

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間：2007 ～ 2008  
 課題番号：19890019  
 研究課題名（和文） ヒトの情動記憶に関する行動薬理的および薬理的神経画像研究  
 研究課題名（英文） Psychopharmacological and neuroimaging studies on human emotional memory  
 研究代表者  
 西尾 慶之（YOSHIYUKI NISHIO）  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号：90451591

## 研究成果の概要：

情動による記憶促進効果におけるアセチルコリンの役割を明らかにするために、抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）投与が情動記憶課題の成績に与える影響について検討した。また、情動記憶に関連する脳領域の何れの部位でアセチルコリンが作用しているかを明らかにするために、記銘課題施行中の脳活動を機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて測定した。

抗コリン薬の投与による、記憶成績全般の低下、情動による記憶促進効果の減弱が認められた。一方、情動の評価自体には有意な影響を及ぼさなかった。以上の結果から、アセチルコリンは情動そのものには大きく関与しないが、情動による記憶促進効果には関与していることが示唆された。

fMRI データについては現在解析をすすめている最中である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	0	1,300,000
2008年度	1,310,000	393,000	1,703,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,610,000	393,000	3,003,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：情動記憶，アセチルコリン，扁桃体

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 悲しい出来事、嬉しい出来事、恐怖を伴う体験などは、強く長く記憶に残る。このような情動による記憶促進現象は情動記憶と呼ばれており、限られた記憶容量に重要な情報を効率よく蓄積し、それらを効率的に引

き出すための機構であると考えられている。情動記憶は、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患における認知・行動障害や、心的外傷後ストレス症候群などの精神疾患の病態などに関わる重要なトピックである。また、情動記憶と各種神経伝達物質

との関係は、上記疾患の疾患に対する薬物治療に直接繋がる領域であるが、ヒトにおける研究は数少ない。

(2) これまでの研究でノルアドレナリンが情動記憶において重要な役割を果たしていることが明らかになっている。一方、アセチルコリンは記憶形成に促進的に働く神経伝達物質として知られているが、情動記憶との関連はげっ歯類においては明らかにされているが、ヒトにおける検討はない。アルツハイマー病、パーキンソン病などの変性疾患ではアセチルコリン系ニューロンが脱落することが知られている。ヒトの情動記憶におけるアセチルコリンの役割を明らかにすることによって、これらの疾患における認知障害に対する新たな薬物治療を開発する上での重要なエビデンスを提供できると考えられる。

(3) ヒトおよび動物の研究で、情動による記憶促進効果は、扁桃体と海馬の解剖学的連絡を介して生じていることが明らかにされている。しかし、アセチルコリン・ニューロンは前脳基底部のマイネルト基底核に起始し、大脳全域に投射をしているため、前頭葉、頭頂葉などの他の脳部位を介して記憶促進している可能性がある。

## 2. 研究の目的

(1) アセチルコリンを調節する薬剤（トリヘキシフェニジル 2mg）がヒトの情動記憶に影響を与える影響を行動薬理学的に明らかにする。

(2) アセチルコリンを調節する薬剤（トリヘキシフェニジル 2mg）がヒトの情動記憶に与える影響の神経基盤を、機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 健常若年女性 18 名に対して実験を行った。

(2) 同一の被検者に対して実薬と偽薬を 4 週間の間隔を開けて投与を行う、クロスオーバーデザインで実験を行った。実薬と偽薬の服用の前後は、被検者間でランダム化した。実薬には抗アセチルコリン薬（ムスカリン受容体拮抗薬）であるトリヘキシフェニジル 2mg を、偽薬としてはビタミン剤を用いた。

(3) 記銘課題：実薬、偽薬服用時にそれぞれ

1 回ずつ施行した。2 回の課題には同等の情動価を有する 2 種類の写真のセットを用いた。

被検者に対して、薬剤投与後 1.5 時間後に様々な情動価を有する写真 133 枚を提示した。被検者はそれぞれの写真をみてどのぐらい心が動いたかを押しボタンを用いて 4 段階（1. 平常心、2. 少し心が動いた、3. 強く心が動いた、4. 非常に強く心が動いた）評価した（情動評価）。被検者には、見た写真を覚えているかどうかを 2 週間後にテストする旨説明をした。

(4) 再認課題：実薬、偽薬服用時にそれぞれ 1 回ずつ施行した。

記銘課題の 2 週間後に、記銘時に使用した 133 枚および新しい 37 枚の写真を提示し、被検者に見たことがある写真か否かについて 4 段階法（1. 確かに見たことがある、2. 多分見たことがある、3. 多分見たことがない、4. 確かに見たことがない）を用いて判断してもらった。

(5) 1 回目の再認課題と 2 回目の記銘課題の間隔を 2-3 週間とした。

## (6) fMRI

fMRI を用いて、記銘課題施行中の被検者の脳活動を記録した。被検者は

## 4. 研究成果

(1) 抗コリン薬の情動評価に対する効果：課題の繰り返し、写真セットの種類を交絡因子、情動価、薬剤を被検者内要因とした繰り返しのある共分散分析（ANCOVA）を用いて、薬剤の情動評価に対する評価を検討した。

(図 1) 抗コリン薬投与時と偽薬投与時の間で情動評価に有意な差は認められなかった。抗コリン薬は情動そのものには大きな影響を与えないと考えられた。

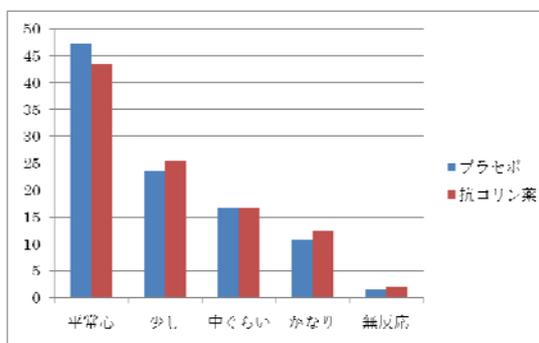


図 1

(2) 抗コリン薬の情動記憶に対する効果：課題の繰り返し、写真セットの種類を交絡因子、情動価、薬剤を被検者内要因とした繰り返しのある ANCOVA を用いて、情動価、薬剤が記憶成績に与える影響を検討した。(図2) 情動は記憶を有意に増強し、抗コリン薬は記憶を有意に減弱させることが分かった。また情動と薬剤の効果の間に交互作用の有意傾向が認められ、抗コリン薬は情動的に中性な刺激の記憶よりも、情動価の高い刺激の記憶をより強く減弱させることが分かった。アセチルコリンの記憶の形成に促進的に働くことが再確認された。加えて、情動による記憶促進の過程に、アセチルコリンが関与していることが示唆された。

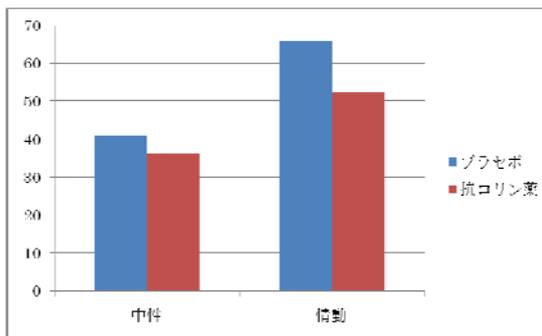


図2

(3) fMRI の結果：

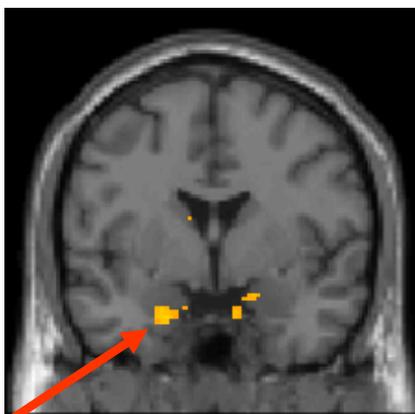


図3

図3は情動価の高い刺激に対して、情動価の低い刺激に対してよりも強く活動する脳部位を示したものである。この結果から、本研究で用いた課題は、扁桃体などの情動に関連する脳領域を活動させるのに適した課題であることが確認された。

今後、更なる fMRI データの解析を行い、抗コリン薬が脳活動に与える影響についてより詳細な検討をしていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- ① Abe N, Fujii T, Hirayama K, Takeda A, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, Mori E. Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behavior. *Brain*, 132, 1386-1395, 2009. 査読有
- ② Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Ishioka T, Sawada Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, Mori E. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 24:854-862, 2009, 査読有
- ③ 西尾慶之, 森悦朗. レビー小体型認知症の認知・行動障害. *Cognition and Dementia*, 44:1100-1104, 2008, 査読無

〔学会発表〕(計 4 件)

- ① 西尾慶之, 森悦郎. 皮質下血管病変と認知障害. 日本脳卒中学会. 平成 21 年 3 月 21 日, 松江
- ② 西尾慶之, 平山和美, 内山信, ほか. 脳内局所病変および変性疾患における複雑幻視と妄想. 日本神経精神医学会. 2008 年 11 月 28 日, 金沢
- ③ Shigemune Y, Nishio Y, Shimomura T, et al. Effects of valence and arousal on recognition memory in Alzheimer's disease. Society for Neuroscience Meeting. Nov 16, 2008. Washington D.C., USA
- ④ Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, et al. Gray matter loss in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. Annual Meeting of American Neurological Association. Sept 23, 2008. Salt Lake City, USA

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

西尾 慶之 (YOSHIYUKI NISHIO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：90451591

(2) 研究協力者

森 悦朗 (ETSURO MORI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：30368477

藤井 俊勝 (TOSHIKATSU FUJII)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：70271913

阿部 修士 (NOBUHITO ABE)  
東北大学・大学院医学系研究科・ポスドク  
研究者番号：90507922

上野 彩 (AYA UENO)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生

重宗 弥生 (YAYOI SHIGEMUNE)  
東北大学・大学院医学系研究科・大学院生