

## A. 研究目的

ドーパミン作動性神経系の機能は統合失調症やうつ病などの精神・神経疾患の病態に深く関与しており、前シナプスに存在するドーパミントランスポーターはこれらの病態に関与するとともに治療薬のターゲットとしても重要である。本研究では、ドーパミントランスポーターの分布密度(結合能)を Positron Emission Tomography (PET) で測定するために新たに開発された放射性薬剤である [ $^{18}\text{F}$ ]FEPE2I について、その脳内動態を明らかにし、簡便法も含めた定量測定法を確立した。さらに、同じくドーパミン作動性神経系の前シナプス機能であるドーパミン生成能を測定するための PET 用放射性薬剤である [ $^{11}\text{C}$ ]DOPA と合わせて測定再現性の評価を行った。

## B. 研究方法

### 1. [ $^{18}\text{F}$ ]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

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た。動脈採血試料中の  $^{18}\text{F}$ FEPE2I 未変化体の放射能をウェル型カウンターおよび HPLC により測定し、入力関数を求めた。また、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た。時間放射能濃度曲線と入力関数から、コンパートメントモデルを用いた動態解析により  $^{18}\text{F}$ FEPE2I のドーパミントランスポーターへの結合能を算出した。また、参照部位を用いることにより入力関数データを必要としない非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を適用して結合能を算出した。

### 2. [ $^{18}\text{F}$ ]FEPE2I および [ $^{11}\text{C}$ ]DOPA の測定再現性

12 名の男性健常者を対象に、 $^{18}\text{F}$ FEPE2I と [ $^{11}\text{C}$ ]DOPA を用いて PET 検査を施行した。 $^{11}\text{C}$ ]DOPA を約 370MBq 静注後 90 分間のダイナミック PET 撮像を施行し、撮像終了 90 分後より  $^{18}\text{F}$ FEPE2I を約 185MBq 静注し 90 分間のダイナミック PET

撮像を施行した。また、同様のプロトコールでの PET 検査を別日に同一被験者で再度施行した。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た。 $^{18}\text{F}$ FEPE2I の時間放射能濃度曲線から、Simplified reference tissue model 法によりドーパミントランスポーター結合能を算出した。また、 $^{11}\text{C}$ ]DOPA の時間放射能濃度曲線から、参照部位を用いた定量解析法(グラフプロット法)によりドーパミン生成速度定数を算出した。1 回目および 2 回目の PET 検査におけるドーパミントランスポーター結合能とドーパミン生成速度定数から、それぞれのパラメータの個人内(1 回目と 2 回目の検査間)での変動率および級内相関係数 (ICC) を算出し、測定の再現性を評価した。

### 3. [ $^{18}\text{F}$ ]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

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にて研究計画書、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

### 1. [<sup>18</sup>F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

[<sup>18</sup>F]FEPE2I の脳内各領域の時間放射能濃度曲線は静注 20 分以降で洗い出しを示し、2-tissue コンパートメントモデルでよく再現された。この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は、被殻で  $4.03 \pm 0.94$  (平均±標準偏差)、尾状核で  $4.42 \pm 0.83$ 、中脳で  $0.19 \pm 0.10$ 、視床で  $0.54 \pm 0.13$  であった。小脳を参照部位として Simplified reference tissue model 法により求めた結合能は被殻で  $3.45 \pm 0.58$ 、尾状核で  $3.88 \pm 0.55$ 、中脳で  $0.25 \pm 0.07$ 、視床で  $0.57 \pm 0.10$  であり、動態解析による結合能とよく一致した。

### 2. [<sup>18</sup>F]FEPE2I および [<sup>11</sup>C]DOPA の測定再現性

被殻におけるドーパミントランスポーター結合能は、1 回目の PET 検査が  $3.26 \pm 0.36$  (平均±標準偏差)、2 回目が  $3.37 \pm 0.44$  であり、変動率は  $5.7 \pm 2.7$  (%)、ICC は、0.87 であった。また、被殻におけるドーパミン生成速度定数は、1 回目の PET 検査が  $0.0116 \pm 0.0017 \text{ min}^{-1}$  (平均±標準偏差)、2 回目が  $0.0116 \pm 0.0019 \text{ min}^{-1}$  であり、変動率は  $4.0 \pm 1.6$  (%)、ICC は、0.95 であった。ドーパミントランスポーター結合能およびドーパミン生成速度定数の両測定共、良好な測定再現性が確認された。ドーパミントランスポーター結合能の個人内の変動率とドーパミン生成速度定数の個人内の変動率との間には有意な相関はみられなかった。

### 3. [<sup>18</sup>F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

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

### 1. [<sup>18</sup>F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤には [<sup>18</sup>F]FEPE2I 以外にも、[<sup>11</sup>C]β-CIT や [<sup>11</sup>C]PE2I などが開発されてきたが、ドーパミントランスポーターへの選択性や脳内動態の点で、必ずしも臨床研究への応用に適したものではなかった。今回検討した [<sup>18</sup>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位では十分に高いことが確認された。また、非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を用いても結合能を高い精度で計算できることが示され、[<sup>18</sup>F]FEPE2I は臨床研究におけるドーパミントランスポーター結合能の評価に広く応用可能であることが示唆された。

### 2. [<sup>18</sup>F]FEPE2I および [<sup>11</sup>C]DOPA の測定再現性

[<sup>18</sup>F]FEPE2I を用いたドーパミントランスポーター結合能測定 of 精神・神経疾患の臨床研究への応用に向け、測定再現性の確保は重要であるが、良好な再現性が確認された。また、もう一つの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生成速度定数の測定についても良好な再現性が確認された。ドーパミン作動性神経系前シナプス機能は各種の精神・神経疾患の病態に関わっており、ドーパミントランスポーターとドーパミン生成能の両者を同時に評価すれば前シナプス機能を包括的に評価できることになり、病態の解明に役立つものと思われる。なお、本研究では、ドーパミントランスポーター結合能の個人内の変

動率とドーパミン生成速度定数の個人内の変動率との間には有意な相関はみられず、ドーパミン作動性神経系前シナプス機能を示す両パラメータの個人内変動に生理学的な関連はないことが示唆された。

### 3. [<sup>18</sup>F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

[<sup>18</sup>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、[<sup>18</sup>F]FEPE2I においては動脈採血を行わずに[<sup>18</sup>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、精神・神経疾患の臨床研究への応用の可能性が示唆された。

### E. 結論

ドーパミン作動性神経系の機能は統合失調症やうつ病などの精神・神経疾患の病態に深く関与しているが、本研究ではドーパミン作動性神経系前シナプス機能の一つであるドーパミントランスポーター結合能について、PET 測定用の新規放射性薬剤である[<sup>18</sup>F]FEPE2I の脳内動態をコンパートメントモデル解析により明らかにし、これをもとに、各種精神・神経疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価に広く応用可能な簡便な定量測定法を開発した。また、ドーパミン生成能測定用の放射性薬剤である[<sup>11</sup>C]DOPA と合わせて測定再現性の評価を行い、精神・神経疾患の臨床研究においてドーパミン作動性神経系前シナプス機能の包括的な評価が可能であることを示した。

### F. 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-[<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.

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 D<sub>2</sub> receptors: a PET study with agonist ligand [<sup>11</sup>C](R)-2-CH<sub>3</sub>O-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 83-89.

- 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 [<sup>11</sup>C]DASB and [<sup>11</sup>C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* 2011; 65: 624-633.
- 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: 7886-7890.
- Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T. A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies. *Neuroimage* 2010; 49: 578-586.
- 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<sub>2</sub> receptor occupancy using the agonist radioligand [<sup>11</sup>C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 187-195.
- Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 209 :285-290.
- Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 345-350.
- 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)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub>. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210: 331-336.
- 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 [<sup>11</sup>C]NNC112 and [<sup>11</sup>C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* 2010; 86: 814-818.
- 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 [<sup>11</sup>C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 249-260.
- Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D<sub>2</sub> receptors in living human brain using [<sup>11</sup>C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol* 2010; 37: 831-835.

## 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 [C-11]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 [C-11]DOPA. The Ninth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2012), Baltimore, MD, USA, 2012, 8, 9-11.

Sasaki T, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Ito H, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporter Binding in Human Brain Using Positron Emission Tomography with [<sup>18</sup>F]FE-PE2I. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011

Kodaka F, Ito H, Fujiwara H, Kimura Y, Takano H, Suhara T. Striato-cortical relationship of dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in healthy humans: A positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride and [<sup>11</sup>C]FLB457. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011

Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Kodaka F, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of

dopaminergic tone. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010

Fujie S, Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Sasaki T, Murai T, Suhara T. Reproducibility of [<sup>11</sup>C]MNPA binding in healthy human subjects. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010

Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Fujie S, Sasaki T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Regional distribution of high and low affinity states of dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in humans: A PET study using [<sup>11</sup>C]MNPA and [<sup>11</sup>C]raclopride. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010

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、永鷲朋久、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-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]DOPA PET 動態解析における O-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 斉、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

木村泰之、伊藤浩、藤原広臨、小高文聰、  
高野晴成、須原哲也。線条体、線条体外に  
おけるドーパミン D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> レセプターの分布  
比の健常者データベース。第 51 回日本核医  
学会学術総会、つくば市、2011. 10. 27-29

藤原広臨 伊藤浩、高野晴成、小高文聰、  
木村泰之、高畑圭輔、須原哲也。線条体領  
域と線条体外領域のドーパミン D<sub>1</sub> 受容体結  
合能の関連についての検討。第 51 回日本核  
医学会学術総会、つくば市、2011. 10. 27-29

伊藤浩、高橋英彦、高野晴成、荒川亮介、  
小高文聰、須原哲也。ドーパミン作動性神  
経系における前シナプス機能と後シナプス  
機能の関係。第 50 回日本核医学会学術総会、  
さいたま市、2010. 11. 11-13

藤江沙織、伊藤浩、高野晴成、荒川亮介、  
小高文聰、佐々木健至、高橋英彦、須原哲  
也。 [ $^{11}\text{C}$ ]MNPA を用いた脳内ドーパミン D<sub>2</sub>  
受容体結合能測定の再現性。第 50 回日本核  
医学会学術総会、さいたま市、  
2010. 11. 11-13

小高文聰、伊藤浩、高野晴成、高橋英彦、  
荒川亮介、藤江沙織、中山和彦、須原哲也。  
ドーパミン D<sub>2/3</sub> 受容体の high および low  
affinity state の脳内分布。第 50 回日本  
核医学会学術総会、さいたま市、  
2010. 11. 11-13

志田原美保、伊藤浩、大塚達以、生駒洋子、  
荒川亮介、小高文聰、関千江、高野晴正、  
高橋英彦、木村裕一、田村元、菅野巖、須

原哲也。 [ $^{11}\text{C}$ ]MNPA を用いたドーパミン D<sub>2</sub>  
受容体占有率測定における誤差解析。第 50  
回日本核医学会学術総会、さいたま市、  
2010. 11. 11-13

佐々木健至、荒川亮介、高野晴成、関千江、  
小高文聰、藤江沙織、伊藤浩、須原哲也。  
[ $^{18}\text{F}$ ]FE-PE2I による脳内ドーパミントラン  
スプーターの定量。第 50 回日本核医学会学  
術総会、さいたま市、2010. 11. 11-13

関千江、永井裕司、南本敬史、大西新、佐々  
木健至、林和孝、中尾隆士、伊藤浩、菅野  
巖、須原哲也。新規ドーパミントランスポ  
ーターリガンド [ $^{18}\text{F}$ ]FEPE2I のアカゲサル  
脳内での結合能の定量。第 50 回日本核医  
学会学術総会、さいたま市、2010. 11. 11-13

G. 知的所有権の取得状況

なし

なし

## II-3 (総合) 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（こころの健康科学研究事業）  
（総括）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

**【研究要旨】**

統合失調症では自他の区別があいまいとなり、うつ病では自己認知のゆがみが生じるなど、精神疾患の背景には自己認知神経回路の障害が想定される。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自己認知課題遂行中には例外的に活性化する。そこで、外部刺激に注意を向けて情報処理を行う注意関連神経回路、外部刺激を自他に識別する自己認知神経回路、および安静時のデフォルト・モード神経回路の関連を機能的 MRI を用いて検討した。すなわち健常者を対象に、視覚指標をジャンプさせて眼球運動で追跡させ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他に関連付ける自己関連付け課題遂行時、および安静時の BOLD 信号賦活領域を比較した。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、自己認知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、すべての感覚情報を統合する両側の側頭・頭頂・後頭接合部であった。注意関連回路が外側前頭頂領域を構成部位とするのに対し、安静時と自己関連付け課題遂行時には大脳半球内側領域が活性化して自己認知と内面的モニタリングを担うと考えられた。

さらに機能的 MRI 所見の遺伝性を確認する目的で、精神疾患の発症リスクを高める脆弱性遺伝子と考えられる遺伝子の多型と機能的 MRI との関連を検討した。神経細胞の成長に関与する BDNF 遺伝子の 66 番目のアミノ酸バリンがメチオニンに置換されている SNP が精神疾患の関連遺伝子候補であるが、Val/Val 多型に比べ Val/Met や Met/Met 多型は、自己認知課題による帯状回と尾状核の賦活が低下していた。これより遺伝子多型と機能的 MRI 所見との関連が確認され、機能的 MRI は精神疾患の中間表現型であり、遺伝性のある定量可能なバイオマーカーであることが判明した。



分担研究者

松浦雅人 東京医科歯科大学大学院教授

## 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を検討した。

精神疾患で認められる特徴的な神経生物学的障害は中間表現型（エンドフェノタイプ）と呼ばれる。機能的MRI所見は精神神経疾患のバイオマーカーとしてのエンドフェノタイプであることを確認するために、その遺伝子多型との関連についても検討した。

## B. 対象と方法

### (1) 注意転動課題

健常成人21名（女性10名、男性11名、39.2±10.2歳）を対象とし、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

健常成人16名（女性8名；21.8±1.0歳、男性8名；21.9±2.4歳）を対象とし、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。

### (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。

(5) 自己認知課題遂行中の機能的MRI所見と、BDNF分子の前駆体pro-BDNFのSNP（Val66Met）との関連を検討した。

すべての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. 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。

4) pro-BDNF の SNP (Val66Met) の Val/Val 群 (N=32) は自己認知課題で帯状回と尾状核が賦活されたが、Val/Met 群 (N=40) では賦活が弱く、Met/Met 群 (N=15) では活性化しなかった。

## 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。サッカー課題よりも遂行が困難なアンチサッカー課題では、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。

BDNF 遺伝子の多型と自己認知課題との関連も明らかとなった。BDNF は精神疾患のなかでもとくに感情障害の脆弱性遺伝子候補である。うつ病では血清中 BDNF 濃度が低下していることが知られており、うつ病の過剰な自責感や自己矮小感と自己認知課題に伴う帯状回と尾状核の活性化とが関連するのかもしれない。

## E. 結論

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。また、BDNF 遺伝子多型と自己認知課題による帯状回と尾状核の賦活が関連していた。本研究により、機能的 MRI は精神疾患の中間表現型であり、遺伝性のある定量可能なバイオマーカーであることが判明した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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: 212-6, 2010.

2. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Adachi T, Takekawa Y, Adachi Y, Matsuura M, Kanemoto K, Kato M: Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy. *Epi Behav* 18: 218-222, 2010

3. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 68 : 225-231, 2010

4. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. *Gen Hosp Psychiatry* 32: 276-283, 2010.

5. Kawara T, Narumi J, Hirao K, Kasuya K, Kawabata K, Tojo N, Isobe M, Matsuura M: Symptoms of atrial fibrillation in patients with and without subsequent permanent atrial fibrillation based on retrospective questionnaire survey by. *International Heart Journal* 51: 242-246, 2010.

6. Komata J, Kawara T, Tanaka K, Hirota S, Nishi S, Cho Y, Sato K, Matsuura M, Miyazato I: Ultrasonic anisotropy measured in 2-dimensional echocardiograms in vitro and verified by histology. *J Med Dent Sci* 57: 185-192, 2010.

7. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, U.K., pp.13-25, 2010.

8. Sasai T, Inoue Y, komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E: Effects of insomnia

and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med* 11: 452-457, 2010.

9. 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 : 151-4, 2010.

10. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36: 642-647, 2010.

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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.

15. 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
16. 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
17. 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]
18. 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
19. 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 .
20. 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.
21. 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.
22. 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]
23. 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.
24. 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]
25. 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]
26. Morita A, Kamei S, Sakai T, Ooga K, Matsuura M, Kojima T, Uchijiyama 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
27. 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.
28. 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

## 2. 学会発表

1. Matsuura M: Physiological abnormalities and psychiatric diseases. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010. 10

2. Matsuura M: Interictal psychosis of epilepsy. World Psychiatry Association Regional Meeting, Taiwan, 2011

H. 知的財産権の出願。登録状況

なし

## II-4 (総合) 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、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。また、fMRI や MEG を併用して、怒り、嫌悪、楽しみなどの単純な情動反応から、共感などの社会情動や他者の意図の理解、そして行為・言語・思考の意思作用感まで、統合失調症および気分障害における高次脳機能評価系とイメージングバイオマーカーの臨床的有用性を検証することにある。まず我々は、近年、身体内受容感覚の処理と情動の主観的認知において注目を集めている島皮質（insular cortex）に焦点をあて、神経心理学的および認知科学的検討を行い、島皮質は主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有し、また身体内部反応を受容し他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていることが明らかにされた。次に、他者行為の模倣、他社の意図理解、そして共感の神経メカニズムとして近年研究が進められているミラーニューロンシステム（Mirror Neuron System, MNS）に注目し、統合失調症群における MNS 応答の異常について、Magnetoencephalography (MEG) を用いた検討を施行した。すなわち、他者により行われる顎運動を視覚呈示し、賦活される MNS の応答を測定した。統合失調症群では、健常群と比較して、MEG 波形での振幅が有意に低く、対応する ECD 解析においては、頭頂葉下部の活動に相当する潜時 250ms 以降の応答は欠損ないしは減弱している場合が多く、群間で有意な差を認めた。周波数解析では、頭頂葉下部または上側頭溝後部での脳活動が減弱しており、特に右頭頂葉領域における Event-Related  $\beta 2 \sim \gamma$  synchronization、すなわち高周波同期応答の質的異常が存在することが示唆された。更に、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。統合失調症の自我障害との関連で注目されてきている sense of agency（意志作用感・自己主体感）というパラダイムを用いた検討を行った。純粋に sense of agency のみを評価する独自の task を新たに開発した。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 でも、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。また、fMRI や MEG を併用して、怒り、嫌悪、楽しみなどの単純な情動反応から、共感などの社会情動や他者の意図の理解、そして行為・言語・思考の意思作用感まで、統合失調症および気分障害における高次脳機能評価系とイメージングバイオマーカーの臨床的有用性を検証することにある。

平成 22 年度の検討では、近年、身体内受容感覚の処理と情動の主観的認知において注目を集めている島皮質（insular cortex）に焦点をあて、神経心理学的および認知科学的検討を行い、島皮質は主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有し、また身体内部反応を受容し他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていることが明らかにされた。

平成 23 および 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。

一つは、他者行為の模倣、他社の意図理解、そして共感の神経メカニズムとして近年研究が進められているミラーニューロンに注目し、統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常について、Magnetoencephalography (MEG)を用いた検討を施行した。

ミラーニューロンシステム(Mirror Neuron System, MNS)は、行為をコードする神経細胞群である。これらの神経細胞群は自らが行う行為の遂行時だけではなく、他者による行為の観察によっても同様に活動を示し、行為の意図や目的によってもその活動様式を複雑に変化させることが知られている。健常者において他者の行為やその意図が迅速に理解できるのは、これら「行為の表象」が行為者・観察者で共有されているためと考えられ、コミュニケーションにおける等価性・直接性を保証する神経基盤であることが推定されている。重篤な社会文脈上のコミュニケーション障害を呈する種々の精神障害においては、その背後にこれら MNS の破綻が推定されているが、これまでの報告は限られている。統合失調症は、幻覚・妄想状態を呈することが多くそのままとまりの無い言動が特徴的ではあるが、多くの場合その背後に著しい社会的・職業的機能水準の低下がある同群におけるこれらの障害を脳機能画像を用いて、ミラーニューロンシステムの異常という観点から明らかに出来る可能性がある。我々は未服薬・未治療および服薬中断例を中心とした統合失調症 15 例と健常被験者 15 例に対して、他者により行われる顎運動を視覚呈示し、賦活される MNS 応答を、MEG を用いて測定し、両群間で比較・検討を行った。

もう一つの研究(研究B)は、統合失調症の自我障害のバイオマーカー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、純粹に 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

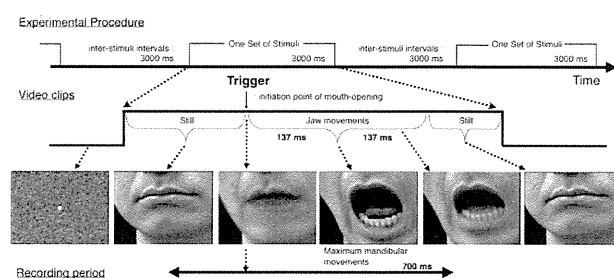
研究Aでは、対象として、健常例 15 例、統合失調症例 15 例を用いた。統合失調症



群は 8 例の未治療・未服薬群と 7 例の服薬中断群から構成される。服薬中断例は 1~2 剤の抗精神病薬を服薬した経験を持つが、MEG 検査施行前六ヶ月間は中断していた症例とした。両群で性別・年齢はマッチさせた。統合失調症群の平均罹病期間は 68 ヶ月、MEG 検査施行時の平均 PANSS スコアは 70.9 (Positive 18.2, Negative 17.5, General 35.1)、GAF は 32.0 点であった。被験者は静かなシールドルーム内で安静座位をとり、頭部をヘルメット型磁気センサー内に固定し、前方に投射される動画を見るよう指示された。動画は他者による発語を想起させない顎運動であり、あらかじめビデオに記録されたものである。安静位から開口し、約 700ms の開口運動ののち安静位に戻る運動であり、安静位の提示も含めて一回の動画再生は 3 秒間である (図 1 参照)。これを 3 秒の提示間隔を持って 100 回提示し、顎運動の開口開始時点トリガーとして Off-line で加算平均を行った。MEG 測定には 306 チャンネル全頭型 Neuromagnetometer (Vectorview, Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finland) を用い、サンプリング周波数 997Hz、0.1-200Hz のバンドパスフィルターをかけて記録された。分析時間は 700ms で開口前 100ms を DC-baseline として使用した。得られたデータから、ノルム最小化法に基づき数カ所の磁場変動ピークを設定し、電流源の位置・強度・方向を Time-varying multidipole estimation 法を用いて推定した。これら双極子の位置は HPI コイルと解剖学的指標を用いた 3 次元関係から、同一被験者の MRI 画像上に適合を行った。またトリガーを基準点として提示後 1 秒間の MEG 波形の加算平均をフーリエ変換し、1-50Hz の周波数帯域で 204 チャンネル gradiometer の振幅を周波数に応じて求めた。刺激提示に伴う周波数変化として安静時の周波数分布と比較検討し、両側前頭

葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉の 8 領域における磁場応答の周波数分布を健常群・統合失調症群それぞれにおいて比較検討した。またそれぞれの領域を代表するチャンネルにおいて、波形を Morlet 変換して Time-Frequency Representation を求め、群間での比較を行った。

図 1 刺激画像



研究 B では、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。

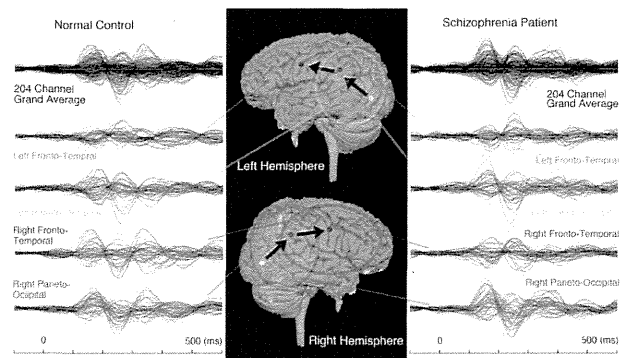
### C. 研究結果

研究 A では、Equivalent current dipoles (ECDs) の解析により得られたデータから 204チャンネルのgradiometerのみ取りだし、波形・RMS (Root mean square) を用いて信号の時間的・空間的成分分布を解析し、波形の頂点潜時でECDを求めた。健常群全例において、分析時間-100msから600ms内に両半球でそれぞれ3つの成分が同定され、これら磁場応答に対応してMT/V5野 (MT/V5) (M1成分; 潜時160ms)、頭頂葉下部 (Inferior Parietal Cortex; IPC) (M2成分; 潜時250ms) および顎運動に対応した運動前野

(Premotor Cortex; PC) (M3成分; 潜時330ms) の電流源が両側性の脳皮質に推定された。一方、統合失調症群では健常群に比して波形での振幅が有意に低く、対応するECD解析においては、健常群で右頭頂葉下部および運動前野に推定されたECDが同群では認められない傾向を示した。特に頭頂葉下部の活動に相当する潜時250ms以降の応答は欠損している場合が多く、後期の成分について群間で有意な差を認めた (図2参照)。両群を通して推定された電流源は左

半球の方が有意に多く、脳活動が左優位に示していることを示していた。また、統合失調症群において、波形成分のM2振幅はPANSSスコアの陰性尺度と逆相関を示した。

図2 Wave Forms とECDの解析結果



また、全頭の周波数解析では、健常群、疾患群全例において 10Hz 及び 20Hz 前後に強い応答が得られ、二峰性の周波数分布を示した。安静時の周波数分布との比較では、刺激提示により健常群で 10Hz を中心とした  $\alpha$  帯域での応答が抑制され、一方 20Hz ~ 40Hz での  $\beta$  2 ~  $\gamma$  帯域での応答が増幅された。統合失調症群では動画提示により全周波帯にわたる応答振幅の変化が見られず、健常群で有意な差を認めた応答振幅の変化も消失していた (図3)。

図3 MEGにおける周波数解析

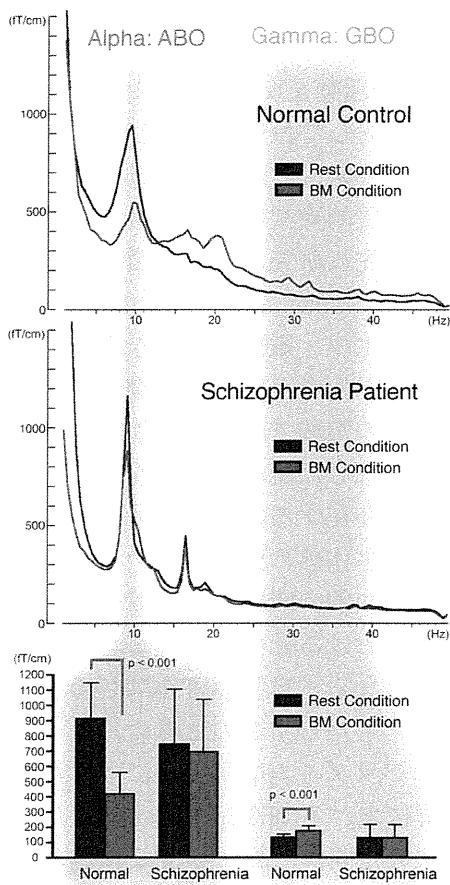
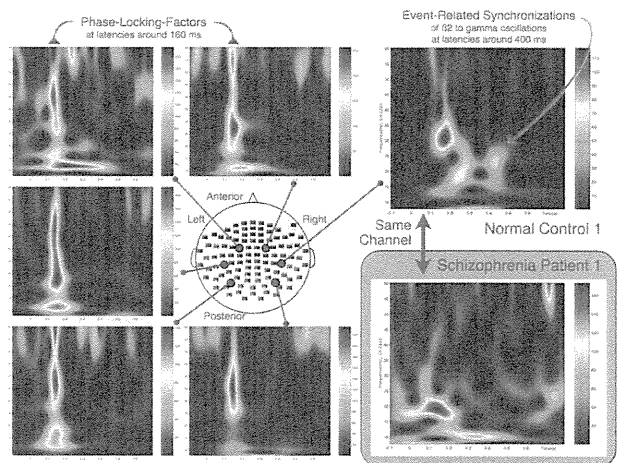


図3：青：安静開眼時、赤：BM観察時  
 低周波帯 (LF; 10Hz 前後) における最大振幅と  
 高周波帯 (HF; 25-40Hz) における最大振幅  
 を両条件で求め、群間で比較した。Peak Amplitude については、以下のような所見が得られた。  
 LF：Biological motionの観察で健常群は抑制されたが、統合失調症群では抑制が減弱していた。  
 HF：Biological motionの観察で健常群は応答振幅が増加した。統合失調症群では、健常群と比較して安静条件での振幅が大きく、条件間での振幅の違いは見られなかった。

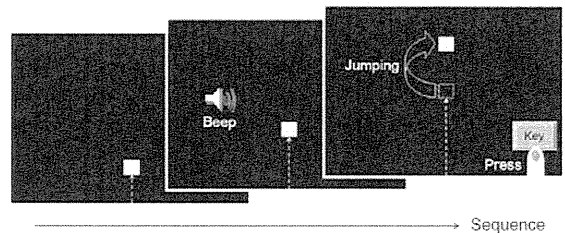
次に、モーレット変換による Time-Frequency Representation (TFR) では、健常群で認められた Event Related  $\beta$ 2- $\gamma$  synchronizationが、統合失調症群で主に右頭頂葉領域において減弱～消失している傾向を示した (図4)。時間的・空間的な脳皮質活動の伝播を鑑みると、同群における一連の不十分な MNS 賦活は主に右頭頂葉領域の高周波応答異常に端を発している可能性が示唆された。

図4 TFRにおける Phase-locking factors と Event-related synchronizations: 統合失調症での異常を認める。



次に、研究Bについて、図5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。

図1 Sense of agency 実験



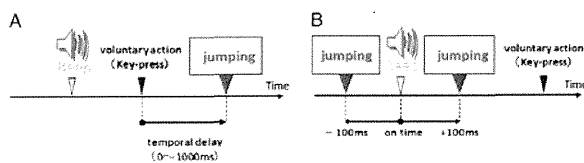
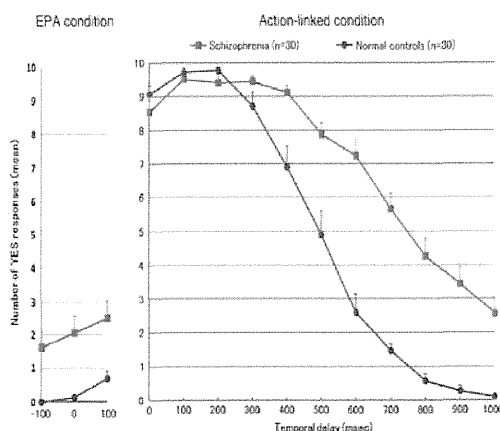


表1 Sense of agency 実験の結果 (赤 健常例、青 統合失調例)



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

まず、研究Aについて述べる。まず、先行研究からは、他者が行う顎運動の観察のみで、観察者の MNS が賦活されることが報告されており、我々のパラダイムで得られたこれらの結果は、MNS 関連 MEG 応答と考

えられる。統合失調症群では健常群と比較して、頭頂葉下部 (IPC) または上側頭溝後部 (STS-p) での活動を反映する M2 成分以降の脳活動が減弱しており、これら MNS 全体にわたる応答異常は右頭頂葉領域における高周波応答の質的異常に起因する可能性が示唆された。先行研究によると頭頂葉下部 (IPC) は、視覚刺激に対する注意の配分や、運動の表象を生成・維持する働き、さらには運動の主体を他者と区別する働きを持つとされる。この領域での機能異常は、統合失調症群でしばしば認められる作為体験や幻聴の背景に存在するとされるメカニズムである「行為主体感の喪失」ないし「行為における自他弁別の障害」等の障害をもたらし、同群における社会的コミュニケーション障害のみならず自我障害をはじめとする異常体験をもたらすものと考えられる。今回我々のパラダイムで明らかにされた統合失調症群における MEG 応答異常は、皮質下処理を含めた同群における MNS 機能異常を直接的に反映している可能性が示唆された。

研究B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。