

厚生科学研究研究費補助金

脳科学研究事業

精神分裂病の客観的診断法の確立と
分子遺伝学的基盤に関する研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小島 卓也

平成 14 (2002) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究 -----	1
小島 卓也	

II. 分担報告書

1. 精神分裂病の成因的異種性に関する研究 -----	16
松島 英介	
2. 精神分裂病と非定型精神病における客観的診断法の確立 -----	20
林 拓二	
3. 精神分裂病の分子遺伝学的基盤に関する研究 -----	23
有波 忠雄	
4. 三次元磁気共鳴画像を用いた分裂病圏障害の補助診断法の開発 -----	25
倉知 正佳	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	31
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	32
-----------------------	----

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究

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：探索眼球運動を用いた分裂病診断システムの開発が行われた（小島、松島、林）。探索眼球運動は分裂病を様々の非分裂病、健常者から比較的高率で判別し、人種や文化の影響を受けず、分裂病ハイリスク群の研究結果から分裂病の脆弱性素因を反映することが分かった。本研究はこれを用いて素因に関連して発症する中核分裂病（全分裂病の約 70-75%）を診断するシステムを開発することを目的としている。成人の分裂病については既に得られている判別式を用いるが、児童期発症分裂病については成人の場合より判別率が低く、発達の影響が考えられ、成人とは別の判別式が必要と考えられた（松島）。また非定型精神病については探索眼球運動で精神分裂病と明確に分類され、分裂病性精神病の類別にきわめて有用であった（林）。

精神分裂病の客観的診断法の分子遺伝学的基盤の基礎データを得るために、多施設の共同研究である JSSLG の連鎖解析の結果と、筆者等が既に行った探索眼球運動異常を量的形質とした連鎖解析の結果とをつきあわせて一致する箇所 22 番染色体と 3 番染色体について検討した（有波、小島）。3 番染色体にある遺伝子を対象に精神分裂病患者での変異検索と関連解析を行った。3p26 領域にある *CHLI* 遺伝子の解析ではシグナルペプチド領域にある変異 Leu17Phe 多型が検出され、これと精神分裂病とは有意な関連がみられた。*CHLI* 遺伝子の多型は精神分裂病の発症脆弱性に関係する発達障害をきたすひとつの要因である可能性が考えられる。22 番染色体については 22q11-12 にある遺伝子 *ADRBK2* について 1 家系で missense mutation がみつかった。*G-protein* の coupling を調整する遺伝子といわれている。

探索眼球運動の形態学的、生理学的基盤に関する研究が行われた（倉知、小島）。分裂病圏障害患者において、三次元磁気共鳴画像(3-D MRI)から脳の複数部位の形態測定を行い、探索眼球運動における反応的探索スコアと脳の形態との関係を調べた。反応的探索スコアが低得点の群では、高得点群に比して、頭頂連合野、前頭前野、補足運動野の灰白質濃度が減少する傾向がみられた（倉知）。

従来の探索眼球運動検査では、記銘課題、比較照合課題遂行中の眼球運動を解析しているが、これらと極めて類似した課題（横S字の代わりにベントン視覚記銘図版およびそれと一部異なった図版を使用）を行い、探索眼球運動を記録しながら機能的磁気共鳴画像（fMRI）で局所脳血流を測定し探索眼球運動時の神経回路を検討した（小島）。健常者、分裂病者とも眼球運動および注意に関連した部位の賦活がみられた。健常者では課題の特徴によって賦活される部位が変化し、左右差も生じる（記銘課題で左側レンズ核、比較照合課題で両側視床・レンズ核、再認後

で右側の頭頂葉・前頭葉など)という一定の傾向がみられたが、分裂病者ではこれらの変化が明確でなかった。とくに皮質の賦活に比して皮質下の視床やレンズ核の賦活がみられなかった。

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・ターミナル分野
助教授

林 拓二

京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系
専攻 脳病態生理学講座(精神医学) 教授

A. 目的

探索眼球運動は分裂病を様々の非分裂病、健常者から比較的高率に判別でき、人種や文化の影響を受けず、分裂病ハイリスク群や一卵性双生児の研究結果から分裂病の脆弱性素因を反映することが分かった。疫学的、臨床遺伝学的にみれば分裂病の70~75%は素因に基づいて発症するといわれており、素因を中心にした中核的な分裂病を診断する装置をつくることが本研究の第一の目的である。つぎに診断システムの分子遺伝学的な基盤を明確にし、合わせて総合的な診断システムを確立させることが第二の目的である。さらにこれらの診断システムの背景にある脳の形態的、生理学的状態

を明らかにすることにより分裂病の特徴的な病態を抽出することが第三の目的である。

B. 研究方法

1.探索眼球運動を用いた分裂病診断システムの開発に関する研究(小島、松島、林)

1) 精神分裂病の成因的異種性に関する研究(松島)

対象は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23名(男12名、女11名;平均年齢14.5歳)および多動性障害患者23名(男21名、女2名;10.5歳)、小児自閉症患者8名(男6名、女2名;15.0歳)、不安障害ならびに強迫性障害21名(男12名、女9名;15.0歳)、健常対照者20名(男17名、女3名;11.5歳)とした。方法としては、以下の手順で探索眼球運動を測定した。すなわち、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8型アイマーク・レコーダーを用いて記録し、記銘課題の運動数、平均移動距離、比較照合課題の再認時の探索スコア、反応的探索スコア、の計5つの指標を析出した。

2) 精神分裂病と非定型精神病における客観的診断法の確立(林)

3つの研究に分かれる。一つは、MRIを用いた研究であり、海馬に平行な平面に垂直な冠状断を使用して海馬をはじめ、各部位の体積を検討した。対象は分裂病、非定

型精神病、正常群のそれぞれ 15 名とし、年齢と性を一致させた。次の研究は、事象関連電位 P300 によるものであり、2 種類の音を高頻度と低頻度で提示し、低頻度の標的音の場合にボタン押しをさせる Oddball 課題を用いた。対象は分裂病 18 名、非定型精神病 19 名、正常対照者 32 名の計 69 名である。3 つめの研究は、小島らの方法にのっとり行った探索眼球運動の検査であり、対象患者は分裂病 26 名、非定型精神病 26 名、正常対照群 45 名の計 97 名である。

3) 探索眼球運動を用いた分裂病診断装置の開発 (小島、松島)

分裂病診断装置はナック社と共同開発している。小児精神疾患用、成人精神疾患用の 2 つの判別式を用いた診断プログラムを作成することにした。オンラインで診断、指標の数値 (基準値も示す) がでてくる装置を開発することにした。ハードを選定し、刺激提示プログラム、計測プログラム、解析プログラム、診断プログラムに必要なデータをナック社に提供し、開発中である。打合会を定期的に開催し計画を推進している。

2. 精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究 (有波、小島)

ゲノム情報に基づく解析と死後脳のタンパク質情報に基づく解析を行った。ゲノム情報に基づく解析では多施設の研究である JSSLG の連鎖解析に基づいた。JSSLG の結果では、とくに 22 番染色体と 3 番染色体に連鎖の可能性のある領域を検出した。そこで、3 番染色体にある遺伝子を対象に精神分裂病患者での変異検索と関連解析を

行った。死後脳のタンパク質情報に基づく解析では、精神分裂病脳で特に多かった、あるいは、少なかった Mn superoxide dismutase をコードしている SOD2 遺伝子、diazepam binding inhibitor をコードしている DBI 遺伝子、T-complex protein 1 をコードしている TCP1 遺伝子、Collapsin response mediator protein-2 をコードしている CRMP2 遺伝子の変異解析、関連解析を行った。

変異検索は精神分裂病患者 48 人で行い、関連解析は症例・対照各々 282 人、229 人で行った。

3. 探索眼球運動の形態学的、生理学的基盤に関する研究 (倉知、小島)

1) 探索眼球運動の形態学的基盤に関する研究 (三次元磁気共鳴画像を用いた分裂病圏障害の補助診断法の開発: 倉知)

a) 脳の複数部位の形態測定による分裂病圏障害の診断可能性: 分裂病型障害 (ICD-10) 患者 15 例 (平均年齢 21.5 歳)、分裂病患者 15 例 (23.7 歳)、および健常者 30 例 (23.0 歳) について (いずれも男性)、1.5 T の MRI スキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、全脳の高解像度三次元 MRI を撮像した。前後交連線に垂直なスライス厚 1mm の冠状断画像を再構成し、乳頭体をよぎる 3 スライスから、左右の脳半球、側頭葉、側脳室の体部、下角、シルヴィウス裂、上側頭回、大脳縦裂と第 3 脳室を測定した。これらの測定値を用いて判別分析を行った。

b) 思春期健常者における脳の形態的発達: 思春期前期 (13~14 歳) の健常者 20 名 (平均年齢 13.4 歳) と思春期後期 (18~20 歳) の健常者 30 名 (19.7 歳) について、同様に MRI

撮像を行い、統計画像解析ソフトウェア statistical parametric mapping (SPM)99 により解析した。

c) 探索眼球運動と脳形態：分裂病圏障害患者 18 例（分裂病 10、分裂病型障害 8、平均年齢 24.3 歳）について、横 S 字形を呈示した際の探索眼球運動をアイマークレコーダにより記録し、反応的探索スコアが 7 点以下の群と 9 点以上の群の MRI における脳灰白質を、SPM99 により比較した。

2) 探索眼球運動の生理学的基盤に関する研究（精神分裂病患者における眼球運動課題遂行時の局所脳血流—fMRI を用いて：小島）

健常者 12 名と分裂病患者 8 名について記銘課題、保持課題、比較照合課題、再認後（ボタン押し直後；反応的探索スコアの条件と類似）、自由再認課題の順で課題を与え、fMRI 検査を行った。すなわち、ベントン視覚記銘力検査の図版を一部改変し、記銘図版 10 秒、暗黒 20 秒、照合図版 5 秒、中心固視（1 回目）20 秒、対照図版（記銘図版と同じ図版）、中心固視（2 回目）20 秒の順にこれらを 15 回（15 問）、記銘図版と照合図版が同じかどうか照合図版を呈示されたときボタンを押すことにより答え、対照図版では覚える必要はないと教示して施行した。1.5T MRI スキャナ（Magnetom Symphony, Siemens：TE 50 ms、TR 1900 ms、FA 90 deg、FOV 256×192 mm、Matrix 48×64、スライス厚 6 mm、ピクセルサイズ 4×4 mm）を echo planar imaging (EPI) 法にて撮像した。画像解析には SPM 99 による event-related design を適用した。

なお、以上のすべての検査において本人

および保護者に目的、検査方法等を説明し書面で同意の得られた被験者を対象とした。

C. 研究結果

1. 探索眼球運動を用いた分裂病診断システムの開発に関する研究（小島、松島、林）

1) 精神分裂病の成因的異種性に関する研究（松島）

まず、探索眼球運動の 5 つの指標を変数として変数選択を行うと、分裂病と非分裂病を判別するのに有効な変数として、再認時の探索スコアと反応的探索スコアが、この順に選ばれた。つぎに、この 2 変数で判別分析をおこなったところ、感受性 70.0%、特異性 75.0% で精神分裂病を判別できた。

2) 精神分裂病と非定型精神病における客観的診断法の確立（林）

MRI での研究においては、海馬体積が分裂病にしろ非定型精神病にしろ、ともに顕著な減少が認められたが、両疾患の間に差異は認められなかった。しかし、脳室所見では、分裂病の方が非定型精神病より顕著な拡大傾向を示し、両側の側脳室下角と第 3 脳室とに著しい拡大を認めた。とりわけ、左側の側脳室下角では、分裂病と非定型精神病との間に有意の差異が認められた。

P300 所見では、分裂病の潜時が延長して、振幅は低下するという従来の結果を示したが、非定型精神病において潜時の延長は認めるものの、振幅の低下は認められなかった。

探索眼球運動検査では、総移動距離が分裂病群においてのみ顕著な低下所見を示し、反応的探索スコアは分裂病で最も低値を示

し、正常対照群が最も高く、これらの中間に非定型精神病が位置していた。そして、これらの3群の間には、それぞれに有意の差が認められた。

さらに、P300と眼球運動から得られた所見に基づくクラスター分析を行なったところ、5つの分かれたクラスターのうち、非定型精神病は2群と3群を中心に分布し、分裂病は4群と5群に主として分布し、両疾患群は異なるグループに属する傾向が明らかに示された。中でも第2群は、P300振幅の高い値を特徴としており、第5群は反応的探索スコアがもっとも低い値を示し、それぞれの中核群と考えられた。

3) 探索眼球運動を用いた分裂病診断装置の開発 (小島、松島)

小児精神疾患用、成人精神疾患用の2つの判別式を用いて診断アルゴリズムを作成した。診断装置の指標としては比較照合課題の反応的探索スコア、反応的探索時の運動数、再認時の探索スコア、記銘課題時の運動数、総移動距離を用いた。分裂病診断装置の作成はナック社に依頼し、共同開発している。眼球運動記録部は非接触型、ゴーグル型とし、コントローラーは8型のハードの一部を用いた。刺激提示プログラム、計測プログラム、解析プログラムをナック社でほぼ完成させ、2種類の診断アルゴリズムを搭載しこれらを統合する。

2. 精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究 (有波、小島)

死後脳のたんぱく質情報に基づく遺伝子の解析では新規の変異が検出されたものの精神分裂病と関連のあるものは見つからなかった。

一方、3p26領域にある*CHLI*遺伝子の解析ではシグナルペプチド領域にある変異Leu17Phe多型が検出され、これと精神分裂病とは有意な関連がみられた。22番染色体については22q11-12にある遺伝子*ADRBK2*について1家系でmissense mutationがみつかった。

3. 探索眼球運動の形態学的、生理学的基盤に関する研究 (倉知、小島)

1) 探索眼球運動の形態学的基盤に関する研究 (三次元磁気共鳴画像を用いた分裂病圏障害の補助診断法の開発: 倉知)

a) 分裂病型障害患者、分裂病患者、健常者の判別には、右側脳室体部、第3脳室、左側脳室下角、左シルヴィウス裂、右上側頭回白質、左上側頭回白質が判別分析の変数として選択され、分裂病型障害患者の60.0%、分裂病患者の73.3%、健常者の90.0%が正しく判別された。

b) 思春期前期群に比較して思春期後期群では、左の内側側頭葉と視床下部近傍の灰白質濃度に有意な増加が認められ、右の下頭頂小葉と右の小脳では減少していた。

c) 反応的探索スコアが7点以下の例では、9点以上の例に比較して、頭頂連合野、前頭前野、補足運動野の灰白質濃度が減少する傾向がみられた。

2) 探索眼球運動の生理学的基盤に関する研究 (精神分裂病患者における眼球運動課題遂行時の局所脳血流—fMRIを用いて: 小島)

記銘課題時には皮質では視覚領、頭頂眼野、下頭頂葉、補足眼野、前頭眼野、背外側前頭前野、前帯状回等が賦活され、皮質下では左側のレンズ核が賦活された。分裂

病では皮質下のレンズ核の賦活がなかった。凶形を見せずに記銘させている時期（保持課題）では記銘課題に賦活された部位に加えて Broca 領域（下前頭回）が賦活された。分裂病では皮質下の賦活がなかった。比較照合課題では記銘課題時に加えて皮質下で両側の視床、レンズ核が賦活されていた。分裂病では皮質下の賦活がなかった。再認後（ボタン押しをした直後）では健常者では右の頭頂眼野、前頭眼野、が賦活されるが分裂病では賦活がみられなかった。

D. 考察

1. 探索眼球運動を用いた精神分裂病の客観的な診断装置の開発

分裂病の発症に関して成因的には素因、妊娠中の低栄養、ウイルス感染、出産時障害、幻覚惹起物質の乱用、出産後間もない外傷や脳の炎症等が考えられている。これらのなかでも素因が関与している割合が70～75%といわれている。日常臨床の中では分裂病の家族歴をもつ患者はせいぜい20%程度で、残りの50～55%の分裂病患者が素因をもっているかどうかはわからない。一方、探索眼球運動の反応的探索スコアが、分裂病の脆弱性素因を反映することが分裂病ハイリスク群や一卵性双生児の探索眼球運動の結果から明白になってきた。種々の分裂病や家族の探索眼球運動を調べた結果、家族性分裂病、分裂病の一卵性双生児の一致群、孤発性分裂病でも寛解しないタイプ、等で反応的探索スコアが低値であり、寛解分裂病、遅発分裂病、非定型精神病などはこのスコアが高値であった。反応的探索スコアが低値を示す分裂病は中核分裂病で、

このスコアが高値の分裂病は辺縁分裂病と位置づけることができる。

すなわち本研究で分裂病と診断する一群のものは中核分裂病であり、残りの20～25%は辺縁分裂病で中核分裂病とは異種のものと考えたい。このような立場で診断装置を開発しており、臨床診断との一致率は75～80%が妥当であり、それ以上の一致率は不自然と考えている。

児童期発症の分裂病は成人の場合とは選択された変数が異なり（再認時の探索スコアと反応的探索スコア）、判別率が5%程度成人の場合より低かった。これは発達の問題が関係していると考えられ、非分裂病においても今後分裂病が発症する素因を多く持っていると考えられることができる。いずれにしても成人用と児童期用の二つの判別式を用いて判定することになる。一方、非定型精神病の反応的探索スコアは分裂病と健常者の間に位置し、辺縁に位置することが確認された。

診断装置は誰にでも簡便に用いられるようなものにするために、非接触型、ゴーグル型で装置を覗き込むようなかたちになる。最終的な結果は比較照合課題では再認時の探索スコア、反応的探索スコア、反応的探索時の運動数、記銘課題時では運動数、総移動距離と診断（分裂病、非分裂病）が表記される。試作機が完成したら臨床に用いて妥当性を検討する。分裂病の診断に関する装置は世界的にみても全く報告がなく、最初のものとなろう。

2. 精神分裂病の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究（有波、小島）

本研究で関連の認められた遺伝子である

CHLI 遺伝子はまだ機能解析が行われていないが、アミノ酸配列の相同性から細胞接着分子のひとつと考えられている。精神分裂病の成因のひとつに発達障害が考えられており、CHLI 遺伝子の多型は精神分裂病の発症脆弱性に関係する発達障害をきたすひとつの要因である可能性がある。22番染色体については 22q11-12 にある遺伝子 ADRBK2 について 1 家系で missense mutation がみつかった。これは G-protein の coupling を調整する遺伝子といわれている。

3. 探索眼球運動の形態学的、生理学的基盤に関する研究 (倉知、小島)

探索眼球運動の形態学的基盤に関する研究では、反応的探索スコアが7点以下の例では、9点以上の例に比較して、頭頂連合野、前頭前野、補足運動野の灰白質濃度が減少する傾向がみられた。前頭から頭頂にかけて広い範囲の形態変化との関連が示唆されている。これまでの研究結果では右半球の広い範囲の体積との関連が指摘されており、症例を増やした結果を待ちたい。

探索眼球運動の生理学的基盤に関する研究では、記銘課題時には皮質では視覚領、頭頂眼野、下頭頂葉、補足眼野、前頭眼野、背外側前頭前野、前帯状回等が賦活され、皮質下では左側のレンズ核が賦活された。分裂病では皮質下のレンズ核の賦活がなかった。図形を見せずに記銘させている時期 (保持課題) では記銘課題に賦活された部位に加えて Broca 領域 (下前頭回) が賦活された。これはリハーサルが行われたと考えられる。一方、分裂病では皮質下の賦活を認めなかった。比較照合課題では記銘課

題時に加えて皮質下で両側の視床、レンズ核が賦活されていた。分裂病では皮質下の賦活がなかった。再認後 (ボタン押しをした直後) では健常者では右の頭頂眼野、前頭眼野、が賦活された。これは健常者では自動的に吟味・確認が行われたと考えられるが分裂病では賦活がみられなかった。この課題は「他に違いはありませんか」と質問し「ありません」と答えた直後の注視点の動きをスコアしている反応的探索スコアと極めて類似している課題である。これまで反応的探索スコアと右半球を反映する神経心理学的検査結果と相関し、右半球の体積と相関があったという研究報告があるが、今回の fMRI の結果と一致している。以上をまとめると健常者、分裂病者とも眼球運動に関連した部位の賦活がみられた。しかし健常者では課題によって賦活される部位が異なり、左右差が生じるという (記銘課題で左側レンズ核、比較照合課題で両側視床、レンズ核、再認後で右半球など) 一定の傾向がみられるが分裂病者では認めないことが多かった。また皮質の賦活に比して皮質下の視床やレンズ核の賦活がみられなかった。これらは探索眼球課題時の分裂病の神経回路の障害を示すとともに、サッケード課題、アンチサッケード課題でみられる障害ともかなり一致していた。すなわち皮質が過剰賦活される傾向があるのに対して、皮質下の視床、基底核などが賦活されないということである。これは皮質下の皮質に対する抑制機構の障害を反映しているのかも知れない。

E. 結論

探索眼球運動を用いた分裂病診断装置の試作機が完成されつつある。成人用と小児用の診断アルゴリズムが用いられている。完成次第臨床応用して妥当性を検討する。分裂病診断システムの分子遺伝学的基盤については22番染色体、3番染色体ですすめており、3p26領域にある*CHLI*遺伝子の多型は精神分裂病の発症脆弱性に関係する発達障害をきたすひとつの要因の可能性がある。現在眼球運動との関連を調べている。探索眼球運動の形態学的、生理学的基盤に関する研究では反応的探索スコアの低値と頭頂連合野、前頭前野、補足運動野の灰白質濃度の減少が関連する傾向があった。これまでの探索眼球運動課題と類似した課題遂行時のfMRIで分裂病の種々の障害が検出され、皮質の過剰賦活の傾向に対して皮質下の賦活がみられなかった。これらは皮質下の皮質に対する抑制機構の障害を反映している可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

小島、松島

- 1) Matsushima E, Ohta K, Obayashi S, Hagiwara M, Takahashi S, Yara K, Kojima T: Exploratory eye movements as a trait marker of schizophrenia. *Contemporary Neuropsychiatry* (Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y eds.). Springer, Tokyo, pp300-304, 2001.
- 2) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Obayashi S, Ando H, Ando K: Discriminant analysis between schizophrenics and nonschizophrenics using exploratory eye movements. *Contemporary Neuropsychiatry* (Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y eds.). Springer, Tokyo, pp296-299, 2001.
- 3) 大久保起延、小島卓也、松田哲也、大久保博美、松浦雅人、芹沢秀和、松島英介、泰羅雅登：眼球運動課題遂行時の局所脳血流-fMRIを用いて。脳と精神の医学 12(2): 119-125, 2001.
- 4) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：functional MRIのタスクパラダイム-block designとevent-related design-。脳の科学 23(9): 717-725, 2001
- 5) 大久保起延、大久保博美、松田哲也、松浦雅人、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：functional MRIによる精神分裂病における眼球運動の研究。脳の科学 23(9): 767-774, 2001
- 6) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Toru M, Han Y, Shen Y, Moussaoui D, David I, Sato K, Yamashita I, Kathmann N, Hippus H, Thavundayil JX, Lal S, Nair NPV, Potkin SG, Prilipko L: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia- A WHO multi-center study. *Schizophrenia Research* 52: 203-213, 2001.
- 7) Obayashi S, Matsushima E, Okubo Y, Kojima T, Kakuma T: Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 : 211-216, 2001

林

- 1) 深津栄子、深津尚史、関根建夫、立花憲一郎、須賀英道、林拓二：分裂病性精神病

の精神生理学的所見に基づく多変量解析.
精神医学、44: 39-47, 2002

2)深津尚史、深津栄子、関根建夫、山下功一、新井啓之、林拓二: 非定型精神病の探索眼球運動所見. 精神医学、43: 1297-1304, 2001

3)Fukatsu E, Sekine T, Fukatsu N, Tachibana K, Suga H, Hayashi T: Multivariate Analysis of Schizophrenic Psychoses using Psycho-physiological data. *Neurol Psychiatr Brain Res*, 9: 41-48, 2001

4)Hayashi T, Hotta N, Andoh T, Mori M, Fukatsu N, Suga H: Magnetic resonance imaging findings in typical schizophrenia and atypical psychoses. *J Neural Transm* 108 (6): 695-706, 2001.

有波

1)Sakurai T, Migita O, Toru M, Arinami T: An association between a missense polymorphism in the close homologue of L1 (CHL1, CALL) gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* (in press)

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

3)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)

4)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)

5)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)

6)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)

7)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* (Neuro-psychiatric Genetics section) (in press)

倉知

1) Takahashi T, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Nohara S, Yamashita I, Nakamura K, Murata M, Matsui M, Suzuki M, Seto H, Kurachi M: Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Res.* (in press).

2) Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Yotsutsuji T, Kurokawa K, Kawasaki Y, 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. *Schizophr Res* (in press).

- 3) Matsui M, Yoneyama E, Sumiyoshi T, Noguchi K, Nohara S, Suzuki M, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M: Lack of self-control as assessed by a personalitu inventory is related to reduced volume of supplementary motor area. *Psychiatry Res Neuroimaging* (in press).
- 4) Sumiyoshi C, Matsui M, Sumiyoshi T, Yamashita I, Sumiyoshi S, Kurachi M: Semantic structure in schizophrenia as assessed by the category fluency test: effect of verbal intelligence and age of onset. *Psychiatry Res* (in press).
- 5) Aso M, Suzuki M, Kawasaki Y, Matsui M, Hagino H, Kurokawa K, Yuasa S, Kurachi M: Sylvian fissure and inferior horn enlargement in patients with schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci* 55: 49-56, 2001.
- 6) Hagino H, Suzuki M, Mori K, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kurachi M, Seto H : Magnetic Resonance Imaging Study of Cavum Septi Pellucidi in Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 158, 1717-1719, 2001.
- 7) Sumiyoshi T., Matsui M., Nohara S., Yamashita I., Kurachi M., Sumiyoshi C., Jayathilake K., Meltzer H.: Addition of tandospirone to neuroleptic treatment enhances cognitive performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 158, 1722-1725, 2001.
- 8) Sumiyoshi T., Matsui M., Yamashita I., Nohara S., Uehara T., Kurachi M., Sumiyoshi S. and Meltzer H.Y.: The effect of tandospirone, a serotonin_{1A} agonist on memory function in schizophrenia *Biol Psychiatry*. 15, 861-868, 2001.
- 9) Murata M, Kashiwa A, Oshima A, Umino A, Kurachi M, Nishikawa T: Nomifensine-induced c-fos mRNA expression in discrete brain areas of the developing rat. *Neuroscience Letters* 303: 99-102, 2001.
- 10) Tajiri K., Emori K., Murata M., Tanaka K., Suzuki M., Uehara T., Sumiyoshi T., Kurachi M. and Ashby Jr. CR.: The intracerebroventricular administration of NMDA-R1 antisense oligodeoxynucleotide significantly alters the activity of ventral tegmental area dopamine neurons: an electrophysiological study. *Synapse* 40: 275-281, 2001.
- 11) Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kurachi M: Regional changes in brain gray and white matter volumes in patients with schizophrenia. In: Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y (eds), *Contemporary Neuropsychiatry*, pp287-289, Springer, Tokyo, 2001.
- 12) Matsui M, Tonoya Y, Kurachi M: Cognitive dysfunction and exploratory eye movements in patients with schizophrenia. In: Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y (eds), *Contemporary Neuropsychiatry*, pp291-295, Springer, Tokyo, 2001.
- 13) 森 光一, 萩野宏文, 齋藤 治, 四衛 崇, 利波修一, 中村 衛, 倉西 誠 : 3D-MRI を用いたファントム体積定量精度に対するボクセルサイズの影響について. *日本放射線技術学会雑誌* 58, 1209-1215, 2002.
- 14) 住吉太幹, 松井三枝, 山下委希子, 野原 茂, 倉知正佳, 上原 隆, 住吉佐和子, 住吉

チカ: セロトニン 1A 受容体アゴニストの精神分裂病患者の記憶機能に対する効果. 臨床薬理の進歩: 118-123, 2001.

15) 野原 茂, 鈴木道雄, 倉知正佳, 山下委希子, 松井三枝, 瀬戸 光, 齋藤 治: 精神分裂病における記憶の組織化の障害の神経機構について—単語記憶課題遂行中の^{99m}Tc-ECD-SPECT による検討—. 精神神経誌 103: 622-629, 2001.

16) 倉知正佳: 生物学的立場から臨床精神病理学を問う: 精神分裂病. 精神医学レビューNo.40, 臨床精神病理学の現在, pp62-68, ライフ・サイエンス, 東京, 2001.

17) 倉知正佳: 精神分裂病の病態—神経心理学的統合と病名への示唆. 精神神経誌 103: 693-697, 2001.

18) 倉知正佳, 中村主計, 野原 茂, 川崎康弘, 鈴木道雄: 脳画像による精神分裂病診断の可能性. 臨床精神医学 30: 955-959, 2001.

19) 鈴木道雄, 倉知正佳: 精神分裂病の画像研究の臨床的意義. 臨床脳波 43: 774-779, 2001.

20) 川崎康弘, 中村主計, 鈴木道雄, 倉知正佳: 今すぐ精神科臨床に使える脳イメージング-精神分裂病-. 精神科治療学 16: 983-989, 2001.

2. 学会発表

シンポジウム

小島、松島

1) Matsushima E, Kojima T: Exploratory eye movements as a vulnerability marker of schizophrenia - application to clinical practice. First Japan International Conference on Early

Intervention and Prevention in Psychiatric Disorders. 2001.6, Ginowan.

2) Matsushima E, Ohta K, Takebayashi H, Ohkura T, Takahashi S, Kojima T: Exploratory eye movements and obstetric complications in monozygotic twins discordant for schizophrenia. 7th World Congress of Biological Psychiatry. 2001.7, Berlin.

3) Kojima T, Takahashi S, Yara K, Arinami T, Matsushima E: Linkage analysis of schizophrenia using exploratory eye movements. 7th World Congress of Biological Psychiatry. 2001.7, Berlin.

林

1) Hayashi T: Atypische Psychosen und Schneider-Schizophrenien-Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Weissenauer Symposium, Psychopathologie - eine versiegende Quelle? 2001.12, Bonn

一般演題

小島、松島

1) 大久保起延、松田哲也、大久保博美、芹沢秀和、松島英介、松浦雅人、小島卓也: 探索眼球運動の神経機構- 視覚記憶に関連する脳賦活部位-. 第3回ヒト脳機能マッピング学会. 2001.3, 宇都宮.

2) 松田哲也、大久保起延、大久保博美、松浦雅人、松島英介、井上健太郎、泰羅雅登、酒田英夫、小島卓也: Functional MRI による追跡眼球運動課題遂行時の脳賦活部位. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

3) 高橋 栄、大槻露華、田辺英一、屋良

一夫、松島英介、有波忠雄、小島卓也：探索眼球運動を量的形質とした精神分裂病の全ゲノム連鎖解析。第 23 回日本生物学的精神医学会。2001.4, 長崎。

4) 福良洋一、高橋 栄、田辺英一、屋良一夫、松浦雅人、小島卓也、松島英介、Han Youhua、Shen Yu-cun：中国人における精神分裂病患者と同胞の探索眼球運動-日本人との比較-。第 23 回日本生物学的精神医学会。2001.4, 長崎。

5) 大倉勇史、市川宏伸、山田佐登留、白木澤史子、佐藤泰三、太田克也、松島英介、中根 晃：異なる刺激を用いた CPT による注意欠陥多動性障害患児の特徴。第 23 回日本生物学的精神医学会。2001.4, 長崎。

6) 山田佐登留、海老島 宏、白木沢史子、大倉勇史、市川宏伸、佐藤泰三、松島英介、太田克也、情野友紀子、山本敬子、中根晃：注意欠陥多動性障害患児者に対するリタリン（メチルフェニデート）投与前後の CPT 検査。第 23 回日本生物学的精神医学会。2001.4, 長崎。

7) 鶴木恵子、大倉勇史、松島英介、市川宏伸、佐藤泰三：探索眼球運動を用いた小児発症分裂病に関する研究。第 85 回日本小児精神神経学会。2001.6, 東京。

8) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、渥美義賢、玉木宗久、高橋和巳、松島英介、野田雄二、小島卓也：覚醒水準が及ぼす脳機能画像への影響- Functional MRI と脳波同時記録法を用いての検討-。日本睡眠学会第 26 回学術集会。2001.6, 東京。

9) 呉 天誠、松島英介：気分障害患者の

閉眼時眼球運動。第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会。2001.11, 東京。

10) 芹沢秀和、松田哲也、大久保起延、大久保博美、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也：fMRI によるサッケード・アンチサッケードの脳内賦活部位- その 1. gap 課題。第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会。2001.11, 東京。

11) 西村玲子、松田哲也、大久保起延、大久保博美、芹沢秀和、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也：fMRI によるサッケード・アンチサッケードの脳内賦活部位- その 2. overlap 課題。第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会。2001.11, 東京。

12) 松田哲也、大久保起延、大久保博美、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也：fMRI による衝動性眼球運動時の脳賦活部位- 独立成分解析による検討。第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会。2001.11, 東京。

13) 大久保起延、松田哲也、大久保博美、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、松浦雅人、小島卓也：探索眼球運動の神経機構- 視覚再生に関連する脳賦活部位。第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会。2001.11, 東京。

林

1) Suga H and Hayashi T: Positioning of atypical psychoses in operational diagnostic system (DSM-IV). 7th world congress of biological psychiatry, 2001.7, Berlin.

2) Hayashi T, Hotta N, Fukatsu N, Fukatsu E,

Suga H: Magnetic Resonance Imaging Findings in Atypical Psychoses Patients. 7th world congress of biological psychiatry, 2001.7, Berlin.

3)Fukatsu E, Fukatsu N, Sekine T, Tachibana K, Hotta N, Suga H, Yamashita I, Hayashi T: Differences of Exploratory Eye Movements between Schizophrenia and Atypical Psychoses. 7th world congress of biological psychiatry, 2001.7, Berlin.

4)Sekine T, Tachibana K, Hotta N, Fukatsu N, Fukatsu E, Suga H, Hayashi T: Auditory Event-Related Potentials (P300) in schizophrenic psychoses. 7th world congress of biological psychiatry, 2001.7, Berlin.

5)須賀英道、堀田典裕、山下功一、林拓二：MRI を用いた体積測定による非定型精神病と精神分裂病の比較。第 21 回日本精神科診断学会、2001.10, 富山。

6)立花憲一郎、関根建夫、深津尚史、深津栄子、林拓二：精神分裂病と非定型精神病（満田）の P300 の相違について。第 159 回東海精神神経学会、2001.6, 長久手。

7)深津栄子、深津尚史、関根建夫、立花憲一郎、林拓二：非定型精神病（満田）の探索眼球運動所見。第 159 回東海精神神経学会、2001.6, 長久手。

8)山下功一、堀田典裕、須賀英道、深津尚史、林拓二：MRI を用いた脳体積測定による非定型精神病と精神分裂病の比較。第 159 回東海精神神経学会、2001.6, 長久手。

9)関根建夫、深津尚史、深津栄子、立花憲一郎、林拓二：分裂病性精神病の精神生理学的所見に基づく多変量解析—その 1（クラスター分析）。第 159 回東海精神神経学

会、2001.6, 長久手。

10)深津尚史、深津栄子、関根建夫、立花憲一郎、林拓二：分裂病性精神病の精神生理学的所見に基づく多変量解析—その 2（因子分析）。第 159 回東海精神神経学会、2001.6, 長久手。

11)深津栄子、深津尚史、関根建夫、立花憲一郎、新井啓之、須賀英道、林拓二：非定型精神病の探索眼球運動所見。第 97 回日本精神神経学会総会、2001.5, 大阪。

12)関根建夫、立花憲一郎、深津尚史、深津栄子、林拓二、堀田典裕：分裂病性精神病の事象関連電位について。第 97 回日本精神神経学会総会、2001.5, 大阪。

13)関根建夫、立花憲一郎、深津尚史、深津栄子、林拓二：精神生理学的指標を用いた分裂病性精神病のクラスター分類。第 23 回日本生物学的精神医学会、2001.4, 長崎。

倉知

1) Kawasaki Y., Hagino H., Oka T., Koshino Y., Kurachi M. Fractal analysis of prefrontal cortical surface in schizophrenia. 7th World Congress of Biological Psychiatry, 2001, 7, Berlin, Germany.

2) Kawasaki Y., Kurachi M. : Possibility of early diagnosis of schizophrenia using three-dimensional magnetic resonance imaging. Symposium 1. Risk factors, early detection and prevention in schizophrenia. First Japan International Conference on Early Intervention and Prevention in Psychiatric Disorders, 2001, 6, Okinawa, Japan.

3) Matsui M., Yoneyama E., Sumiyoshi T., Noguchi K., Nohara S., Kurachi M. , Seto H.:

Lack of self-control in personality inventory and reduced volume of supplementary motor area. ISBET2001, 2001, 3, Utsunomiya.

4) Matsui M., Yoneyama E., Sumiyoshi T., Noguchi K., Nohara S., Kurachi M., Seto H.: Lack of self-control in personality inventory and reduced volume of supplementary motor area. First Japan International Conference on Early Intervention and Prevention In Psychiatric Disorders, 2001, 6, Naha.

5) Sumiyoshi C., Matsui M., Sumiyoshi T., Yamashita I., Sumiyoshi S. and Kurachi M.: Mental structure in schizophrenia assessed by the Category Fluency Test. The 24th Annual International Neuropsychological Society; Mid-Year Conference, 2001, 7, Brasilia, Brazil.

6) Sumiyoshi T., Jayathilake K. and Meltzer H.Y.: The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia. 40th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology, 2001, 12, Waikoloa, HI, U.S.A.

7) Sumiyoshi T., Matsui M., Nohara S., Yamashita I., Kurachi M., Sumiyoshi S., Jayathilake K. and Meltzer H.Y.: Tansospirone, a serotonin-1A agonist, added to neuroleptic treatment enhances cognitive performance in schizophrenia. 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001, 11, San Diego, U.S.A.

8) Sumiyoshi T., Matsui M., Nohara S., Yamashita I., Kurachi M., Sumiyoshi C., Jayathilake K., Meltzer H.Y.: Addition of

Tansospirone to neuroleptic treatment enhances cognitive performance in schizophrenia. 40th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology, 2001, 12, Waikoloa, HI, U.S.A.

9) Suzuki M., Kurachi M., Nohara S., Hagino H., Kawasaki Y., Takahashi T., Yotsutsuji T., Nakamura K., and Matsui M.: Brain Morphology in Patients with Schizophrenia: Voxel-based Analysis of Structural MRI. In Symposium "Magnetic resonance imaging in psychiatry: Highlights of our current state of knowledge and future directions; 7th World Congress of Biological Psychiatry, 2001, 6, Berlin.

10) Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Kurokawa K., Yotsutsuji T., Kawasaki Y., Takahashi T., Matsui M., Watanabe N., Seto H., and Kurachi M.: Regional changes in brain gray and white matter in schizophrenia: A voxel-based analysis of structural MRI using SPM96. 2001 Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Regional Meeting Hiroshima, 2001, 10, Hiroshima.

11) 加藤 奏, 松井三枝, 倉知正佳: 健常者の記憶保持能力における加齢の効果. 第21回日本精神科診断学会, 2001, 10, 富山.

12) 加藤 奏, 松井三枝, 倉知正佳: 健常者の記憶保持能力における加齢の効果. 第25回日本神経心理学会, 2001, 9, 神戸.

13) 高橋 努, 川崎康弘, 黒川賢造, 萩野宏文, 野原 茂, 山下委希子, 中村主計, 鈴木道雄, 瀬戸 光, 倉知正佳: 分裂病型

障害患者 (ICD-10) における前部帯状回体積の検討. 第 23 回日本生物学的精神医学会, 2001, 4, 長崎.

14) 住吉チカ, 野原 茂, 松井三枝, 住吉太幹, 山下委希子, 倉知正佳: 精神分裂病患者の Verbal Fluency 機能と精神症状との関連. 第 21 回日本精神科診断学会, 2001, 10, 富山.

15) 松田幸久, 海老原直邦, 松井三枝, 殿谷康博, 倉知正佳: 精神分裂病患者における中心・周辺視の検討. 日本視覚学会 2001 年夏季大会, 2001, 7, 湘南.

16) 上原 隆, 住吉太幹, 伊藤博子, 倉知正佳: 左側嗅内皮質傷害ラットにおける辺縁系ドーパミンニューロンのストレス反応性. 第 23 回日本生物学的精神医学会, 2001, 4, 長崎.

17) 川崎康弘, 中村主計: 分裂病の画像診断の可能性- 精神神経疾患の早期診断とその臨床検査法. 第 21 回日本精神科診断学会シンポジウム, 2001, 10, 富山.

18) 川崎康弘: Statistical parametric mapping (SPM) による画像解析と診断への応用可能性. 第 21 回日本精神科診断学会ティーチングセミナー, 2001, 10, 富山.

19) 殿谷康博, 松井三枝, 松田幸久, 海老原直邦, 倉知正佳, 谷野亮爾: 精神分裂病患者における周辺視の検討, 第 149 回北陸精神神経学会, 2001, 6, 金沢.

20) 萩野宏文, 森 光一, 高橋 努, 鈴木道雄, 山下委希子, 黒川賢造, 野原 茂, 中村主計, 倉知正佳, 瀬戸 光: 3D-MRI

データを用いた健常者および精神分裂病患者の脳サイズの計測. 第 23 回日本生物学的精神医学会, 2001, 4, 長崎.

21) 米山英一, 松井三枝, 山下委希子, 野原 茂, 萩野宏文, 川崎康弘, 鈴木道雄, 倉知正佳: 分裂病圏におけるミネソタ多面人格目録(MMPI)分裂病下位尺度と脳灰白質体積の関連—SPM99 による検討—. 第 21 回日本精神科診断学会, 2001, 10, 富山.

22) 米澤峰男, 松井三枝, 倉知正佳: 前頭葉の酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の予備的検討—近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて—. 第 149 回北陸精神神経学会, 2001, 6, 金沢.

23) 野原 茂, 川崎康弘, 鈴木道雄, 萩野宏文, 高橋 努, 四衢 崇, 黒川賢造, 住吉チカ, 住吉太幹, 森 光一, 倉知正佳, 齋藤 治, 渡辺直人, 瀬戸 光: 分裂病型障害患者の MRI における脳灰白質—SPM による検討—. 第 23 回日本生物学的精神医学会, 2001, 4, 長崎.

24) 野原 茂, 鈴木道雄, 倉知正佳, 山下委希子, 松井三枝, 瀬戸光, 齋藤治: 精神分裂病における記憶の組織化の障害の神経機構について—単語記憶課題遂行中の^{99m}Tc-ECD-SPECT による検討—. 第 97 回日本精神神経学会, 2001, 5, 大阪.

精神分裂病の成因的異種性に関する研究

分担研究者 松島英介 東京医科歯科大学心療・ターミナル医学分野

研究要旨:精神分裂病の成因レベルでの異質性を考える上で大きな示唆を与えると考えられる小児発症の分裂病患者を対象に、分裂病の素因を強く反映する指標である探索眼球運動を測定し、これらによって精神分裂病の判別が可能かどうかを検討した。

A. 研究目的

精神分裂病の診断は、現在でもなお症候論に根ざしておこなわれている。しかし、分裂病の発症や病態の背景に、脳の特定の機能の異常があることは明らかであり、その診断や病態の把握をするためには、単に診療の場でみられる症状や行動の観察だけでは十分とは言い難い。

幸い、小島らによって行われた、分裂病患者やそのハイリスク群を対象にした一連の精神生理学的研究によって、横S字型図形を用いた探索眼球運動が精神分裂病の中核群における発症脆弱性を表す生物学的指標となりうる可能性が実証されつつある。さらに、松島らによって、この探索眼球運動は精神分裂病の疾患特異性があることもわかった。すなわち、探索眼球運動の偏りは精神分裂病のみに特異的に観察され、約75%の感受性と約80%の特異性をもって精神分裂病が判別できることが報告されている。

一方、精神分裂病の中でも、中核群からはずれた群（寛解するような妄想型分裂病（松島ら）や遅発分裂病（田辺ら）、非定型精神病（林ら））では探索眼球運動が中核群と健常者

との間の値をとること、逆に小児発症の分裂病では成人発症の慢性分裂病と同等の不良な探索眼球運動を示すこと（松島ら）などから、異種性の問題も浮かび上がってきた。

そこで、本研究では小児発症の精神分裂病を対象に探索眼球運動を測定し、その特徴を検討するとともに、中核群だけでなく精神分裂病全体を客観的に診断するための方法論を確立することを目的とした。

B. 研究方法

対象は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23名（男12名、女11名；平均年齢14.5歳）および多動性障害患者23名（男21名、女2名；10.5歳）、小児自閉症患者8名（男6名、女2名；15.0歳）、不安障害ならびに強迫性障害21名（男12名、女9名；15.0歳）、健常対照者20名（男17名、女3名；11.5歳）とした。

方法としては、以下の手順で探索眼球運動を測定した。すなわち、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8型アイマーク・レコーダーを用いて記録し、記銘課題の

運動数、平均移動距離、比較照合課題の再認時の探索スコア、反応的探索スコア、の計5つの指標を析出した。

C. 研究結果

まず、探索眼球運動の5つの指標を変数として変数選択を行うと、分裂病と非分裂病を判別するのに有効な変数として、再認時の探索スコアと反応的探索スコアが、この順に選ばれた。つぎに、この2変数で判別分析をおこなったところ、感受性70.0%、特異性75.0%で精神分裂病を判別できた。

D. 考察

今回、小児の精神疾患で得られた判別分析の結果は、成人の場合より判別率が低かった。この結果は、小児の精神疾患では成人の場合と異なり、各精神疾患が成長の途上で発症するという特質があり、小児自閉症や多動性障害の探索眼球運動の所見に影響を与えている可能性が示唆された。あるいは、精神分裂病と共通する認知過程の障害が、小児自閉症や多動性障害でも認められる可能性も考えられた。

E. 結論

小児の精神疾患では、成人の精神疾患と比べ、探索眼球運動による精神分裂病の判別率が低かったことから、判別率を上げるために別の指標を追加検討する必要性が提示された。

F. 研究発表

論文発表

1) Matsushima E, Ohta K, Obayashi S, Hagiwara M, Takahashi S, Yara K, Kojima T:

Exploratory eye movements as a trait marker of schizophrenia. Contemporary Neuropsychiatry (Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y eds.). Springer, Tokyo, pp300-304, 2001.

2) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Obayashi S, Ando H, Ando K: Discriminant analysis of schizophrenics from non-schizophrenics using exploratory eye movements. Contemporary Neuropsychiatry (Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y eds.). Springer, Tokyo, pp296-299, 2001.

3) 大久保起延、小島卓也、松田哲也、大久保博美、松浦雅人、芹沢秀和、松島英介、泰羅雅登：眼球運動課題遂行時の局所脳血流-fMRIを用いて。脳と精神の医学 12(2)：119-125, 2001.

4) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：functional MRIのタスクパラダイム-block designとevent-related design-。脳の科学 23(9)：717-725, 2001

5) 大久保起延、大久保博美、松田哲也、松浦雅人、芹沢秀和、西村玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：functional MRIによる精神分裂病における眼球運動の研究。脳の科学 23(9)：767-774, 2001

6) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Toru M, Han Y, Shen Y, Moussaoui D, David I, Sato K, Yamashita I, Kathmann N, Hippus H, Thavundayil JX, Lal S, Nair NPV, Potkin SG, Prilipko L: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia- A WHO multi-center study. Schizophrenia

Research 52: 203-213, 2001.

2. 学会発表

シンポジウム

1) Matsushima E, Kojima T: Exploratory eye movements as a vulnerability marker of schizophrenia - application to clinical practice. First Japan International Conference on Early Intervention and Prevention in Psychiatric Disorders. 2001.6, Ginowan.

2) Matsushima E, Ohta K, Takebayashi H, Ohkura T, Takahashi S, Kojima T: Exploratory eye movements and obstetric complications in monozygotic twins discordant for schizophrenia. 7th World Congress of Biological Psychiatry. 2001.7, Berlin.

3) Kojima T, Takahashi S, Yara K, Arinami T, Matsushima E: Linkage analysis of schizophrenia using exploratory eye movements. 7th World Congress of Biological Psychiatry. 2001.7, Berlin.

一般演題

1) 大久保起延、松田哲也、大久保博美、芹沢秀和、松島英介、松浦雅人、小島卓也：探索眼球運動の神経機構- 視覚記憶に関連する脳賦活部位- . 第3回ヒト脳機能マッピング学会. 2001.3, 宇都宮.

2) 松田哲也、大久保起延、大久保博美、松浦雅人、松島英介、井上健太郎、泰羅雅登、酒田英夫、小島卓也：Functional MRIによる追跡眼球運動課題遂行時の脳賦活部位. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

3) 高橋 栄、大槻露華、田辺英一、屋良一夫、松島英介、有波忠雄、小島卓也：探索眼球運動を量的形質とした精神分裂病の全ゲノム連鎖解析. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

4) 福良洋一、高橋 栄、田辺英一、屋良一夫、松浦雅人、小島卓也、松島英介、Han Youhua、Shen Yu-cun：中国人における精神分裂病患者と同胞の探索眼球運動-日本人との比較-. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

5) 大倉勇史、市川宏伸、山田佐登留、白木澤史子、佐藤泰三、太田克也、松島英介、中根晃：異なる刺激を用いたCPTによる注意欠陥多動性障害患児の特徴. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

6) 山田佐登留、海老島 宏、白木沢史子、大倉勇史、市川宏伸、佐藤泰三、松島英介、太田克也、情野友紀子、山本敬子、中根 晃：注意欠陥多動性障害患児者に対するリタリン（メチルフェニデート）投与前後のCPT検査. 第23回日本生物学的精神医学会. 2001.4, 長崎.

7) 鶴木恵子、大倉勇史、松島英介、市川宏伸、佐藤泰三：探索眼球運動を用いた小児発症精神分裂病に関する研究. 第85回日本小児精神神経学会. 2001.6, 東京.

8) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、渥美義賢、玉木宗久、高橋和巳、松島英介、野田雄二、小島卓也：覚醒水準が及ぼす脳機能画像への影響- Functional MRI と脳波同時記録法を用いての検討-. 日本睡眠学会第26回学術集会. 2001.6, 東京.

9) 呉 天誠、松島英介：気分障害患者の閉瞼時眼球運動. 第31回日本臨床神経生理学会学