

【 磁 気 共 鳴 装 置 共同利用実験報告 】

磁気共鳴装置共同利用実験報告

〔 目 次 〕

1. MRI による前頭連合野の観察と電極定位への応用 (船橋新太郎ほか)	154
2. ニホンザル上側頭溝内皮質の MRI による構造観察 (藤田一郎)	154
3. 筋の痛みの脳内投射 (水村 和枝ほか)	155
4. 機能画像装置を用いた痒みの中枢性抑制ネットワークの解明 (谷内一彦ほか)	156
5. 磁気共鳴画像診断用新規造影剤の開発 (阪原晴海ほか)	156
6. 両手協調運動の発達と学習効果に関連する脳領域の解明 (白川 太郎)	157
7. ヒトの下頭頂葉および 44 野の脳内身体図式への関与 (内藤 栄一)	158
8. 非侵襲的脳機能検査による統語解析 (吉田晴世)	159
9. 非侵襲的脳機能検査による疲労・疲労感評価法 (渡辺恭良ほか)	159
10. マカクザルの MRI テンプレートの作成と PET 研究への応用 (尾上浩隆ほか)	160
11. 血液-脳関門を温存した MnCl_2 造影磁気共鳴イメージング法 (森田啓之ほか)	161
12. マンガン造影を用いた、容量刺激、血圧変化に対する延髄および視床下部神経活動の解析 (鷹股 亮ほか)	162
13. MRI による乱用薬物の耐性獲得、フラッシングの形成機序解明 (吉本寛司ほか)	163
14. 頭針治療による卒中易発症ラット (SHR-SP) 卒中麻痺回復過程における脳内組織変化の非破壊追跡 (井上 勲ほか)	164
15. 磁気共鳴画像装置による脳賦活検査を用いたヒトの高次脳機能研究 (飯高哲也)	164

1. MRIによる前頭連合野の観察と電極定位への応用

船橋新太郎 (京都大学)

新田統昭 (京都大学)

渡邊慶 (京都大学)

小松英彦 (生理学研究所)

前頭連合野は外側部、眼窩部、内側部を含む広い領域であり、これらの部位によって大きく機能が異なる。前頭連合野の機能を理解する目的で主として背外側部より単一ニューロン活動を記録し、解析してきたが、背外側部を構成する主溝の背壁、腹壁、溝底に位置するニューロンの機能については十分に解析されていない。解剖学的研究により、これらの領域で入出力関係が異なること、また、同じ領域でも前後軸に沿って入出力関係が異なることが報告されている。主溝内での部位の違いにより機能的な相違が存在するのか、このような違いが前頭連合野の機能にどのように反映されているのか、を明らかに

する研究を計画しているが、そのためには、主溝の走行に関する解剖学的なデータが不可欠である。そのため、MRI画像により主溝の位置、走行を確認した。

2頭のマカクザルの頭部MRI画像を撮影した。ネンブータル麻酔したサルを磁気共鳴装置内にセットし、脳のMRI画像を撮影した。撮影後、SPM99を用いて外耳道、眼窩を基準にした標準表示にした後、前額断、矢状断、水平断の3方向の脳断面を作成した。これら3方向の脳断面を用いて、主溝、弓状溝の位置の確認、主溝の3次元像の構築を行い、記録電極の固定方法、電極先端位置の定位方法を考案した。

2. ニホンザル上側頭溝内皮質のMRIによる構造観察

藤田一郎 (大阪大学大学院生命機能研究科)

霊長類の上側頭溝内皮質では、視覚刺激の動き、形に関する情報が収斂する。また、顔、視線、動物のしぐさなど社会性意義を持つ視覚刺激に特異的に反応する細胞が存在することを示唆する生理学的証拠とヒトを対象とした脳機能イメージングにおける証拠が存在し、社会性視覚シグナルの処理を行っていると思定されている。しかし、これらの研究の多くでは視覚刺激はヒトや動物の写真もしくはビデオを用いており、反応選択性の解析は充分になされていない。したがって、動作に反応するとされる細胞が、真に動作を形成する動きのパターンに反応しているのか、刺激に含まれる要素運動やほかの視覚属性に反応しているのかの十分な検討はなされておらず、動作反応性細胞の存在はいまだ確立したものとは言いがたい。われわれは、動物または人の関節部のみを光

点として提示したバイオロジカルモーション (BM) 刺激の処理に上側頭溝内皮質が関与しているかどうかをシングルユニット活動記録により解析することを計画している。BM刺激は形と動きの情報を含みまた社会性信号として機能している上に、視覚刺激の定量的操作が可能である。この実験計画における困難の一つは、上側頭溝内皮質の構造が複雑に湾曲しており、目標の記録部位からの神経活動の導出や、記録した神経細胞の位置の推定が困難なことである。電気生理学実験に先立ち、MRIを用いて当該個体の大脳皮質構造の精密な画像を得、また、位置マーカーからの座標を得ておくことは、この研究において必須である。本年度は、この手法を適用するための準備を行った。

3. 筋の痛みの脳内投射

水村 和枝（名古屋大学環境医学研究所 神経性調節分野・教授）

乾 幸二（生理学研究所 感覚・運動調節研究部門・助手）

秋 云海（生理学研究所 感覚・運動調節研究部門・大学院博士課程）

高橋 賢（財団法人長寿科学振興財団・リサーチレジデント）

田口 徹（名古屋大学環境医学研究所・大学院博士課程4年）

皮膚感覚刺激に対し応答する脳部位は知られているものの、筋の痛みに対して応答する脳部位は未だ不明である。本研究では、皮膚痛でなく筋痛に特異的に応答する脳部位をfMRIを用いて特定することを目的とした。

被験者として健常男性成人2名を用いた。皮膚および筋に対する痛み刺激として、左前脛骨筋部位の皮膚および筋に長さ48 mm、直径0.05 mmの針電極を刺入して電気刺激を行った。電極の刺入深度は皮膚で1.5 mm、筋で20 mmとした。刺激針より30 mm離れた部位に直径8 mmの皮膚表面電極を貼付して陽極とし、両電極間に1 msの矩形波刺激を与えた。刺激強度は実験前に被験者ごとに「刺激を感じるが、痛くない」と「適度に痛い」（皮膚・筋共にVAS 5程度）の2種類を決定した。fMRIスキャンは皮膚刺激実験と筋刺激実験の2つに分け、各々の実験において非痛み刺激および痛み刺激をそれぞれ30回ランダムに与えた。

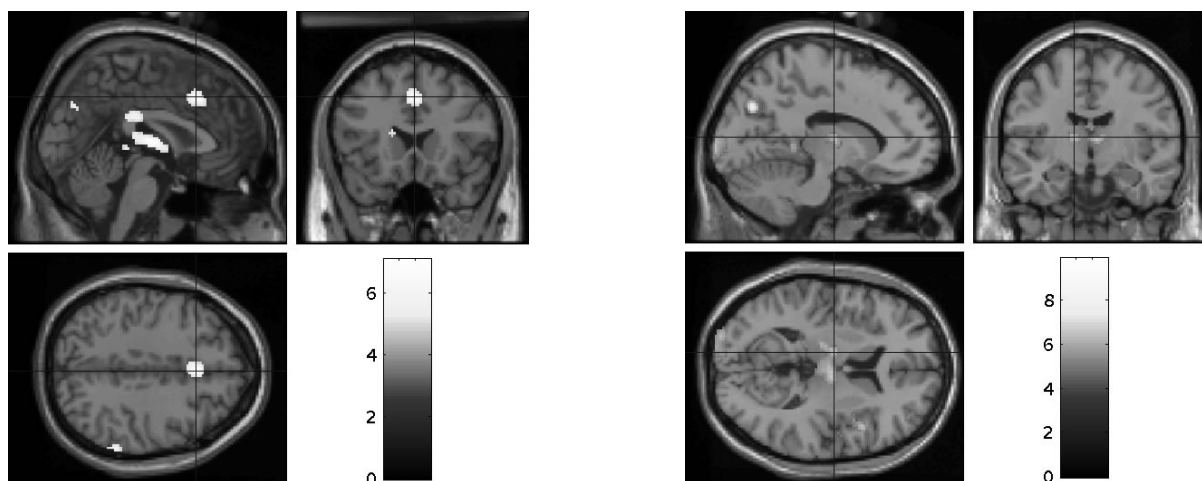
筋への電気刺激を行ったときに脳血流量が有意な応答を示した部位は、両側の前頭葉の下前頭回（Brodmann area（以下BA）10）、両側の頭頂葉の下前頭小葉（BA 40）

および楔前部（BA7）、両側の辺縁葉の帯状回（BA32, 23）、左側の島（BA13）および右側の視床であった。

皮膚への電気刺激を行ったときに脳血流量が有意な応答を示した部位は、対側（右側）の前頭葉の下前頭回（BA 47）、刺激側（左側）の後頭葉の楔状葉（BA18）、両側の辺縁葉の帯状回（BA32, 23）および対側の視床であった。

皮膚痛に応答した脳部位を排他的にマスクした後に筋痛に応答した部位を解析した結果、刺激側の頭頂葉の下頭頂小葉（BA40）および縁上回（BA40）にわずかな部位の応答が見られた。

皮膚および筋への電気刺激で活動が見られた両側の辺縁葉の帯状回（BA32）、前頭葉の下前頭回（BA10）および島は痛み関連部位として知られており、痛み刺激に対してこの部位に応答が見られたことから実験のプロトコールおよびデータ解析の方法が妥当であることが示唆された。筋痛のみに特異的に応答する脳部位は、痛み刺激の同側（左側）においてわずかに認められた。現在被験者数を増やして筋痛特異的に応答する部位をより詳細に解析中である。



図：fMRI断層画像を解析して得られた脳断面図の例。

（左）筋への痛み刺激に応答した脳部位の1例、（右）皮膚への痛み刺激に応答した脳部位の1例。

4. 機能画像装置を用いた痒みの中枢性抑制ネットワークの解明

谷内一彦, 望月秀紀*, 田代学, 岡村信行 (東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野)

*現所属: 国立精神・神経センター 神経研究所モデル動物開発部

本研究の最終的な目的は, 中枢神経系を標的とした痒みの新たな治療法を開発することである。そのためには, 痒みの神経器質を同定する必要がある。特に, 神経メカニズムが酷似している痒みと痛みの脳内メカニズムの違いを明らかにすることが重要となる。本研究では高空間分解能の 3 テスラ機能的 MRI 装置 (fMRI) を用いることによって, 痒みと痛みの認知に係る脳活動の違いを可視化し, 痒み特異的な神経器質の同定を試みた。

本研究では健康成人男性 15 名を対象とした。痒み刺激として, 痒みを誘発する代表的な物質であるヒスタミンを用いた。ヒスタミン溶液 (ヒスタミンを生理食塩水に溶かしたもの, 濃度: 0.1%) を作成し, ヒスタミン溶液に浸した電極パットを左手首に固定し, イオントフォレーシスを用いて 20 秒間通電 (1mA) することによって痒みを誘発した。痛み刺激として氷を左手首に与えた。痒み条件と痛み条件下で fMRI 撮影を数分間行うことによって痒みと痛みの脳内活動を可視化した (図 1)。図 1 は本研究によって得られた結果である。黄色の脳部位は痒みと痛みで共通して活動した脳部位, 赤色は痒み特異的な脳部位, 青色は痛み特異的な脳部位である。特に, 帯状回後部が痒みに選択性をもっていることは重要な発見であった。帯状回後部が心理的ストレスに関係すること, アトピー性皮膚炎患者において心理的ストレスが痒みの

症状を悪化させることなどが報告されている。帯状回後部の活動をコントロールすることによって痒みを軽減することができる可能性がある。今後, 帯状回後部の活動を中心に痒みを軽減する治療法開発を目指した研究を行う。自然科学研究機構生理学研究所の 3 テスラ高空間分解能 fMRI を用いることによって, 世界で初めて痒みと痛みの神経器質の違いを明らかにすることに成功した。その結果, 痒みを抑制する治療法開発につながる重要な発見を得た。本研究結果は, 現在, 学術ジャーナルの Pain に投稿中である。

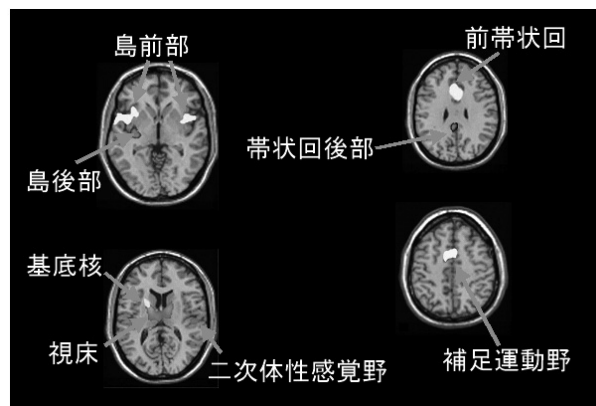


図 1

5. 磁気共鳴画像診断用新規造影剤の開発

阪原晴海 (浜松医科大学医学部)

定藤規弘 (自然科学研究機構生理学研究所)

竹原康雄 (浜松医科大学医学部)

村松克晃 (浜松医科大学医学部)

本研究の目的は, 組織特異性あるいは病変特異性をもった, 磁気共鳴画像診断用の新しい造影剤の開発を行うことである。

【背景】肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) の罹患率は世界的にみても増加している。肝細胞癌の MR 診断

は Gd-DTPA などのガドリニウム造影剤を急速静脈注射後にパフォーマンスの高い MR 装置で息止め下に高速撮像を行うことである。これは, ガドリニウム製剤が血管外漏出性のため, first pass での撮像が必要なためである。dendrimers DTPA-D1Glu (OH) (以下デンドリマー) は分

子量 1448.45D で、Gd-DTPA をコアとし、4 個の糖を側枝とする第一世代のデンドリマー型造影剤であり、静脈投与後に、時間単位で血液中に停滞する血液プール造影剤の性格を有している。このデンドリマー型造影剤を用いることにより、通常の spin-echo 法 (SE 法) で、富血性腫瘍の代表である肝細胞癌の検出が可能かどうか検討した。

【方法】F344 ラットに 100 ppm の diethylnitrosamine を混和した蒸留水を給水して 109 日間通常飼育下で化学発癌 (肝細胞癌) を誘導した 3 匹、23 結節を対象に、Gd-DTPA (0.1mol/kg) による造影 T1 強調画像の連続撮影を 2 時間後まで SE 法 (250/9.1) により行った。6 時間以上間隔をあけて、引き続き同様の撮像をデンドリマー (0.05mol/kg) を用いて施行した。撮影後肝臓を摘出し、連続切片を作製、H&E 染色し、組織切片で判定した癌巣と MRI 上それに対応する結節を対照させ、結節、背景肝、画像の背景部分の信号の SD を計測し、コントラスト雑音比 (CNR) を計算した。

【結果】デンドリマーでは通常の SE 法で肝細胞癌に対する十分な造影能を示した。デンドリマーでは造影後少なくとも 2 時間後まで、肉眼的に肝細胞癌の同定が容易であり、CNR としては 2 時間後まで Gd-DTPA に対し約 5 倍の造影能を維持した。デンドリマーを用いれば、パフ

ォーマンスの低い MR 装置でも富血性肝細胞癌の全肝スクリーニングができる可能性がある。更に、イメージングウィンドウも広いため、撮像タイミングが柔軟となる可能性もある。

Time Course Changes of CNR of HCCs (lesion basis)

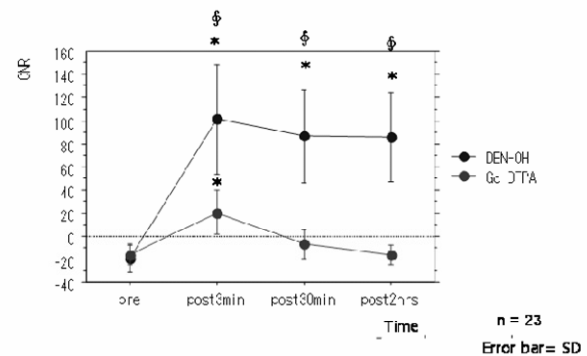


Figure1 は、デンドリマーおよび Gd-DTPA 投与後の肝細胞癌の背景肝に対する contrast to noise ratio (CNR) の推移を表示したものである。デンドリマー投与後少なくとも 2 時間まで有意の腫瘍増強効果が認められる。また、投与後全ての時相においてデンドリマーの造影能が Gd-DTPA のそれを有意に凌駕していることがわかる。

6. 両手協調運動の発達と学習効果に関連する脳領域の解明

白川 太郎 (京都大学医学部医学研究科)

両手協調機能は、日常生活動作において不可欠な役割を果たす。発達の初期段階では、両手を同期して動かす左右対称の動きを獲得し、発達が進むに従い、独立制御を獲得する。両手独立使用は、利き手と補助手という両手の機能分担に繋がり、巧緻性の発達の基礎として重要であると考えられる。

このように、両手協調動作の基本パターンの獲得は発達過程で重要な位置を占める。しかし、標準化されている発達検査での協調動作は、手と目の協調動作が大半であり、両手協調動作に焦点化した検査は殆どみられない。

そこで、脳賦活検査により、神経基盤が明らかにされ

ている両手運動の相転移現象の、発達指標としての可能性を探索することを目的として、4 歳児から 17 歳を被験者として、運動計測を行った。今回用いた指標では、長期学習効果は明らかとなったが、発達の年齢効果に関しては、統計的に有意な差は認められなかった。

発達段階にある児童・生徒に関しては、直接脳賦活検査を行なうのではなく、成人の脳賦活検査で神経基盤が明らかにされている現象を指標として、行動計測をすることが適している。そこで、現在、成人の両手協調運動の脳賦活検査を行い、発達指標として適切な行動指標の可能性を検討している。

7. ヒトの下頭頂葉および44野の脳内身体図式への関与

内藤 栄一 (京都大学大学院人間・環境学研究科)

研究代表者は、四肢の腱への振動刺激によって惹起される四肢の運動錯覚経験に関与する脳活動の研究を行ってきた (Naito 2004a,b; Naito et al.1999, 2002a,b, 2005 など)。この錯覚は振動刺激が興奮させる筋紡錘からの求心性 Ia 線維入力によって惹起され、四肢の動きを伴わずに被験者は明瞭な四肢運動を経験する。

四肢(右手, 左手, 右足, 左足)の運動錯覚中には、運動領野の体部位再現部と四肢の相違に関わらず右半球44野, 下頭頂葉(ip1, op1野)などが関与する。これは(1)運動錯覚が、実際の運動を伴わず、また運動の意図もない状態で、その運動を再現する運動領野をリクルートすること(知覚と運動の共通符号化)、(2)四肢の位置変化など動的な身体図式の変化に右半球前頭-頭頂部に関与することを意味する。

さて、運動錯覚を経験している手が外界の物体と接触すると、閉眼被験者は手と一緒にその物体も動いているかのような一人称的な手-物体運動を知覚する。このとき、脳は手の運動情報を伝える筋紡錘入力と手掌から送られる物体との皮膚接触情報とを統合している。つまり、脳は振動刺激により動員される運動表象と外的物体という外部表象を統合している。この一人称的手-物体運動

知覚を惹起する運動内部表象と物体外部表象の統合に関与する脳領域を同定した。非接触条件で被験者が手の運動錯覚のみを経験している場合には、運動領野および右半球前頭-頭頂部に賦活を認めた。この右領域は左右の手で共通に賦活した。接触条件で被験者が手-物体運動知覚をしている場合、これらに加えて左半球前頭-頭頂部に賦活を認め、この両側前頭-頭頂部は左右の手で共通に賦活した(図1)。

非接触条件に比べて接触条件(手-物体運動知覚)で有意に活動が増加した脳領域は、左手では左44野および下頭頂葉(ip1/op1野)(図2ピンク)、右手でも下頭頂葉であった(図2緑)。さらに、この左下頭頂葉活動は、接触条件のみで、実際に物体を操作する場合に賦活することが知られている(Binkofski et al. 1999) 左頭頂間溝後部の活動と有意に相関した。

本研究は、右半球の44野-下頭頂葉は四肢と無関係にその位置変化など動的な身体図式のアップデートに関与し、左半球のそれは手運動と外界物体との相互作用で、運動内部表象と物体外部表象の統合に関与することを明らかにした。

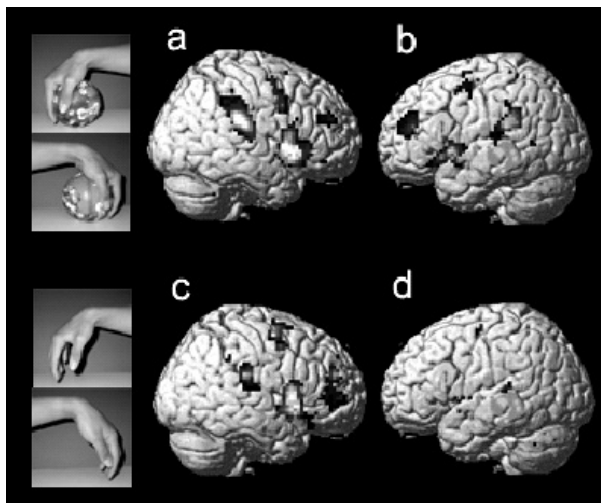


図 1

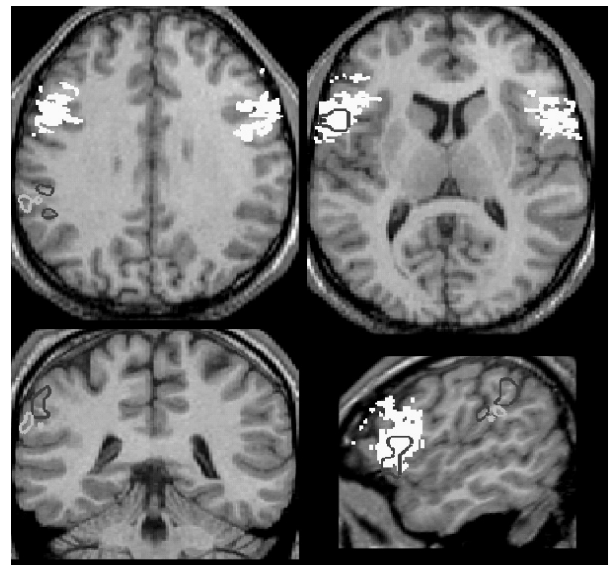


図 2

8. 非侵襲的脳機能検査による統語解析

吉田晴世（大阪教育大学）

非自国語の学習における統語解析 (syntax) の獲得過程を、行動学的指標とともに神経活動の変化を観察することにより解明することを目的とする。このために、統語解析課題を自国語（日本語）において確立した後、機能的 MRI を用いて、脳神経活動を、血流変化を指標として計測する。ここで確立した方法を、非自国語（英語）における同等課題に適用する。さらに、これらの実験パラダイムを自国語が英語、非自国語が日本語であるグループに適用し、外国語習得過程の違いを比較検討する。

今年度は、日本語の統語解析課題として作成した袋小路文 (garden path sentence) を用いて機能的 MRI を施行した。袋小路文は、文法的には正しいが、即座に意味理解をするのが難しい構文を持つ文の一種であり、文の途中で理解に行き詰まり、また始めにもどって理解し直す必要が出てくるため、袋小路文でないものにくらべ、余分の統語解析過程が要求される。現在 Broca area の活動に絞って脳血流により評価される、統語解析過程に関連する神経活動を解析中である。

9. 非侵襲的脳機能検査による疲労・疲労感評価法

渡辺恭良（大阪市立大学・大学院・医学研究科・システム神経科学）

田中雅彰（大阪市立大学・大学院・医学研究科・システム神経科学）

水野敬（大阪市立大学・大学院・医学研究科・システム神経科学）

石井聡（大阪市立大学・大学院・医学研究科・システム神経科学）

笹部哲也（大阪市立大学・大学院・医学研究科・システム神経科学）

定藤規弘（生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門）

岡田知久（生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門，神戸先端医療センター）

田邊宏樹（生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門）

齋藤大輔（生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門）

尾上浩隆（東京都神経科学総合研究所心理学研究部門）

倉恒弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部）

中枢疲労の神経メカニズムを解明するため、機能的磁気共鳴画像法を用いて疲労前後における脳の血流反応を測定した。疲労負荷前後のタスク関連脳部位に加えて、疲労負荷中のタスク非関連脳部位の血流反応についても検討を行った (Fig. 1)。疲労負荷として、一定の時間ごとにパソコンの画面に出現するランダムに配置された 15-25 個の数字の中から、目的の数字を探索するタスクを、健常人 7 名及び慢性疲労症候群 (CFS) 患者 6 名にそれぞれ 1 時間、30 分間施行した。タスク非関連脳部位の反応については、タスク施行下、磁気共鳴画像装置による雑音を 1 秒間消したときの血流反応を測定した。

疲労感の主観的指標である、Visual analogue scale

(VAS) 値は、疲労タスク前は CFS 患者の方が健常人より高く、また、疲労負荷課題により、両群とも有意に増加した。タスク関連脳部位として、視覚野、頭頂葉、Frontal eye field の反応が認められ、タスク関連脳部位である視覚野の血流反応は、健常人、CFS 患者ともに、疲労負荷後、減弱を認めたが、減弱率は、健常人と CFS 患者で差を認めなかった。一方、タスク非関連脳部位として、両側聴覚野の反応が認められ、健常人では疲労負荷中においてタスク非関連脳部位の血流反応の減弱を認めなかったが、CFS 患者では疲労負荷中において、タスク非関連脳部位の血流反応の減弱を認めた。さらに、この減弱率は、本実験施行前の VAS 値と有意な相関を認めた。また、

タスク非関連脳部位の血流反応が健常人と比べて、CFS患者において有意に減弱している部位を探索したところ、左側頭平面の血流反応が特異的に減弱していることが判

明した (Fig. 2)。

以上より、中枢疲労は、疲労負荷中の血流反応減弱として特徴づけることができると考えられた。

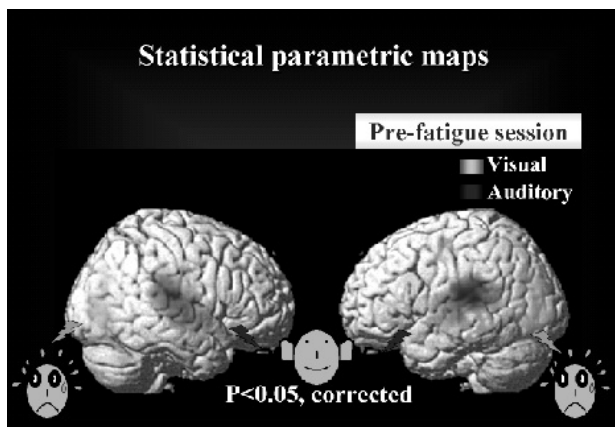


Fig.1

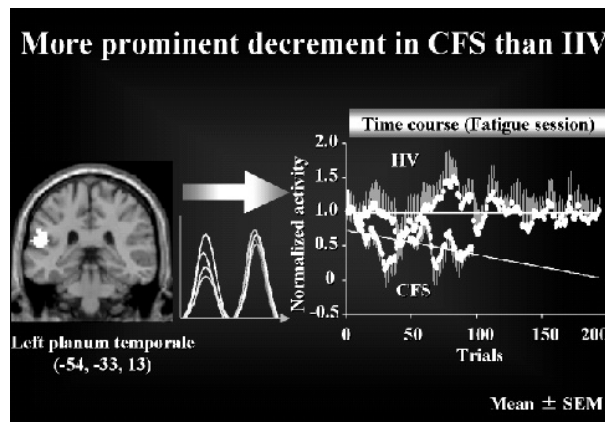


Fig.2

10. マカクザルの MRI テンプレートの作成と PET 研究への応用

尾上浩隆 ((財) 東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所心理学部門)

横山ちひろ (京都府立医科大学精神医学教室)

これまでに我々は、マカクサル (アカゲサル) に陽電子断層撮像法 (positron emission tomography, PET) を用いた非侵襲的な脳機能イメージング法を適用して、視覚認知、時間知覚、記憶・学習などの脳高次機能に関わる神経機構について明らかにしてきた。ヒトのイメージング実験では、群間比較を行うために標準脳が作成されており、世界中のほとんどの研究者がこれを共用している。しかし、サルの場合は、このような標準脳は、一部の種で報告があるものの、我々が日頃使うアカゲサルやニホンザルでは実用性のあるものではなく、これまでの PET などの個々の解析データは、それぞれの個体の MRI に重ね合わせることによって処理してきた。今回、アカゲサル、ニホンザル、カニクイザルそれぞれ約 10 程度のデータをファ

インな形で撮像し、MRI テンプレートを作成、PET による賦活実験などのイメージング実験に応用できるかどうかを検討した。

雄のアカゲサル (5-7 才)、8 頭から得られた良好な画像を用いて作業を行った。それぞれの頭部画像から脳以外の部分を削る作業を行い、8 頭のサルの脳の部分の平均画像を作成した。この平均脳を仮のテンプレートとして、SPM のプログラムを用いてそれぞれの脳の形状を変形させ、再びこのデフォルメした個々のサルの脳画像から平均画像を作った結果、良好な画像が得られた。現在、これを今回の最終的なアカゲサルの標準脳として、複数のアカゲサルから得られた ^{18}F FDG などの PET 画像の群間比較が可能であるかどうかについて検討を行っている。

11. 血液－脳関門を温存した MnCl_2 造影磁気共鳴イメージング法

森田啓之, 田中邦彦 (岐阜大学)

荻野孝史 (国立精神・神経センター研究所)

瀬尾芳輝 (独協医科大学)

鷹股 亮 (奈良女子大学)

村上政隆 (生理学研究所)

【目的】我々は 2000 年度から、 MnCl_2 造影磁気共鳴イメージング法を用い、中枢の興奮部位同定を行ってきた。 Mn^{2+} は、神経細胞興奮時に電位依存性 Ca^{2+} チャネルから細胞内に取り込まれる。このため、血流量に依存せず、神経細胞興奮と直接リンクした画像描出が可能である。しかし、 Mn^{2+} は血液－脳関門を通過しないので、 Mn^{2+} を神経細胞周囲に分布させるために、血液－脳関門を破壊する必要がある。しかし、血液－脳関門破壊は、正常な応答を障害する可能性があり、血液－脳関門破壊を必要としない方法の開発が望まれている。したがって、本年度の研究目的は、血液－脳関門を破壊しない MnCl_2 造影磁気共鳴イメージング法を確立することである。

【方法】全ての実験は Wistar 系雄ラット (200～280 g) を用いて行った。エンフルラン (1 %), $\text{O}_2/\text{CO}_2 - \text{N}_2\text{O}$ (1 : 1.5) 吸入麻酔下に、左大腿静脈から下大静脈へ MnCl_2 投与用カテーテルを挿入した。右外頸動脈から総頸動脈に向けカテーテルを挿入し、先端部は総頸動脈－内頸動脈分岐部に固定した。手術終了後、腹腔内に α -クロラロース (25 mg/kg) + ウレタン (250 mg/kg) を投与し、エンフルランを中止した。ラットをアクリル製頭部固定装置に固定した後、23 mm の表面コイルを bregma の尾側 4 mm の場所に中心を合わせて設置した。 MnCl_2 (100 mM, 2 ml/kg/h)

を静脈内に投与した。90～120 分間の投与により、 Mn^{2+} は血管内から脳室内へ、さらに脳室内から脳実質へと拡散する。実質内に十分拡散したことを確かめた後、刺激として、内頸動脈から高張溶液を投与した。磁気共鳴施設の ABX Biospec 47/40 (Bruker 社, 4.7 T) を用い、刺激前、刺激中、刺激後と連続して T_1 -weighted MRI 画像を撮影した (視野 : 25×25 mm, データ画素数 128×128 , スライス厚 1 mm, 9 スライス, TR/TE : 150/4.2 ms)。刺激前後の信号強度変化スピードを検定し、刺激により有意に信号強度が増加した部位を求めた。

【結果と考察】 MnCl_2 静脈内投与時間に依存して T_1 緩和時間は減少する。その減少は、脳室内で最も速く、脳室からの距離に依存して遅くなる (図 1)。従って、静脈内投与された Mn^{2+} はいったん脳室に排出され、そこから脳実質に再拡散してくることが分かる。この状態で、高浸透圧刺激を行うと、皮質、視床、視床下部の広い範囲にわたり、信号強度が容量依存性に増加した (図 2)。以上の結果から、血液－脳関門を破壊しなくても、 MnCl_2 の投与時間を長くすることにより、血管－脳室－脳実質へと拡散して、刺激により興奮した部位に取り込まれることが確認された。この方法により、血液－脳関門を温存したより生理的な解析が可能になる。

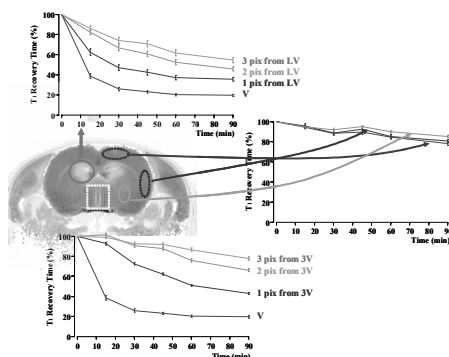


図 1. MnCl_2 静脈内投与による T_1 緩和時間の変化。

上 : 側脳室内とその周囲, 下 : 腹側第 3 脳室内とその周囲, 右 : 大脳皮質と外側視床下部。

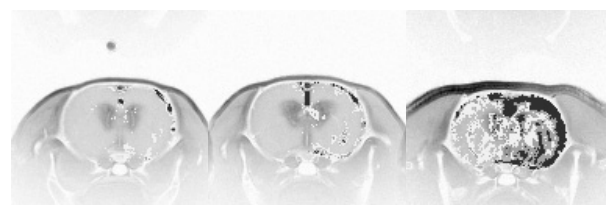


図 2. 120 分間の MnCl_2 静脈内投与後、内頸動脈内高張 NaCl 溶液投与 (0.5 ml) に対する中枢興奮部位。

左 : 0.3 M, 中 : 0.5 M, 右 : 1.5 M。

12. マンガン造影を用いた、容量刺激、血圧変化に対する延髄および視床下部神経活動の解析

鷹股 亮 (奈良女子大学・生活環境学部)

瀬尾芳輝 (獨協医科大学・生理学 (生体制御) 教室)

荻野孝史 (国立精神・神経センター神経研究所)

村上政隆 (生理学研究所)

細胞外液量、血圧は、低圧系/高圧系の圧受容器によりモニターされ、その信号が延髄に伝えられほぼ一定に調節されている。我々は、脳室内に Mn^{2+} を持続的に投与して脳室周辺の脳実質に Mn^{2+} を分布させた後、静脈内に高張性食塩水を注入して浸透圧刺激を加えると、活性化されたニューロンにおいて Mn^{2+} が取り込まれ、神経細胞内に取り込まれた Mn^{2+} を MRI を用いて画像化することにより、浸透圧刺激時の脳室周囲の視床下部神経核の活動を *in vivo* で経時的に記録することに成功している。

そこで、この方法をさらに発展させ、体液量調節、血圧調節における視床下部および延髄、特に弧束核の神経活動を観察することを目的とした実験を行った。

ウレタン-クロラロース麻酔下の雄ラット (200-250g) の側脳室内カニューレを留置し、このカニューレを介して $MnCl$ 溶液を $50\mu l/h$ の速度で持続的に投与し、脳室からの拡散により視床下部および延髄の実質に Mn^{2+} を分布させた (1.5-2 h)。その後、利尿剤であるフロセミドを静脈内投与 ($3mg/100g$ b.w.) して細胞外液量を選択的に減少させた。フロセミド投与による、尿量は約 8ml であり、実験に用いたラットの細胞外液量の 10-15% に相当した。その際の細胞外液量の減少にともなう延髄、および視床下部におけるニューロン活動を Mn 造影 T_1 強調画像を測定することにより定量化した。

また、側脳室内に $MnCl$ を持続投与した後、降圧剤であるニトロプルシド (SNP) を静脈内に、 $3\mu g/kg/min$ の速度で注入して同様の実験を行った。この量の SNP 投与により、平均動脈圧は約 60 mmHg 程度にまで低下した。

フロセミド、SNP 投与により延髄弧束核の信号強度の

上昇が確認された。これらの刺激により、延髄弧束核における c-Fos 発現が確認されたことから、延髄弧束核における神経活動の上昇が *in vivo* で MRI を用いて測定可能であることが示された。さらに、視床下部室傍核における信号強度も上昇したことから、圧受容器からの信号が延髄弧束核を介して、視床下部に伝えられたものと考えられる。フロセミド投与による緩やかな細胞外液の減少と、SNP による急激な血圧の低下に対する延髄弧束核の反応の経時変化の違いに関しては現在解析中である。

我々はさらに、 Mn^{2+} を機能的な神経接続を明らかにするためのトレーサーをして用いることが可能であるかを検討した。ペントバルビタール麻酔下のラットの終板器官 (OVL) に $100mM$ $MnCl$ を $1\mu l$ マイクロインジェクションし、同時に $1.5 M$ $NaCl$ を皮下に $1ml/100g$ b.w. 注入することにより浸透圧刺激を負荷した。12-15 時間後、 Mn 造影 T_1 強調画像を用いて観察すると、室傍核において、信号強度の上昇が観察されたが、その周辺部位においては信号強度の上昇は認められず、室傍核において選択的に Mn^{2+} が取り込まれていることが示された。このことから、浸透圧受容器が存在すると考えられる OVL に持続的に浸透圧刺激が加わることにより、神経支配のある室傍核において神経活動が増加し、この神経活動の上昇をマンガン造影 T_1 強調画像により観察できると考えられる。

以上より、マンガン造影 T_1 強調画像により、神経の活動部位および機能的神経接続を *in vivo* で明らかにできる可能性が示された。各種刺激負荷時の脳内神経活動部位および神経回路の解明への発展が期待出来る。

13. MRI による乱用薬物の耐性獲得，フラッシングの形成機序解明

吉本寛司（京都府立医科大学・法医学教室）

瀬尾芳輝（獨協医科大学・生理学教室（生体制御））

荻野孝史（国立精神・神経センター神経研究所）

村上政隆（自然科学研究機構・生理学研究所）

本田 学（岡崎国立共同研究機構生理学研究所）

今日の乱用薬物特に覚醒剤による犯罪，異常行動は，神経精神医学的また社会医学的に大きな問題である。2002 年の覚醒剤取締法違反件数は，23474 件，違反人員は 16964 人であり，過去 5 年間 15000～20000 人の依然として高い違反人員数を示している。

覚醒剤乱用による異常行動は，その薬理生理学的作用による耐性獲得並びに再燃現象（フラッシュバック）作用が大きく関与しているが，その詳細は不明である。

今回，覚醒剤の耐性獲得並びにフラッシュバックの形成機序解明を目的として，ヒト覚醒剤事犯者の覚醒剤摂取様態に外挿できる覚醒剤モデル動物を作成し，MRI を応用して脳神経活動変化を検討した。同時に脳各部位におけるドーパミン，セロトニン等神経伝達物質質量変化を神経薬理学的も検討した。

覚醒剤モデル動物として，覚醒剤連続投与後断薬し，再び覚醒剤投与した群（連続投与群）と覚醒剤単回投与群（単回投与群）の 2 群について検討した。

連続群は，Wistar 系雄ラットに連続 5 日間 覚醒剤 6 mg/kg/day を腹腔投与し，2 日間の覚醒剤断薬後再び覚醒剤 6 mg/kg を投与した。単回投与群は，同量の生理食塩水を連続 5 日間投与し，2 日間の投与中断後覚醒剤 6 mg/kg を単回投与した。

両群各 10 匹のモデル動物について，MRI を用いて脳神経活動を経時的にモニターした後，断頭によりすばやく脳を摘出し，ラット脳マトリックス及びパンチを用い，線条体 (C/P)，側坐核 (ACC)，前頭大脳皮質 (FC)，外側視床下部 (LH)，海馬 (HP)，扁桃体 (AMY)，中脳腹側被蓋野黒質 (V/S) 及び縫線核 (DRN) の 8 部位を採取した。すばやく液体窒素

にて重量測定後，3,4-dihydroxybenzylamine (DHBA) を内部標準として，ドーパミン (DA)，セロトニン (5-HT) 及びそれらの代謝物質 DOPAC, 5-HIAA を HPLC-ECD にて同時定量した。さらに各定量値から (DOPAC)/(DA) 比, (5-HIAA)/(5-HT) 比を算出し turnover Index として検討した。

I) MRI による脳血流速度：単回投与群の FC 及び C/P の血流速度の増加が著明に認められた。一方連続投与群では，同 FC 及び C/P の血流速度増加の抑制が見られ，覚醒剤耐性獲得過程における脳血流機能変化が認められた。II) DA, DOPAC 及び (DOPAC)/(DA) について：単回投与群に比べて，連続投与群の AMY 及び C/P DA 量は増加し，FC, DRN 及び LH DA 量は減少傾向を示した。(DOPAC)/(DA) 比は，C/P 及び AMY において減少していた。III) 5-HT, 5-HIAA 及び (5-HIAA)/(5-HT) について：連続投与群の C/P, ACC 及び FC 5-HT 量の増加に対し，AMY 5-HT 量の減少が認められた。さらに FC において (5-HIAA)/(5-HT) 比の減少が認められた。

連続投与群における C/P 及び ACC のドーパミン，セロトニン量増加を認めた。FC のセロトニンは，C/P, ACC 同様増加するが，ドーパミン量は減少した。覚醒剤連続群は，FC ドーパミン神経系の抑制を伴う C/P, ACC 及び FC セロトニン神経系の亢進が認められた。

以上，MRI による連続投与群の FC 及び C/P 血流反応増加の抑制結果を加味し，一部 AMY 系を含めた C/P - FC 神経系機能変化が覚醒剤耐性・フラッシュバック形成機序に大きく関与していることが示唆された。

14. 頭針治療による卒中易発症ラット (SHR-SP) 卒中麻痺回復過程における 脳内組織変化の非破壊追跡

井上 勲 (徳島大学分子酵素学研究センター)

萩 野 孝 史 (精神研究センター)

村 上 政 隆 (生理学研究所)

卒中易発症ラット (SHR-SP) は 1% 食塩水を与えた後 2-6 週の間 90% 以上が卒中を発症する。卒中発作後 1 日 10 分間 頭針 (Scalp Acupuncture : SA) を施すことにより、5 日以内に発作により現れた四肢の麻痺をほぼ完全に排除することが出来る。T-test による (SA をほどこさない) コントロールとの比較で P 値は 3 日目 2.9×10^{-3} , 5 日目 3.7×10^{-7} となり、SA 効果は統計的に有為である。この速い麻痺除去過程における脳内構造変化、特に浮腫の広がりの変化を T1-W 法で MRI 画像解析すべく本共同研究を開始した。しかし共同研究は不首尾であった。主な理由は以下に述べるとおり、計画が本共同研究の物理的な制約を満たさなかったことにあり、提案

者の責任である。

SHR-SP における卒中発作は自発性で、発症日をコントロールすることが出来なかった。このためこれまで準備した合計 24 匹中、あらかじめ決められた測定日に卒中発作が起きたことはなかった。また、現在の共同研究方式を取っている限り、今後改善できる見通しはない。脳の損傷部位は個体によって異なる。1 個体について連続観測が技術的にも達せられなかったことから、これまで記録した MRI 画像から、有為な結論を得ることは出来なかった。共同実験は、平成 16 年 6 月に一度行ったのを最後に、本共同研究は打ち切った。

15. 磁気共鳴画像装置による脳賦活検査を用いたヒトの高次脳機能研究

飯高哲也 (名古屋大学 大学院環境学研究科)

本年度は以下のような研究を行った。

大脳辺縁系と前頭前野の活動は、感情と認知に密接に関与していることが指摘されている。これらの部位は我々がヒトの顔を見ている時にも活動し、我々は刺激の持つ生物学的な重要性を自動的に判断していると考えられている。また脳内のセロトニン系は気分や不安、さらに精神神経疾患の病因との関連が指摘されている。セロトニン系と辺縁系・前頭前野の関係を明らかにするため、26 名の健常被験者に対して機能的 MRI (fMRI) と遺伝子解析を行った。fMRI では顔刺激を呈示することで扁桃体などの活動を測定した。また各被験者のセロトニン 3 型受容体遺伝子 (HTR3A) に関連する多型性 (C178T) を解析した。

遺伝子解析の結果で被験者を C/C 群 (15 名) と C/T 群 (11 名) に分け、fMRI の結果を群間で比較した。C/C 群は C/T 群よりも右扁桃体と前頭前野の活動が高く、顔に

対するボタン押しの反応時間が短かった。また C/C 群では扁桃体の活動と損害回避の性格傾向得点に有意な相関があった。これらの結果はセロトニン受容体の発現に関わるとされる遺伝子の多型性が、扁桃体と前頭前野の神経活動に影響を与えていることを示している。C178T 多型性はうつ病と対照で異なった割合を示し、また損害回避の性格傾向とも関連すると報告されている。本研究から健常被験者における辺縁系・前頭葉のセロトニン系の機能的変化がストレス脆弱性に関与している可能性が示唆された。

本年度は下記の論文が発表された。

A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N, Journal of Neuroscience (in press)