

厚生科学研究研究費補助金

脳科学研究事業

精神分裂病の病因的異質性に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小島 卓也

平成13 (2001) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

精神分裂病の病因的異質性に関する研究	1
小島 卓也	

II. 分担報告書

1. 探索眼球運動を用いた連鎖解析	11
有波 忠雄	
2. 病態生理学的異質性の研究	15
倉知 正佳	
3. 一卵性双生児を用いた成因異質性の研究	20
松島 英介	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	22
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	24
-----------------------	----

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

精神分裂病の病因的異質性に関する研究

主任研究者 小島卓也 日本大学 医学部 精神神経科学教室 教授

研究要旨：本研究は以下の3つの項目からなっている。

1) 探索眼球運動を用いた精神分裂病の病因的異質性の検討（小島、松島）

成人発症の分裂病および、分裂病ハイリスク群で探索眼球運動の反応的探索スコア（RSS）が対照群に比べて低値であり、探索眼球運動のRSSが分裂病の遺伝的素因を反映することが明らかになった。本年度は、15歳以下で発症した小児期発症分裂病について探索眼球運動と臨床要因との関係調べたが、RSSは精神病の負因、産科的合併症との間に関連がなかった。これらの結果から成人発症分裂病と小児期発症分裂病は成因的に異質であると考えられた。

2) 精神分裂病の形態学的異質性に関する研究（倉知、小島）

a) 精神分裂病患者と健常被検者について、高解像度三次元MRIとstatistical parametric mapping (SPM) 96を用いて両群間の脳体積を比較した。分裂病患者群の男子では左の上側頭回と中前頭回、および両側の前部帯状回の灰白質体積が、女子では右の前部帯状回と中前頭回の体積がそれぞれの健常対照群に比した有意に減退していた。また、患者群では男女共に内包前脚から上後頭-前頭東にかけての白質体積が減少していた。b) 分裂病型障害患者、罹病期間3年以下の分裂病患者と健常者について、上記と同じ方法で解析した。その結果、分裂病型障害患者では健常者群に比べて左の上側頭回と内側側頭葉構造に体積減少があり、分裂病患者の特徴は、これに加えて前部帯状回と下前頭回の灰白質体積の減少があることがわかった。

3) 分裂病の遺伝的異質性に関する研究（有波、小島）

a) 探索眼球運動を指標とした精神分裂病の病因遺伝子の研究では、日本人38家系の解析が終了し、第6（LOD=3.48）、第9（LOD=2.11）、第16（LOD=2.22）、第22（LOD=3.48）染色体において連鎖を支持する結果を得られた。第6、第22染色体は、以前、欧米で分裂病と連鎖を示唆する報告がされた領域であり、この領域に精神分裂病遺伝子が存在している可能性が高いことを示している。中国人38家系の第22染色体の解析も終了し、第22染色体上の同じ染色体領域と分裂病（ $P=0.056$ ）および探索眼球運動異常（ $P=0.091$ ）が関連する可能性が認められた。b) 精神分裂病の病因的異種性の分子遺伝学的背景を検索するために、ドーパミンD3受容体、シナプシン3、Fynチロシンキナーゼ、NMDA受容体2Bサブユニット、レチノイドX受容体ベータ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ、核内受容体NURR1をコードしている遺伝子を検索し、検出された遺伝子多型と分裂病の臨床類型を検討した。いずれの遺伝子においても新たな遺伝子変異が検出された。このなかでドーパミンD3受容体遺伝子多型とNMDA受容体2Bサブユニットの遺伝子多型と精神分裂病が

関連があることが示唆された。これまでドーパミン D 2、D 4 受容体遺伝子の変異と分裂病との関連が示唆されていたことより、ドーパミン D 2、D 3、D 4 受容体、すなわち、ドーパミン D 2 受容体グループの遺伝子多型はいずれも精神分裂病と関連することが示唆された。

分担研究者氏名・所属施設名及び役職

倉知正佳 富山医科薬科大学医学部精神神経医学講座教授

有波忠雄 筑波大学基礎医学系遺伝医学部門助教授

松島英介 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科全人診断治療学講座心療・ターミナル医学分野助教授

A. 研究目的

精神分裂病は素因(遺伝)、出産時障害、胎生期の感染その他の多因子によって引き起こされる疾病と考えられている。従って、精神分裂病という疾患を一くくりにして検討してもその解明は困難である。これらのなかでも特に問題になるのが素因(遺伝)であり、これを反映する生理学的指標(マーカー)として、探索眼球運動の反応的探索スコアが有力候補である。この指標の有効性と限界を明らかにする。次の段階として、臨床診断を指標にするのではなく、客観的なこのマーカーを指標にした分子遺伝学的研究を行う。また、形態学的な変化とマーカーの関係をすることも重要である。このような方法により分裂病の病因遺伝子を抽出し、分裂病の異質性を明らかにすることが目的とする。

B. 研究方法

1. 探索眼球運動を用いた精神分裂病の病因的

異質性の検討(小島、松島)

1) 小児期発症分裂病

15歳以下に発症し、ICD-10により精神分裂病の基準を満たす患者76名(男43名、女33名、平均年齢15.2歳)を対象とした。すべての対象者に対して研究の内容を説明し、書面でのインフォームドコンセントを得た。方法は、横S字型図形を呈示し記銘課題および比較・照合課題をおこなった際の探索眼球運動をナック5または8型アイマーク・レコーダーを用いて記録し、分析した。

2) 反応的探索時の運動数について

上記方法を用いて、分裂病患者、同胞、健常者の反応的探索スコアと反応的探索時の運動数を調べ、両指標の相関などについて検討した。

2. 精神分裂病の形態学的異質性に関する研究(倉知)

1) 精神分裂病患者の脳体積の変化

対象は服薬中の精神分裂病(ICD-10)患者45例と健常被検者42名であった。すべての対象者に対して研究の内容を説明し、書面でのインフォームドコンセントを得た。1.5TのMRIスキャナ(Magnetom Vision, Siemens)にて、3D-FLASH法を用い、全脳の三次元撮像(矢状断面、スライス厚=1mm)を行い、SPM96で解析した。

2) 分裂病型障害患者の脳体積の変化

分裂病型障害患者15名、罹病期間3年以下の分裂病患者12名と健常者31名患者について上記方法と同様の検討を行った。

3. 分裂病の遺伝的異質性の研究(有波、小島)

1) 探索眼球運動を用いた全ゲノム連鎖解析

日本人38家系と中国人52家系の患者とその同胞および両親に対して、採血および探索眼球運動検査を施行した。すべての対象者に対して研究の内容を説明し、書面でのインフォームドコンセントを得た。探索眼球運動検査は、研究方法1の1)に示したような従来の方法に従った。DNAは末梢血白血球より抽出した。Research Genetics社のHuman Screening Setを用いて全染色体上に平均10cM間隔に存在する遺伝マーカーについて遺伝子型を決定した。そのデータを連鎖解析用の統計ソフトで処理し、探索眼球運動の連鎖領域の検討を行った。

2) 候補遺伝子解析

精神分裂病患者300人、及び、コントロール300人を用いた。すべての対象者に対して研究の内容を説明し、書面でのインフォームドコンセントを得た。対象者の末梢血白血球より抽出したDNAを解析に用いた。変異検索はSSCP法を用いた。多型の遺伝子型決定は、PCR-RFLP法を用いた。

C. 研究結果

1. 探索眼球運動を用いた分裂病の病因的異質性の研究(小島、松島)

1) 小児期発症分裂病

小児期発症の分裂病では遺伝負因と反応的探索スコア(RSS)の間に相関がなく、成人期発症と小児期発症の分裂病が成因的に異質である

可能性が考えられた。

2) 反応的探索時の運動数について

反応的探索スコアは0~14点の幅にあるスコアである。反応的探索時の運動数(反応的探索スコア判定時の5秒間の運動数)を新たな指標として用い、一卵性双生児間での相関を検討した。その結果、相関係数は0.7であり、反応的探索スコアの $r=0.8$ に近い値であった。したがって、反応的探索時の運動数も分裂病の素因を反映する指標と考えられた。分裂病患者、その同胞、健常者の反応的探索時の運動数を調べたところ、反応的探索スコアと同様に分裂病患者と同胞の値は健常者より有意に低値であった。

2. 精神分裂病の形態学的異質性に関する研究(倉知)

1) 分裂病患者群の脳形態変化

分裂病患者群の男子では左の上側頭回の中前頭回、および両側の前部帯状回の灰白質体積の減退が、女子では右の前部帯状回と中前頭回の体積減少が、それぞれの対照群に比べて有意であった。また、患者群では男女共に内包前脚から上後頭-前頭束にかけての白質体積が有意に減少していた。

2) 分裂病型障害の脳形態変化

健常者群に比べて、分裂病型障害では、左の上側頭回・島、左の鉤・海馬、および脳梁下野に灰白質の減少が認められた。これに対して、分裂病患者群では、健常者群に比べて、左の上側頭回に加えて、左の下前頭回、両側の前部帯状回領域の灰白質に体積減少が認められた。

3) 脳形態変化を用いた判別分析

男性の脳半球に対する各測定部位の相対値

では、左右側脳室体部、第3脳室、大脳縦裂、左シルビウス裂、左右上側頭回白質を変数とした場合、患者の73.3%、健常者の80%が正しく判別された。女子については、左下角、左右シルビウス裂、左の上側頭回灰白質、左の上側頭回白質を変数とした場合、患者の67%、健常者の91%が正しく判別された。

3. 分裂病の遺伝的異質性の研究(有波、小島)

1) 探索眼球運動(反応的探索時の運動数)マーカーにした分裂病の連鎖解析

日本人に関しては全染色体領域の検索が終了した。その結果、第6 (LOD=3.48)、第9 (LOD=2.11)、第16 (LOD=2.22)、第22 (LOD=3.48) 染色体で連鎖の可能性が示唆された。中国人に関しては第22染色体の検索が終了した。その結果、伝達連鎖不平衡テストにおいて、第22染色体上の同じ領域と分裂病(P=0.056) および探索眼球運動異常(P=0.091) が関連する可能性が示唆された。

2) 候補遺伝子解析

精神分裂病患者のDNAを対象にドーパミンD3受容体遺伝子変異検索を行い、-712G/C、-205A/G、Ala38Thrの新規多型を検出した。これらの多型および既知のSer9Gly多型は強い連鎖不平衡の関係にあった。153人の分裂病患者および122人のコントロールによる症例・対象研究の結果、-712G/C、-205A/G、Ser9Gly多型から構成したハプロタイプは精神分裂病と関連していることが示された。さらにこの関連は追加の症例・対照研究によっても支持された。

NMDA受容体2Bサブユニット遺伝子(GRIN2B)の変異解析を行い、-489G/A、15

G/T、366C/G、1665C/T、2664C/T、4197T/C、4615C/T、5806A/C、5988T/Cの9カ所の多型を検出した。このうち5カ所はコード領域であったが、いずれもアミノ酸置換を起こさないものであった。精神分裂病とはハプロタイプでの関連が示唆され、NMDA受容体2Bサブユニット遺伝子が分裂病の発症と関わっていることが示唆された。

シナプシン3、Fynチロシンキナーゼ、レチノイドX受容体ベータ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ、核内受容体NURR1遺伝子についても多型が検出されたが、分裂病との関連は見られなかった。

D. 考察

1. 探索眼球運動を用いた分裂病の病因的異質性の研究(小島、松島)

分裂病の親および同胞のRSSが低値を示し、分裂病の多発家系の患者については、家系に分裂病患者が多いほどRSSが低値であり、一度の親族に分裂病患者がいるうつ病患者のRSSが分裂病がないうつ病患者のそれと比較して有意に低値を示した。健常者および精神分裂病一卵性双生児の探索眼球運動の研究では、一卵性ペア同士のRSSの相関が0.8を越えており、精神分裂病の不一致群においても分裂病と非分裂病で近似した値を示した。以上の結果を併せて考えるとRSSが分裂病の素因を強く反映することが明確になっている。一方、小児期発症の分裂病では遺伝負因とRSSの間に相関がなく、成人期発症と小児期発症の分裂病が成因的に異質である可能性が考えられた。また反応的探索時の運動数が一卵性双生児のペア同士で高い相

関があり、反応的探索スコアの代わりに用いることが出来ると考えられた。

2. 分裂病の脳の形態変化 (倉知)

分裂病患者の灰白質で体積減少が認められた領域は、従来の関心領域法による報告とほぼ一致しているが、SPM法を用いて男女別にその変化を示したところに本研究の特徴がある。白質の内包前脚と上後頭-前頭束の体積減少は新しい所見であるが、内包前脚については、最近 Buchsbaum らが、diffusion-weighted MRI で、内包前脚の anisotropy の低下を報告している。この内包前脚には、前頭前野と視床前核および視床内側核を連絡する線維が含まれる。上後頭-前頭束の変化は、分裂病の側脳室拡大をもたらす実質の変化と思われる。左側頭葉の形態学的変化は分裂病型障害でも認められ、分裂病ではこれに前部帯状回や下前頭回の変化が加わっていた。この本研究の結果は、記憶の低下は、分裂病型障害と分裂病患者は同程度であるが、分裂病では遂行機能が低下していたという当教室の山下らの結果と同じ方向である。分裂病患者と非罹患同胞ともに、海馬 N-acetyl aspartate が低下しているという報告 (Callicott ら、1998) や分裂病に認められるような前頭葉の低賦活は、一卵性双生児の非罹患者にはみられないこと (Berman ら、1992) を考えあわせると、「側頭葉の変化は分裂病への脆弱性を表し、これに前頭葉の変化が加わると、側頭葉機能障害が臨床的に顕在化し、分裂病症状が発現する」という前頭-側頭葉2段階発症仮説が考えられる。形態測定による診断可能性については、分裂病と健常者だけについての検討結果で、現

在、分裂病型障害についても測定中である。さきの SPM の結果からは、側頭葉の各部位の変数は、脆弱性を表す可能性があるので、分裂病患者の判別には、今後、前頭葉に関する測定変数を加えていく必要があると思われる。

3. 分裂病の遺伝的異質性の研究 (有波、小島)

これまでに欧米で行われてきた連鎖解析により、分裂病遺伝子は複数存在していることが示されている。本研究で行われた眼球運動を使った連鎖解析でもこの傾向は見られ、探索眼球運動の QTL は複数存在していることが示された。しかし、この研究期間で解析が終了したサンプルサイズは小さいため、連鎖が示唆された領域の中には false positive も存在している可能性があり、さらに家系を追加して連鎖を確認する必要がある。しかし、今回、連鎖がみられた第6、第22染色体領域では分裂病との連鎖が報告されており、これらの領域は分裂病の連鎖領域である可能性が高いと考えられる。さらに、中国人対象において、分裂病と眼球運動異常が同じ第22染色体領域で関連を示した。このことから、さらに第22染色体が分裂病の候補領域である可能性が強調された。また、分裂病と探索眼球運動が遺伝的に関係している可能性も示唆された。連鎖解析はゲノムの位置的情報から遺伝子を同定するための地図の役割を果たすので、本研究はさらに家系を蓄積することにより、遺伝子同定のために有用な情報を提供するはずである。

また、本研究によりドーパミン D₃ 受容体遺伝子多型と分裂病との関連が示された。D₃ 受容体遺伝子の Ser 9 Gly 多型と分裂病との関

連はこれまでも多く報告されているものの、これを否定する報告も多く、また、Ser 9 Gly 多型の機能的意義も明らかでないため、評価が難しかった。本研究により、D 3 受容体遺伝子多型の関連はハプロタイプでより明確であることが明らかになり、これは、一つの多型の機能ではなく、複数の多型の複合効果であるか、あるいは、未知の変異が分裂病と関わっていることを示している。

さらに、NMDAR 2 B 遺伝子とは分裂病との関連が本研究により初めて明らかとなった。NMDA 受容体を遮断するフェンサイクリジンにより分裂病様症状を起こすことから、分裂病の重要な候補遺伝子であったが、遺伝子構造が明らかでないためこれまで研究されてこなかった。本研究では遺伝子構造を明らかにした上、変異検索を行った。その結果、分子多型はないが、弱いハプロタイプ関連が見られ、分裂病の発症に NMDAR2B 遺伝子変異が関わっていることが初めて示唆された。

E. 結論

1. 分裂病の同胞、親および分裂病の多発家系の患者（分裂病）および1度の親族に分裂病がいるうつ病の患者の反応的探索スコア（RSS）が低値を示すこと、また、これまでの分裂病の一卵性双生児の結果等から、反応的探索スコアが分裂病の素因を強く反映することが分かった。小児期発症分裂病では RSS と遺伝負因の関連がみられず成人期発症分裂病と小児期発症分裂病は成因的に異質な分裂病である可能性が考えられた。

2. 三次元高解像度 MRI と SPM 法により、分

裂病患者の脳灰白質の体積の変化に男女差があることが示された。分裂病型障害患者における変化から、前頭一側頭葉2段階発症仮説を提唱した。また、複数部位の形態学的測定を組み合わせにより、分裂病圏障害と健常者群との判別がかなり可能であることを示した。

3. 探索眼球運動（反応的探索スコア、反応的探索時の運動数）を指標とする連鎖解析により、分裂病感受性遺伝子の存在するゲノム上の候補領域が明らかとなった（6 p, 22q など）。候補遺伝子解析により、ドーパミン D 3 受容体遺伝子、NMDA 受容体 2 B サブユニット遺伝子と精神分裂病との関連が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

小島、松島

1. Takahashi S, Matsushima E, Kojima T, Arinami T: Gene scan of exploratory eye movements dysfunction in schizophrenia: Molecular Psychiatry (in press).

2. Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings: Psychiatry Research (in press).

3. Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima T: The relationship between exploratory eye movements, P300, and reaction time in schizophrenia: Psychiatry Research (in press).

4. Takuya Kojima, Eisuke Matsushima,

Michio Toru, Yu ★ Cun Shen, Driss Mousaoui, Itaru Yamashita, Hanns Hippus, NP, Vasavan Nair, L.Prilipko : Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia — A WHO multi-center study. *Schizophrenia Research* (in press).

5. Takuya Kojima, Eisuke Matsushima, Kazunori Nakajima, Shigeru Obayashi, and Hiroshi Onda: Eye movements in schizophrenia-relationship among eye movements under closed-eye, pursuit and exploratory eye movements. *Psychiatry Research* (in press).

6. Kojima T, Matsushima E and Ando K : Eyes And The Mind - Psychophysiological Approach to Psychiatric Disorders through Visual and Ocular Functions Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo 2000.

7. 小島卓也：精神生理学は内因をどこまで解明したか. *精神神経学雑誌*102, 265-271, 2000.

8. K. Ohta, E. Matsushima, M. Matsuura, M. Toru and T. Kojima: Amantadine-induced multiple spike waves on an electroencephalogram of a schizophrenic patient: *The World Journal of Biological Psychiatry* 1: 59-64, 2000

9. Takahashi T., Matsuura M., Tanabe E., Yara K., Nonaka K., Fukura Y., Kikuchi M., Kojima T.: Age at onset of schizophrenia: Gender differences and influence of temporal socioeconomic change: *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 54:153-156, 2000.

10. 大久保起延, 大久保博美, 高橋栄, 屋良一夫, 松浦雅人, 小島卓也：眼球運動による遅延反応課題に及ぼす加齢の影響. *脳と精神の医学* 11 (4): 325-329, 2000.

11. 小島卓也, 松島英介：精神分裂病における認知機能障害-探索眼球運動による解析. *精神神経学雑誌*102 (5): 445-458, 2000.

倉知

1. 論文発表

1. Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., Kurokawa, K., Yotsutsuji, T., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Watanabe, N., Seto, H., Kurachi, M.: Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophrenia Research* (in press).

2. Kurachi, M., Sumiyoshi, T., Shibata, R., Sun, Y-J., Uehara, T., Tanii, Y., and Suzuki, M.: Changes in limbic dopamine metabolism following quinolinic acid lesions of the left entorhinal cortex in rats. *Psychiatry Clinical Neuroscience* 54: 83-89, 2000.

3. Uehara, T., Tanii, Y., Sumiyoshi, T. and Kurachi, M.: Neonatal lesions of the left entorhinal cortex affect dopamine metabolism in the rat brain. *Brain Research* 860: 77-86, 2000.

4. Nohara, S., Suzuki, M., Kurachi, M., Yamashita, I., Matsui, M., Seto, H., and

Saitoh, O.: Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia-a single photon emission computed tomography study with 99mTc-ECD during a verbal learning task-. *Schizophrenia Research* 42: 209-222, 2000.

5. Kurokawa, K., Nakamura, K., Hagino, H., Yotsutsuji, T., Yamashita, I., Suzuki, M., Sumiyoshi, T., Matsui, M. and Kurachi, M.: Ventricular Enlargement in Schizophrenic Patients with Prodromal Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 99: 83-91, 2000.

6. Sumiyoshi, T., Kurachi, M., Kurokawa, K., Yotsutsuji, T., Uehara, T., Itoh, H. and Saitoh, O.: Plasma homovanillic acid in the prodromal phase of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 47: 428-433, 2000.

7. Sumiyoshi, T., Matsui, M., Yamashita, I., Nohara, S., Uehara T., Kurachi, M. and Meltzer, H.Y.: Effect of adjunctive therapy with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20: 386-388, 2000.

8. Sumiyoshi, T., Kurachi, M. and Itoh, H.: Schizophrenia and plasma homovanillic acid in response of plasma homovanillic acid to mental stress: methodological considerations. *Neuropsychopharmacology* 23: 347-349, 2000.

9. 山下委希子, 松井三枝, 倉知正佳: 記憶の体制化を測る単語記憶検査の作成. *精神医学*42:

1279-1284, 2000.

10. 倉知正佳, 黒川賢造: 症状評価尺度の有用性とその問題点. *精神科治療学*15(増刊号): 23-26, 2000.

11. 倉知正佳: 診断法の展望. *Schizophrenia Frontier* 1: 12-17, 2000.

12. 鈴木道雄, 倉知正佳: 精神疾患への画像診断の応用、III. 精神分裂病、C. SPECT, 「臨床精神医学講座」、松下正明総編集、第S10巻、精神科臨床における画像診断、中山書店、pp.410-428, 2000.

2. 学会発表

1. Kurokawa K., Nakamura K., Hagino H., Yotsutsuji T., Yamashita I., Suzuki M., Sumiyoshi T., Matsui M., Kurachi M.: Ventricular enlargement in schizophrenic patients with prodromal symptoms of obsessive-compulsive disorder. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry, 2000, 4, Kyoto.

2. Sumiyoshi T., Kurachi M., Itoh H., Kurokawa K., Yotsutsuji T., Uehara T.: Plasma homovanillic acid in the prodromal phase of schizophrenia. In Workshop "Schizophrenia"; The 3rd International Congress of Neuropsychiatry, 2000, 4, Kyoto.

3. Sumiyoshi T., Matsui M., Yamashita I., Nohara S., Uehara T., Kurachi M., Sumiyoshi S., Meltzer H.Y.: The effect of tandospirone, a serotonin-1A agonist, on memory function in schizophrenia. 30th Annual Meet-

- ing of Society for Neuroscience, 2000, 11, New Orleans, U.S.A.
4. Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Kurokawa K., Yotsutsuji T., and Kurachi M.: Focal changes in brain gray matter volume in patients with schizophrenia-SPM analysis. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry, 2000. 4, Kyoto.
5. 高橋 努, 黒川賢造, 萩野宏文, 野原 茂, 鈴木道雄, 倉知正佳, 瀬戸 光: 精神分裂病患者における前部帯状回体積の検討. 第22回日本生物学的精神医学会, 2000, 3, 東京.
6. 山下委希子, 松井三枝, 黒川賢造, 倉知正佳: ICD-10に基づく分裂病型障害と精神分裂病患者のMMPIプロフィールについて-第2報-. 第20回日本精神科診断学会, 2000, 10, 福島.
7. 山下委希子, 松井三枝, 黒川賢造, 藤城香里, 倉知正佳: 分裂病型障害と精神分裂病患者の神経心理学的プロフィールの比較. 第24回日本神経心理学会, 2000, 9, 東京.
8. 山下委希子, 松井三枝: 記憶の体制化を測定する単語記憶検査の作成 -第2報 分裂病圈患者における検討-. 第64回日本心理学会, 2000, 11, 京都.
9. 住吉太幹, 倉知正佳, 伊藤博子, 黒川賢造, 四衢 崇, 上原 隆, 齋藤 治: 精神分裂病前駆期における血漿中ホモバニリン酸濃度-神経心理学的所見との関連. 第22回日本生物学的精神医学会, 2000, 3, 東京.
10. 住吉チカ, 松井三枝, 住吉太幹, 山下委希子, 住吉佐和子, 倉知正佳: Verbal Fluency Test にみる精神分裂病患者の心的カテゴリ構造. 第20回日本精神科診断学会, 2000, 10, 福島.
11. 倉知正佳: 精神分裂病の神経心理学. 第24回日本神経心理学会 (教育講演), 2000, 9, 東京.
12. 倉知正佳: 精神分裂病の画像研究の臨床的意義について. 第30回日本臨床神経生理学会 (シンポジウム), 2000, 12, 京都.
13. 谷野亮一郎, 萩野宏文, 中村主計, 川崎康弘, 山下委希子, 鈴木道雄, 倉知正佳: 自己臭を前駆症状として精神分裂病を発症した一例. 第147回北陸精神神経学会, 2000, 9, 金沢.
14. 中村主計, 黒川賢造, 川崎康弘, 萩野宏文, 鈴木道雄, 山下委希子, 住吉チカ, 倉知正佳: 3 D-MRI を用いた精神分裂病の画像診断の検討 第20回日本精神科診断学会, 2000, 10, 福島.
15. 萩野宏文, 森 光一, 野原 茂, 鈴木道雄, 倉知正佳, 高橋 努, 黒川賢造, 山下委希子, 渡邊直人, 瀬戸 光: 精神分裂病患者の下前頭回および視床の1H-MRS. 第22回日本生物学的精神医学会, 2000, 3, 東京.
16. 野原 茂, 鈴木道雄, 萩野宏文, 四衢 崇, 黒川賢造, 森 光一, 殿谷康博, 倉知正佳, 齋藤 治, 瀬戸 光: 精神分裂病患者のMRIにおける脳灰白質および白質体積-SPM 96による検討-第2回ヒト脳機能マッピング研究会学術集会, 2000, 3, 東京.
17. 野原 茂, 鈴木道雄, 萩野宏文, 四衢 崇, 黒川賢造, 森 光一, 殿谷康博, 倉知正佳, 齋藤 治, 瀬戸 光: 精神分裂病患者のMRIにおける脳灰白質および白質体積-SPM 96による検討-. 第22回日本生物学的精神医学会,

2000, 3, 東京.

有波

1. Arinami T, Iijima Y, Yamakawa-Kobayashi K, Ishiguro H, Ohtsuki T, Yanagi H, Shimakura Y, Ishikawa H, Hamaguchi H: Supportive evidence for contribution of the dopamine D2 receptor gene to heritability of stature: linkage and association studies. *Ann Hum Genet* 63:147-151, 1999.
2. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin Y, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T: Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 831-833, 1999.
3. Inada T, Arinami T, Yagi G: Clinical effects of a functional polymorphism in the promoter region of dopamine D2 receptor gene in schizophrenia. *Internat J Neuropsychopharmacol* 2: 181-186, 1999.
4. Okuyama Y, Ishiguro H, Toru M, Arinami T: A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 258: 292-295, 1999.
5. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T: Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry* 5: 64-69, 2000.
6. Ohtsuki T, Ishiguro H, Yoshikawa T, Arinami T: WFS1 gene mutation search in depressive patients: Detection of 5 missense polymorphisms but no association with depression or bipolar affective disorder. *J Affect Disord* (in press).
7. Ishiguro H, Okuyama Y, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: Identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry* (in press).
8. Nakayama, J., Miura, M., Honda, M., Miki T, Honda Y, Arinami T: Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13- q21. *GENOMICS* (in press).
9. Ohtsuki, T., Ichiki, R., Toru, M., Arinami, T.: Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenics. *Psychiatry Research* (in press).
10. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the Fyn kinase gene with alcoholism and schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics section)*, (in press).

分担研究報告書

精神分裂病の病因的異質性に関する研究

1. 探索眼球運動を用いた連鎖研究

分担研究者 有波忠雄 筑波大学基礎医学系遺伝医学部門

研究要旨：精神分裂病の病因的異種性の分子遺伝学的背景を検索するために、ドーパミン D 3 受容体、シナプシン 3、Fyn チロシンキナーゼ、NMDA 受容体 2 B サブユニット、レチノイド X 受容体ベータ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ、核内受容体 NURR1 をコードしている遺伝子を検索し、検出された遺伝子多型と分裂病の臨床類型を検討した。D3 受容体遺伝子以外は本研究により初めて変異検索がなされた遺伝子である。いずれの遺伝子においても新たな遺伝子変異が検出された。このなかでドーパミン D 3 受容体遺伝子多型と NMDA 受容体 2 B サブユニットの遺伝子多型と精神分裂病が関連があることが示唆された。これまでドーパミン D 2、D 4 受容体遺伝子の変異と分裂病との関連が示唆されていたことより、ドーパミン D 2、D 3、D 4 受容体、すなわち、ドーパミン D 2 受容体グループの遺伝子多型はいずれも精神分裂病と関連することが示唆された。

一方、生理学的マーカーである探索眼球運動を指標とした精神分裂病の病因遺伝子の研究は、家系サンプルより全ゲノムの連鎖地図を作るところから取りかかってきた。これまで日本人 38 家系の解析が終了し、第 6 (LOD=3.48)、第 9 (LOD=2.11)、第 16 (LOD=2.22)、第 22 (LOD=3.48) 染色体において連鎖を支持する結果を得られた。中国人 52 家系の第 22 染色体の解析も終了し、第 22 染色体上の同じ染色体領域と分裂病 ($P=0.056$) および探索眼球運動異常 ($P=0.091$) が関連する可能性が認められた。第 6、第 22 染色体領域は以前欧米で分裂病と連鎖を示唆する報告がされた領域であった。生理学的マーカーを用いた方法によっても同様の結果を得たことは、この領域に精神分裂病遺伝子が存在している可能性が高いことを示している。

A. 研究目的

精神分裂病の病因的異種性にゲノム遺伝子の多様性に関わっていると推測される。本研究では、精神分裂病に関わっている遺伝子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

候補遺伝子解析には、精神分裂病患者 300 人、及び、コントロール 300 人を用いた。眼球運動を

指標とした連鎖解析には日本人 38 家系と中国人 52 家系のサンプルを用いた。すべての対象者に対して研究の内容を説明し、書面でのインフォームドコンセントを得た。

対象者の末梢血より抽出した DNA を用いて解析した。変異検索は SSCP 法を用いた。多型の遺伝子型決定は、PCR-RFLP 法を用いた。連鎖は Research Genetics 社の Human Screening Set を用いて全染色体上に平均 10cM 間隔

に存在する遺伝マーカーについて遺伝子型を決定し、統計処理を行った。

C. 研究結果

1. 候補遺伝子解析

精神分裂病患者の DNA を対象にドーパミン D 3 受容体遺伝子変異検索を行い、-712G/C, -205A/G, Ala38Thr の新規多型を検出した。これらの多型および既知の Ser 9 Gly 多型は強い連鎖不平衡の関係にあった。153人の分裂病患者および122人のコントロールによる症例・対象研究の結果、-712G/C, -205A/G, Ser9Gly 多型から構成したハプロタイプは精神分裂病と関連していることが示された。さらにこの関連は追加の症例・対照研究によっても支持された。

NMDA 受容体 2 B サブユニット 遺伝子 (GRIN2B) の変異解析を行い、-489G/A, 15G/T, 366C/G, 1665C/T, 2664C/T, 4197T/C, 4615C/T, 5806A/C, 5988T/C の 9 カ所の多型を検出した。このうち 5 カ所はコード領域であったが、いずれもアミノ酸置換を起こさないものであった。精神分裂病とはハプロタイプでの関連が示唆され、NMDA 受容体 2 B サブユニット 遺伝子が分裂病の発症と関わっていることが示唆された。

シナプシン 3、Fyn チロシンキナーゼ、レチノイド X 受容体ベータ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ、核内受容体 NURR1 遺伝子についても多型が検出されたが、分裂病との関連は見られなかった。

2. 連鎖解析

同胞間での探索眼球運動の差に基づく解析に

より、連鎖の可能性のある領域は、日本人においては第 6 (LOD=3.48)、第 9 (LOD=2.11)、第16(LOD=2.22)、第22(LOD=3.48) 染色体であった。また、中国人52においては、第22染色体のみ解析が終了し、第22染色体上の同じ染色体領域と分裂病 (P=0.056) および探索眼球運動異常 (P=0.091) が関連する可能性が認められた。

D. 考察

本研究により、ドーパミン D 3 受容体遺伝子多型と分裂病との関連が示された。D 3 受容体遺伝子の Ser9Gly 多型と分裂病との関連はこれまで多く報告されているものの、これを否定する報告も多く、また、Ser 9 Gly 多型の機能的意義も明らかでないため、評価が難しかった。本研究により、D 3 受容体遺伝子多型の関連はハプロタイプでより明確であることが明らかになり、これは、一つの多型の機能ではなく、複数の多型の複合効果であるか、あるいは、未知の変異が分裂病と関わっていることを示している。

NMDAR 2 B 遺伝子とは分裂病との関連が本研究により初めて明らかとなった。NMDA 受容体を遮断するはフェンサイクリジンにより分裂病様症状を起こすことから、分裂病の重要な候補遺伝子であったが、遺伝子構造が明らかでないためこれまで研究されてこなかった。本研究では遺伝子構造を明らかにした上、変異検索を行った。その結果、分子多型はないが、弱いハプロタイプ関連が見られ、分裂病の発症に NMDAR 2 B 遺伝子変異が関わっていること

が初めて示唆された。

これまで、欧米で行われてきた連鎖解析により、分裂病遺伝子は複数存在していることを示されている。本研究で行われた眼球運動を使った連鎖解析でもこの傾向は見られ、探索眼球運動のQTLは複数存在していることが示された。しかし、この研究期間で解析が終了したサンプルサイズは小さいため、連鎖が示唆された領域の中には false positive も存在している可能性があり、さらに家系を追加して、連鎖を確認する必要がある。しかし、今回の結果で連鎖のみられた第6、第22染色体領域は、これまでの分裂病の連鎖研究により、分裂病との連鎖が報告されており、これらの領域は分裂病の連鎖領域である可能性が高いと考えられる。さらに対象家系を増やし、罹病状態を基準にしたときの連鎖と眼球運動の連鎖の比較、眼球運動の悪い患者のみを対象としたときの連鎖の検討を行うことにより、分裂病の異種性に関する遺伝的基盤が明らかになると期待される。連鎖解析はゲノムの位置的情報から遺伝子を同定するための地図の役割を果たすので、本研究はさらに家系を蓄積することにより、遺伝子同定のために有用な情報を提供するはずである。

E. 結論

候補遺伝子解析により、ドーパミン D₃ 受容体遺伝子、NMDA 受容体 2 B サブユニット遺伝子と精神分裂病との関連が示唆された。

眼球運動を指標とする連鎖解析により分裂病遺伝子の存在するゲノムの候補領域が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文

1. Arinami T, Iijima Y, Yamakawa-Kobayashi K, Ishiguro H, Ohtsuki T, Yanagi H, Shimakura Y, Ishikawa H, Hamaguchi H: Supportive evidence for contribution of the dopamine D₂ receptor gene to heritability of stature: linkage and association studies. *Ann Hum Genet* 63:147-151, 1999
2. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin Y, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T: Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8:831-833, 1999
3. Inada T, Arinami T, Yagi G: Clinical effects of a functional polymorphism in the promoter region of dopamine D₂ receptor gene in schizophrenia. *Internat J Neuropsychopharmacol*, 2:181-186, 1999
4. Okuyama Y, Ishiguro H, Toru M, Arinami T: A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 258:292-295, 1999
5. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T: Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry*, 5:64-69, 2000
6. Ohtsuki T, Ishiguro H, Yoshikawa T,

Arinami T: WFS1 gene mutation search in depressive patients: Detection of 5 missense polymorphisms but no association with depression or bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, in press

7. Ishiguro H, Okuyama Y, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: Identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, in press.

8. Nakayama, J., Miura, M., Honda, M., Miki T, Honda Y, Arinami T: Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13- q21. *GENOMICS*, in press.

9. Ohtsuki, T., Ichiki, R., Toru, M., Arinami, T.: Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenics. *Psychiatry Research*, in press

10. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the Fyn kinase gene with alcoholism and schizophrenia, *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics section)*, in press.

分担研究報告書

精神分裂病の病態生理学的異質性に関する研究

2. 病態生理学的異質性の研究

分担研究者 倉知正佳 富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室

研究要旨：1. 服薬中の精神分裂病 (ICD-10) 患者45例と健常被験者42名について、高解像度三次元 MRI と statistical parametric mapping (SPM) 96を用いて両群間の脳体積を比較した。その結果、分裂病患者群の男子では左の上側頭回と中側頭回、および両側の前部帯状回の灰白質体積が、女子では右の前部帯状回と中前頭回の体積がそれぞれの健常対照群に比べ有意に減退していた。また、患者群では男女共に内包前脚から上後頭-前頭束にかけての白質体積が減少していた。2. 分裂病型障害患者15例、罹病期間3年以下の分裂病患者12例と健常者31例について、上記と同じ方法で MRI 撮像を行い、SPM96で解析した。その結果、分裂病型障害患者では健常者群に比べて左の上側頭回と内側側頭葉構造に体積減少があり、分裂病患者の特徴は、これに加えて前部帯状回と下前頭回の灰白質体積の減少があることであった。3. 脳の複数の部位の測定値を組み合わせることで、分裂病圏障害と健常者との判別がかなり可能であることが示された。

A. 研究目的

精神分裂病患者における脳の形態学的変化については、男女差のあることが指摘されている。平成10年度は、脳質系、11年度は脳の実質の変化について報告したが、1) 平成12年度はさらに症例を増やして、男女別に脳の実質(灰白質と白質)の変化について検討した。2) 分裂病に認められる脳の形態学的変化には、疾患と直接に関連する変化の他に、分裂病への脆弱性を表している部分が含まれていると考えられる。そこで、この脆弱性の部分を明らかにするために、分裂病型障害における形態学的変化を分裂病の場合と比較した。3) 脳の複数部位の測定の組み合わせによる分裂病の診断可能性を検討した。4) 分裂病患者だけでなく、さらに前駆期の患者についてクレペリン精神作業時の血漿

中のホモバニリン酸濃度の変化を測定した。5) 分裂病の脆弱性に関する動物モデルを作成し、その辺縁系ドーパミン伝達について検討した。4) と 5) はすでに論文として公表し、1) は印刷中、2) と 3) は、現在投稿準備中である。ここでは、1)、2) と 3) について述べる。

B. 研究方法

1) 分裂病患者の脳の灰白質と白質の体積

対象は、説明と同意が得られた服薬中の精神分裂病 (ICD-10) 患者45例(男23、女22; 平均年齢は26.4歳)と健常対照者42名で、1.5TのMRI スキャナ (Magnetom Vision, Siemens) にて、3 D-FLASH 法を用い、矢状断面をオリジナルスライス (スライス厚=1mm) として、全脳の三次元撮像を行った。解析は、UNIX

workstation (SUN Sparc29) 上で、画像解析ソフトウェア ANALYZE (Ver. 7. 5. 5) と MATLAB (Ver. 4. 2 c) で作動する SPM96 を用いて行った。ANCOVA モデル両群間の比較を行い、多重比較の補正をした後、危険率 5% 未満を有意とした。

2) 分裂病型障害の脳の形態の変化

対象は、説明と同意が得られた服薬中の分裂病型障害 (ICD-10) 患者 15 例 (平均年齢 22.2 歳) と罹病期間 3 年以下の分裂病患者 12 例 (25.7 歳)、および健常者 31 例 (27.7 歳) であった。1.5 T の MRI スキャナ (Magnetom Vision, Siemens) にて、3 D-FLASH 法を用い、矢状断をオリジナルスライス (スライス厚 = 1 mm) として、全脳の三次元撮像を行った。解析は statistical parametric mapping (SPM) 96 を用いて行った。

3) 脳の複数部位の形態測定による分裂病診断の可能性

対象は、説明と同意が得られた分裂病患者 62 例 (男 35、女 27)、健常対照者 47 例 (男 25、女 22) であった。前と同様の MRI 撮像を行い、撮像時の頭の傾きを補正のため、3 方向における位置の補正を行い、前交連と後交連を結ぶ線に垂直なスライス厚 1 mm の冠状断画像を再構成し、乳頭体をよぎる 3 スライスを測定に用いた。測定部位は、左右の大脳半球、側頭葉、側脳室の体部、下角、シルビウス裂、上側頭回、大脳縦裂と第 3 脳室とし、脳室と下角は threshold 法により、その他の部位では threshold 法と manual outlining の併用により、画像解析ソフトを

用いて測定した。各部位の実測値、大脳半球に対する相対値を変数として、患者群、健常者群で判別分析を行った。変数の選択には、増加ステップワイズ法を用い、判別には、分類関数を用いた。

C. 研究結果

1) 分裂病患者群の男子では左の上側頭回の中前頭回、および両側の前部帯状回の灰白質体積の減退が、女子では右の前部帯状回と中前頭回の体積減少が、それぞれの対照群に比べて有意であった。また、患者群では男女共に内包前脚から上後頭-前頭東にかけての白質体積が有意に減少していた。

2) 健常者群に比べて、分裂病型障害では、左の上側頭回・島、左の鉤・海馬、および脳梁下野に灰白質の減少が認められた。これに対して、分裂病患者群では、健常者群に比べて、左の上側頭回に加えて、左の下前頭回、両側の前部帯状回領域の灰白質に体積減少が認められた。

3) 男性の大脳半球に対する各測定部位の相対値では、左右側脳室体部、第 3 脳室、大脳縦裂、左シルビウス裂、左右上側頭回白質を変数とした場合、患者の 73.3%、健常者の 80% が正しく判別された。女子については、左下角、左右シルビウス裂、左の上側頭回灰白質、左の上側頭回白質を変数とした場合、患者の 67%、健常者の 91% が正しく判別された。

D. 考察

1) 分裂病患者の灰白質で体積減少が認められ

た領域は、従来の関心領域法による報告とほぼ一致しているが、SPM法を用いて男女別にその変化を示したところに本研究の特徴がある。白質の内包前脚と上後頭-前頭束の体積減少は新しい所見であるが、内包前脚については、最近 Buchsbaumら¹⁾が、diffusion-weighted MRIで、内包前脚のanisotropyの低下を報告している。この内包前脚には、前頭前野と視床前核および視床内側核を連絡する線維が含まれる。上後頭-前頭束の変化は、分裂病の側脳室拡大をもたらす実質の変化と思われる。

2) 左側頭葉の形態学的変化は分裂病型障害でも認められ、分裂病ではこれに前部帯状回や下前頭回の変化が加わっていた。この本研究の結果は、記憶の低下は、分裂病型障害と分裂病患者は同程度であるが、分裂病では遂行機能が低下していたという当教室の山下らの結果と同じ方向である。分裂病患者と非罹患同胞ともに、海馬N-acetyl aspartateが低下しているという報告 (Callicottら、1998) や分裂病に認められるような前頭葉の低賦活は、一卵性双生児の非罹患者にはみられないこと (Bermanら、1992) を考えあわせると、「側頭葉の変化は分裂病の脆弱性を表し、これに前頭葉の変化が加わると、側頭葉機能障害が臨床的に顕在化し、分裂病症状が発現する」という前頭-側頭葉2段階発症仮説が考えられる。

3) 形態測定による診断可能性については、分裂病と健常者だけについての検討結果で、現在、分裂病型障害についても測定中である。さきのSPMの結果からは、側頭葉の各部位の変数は、

脆弱性を表す可能性があるので、分裂病患者の判別には、今後、前頭葉に関する測定変数を加えていく必要があると思われる。

E. 結論

三次元高解像度MRIとSPM法により、分裂病患者の脳灰白質の体積の変化に男女差があることが示された。分裂病型障害患者における変化から、前頭-側頭葉2段階発症仮説を提唱した。また、脳の複数部位の形態学的測定の組み合わせにより、分裂病圏障害と健常者群との判別がかなり可能であることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki,M., Nohara,S., Hagino,H., Kurokawa,K., Yotsutsuji,T., Kawasaki,Y., Tkahashi,T., Matsui,M., Watanabe,N., Seto,H., Kurachi,M., : Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Schizophrenia Research (in press).

2. Kurachi,M., Sumiyoshi,T., Shibata,R., Sun,Y-J., Uehara,T., Tanii,Y., and Suzuki,M. : Changes in limbic dopamine metabolism following quinolinic acid lesions of the left entorhinal cortex in rats. Psychiatry Clinical Neuroscience, 54: 83-89, 2000.

3. Uehara,T., Tanii,Y., Sumiyoshi,T. and Kurachi,M. : Neonatal lesions of the left entorhinal cortex affect dopamine metabolism in the rat brain. Brain Research, 860: 77-86, 2000.

4. Nohara,S., Suzuki,M., Kurachi,M., Yamashita,I., Matsui,M., Seto, H., and Saitoh,O. : Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia - a single photon emission computed tomography study with ^{99m}Tc-ECD during a verbal learning task - . *Schizophrenia Research*, 42: 209-222, 2000.
5. Kurokawa,K., Nakamura,K., Hagino,H., Yotsustuji,T., Yamashita,I., Suzuki,M., Sumiyoshi,T., Matsui,M., and Kurachi,M. : Ventricular Enlargement in Schizophrenic Patients with Prodromal Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*,99: 83-91, 2000.
6. Sumiyoshi,T., Kurachi,M., Kurokawa,K., Yotsutsuji,T., Uehara,T., Itoh,H., and Sitoh, O. : Plasma homovanillic acid in the prodromal phase of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47: 428-433, 2000.
7. Sumiyoshi,T., Matsui,M., Yamashita,I., Nohara,S., Uehara,T., Kurachi,M., and Meltzer,H.Y. : Effect of adjunctive therapy with serotonin1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20: 386-388, 2000.
8. Sumiyoshi,T., Kurachi,M., and Itoh,H. : Schizophrenia and plasma homovanillic acid in response of plasma homovanillic acid to mental stress: methodological considerations. *Neuropsychopharmacology*, 23: 347-349, 2000.
9. 山下委希子, 松井三枝, 倉知正佳 : 記憶の体制化を測る単語記憶検査の作成. *精神医学*, 42:1279-1284, 2000.
10. 倉知正佳, 黒川賢造 : 症状評価尺度の有用性とその問題点. *精神科治療学*, 15 (増刊号) : 23-26, 2000.
11. 倉知正佳 : 診断法の展望. *Schizophrenia Frontier*, 1: 12-17, 2000.
12. 鈴木道雄, 倉知正佳 : 精神疾患への画像診断の応用, III. 精神分裂病, C. SPECT, 「臨床精神医学講座」, 松下正明総編集, 第s10巻, 精神科臨床における画像診断, 中山書店, pp.410-428, 2000.
2. 学会発表
1. Kurokawa K., Nakamura K., Hagino H., Yotsustuji T., Yamashita I., Suzuki M., Sumiyoshi T., Matsui M., Kurachi M.: Ventricular enlargement in schizophrenic patients with prodromal symptoms of obsessive-compulsive disorder. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry, 2000, 4, Kyoto.
2. Sumiyoshi T., Kurachi M., Itoh H., Kurokawa K., Yotsustuji T., Uehara T.: Plasma homovanillic acid in the prodromal phase of schizophrenia. In Workshop "Schizophrenia"; The 3rd International Congress of Neuropsychiatry, 2000, 4, Kyoto.
3. Sumiyoshi T., Matsui M., Yamashita I., Nohara S., Uehara T., Kurachi M., Sumiyoshi S., Meltzer H.Y.: The effect of tandospirone, a serotonin-1A agonist, on memory function in schizophrenia. 30th Annual Meeting