 138-142.

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* Mar 27;3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.

Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M. Eye gaze during observation of static faces in deaf people. *PLoS ONE*. 2011, 6(2), 216919.

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.* 2011, 65(2), 191-198.

久保田雅也

なし

高橋英彦

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 Apr 3. [Epub ahead of print]

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. [Epub ahead of print]

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. [Epub ahead of print]

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 Mar 23. [Epub ahead of print]

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 Feb 17

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

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* in press

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 ^{11}C -AC-5216. *J Nucl Med.* (2009) 50(7):1095-1101
- 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* [Epub ahead of print]
- 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- ^{11}C DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci* (2009) 29(43):13730-13734.
- 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 ^{11}C verapamil *Ann Nucl Med in press*
- 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.* (2009) [Epub ahead of print]
- 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.
- 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
- 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
- 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 ^{11}C PE2I *J Psychiatr Res* (2009) 43:1219-1223
- 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* (2009) 43:1219-1223
- 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 ^{11}C MNPA in human brain. *J Nucl Med*, (2009) 50:703-710
- 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
- 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
- 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
- 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 second-generation antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2009) 12(5):667-675
- 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
- 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.
- 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.
- 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 [11 C](R)-2-CH₃O-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol*. (2011) 14(1):83-89
- 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]
- 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
- 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.
- 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
- 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
- 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
- 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.
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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) 13(7):943-950
- 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 with (S,S)-[(18)F]FMeNER-D (2). *Psychopharmacology (Berl).* (2010) 210(3):331-6
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 [(11)C]verapamil *Ann Nucl Med* (2010) 24(2):83-87.
- 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
- 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* [Epub ahead of print]
- 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. *Transl Psychiatry* (2012) 2 e96.
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2012) 109(11):4281-4
- 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. *Mol Psychiatry* Epub ahead of print
- Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Fujiwara H, Takahashi H, Nakao R, Fukumura T, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with 18F-FE-PE21. *J Nucl Med* in press
- Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* Mar 27;3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.
- Takahashi H, Yamada M, Suhara T. Functional significance of central D1dopamine receptors in cognition: beyond working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* in press
- Yamada M, Takahashi H. Happiness is a matter of social comparison. *Psychologia* in press
- 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* (2011) 6(5-6): 548-58.
- Koelkebeck K, Hirao K, Kawada R, Miyata J, Saze T, Ubukata S, Itakura S, Kanakogi Y, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Trans-cultural differences of brain activation patterns during Theory of Mind (ToM) task performance in Japanese and Caucasian participants. *Soc Neurosci* (2011) 6(5-6): 615-26
- Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between Presynaptic and Postsynaptic Dopaminergic Functions Measured by Positron Emission Tomography: Implication of Dopaminergic Tone. *J Neurosci.* (2011)31(21):7886-90.
- 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.
- 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
- 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]
- Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [(11)C]DASB and [(11)C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* (2011) 65(7):624-33

松浦雅人

- 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. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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: 2010 (in press)
- Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, 2010 (in press).
- Miyajima M, Ohta K, Hara K, Iino H, Machara 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]
- 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]
- 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.
- 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
- Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, UK, 2010, pp.13-25.
- 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,