

## II-2 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

伊藤 浩

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

分担研究者 伊藤 浩  
独立行政法人放射線医学総合研究所 プログラムリーダー

研究要旨

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)および新規の脳内ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である $[^{18}\text{F}]$ FEPE2Iを用いて、ドーパミン作動性神経系前シナプス機能であるドーパミントランスポーター結合能の簡便な定量測定法の開発を行った。男性健常者を対象に $[^{18}\text{F}]$ FEPE2IによるPET検査を施行し、ドーパミントランスポーター結合能をコンパートメントモデルを用いた動態解析により求めた。また、簡便な定量測定法として、時間放射能濃度曲線の積分値の参照部位との比から結合能を算出し（Area under the curve法）、動態解析による結合能と比較した。Area under the curve法による結合能は動態解析による結合能とよく一致し、本簡便法は各種精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能であることが示された。

## A. 研究目的

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)および新規の脳内ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である $^{18}\text{F}$ FEPE2Iを用いて、ドーパミン作動性神経系前シナプス機能であるドーパミントランスポーター結合能の簡便な定量測定法の開発を行った。

## B. 研究方法

10名の男性健常者を対象に、 $^{18}\text{F}$ FEPE2Iを用いてPET検査を施行した。 $^{18}\text{F}$ FEPE2Iを約185MBq静注直後より90分間のダイナミックPET撮像を施行し、撮像中経時的に動脈採血を行って入力関数を求めた。PET画像上に関心領域を設定し、関心領域毎の時間放射能濃度曲線を求め、ドーパミントランスポーター結合能をコンパートメントモデルを用いた動態解析により計算した。また、測定の簡便化を図るため、時間放射能濃度曲線の積分値の参照部位との比から結合能を算出し (Area under the curve法)、積分区間を20-40分、40-60分、70-90分に設定して各積分区間による結合能を比較検討した。また、入力関数データを用いて時間放射能濃度曲線をシミュレートし、各積分区間を用いて算出した結合能の系統的な誤差を評価した。

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

Area under the curve法による被殻におけるドーパミントランスポーター結合能は、積分区間が20-40分、40-60分、70-90分のときにそれぞれ、 $3.83 \pm 0.70$  (平均±標準偏差)、 $5.90 \pm 1.43$ 、 $6.26 \pm 1.80$ となり、コンパートメントモデルを用いた動態解析により求めた結合能 $4.46 \pm 0.96$ とよく相関した。また、シミュレーションにより、Area under the curve法では積分区間が20-40分のときに17.3%の系統的な過小評価、40-60分、70-90分のときにそれぞれ23.5%、47.4%の過大評価がみられることが判明した。

## D. 考察

昨年度までの研究で、新規のドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤である $^{18}\text{F}$ FEPE2Iは、定量測定に適した脳内動態を示し、ドーパミントランスポーターへの結合能も脳内ドーパミントランスポーター存在部では十分に高いことが確認されている。また、測定の再現性についても良好な再現性が確認されている。ドーパミン作動性神経系前シナプス機能は各種精神疾患の病態に深く関わっているが、 $^{18}\text{F}$ FEPE2Iを用いたドーパミントランスポーター結合能の測定を精神・神経疾患の臨床研究へ応用するに当たっては、非侵襲かつ短時間の測定で正確な結合能を定量できる方法の開発が不可欠である。本研究では、 $^{18}\text{F}$ FEPE2Iにおいては動脈採血を行わずに $^{18}\text{F}$ FEPE2I静注後の一定時間後からの短時間のPET測定で実用的な定量測定が可能であることが示され、各種精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能であることが示された。

## E. 結論

$^{18}\text{F}$ FEPE2Iによるドーパミントランスポーター結合能の簡便な定量測定法の開発を行い、良好な定量性が示された。本法では非侵襲かつ短時間の測定で正確な結合能を定量できることから、各種精神疾患の臨床研究への応用が可能であることが示された。

## F. 健康危険情報

(分担研究報告書のため記載なし)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, 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: 4281-4284.

Takahata K, Ito H, Takano H, Arakawa R, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Shimada H, Kato M, Mimura M, Suhara T. Striatal and extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride and [<sup>11</sup>C]FLB457. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 222: 165-172.

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 PET with <sup>18</sup>F-FE-PE2I. *J Nucl Med* 2012; 53: 1065-1073.

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Suhara T. Effects of dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonist antipsychotic aripiprazole on dopamine synthesis in human brain measured by PET with L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA. *PLoS One*. 2012; 7: e46488.

Fujiwara H, Ito H, Kodaka F, Kimura Y, Takano H, Suhara T. Association between striatal subregions and extrastriatal

regions in dopamine D<sub>1</sub> receptor expression: a positron emission tomography study. *PLoS One*. 2012; 7: e49775.

### 2. 学会発表

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahata K, Kodaka F, Takahashi H, Suhara T. Effects of the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole on dopamine synthesis in humans measured by PET with [<sup>11</sup>C]DOPA. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Miami, FL, USA, 2012, 6, 9-13.

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahata K, Kodaka F, Takahashi H, Suhara T. Effects of the partial agonist antipsychotic on dopamine synthesis capacity in human brain measured by PET with [<sup>11</sup>C]DOPA. The Ninth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2012), Baltimore, MD, USA, 2012, 8, 9-11.

伊藤浩、高野晴成、高畑圭輔、小高文聰、須原哲也。抗精神病薬アリピプラゾールによる脳内ドーパミン生成能の変化。第52回日本核医学会学術総会、札幌市、2012.10.11-13

鈴木雅之、伊藤浩、高野晴成、藤原広臨、木村泰之、小高文聰、高畑圭輔、佐々木健至、野上毅、永嶋朋久、大久保喜朗、須原哲也。ドーパミン生成能およびドーパミントランスポーター結合能の測定再現性に関する研究。第52回日本核医学会学術総会、札幌市、2012.10.11-13

生駒洋子、木村泰之、白石貴博、山谷泰賀、須原哲也、伊藤浩。 [<sup>11</sup>C]racloprideを用いたドーパミン D<sub>2</sub>受容体測定における画像位置合わせ体動補正法の確立。第52回日本核医学会学術総会、札幌市、2012.10.11-13

松原佳亮、伊藤浩、生駒洋子、岡田真希、茨木正信、中村和浩、山口博司、木下俊文。 L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA PET 動態解析における 0-メ

チル化代謝物の及ぼす影響とその補正. 第  
52 回日本核医学会学術総会、札幌市、  
2012. 10. 11-13

木村泰之、伊藤浩、白石貴博、生駒洋子、  
小高文聰、山田真希子、高野晴成、藤原広  
臨、島田 齊、菅野 巖、須原 哲也.  
 [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride および [ $^{11}\text{C}$ ]FLB 457 による  
PET 測定の種類間差の比較. 第 52 回日本核  
医学会学術総会、札幌市、2012. 10. 11-13

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## II-3 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

松浦雅人

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

分担研究者 松浦雅人 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科教授

**【研究要旨】** 安静状態で活性化する脳内神経回路はデフォルト・モード神経回路と呼ばれ、自己の内面的モニタリング機能を担っているとされる。この神経回路は外部環境に注意を払っている際には不活性化されるが、外的刺激を自己に関連付ける意識的自己評価課題遂行中には例外的に活性化する。今回は、自己関連付け課題に関連する神経回路と、注意関連神経回路およびデフォルト・モード神経回路との関連を健常者を対象に検討した。すなわち、ジャンプする視覚指標を眼球運動で追跡する注意転動課題遂行時、視覚的に提示された言語刺激を自己に関連付ける課題遂行時、および安静時の機能的MRIを撮像した。その結果、注意転動課題遂行時には前頭眼野と頭頂眼野からなる外側皮質ネットワークが賦活され、自己関連付け課題遂行時には主に内側前頭前野／前部帯状回が活性化し、安静時には主に内側頭頂部／後部帯状回が活性化した。さらに、安静時に賦活された内側頭頂部／後部帯状回を関心領域とした機能的結合部位は両側の側頭・頭頂・後頭接合部で、この領域はすべての感覚情報を統合する連合野であった。安静時と自己関連付け課題遂行時に活性化した内側脳領域はいずれもデフォルト・モード神経回路の構成部位と考えられ、注意関連回路が外側前頭頂領域を構成部位とするのと対照をなしていた。

## A. 研究目的

安静状態で活性化するデフォルト・モード神経回路は脳の初期状態として、脳が消費するエネルギーの20%に達し、自己の内面的モニタリング機能を担っているとされる。一方、外部環境に注意を払っている際には注意関連神経回路が活性化するが、そのエネルギー消費はたかだが数%にすぎないとされる。外部環境の情報処理を行っている際には、デフォルト・モード神経回路が不活性化される必要があるが、認知症や統合失調症などの精神神経疾患ではその不活性化が十分に機能していないという指摘がある。しかし、外的刺激を自己に関連付ける課題では、例外的にデフォルト・モード神経回路が活性化される。そこで、視覚的に刺激語を提示し、自己にあてはまるか他者にあてはまるかの、自己関連付け課題を遂行させ、機能的MRIを用いて安静時と注意転動課題遂行時の賦活領域の差違を検討した。

## B. 対象と方法

### 1) 注意転動課題

健康成人21名(女性10名、男性11名、 $39.2 \pm 10.2$ 歳)を対象とした。スクリーン上の視野に、指標をランダムに左右10度の角度でジャンプさせ、その指標を目で追うサッケード課題、およびジャンプした対側に目を動かすアンチサッケード課題について、それぞれ40秒間を5回遂行させた。

### 2) 自己関連付け課題

健康成人16名(女性8名; $21.8 \pm 1.0$ 歳、男性8名; $21.9 \pm 2.4$ 歳)を対象とした。スクリーン上の視野に人格や容姿を表す形容詞からなる刺激語を呈示し、自己に当てはまるかどうか、特定の他者(総理大臣)に当てはまるかどうか、またその単語がポジティブかネガティブかの判断課題を、それぞれ144秒間遂行させた。

### 3) 安静状態

上記の課題遂行終了後、スクリーン上の視野に「+」を提示し、何も考えずに10分間画面を見続けるよう指示した。睡眠に移行した被験者を除いて、課題遂行時より活性化した領域を検討した。

### 4) 機能的MRI撮像と画像解析

臨床用Philips社製3.0テスラMRI装置を用い、T2\*-weighted gradient-echoEPI法により撮像した。画像解析にはSPM5あるいはSPM8(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を使用し、位置補正(realign)、標準化(normalize)、平滑化(smoothing)し、一般線形モデルに基づく統計的推計、および10~40mmの関心領域を設定し、機能的結合解析を行った。

被験者には本研究の内容を口頭で説明し、文書による同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) 注意転動課題

サッケード課題では、両側の前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野からなる外側皮質注意関連神経回路が賦活された。アンチサッケード課題では、同じ外側皮質注意関連神経回路の賦活の程度が増大し、さらに両側視床・線状体回路も賦活された。

### 2) 自己関連付け課題

意識的な自己関連付け課題では、内側前頭前野と前部帯状回、および淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部などが賦活された。その機能的結合部位は左半球の皮質・皮質下を中心に、広範な脳領域(視覚野、中心前回、楔状部、鈎回、小脳上部、背側被蓋部)に及んだ。

3) 安静状態では、前楔部と後部帯状回が賦活され、その機能結合部位は両側半球の側頭・頭頂・後頭接合部であった。



#### D. 考察

注意転動課題では、外側前頭頭頂回路からなる注意関連神経回路が活性化した。サッケード課題よりも遂行が困難なアンチサッケード課題では、外側注意関連回路の活性が上昇するとともに、視床・線状体の内部構造も活性化した。

自己関連付け課題では、主に内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、その機能的結合部位は左半球の広範な脳領域に及んだ。自他の認知には両側半球の内側面が重要な役割をもつことが確認された。機能的結合部位が左半球に有意であったことは、自他の判断に刺激語を用いたためと思われる。

内側前頭前野の腹側部は情動や報酬評価に関連する辺縁系との結合が強い。うつ病における内側前頭前野／前部帯状回の機能障害が否定的な自己認知を生じさせるとする報告と関連するのかもしれない。

安静時には楔部と後部帯状回が賦活され、機能的結合部位は両側の側頭・頭頂・後頭接合部であった。同部位は視覚、聴覚、触覚などすべての感覚情報が統合される連合野であり、安静状態で自己の内面的モニタリングを行っていることを裏付ける所見と考えられた。自他の区別があいまいとなる精神疾患ではこのようなデフォルト・モード神経回路の障害があり、機能的MRIによって客観的に評価できる可能性が示唆された。

#### 【まとめ】

注意転動課題では、注意関連回路である外側前頭・頭頂皮質が活性化した。一方、自己関連付け課題では内側前頭前野・前部帯状回が、安静状態では前楔部・後部帯状回が活性化した。安静時と自己認知課題時に活性化する半球内側脳領域はデフォルト・モード神経回路の構成

部位であり、注意転動に関連して活性化する外側脳領域と対照をなしていた。

#### G. 研究発表

##### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. Hara K, Maehara T, Miyajima M, Ohta K, Iino H, Inaji M, Matsuda A, Matsushima E, Hara M, Matsuura M: Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 [Epub ahead of print]
3. 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
4. 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 .
5. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y: Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med* 13: 913-8, 2012.
6. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Do patients with rapid eye movement sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord* 18(5): 616-8, 2012.
7. Takahashi H, Sassa T, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara

T, Okubob Y: Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012[Epub ahead of print]

8. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N: Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 57: 338-341, 2012.

9. Koeda M, Belin P, Hama T, Masuda T, Matsuura M, Okubo Y: Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and canadian listeners. *Front Psychol* 2013[Epub ahead of print]

10. Matsuda A, Hara K, Miyajima M, Matsushima E, Ohta K, Matsuura M: Distinct pre-attentive responses to non-scale notes: An auditory mismatch negativity (MMN) study. *Clin Neurophysiol* 2013 [Epub ahead of print]

11. Morita A, Kamei S, Sakai T, Ooga K, Matsuura M, Kojima T, Ucjyama M, Tanaka N, Arakawa Y, Moriyama M: Relationship between quantitative electroencephalogram and interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients. *Neuropsychobiol* 67: 122-126, 2013

12. Sasai T, Matsuura M, Inoue Y: Factors associated with the effect of pramipexole on symptoms of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 153-157, 2013.

13. Watanabe S, Hara K, Ohta K, Iino H, Miyajima M, Matsuda A, Hara M, Maehara T, Matsuura M, Matsushima E: Aroma helps to preserve information processing resources of the brain in healthy subjects but not in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 22: 59-63, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## II-4 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

加藤元一郎

慶應義塾大学医学部精神神経科

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージング  
バイオマーカーの開発と臨床応用

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

## 研究要旨

本研究の最終的な目的の一つは、統合失調症および気分障害を対象に、病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行うことである。本年度は、統合失調症の自我障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討した。統合失調症の中核的な症状は自我障害（妄想知覚や作為体験などの一級症状）である。しかしながら、自我障害はあくまでも患者の主観的体験であるために、当人の訴えからとらえるしかなく、客観的に評価する方法が存在しなかった。近年、ニューロサイエンス領域において、特に統合失調症の自我障害との関連で注目されてきているのが、sense of agency（意志作用感・自己主体感）というパラダイムである。sense of agencyとは、自己が営為の作用主体（agent）であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことである。我々は、純粋にsense of agencyのみを評価する独自のsense of agency taskを新たに開発した。これは、自己の意図的行為と外的事象との間の時間的因果連関について判断させるというタスクで、具体的には被験者の意図的行為（コンピューターのKey操作）とコンピューター画面上の反応の間に様々な時間バイアス（delay）をプログラムしておき、被験者に自己がagentであると感じるかどうかについて問う課題である。統合失調症患者群は健常群に比し、action-linked conditionにおいて、過剰にsense of agencyを感じる傾向があるという結果が得られた。さらに、event prior to action conditionでは、健常者ではsense of agencyはほとんど体験されないが、統合失調症患者群においては、過剰にsense of agencyを感じているという結果が得られた。この異常は、統合失調症群で認められる幻聴や作為体験の背景となる「行為主体感の喪失」に症候論的に近似している異常であり、統合失調症における異常体験（陽性症状）のイメージングバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。今後、健常例や統合失調例に対して、この課題を用いたfunctional MRI研究を行い、sense of agencyの神経基盤を探索し、統合失調症のイメージングバイオマーカーを検出したい。

### A. 研究目的

本研究の最終的な目的の一つは、統合失調症および気分障害を対象に、イメージングの技術を用いて、病態診断のためのイメージングバイオマーカーの開発とその臨床的検証を行うことである。

平成 24 年度は、統合失調症を対象としたバイオマーカー探索研究をおこなった。特に、本年度の研究は、統合失調症の自我障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討するものである。統合失調症の中核的な症状は自我障害（妄想知覚や作為体験などの一級症状）であり、確定診断のために重要な根拠となるものである。しかしながら、自我障害はあくまでも患者の主観的体験であるために、当人の訴えからとらえるしかなく、客観的に評価する方法が存在しなかった。近年、ニューロサイエンス領域において、自己意識

（self-consciousness）の研究が進められつつあるが、特に統合失調症の自我障害との関連で注目されてきているのが、sense of agency（意志作用感・自己主体感）というパラダイムである。sense of agencyとは、自己が営為の作用主体（agent）であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことである。我々は、純粋にsense of agencyのみを評価する独自のsense of agency taskを新たに開発した。自己の意図的行為と外的事象との間の時間的因果連関について判断させるというタスクで、具体的には被験者の意図的行為（コンピューターのKey操作）とコンピューター画面上の反応の間に様々な時間バイアス（delay）をプログラムしておき、被験者に自己がagentであると感じるかどうかについて問う。先行研究

では、いずれも、統合失調症においては sense of agency の過剰傾向、すなわち、外的事象の原因を自己に過大に帰属させるという結果が得られている。尚、統合失調症における特異な症状の一つとして、自分の行為の前に生じた外的事象をも、自己が原因であると体験するという異常な結びつきの体験があるが、本研究では、そのような実験条件も設定し、自己の意図的行為と外的事象との間の異常な時間的因果連関について、順向性 (forward) および逆向性 (backward) の帰属性という観点から検討を行った。

## B. 研究方法

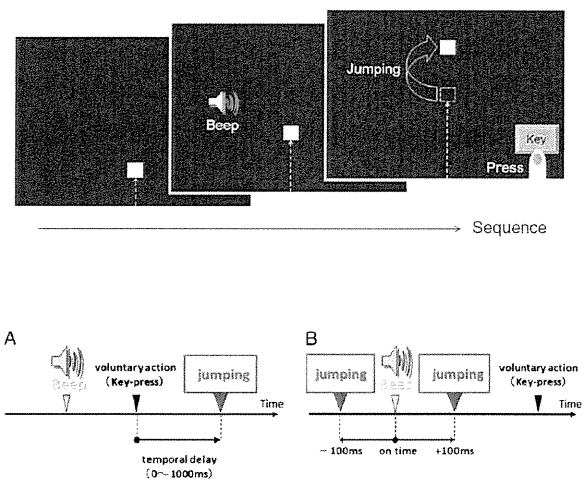
対象は、慢性期の妄想型統合失調症群 (30名: 男性 21名・女性 9名) と健常群 (30名: 男性 16名・女性 14名) に施行し両群の比較を行った。患者群は、外来あるいは入院患者である。診断は、DSM-IV 診断基準に基づいて行い、患者の精神状態を明らかにするために、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) および Global Assessment of Functioning (GAF) score による評価も行った。実験は、Visual Basic software (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) を用いて、プログラミングを行った。14インチのコンピューター画面上を、5mm 四方の square piece が上方方向に一定スピード (22 mm/sec) で進んでいるところに、Beep 音を合図に被験者に key press をさせ、square piece を 35 mm ジャンプさせる。このとき、key press と square piece の反応に様々な時間バイアス (delay) をプログラムしておく (100msec 間隔で 0~1000msec の幅で計 11 条件) (action-linked condition)。一試行毎に “piece を自分で動かした感じがするか否か?” と agency 判断を行わせ、YES-NO で回答させる。また、特殊な条件として、key press に対してではなく、Beep 音に連

動して反応する条件 (event prior to action condition) も施行した (時間バイアス: -100msec, 0msec, 100msec)。各条件 10 試行を行い、計 140 試行から成る。action-linked condition と event prior to action condition とは混合して行い、各条件はランダムに呈示される。所要時間は、おおよそ 25 分である。

(倫理面への配慮)

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

図1 Sense of agency 実験



## C. 研究結果

図1に実験のパラダイムを図として示す。また、結果を表1に示す。

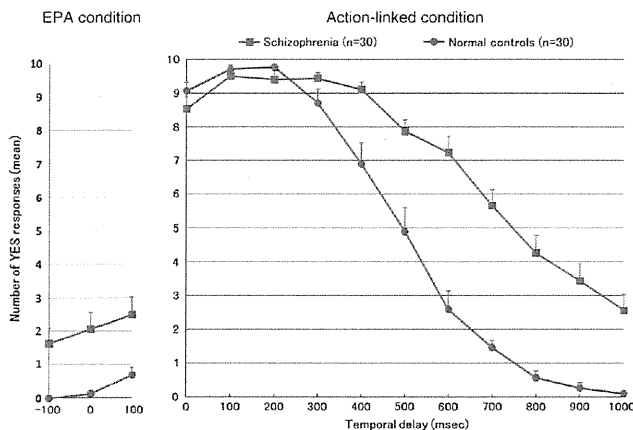


表1 Sense of agency 実験の結果 (赤 健常例、青 統合失調例)

統合失調症患者群は健常群に比し、action-linked condition において、過剰に sense of agency を感じる傾向があるという結果が得られた。さらに、event prior to action condition では、健常者では sense of agency はほとんど体験されないが、統合失調症患者群においては、過剰に sense of agency を感じているという結果が得られた。すなわち、自分の行為の前に生じた外的事象をも、自己が原因であると帰属させるという異常体験をとらえたものである

#### D. 考察

本研究の結果は、まず、action-linked condition において sense of agency の過剰傾向がみられ、先行研究と一致していた。event prior to action condition についても、sense of agency の過剰傾向がみられたが、この現象について、我々は“backward causation (逆向き因果)”体験と名付けた。これまで臨床において指摘されてきたこのような現象を、実験条件でとらえたのは我々が初めてである。今後、健常例や統合失調例に対して、この課題を用いた functional MRI 研究を行い、sense of agency の神経基盤を探索し、統合失調

症のイメージングバイオマーカーを見出す研究を進めていかなければならない。

#### E. 結論

妄想型統合失調症では、健常群に比較し、agency 判断において、過剰に自己作用感を示すという結果が得られた。これらの結果は、統合失調症の診断的バイオマーカーの開発のための新たな方法論となり得るものと考えている。

#### F. 健康危険情報

特に問題なかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 著書

加藤元一郎：児童の飲酒、今日の小児治療指針、第15版、pp694、医学書院、2012

加藤元一郎、鹿島晴雄：高次脳機能障害のリハビリテーション—認知障害のリハビリテーション、リハビリテーションと精神医学、鹿島晴雄編著、pp103-116、医歯薬出版株式会社、2012

加藤元一郎：脳画像検査、子どもの強迫性障害 診断・治療ガイドライン、斉藤万比古、金生由紀子編、pp81-85、星和書店、2012

Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Psychopathology of suicide in Bali, in “ Pathology : New Research” , eds by Julie M. Vultagione and Kyle N. Forester, Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, New York, pp.55-72, 2012

## 2. 論文

Keisuke Takahata, Hiroshi Ito, Harumasa Takano, Ryosuke Arakawa, Hironobu Fujiwara, Yasuyuki Kimura, Fumitoshi Kodak, Takeshi Sasaki, Tsuyoshi Nogami, Masayuki Suzuki, Tomohisa Nagashima, Takaaki Mor, Hitoshi Shimada, Motoichiro Kato, Masaru Mimura, Tetsuya Suhara: Striatal and extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride and [<sup>11</sup>C]FLB457.

Psychopharmacology 2012, 222:165-172.

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. Molecular Psychiatry, 2012 Feb 21. doi: 10.1038/mp.2012.7.

Takaki Maeda, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, Haruo Kashima: Aberrant sense of

agency in patients with schizophrenia: forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. Psychiatry Research 198 : 1-6, 2012

Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Colin Camerer, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Hiroshi Matsui, Kazuhisa Takemura, Ryosuke Arakawa, Fumitoshi Kodaka, Makiko Yamada, Yoko Eguchi, Toshiya Murai, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara : Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness, Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Mar 13;109(11):4281-4.

H Takahashi, T Sassa, T Shibuya, M Kato, M Koeda, T Murai, M Matsuura, K Asai, T Suhara and Y Okubo: Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. Translational Psychiatry 2012 : 2, e96, doi:10.1038/tp.2012.22

Makiko Yamada, Colin Camerer, Saori Fujie, Motoichiro Kato, Tetsuya Matsuda, Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara, Hidehiko Takahashi : Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. Nature Communications 2012 Mar 27; 3:759. doi: 10.1038/ncomms1757

Ai Takeuchi1, Eisuke Matsushima, Motoichiro Kato, Mika Konishi, Hajime Izumiyama, Yuji Murata, Yukio Hirata: Characteristics of neuropsychological

functions in inpatients with poorly-controlled type 2 diabetes mellitus.

Journal of Diabetes Investigation 3 : 325-330, 2012

Jin Mizushima, Keisuke Takahata, Noriko Kawashima, Motoichiro Kato\*: Successful treatment of dopamine dysregulation syndrome with dopamine D2 partial agonist antipsychotic drug.

Annals of General Psychiatry, 2012, 11:19. DOI: 10.1186/1744-859X-11-19

Yusuke Tamura, Mami Egawa, Shiro Yano, Yoshinori Kumita, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Hajime Asama: Relationship between Sense of Agency and Task Performance in Target Search Task.

Proceedings of the 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering: 392-396, 2012

Akihiro Koreki, Keisuke Takahata, Hajime Tabuchi, Motoichiro Kato\*: Increased left anterior insular and inferior prefrontal activity in post-stroke mania,

BMC Neurology 2012, 12:68, doi:10.1186/1471-2377-12-68

横田由希、酒井浩、濱中紀成、高橋守正、加藤元一郎：両側前頭葉内側および外側面の損傷により自発性低下を呈した一症例に対する作業療法の試み、認知リハビリテーション 17:35-41, 2012

清水賢二、酒井浩、種村留美、田後裕之、高橋守正、加藤元一郎：右被殻から前頭葉

に及ぶ病変により場所と所有物の重複性記憶錯誤を呈した一例、認知リハビリテーション 17:26-34, 2012

吉野文浩、船山道隆、是木明宏、斎藤文恵、江口洋\*、吉野相英、三村 將、加藤元一郎：アルツハイマー病と semantic dementia の意味記憶障害、高次脳機能研究 32 : 405-416, 2012

Masaki Kodaira, Yoshitaka Iwadare, Hirokage Ushijima, Arata Oiji, Motoichiro Kato, Nobuhiro Sugiyama, Daimei Sasayama, Masahide Usami, Kyota Watanabe and Kazuhiko Saito: Poor performance on the Iowa Gambling Task in childhood with obsessive-compulsive disorder.

Annals of General Psychiatry 2012, 11:25 doi:10.1186/1744-859X-11-25

Keisuke Takahata, Hidehiko Takahashi, Takaki Maeda, Satoshi Umeda, Tetsuya Suhara, Motoichiro Kato: It's not my fault: Postdictive modulation of intentional binding by monetary gains and losses.

PLoS ONE 7(12): e53421. doi:10.1371/journal.pone.0053421, 2012

Yusuke Tamura, Mami Egawa, Shiro Yano, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Hajime Asama : Activeness Improves Cognitive Performance in Human-Machine Interaction.

Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, 2013(in press)

Takaki Maeda, Taro Muramatsu, Keisuke Takahata, Tsukasa Okimura, Satoru



Iwashita, Masaru Mimura and Motoichiro Kato : Reduced sense of agency in schizophrenia with predominant negative symptoms, Psychiatry Research, 2013 (in press)

Jinichi Hirano, Koichiro Watanabe, Takefumi Suzuki, Hiroyuki Uchida, Ryosuke Den, Taishiro Kishimoto, Takashi Nagasawa, Yusuke Tomita, Koichiro Hara, Hiromi Ochi, Yoshimi Kobayashi, Mutsuko Ishi, Akane Fujita, Yoshihiko Kanai, Megumi Goto, Hiromi Hayashi, Kanako Inamura, Fumiko Ooshima, Mariko Sumida, Tomoko Ozawa, Kayoko Sekigawa, Maki Nagaoka, Kae Yoshimura, Mika Konishi, Ataru Inagaki, Takuya Saito, Nobutaka Motohashi, Masaru Mimura, Yoshiro Ookubo, Motoichiro Kato :

An open-label study of algorithm-based treatment versus treatment-as-usual for patients with schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2013 (in press)

### 3. 学会報告

Kumon A, Kaneko E, Kawano M, Kato M, Kawashima N, Hasegawa K: Apathy aspects in Parkinson's disease results from our objective apathy scale.

The 8th International MDPD Parkinson's Congress, Berlin, Germany, May 3-6, 2012

パーキンソン病患者におけるアパシー客観的尺度が測定するアパシーの側面：  
公文 彩、齊藤文恵、加藤元一郎、松永明佳、川嶋乃里子、兼子絵里3、長谷川一子。  
第53回日本神経学会学術大会、平成24年5月22-25日、東京国際フォーラム、東京

Yusuke Tamura, Mami Egawa, Shiro Yano, Hajime Asama, Takaki Maeda, Motoichiro Kato: Relationship between Sense of Agency and Task Performance in Target Search Task.

2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2012) July 1 to July 4, 2012, ANA Crowne Plaza Hotel, Kobe, Japan

Kumiko Sugiura; Sachio Matsushita; Sachiko Hara; Sungwon Roh; Shunji Oshima; Hiroko Ishikiriyama, Yasushi Kitagawa, Motoichiro Kato, Susumu Higuchi : Effects of Acetaldehyde on Brain: Findings from the Alcohol Clamping in Healthy Young Japanese. the 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA 2012) , 9-12, September, 2012, Sapporo, Japan

Takaki Maeda, Motoichiro Kato, Keisuke Takahata, Tsukasa Okimura, Hajime Asama, Masaru Mimura : Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: confusion of temporal causality during intentional action.

CogSci 2012 (the 34th annual meeting of the Cognitive Science Society), August 1- 4, 2012, Sapporo, Japan

根本康、齊藤寿昭、三浦聡太郎、金森英杉、菊本弘次、加藤元一郎、三村将：希死念慮を伴う末期がん患者への対応で苦慮した双極性感情障害の一例、第25回日本サイコオンコロジー学会、2012年9月21日、福岡

船山道隆、三村将、加藤元一郎：逆行性健忘と意味記憶

第 36 回日本神経心理学会総会 2012 年 9 月 14・15 日、東京

第 34 回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、165

大森智裕、三木啓全、谷合信一、穴水幸子、加藤元一郎：前脳基底部健忘症例に対する「reality orientation & self awareness movie」を用いた認知リハビリテーション  
第 22 回認知リハビリテーション研究会  
2012 年 10 月 6 日、東京

船山道隆、加藤元一郎、三村將、吉野文浩：Logopenic Progressive Aphasia で発症し、経過の中で意味記憶障害を呈した変性疾患  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会  
2012 年 11 月 22・23 日、宇都宮  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、182

船山道隆、村松太郎、加藤元一郎、仲秋秀太郎、三村將：前頭葉眼窩部の悪および利他行為の価値判断  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会  
2012 年 11 月 22・23 日、宇都宮  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、195

稲村稔、先崎章、加藤元一郎、三村將：高次脳機能障害専門外来初診に至るまでの期間別にみた症例の検討  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会  
2012 年 11 月 22・23 日、宇都宮  
第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、273

中川良尚、船山道隆、加藤元一郎、木嶋幸子、鍵本侑子、近藤郁江、山崎勝也、鈴木香菜美、佐野洋子、山谷洋子、加藤正弘：Logopenic Progressive Aphasia の長期経過

第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会  
2012 年 11 月 22・23 日、宇都宮

第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、181

辻 琢真、山川 博司、山下 淳、高草木 薫、前田 貴記、加藤元一郎、岡 敬之、浅間一：  
筋緊張計測を用いたラバーハンド錯覚の測定、  
第13回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2012)  
2012 年 12 月 18 日 (火) ~20 日 (木)、福岡国際会議場、福岡

加藤元一郎、斉藤文恵、高畑圭輔：前頭前野と絵画能力- 左前頭葉損傷の一例の検討  
第 36 回関東利生神経心理研究会、東京  
2012 年 12 月 22 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## II-5 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

舘野 周

日本医科大学 精神医学教室

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

分担研究者 舘野 周 日本医科大学精神医学教室 教室

研究要旨

アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの変性疾患は早期診断による早期治療が重要である。また老年期にみられる精神疾患の病態や症状にはドーパミン機能の影響が考えられている。我々はこれまでの脳内のβアミロイドを評価する[18F]florbetapirに加えて、ドーパミントランスポーター機能を評価する[18F]FE-PE2Iを導入する事で、ドーパミン神経系の評価が精神疾患の病態解明並びに鑑別診断に有用であるかを検討した。

この結果、ドーパミントランスポーター機能は10年で約6%と加齢に伴い低下する事、妄想性障害では平均28.15%低下している事、パーキンソン病や大脳皮質基底核変性症などでは低下しているものの、薬剤性パーキンソン症候群では低下していない事、うつ病相では低下し、寛解状態は回復する事、通電療法により低下する事が明らかになった。また妄想性障害を対象に[18F]florbetapirを実施したところ7名中5名でβアミロイド陽性であった。

本研究により、[18F]FE-PE2Iがドーパミントランスポーター機能評価、特にドーパミン神経系の変性を来す疾患の鑑別診断に有用である事が示された。老年期の妄想にはドーパミントランスポーター機能低下が関与している可能性ならびにアルツハイマー型認知症同様にβアミロイドが関与している可能性が示された。更にうつ病の状態ならびに治療効果評価に有用である可能性が示された。今後は更に症例数を増やす事並びに症状評価尺度や予後との関連を検討する事で、治療効果の指標としての有用性について検討を進める事が重要であると考えられた。