厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立に関する研究

平成15年度　総括・分担研究報告書

主任研究者：大久保 善朗

分担研究者：須原　哲也
松浦　雅人
加藤 元一郎

平成16（2004）年4月

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立に関する研究

(H15-こころ-003)

平成15年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　大久保　善朗

分担研究者　須原　哲也
松浦　雅人
加藤　元一郎

平成 16 (2004) 年 4 月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法
および診断法の確立に関する研究
主任研究者　大久保善朗（日本医科大学精神医学教室）

Ⅱ．分担研究報告

1. 神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法
およぴ診断法の確立に関する研究
須原哲也（独立行政法人放射線医学総合研究所）

2. 神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法
および診断法の確立に関する研究
松浦雅人（日本大学医学部精神神経科学教室）

3. 神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法
および診断法の確立に関する研究
加藤元一郎（慶應義塾大学医学部精神神経科学教室）

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

Ｉ．総括研究報告書

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

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立に関する研究　(H15-こころ-003)

主任研究者　大久保　善朗
日本医科大学　精神医学教室　教授

研究要旨

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET)は生体で神経伝達機能を測定できる唯一の検査法である。同方法を用いて我々は統合失調症および気分障害など機能性精神疾患の神経伝達異常の一端を明らかにし、向精神薬の脳内作用点における動態を調べてきた。現在、各精神疾患の治療アルゴリズムは、主に専門医の経験に基づいて作成されているが、科学的な根拠という点で十分とは言えない。我々は、PETを用いて向精神薬の脳内作用点への効果を明らかにすることによって、副作用を最小にしつつ治療効果を最大にする合理的治療法の開発が可能になると考える。

本研究では、PETによる神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1)薬理治療法研究として：抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と脳内特異的作用点の変化との関連を調べ、治療効果の客観的評価法を確立し、合理的治療法の開発を行う。さらに2)病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者など機能性精神疾患の神経伝達機能の異常を調べ、病態診断および早期診断法の開発を目指した。具体的には以下の研究成果を得た。

1)薬理治療法研究

①各種抗精神病薬によるドーパミン(DA)D2受容体占有率の検討（大久保、須原）：抗精神病薬スルトプリドとスルピリドの服用量とD2受容体占有率の関係を調べた。スルトプリドは25mg単回服用で約70%をこえるD2受容体占有率を呈することを明らかにした。占有率から推奨される至適用量は臨床用量（300mg-1200mg）よりも低く、臨床用量の再検討が必要と思われた。また、スルピリド（200mg-600mg）単回服用後の脳内D2受容体占有率を算出したが、600mgでも70%の至適占有率に達しないことがわかった。

②抗精神病薬によるDA代謝の変化（大久保、須原）：抗精神病薬治療後、[^{11}C]DOPAを用いて縦断的に前シナプスのDA代謝の変化を調べたところ、抗精神病薬治療後に海馬、扁桃体、視床においてDA代謝の亢進を認めた。

③抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率の検討（大久保、須原）：フルボキサミンによる5-HTトランスポーターの平均占有率は5時間後で75%、26時間後で52%、53時間後で28%であった。血中濃度の平均半減期は14時間、5-HTトランスポーター占有率の半減期は42時間であった。フルボキサミンの用量用法決定の際には血中濃度のみならず脳内5-HTトランスポーター占有率の検討も重要と思われた。

④DAトランスポーターの選択的リガンド[^{11}C]PE2Iの定量法の検討（大久保、須原）：DAトランスポーターの選択性を高めた[^{11}C]PE2Iに関して動物を用いた脳内動態の検討後、健常者を対象に定

量法を検討した。

⑤新規5-HTトランスポーター[^{11}C]DASBの開発・定量法の検討（大久保、須原）：従来、5-HTトランスポーターリガンド［^{11}C］(+)McN5652より選択性、親和性の高い[^{11}C]DASBの開発、定量法の開発を行った。

2)統合失調症および気分障害の病態診断研究

⑥統合失調症のD2受容体の検討（大久保、須原）：統合失調症の視床を分割して評価し、主に背内側核と視床枕を含む領域でD2受容体結合能の有意な減少を明らかにした。さらに、視床背内側核と視床枕のD2受容体結合能と陽性症状の間に有意な負の相関を認めた。以上から視床の背内側核と視床枕のドーパミンD2受容体の異常が統合失調症の病態に関連している可能性が示唆された。

⑦統合失調症のDA代謝の検討（大久保、須原）：［^{11}C]DOPAを用いた前シナプスのDA代謝測定については、4例の統合失調症患者の予備的検討で、前部帯状回おいてDA代謝の亢進を認めたが、他のすべての領域では逆に低下していた。

⑧fMRI、神経心理検査を用いた高次脳機能測定

(1) fMRIを用いた情動反応の評価（大久保）：健常者で不快な画像に対して辺縁系（扁桃体、海馬）-皮質（前頭前野）-線条体-視床回路の活動を認めた。統合失調症患者においては、その神経回路全体の活動低下を認めた。

(2) fMRIを用いた社会情動（罪と恥）の脳内過程の解析（大久保）：罪、恥ともに中立の文章と比べ前頭前野、左上側頭溝、視覚野の活動上昇を求めた。恥条件は罪と比べ、上記に加え、眼窩前頭野、右前部側頭葉、左海馬にも活動を認め、罪条件と比べて、恥条件ではより広範なネットワークの活動を確認した。

(3) fMRIを用いた眼球運課題遂行中の脳賦活活動部位の検討（松浦）：統合失調症は、サッケード課題遂行時に前頭葉皮質の過剰賦活がみられ前頭葉の機能低下が、またアンチサッケード課題による線条体 - 視床の賦活がなく皮質下の機能低下が示唆された。さらに注意喚起時の追跡眼球運動で右半球の賦活増加がみられず、左右半球側性化障害も示唆された。一方、てんかん性精神病群では同所見は明らかでなく、異なる神経回路障害が示唆された。

(4) 抗精神病薬の情動反応およぼす作用の検討（大久保）：placebo服用時では、広範な皮質・皮質下領域（扁桃体・海馬領域、帯状回、視床、前頭皮質、小脳、中脳、視覚野など）に賦活を認めた。一方、スルトプリド服用時は、これらの領域の賦活は低下していた。特に扁桃体および帯状回における賦活低下が顕著であった。

(5) 顔検出メカニズムの神経基盤および人に関する情動的価値の人物同定障害への影響に関する検討(加藤)：MEGを用いた神経画像学的研究と、顔認知とそれに付随する情動的な価値に関する神経心理学的な検討を行い、人の顔認知には、まず物体が顔であることを認識する早期過程から、顔の再認・同定、さらにはその顔に対する情動的価値付けまでいくつかのプロセスが存在することを明らかにした。

精神科薬物療法に関して科学的な証拠に基づく指針の作成が望まれて久しい。従来の薬剤の薬理学的分類は、試験管内での薬剤親和性に基づいて行われてきたが、生体では薬剤親和性がしばしば異なる。また従来の向精神薬の作用は、患者の自覚症状と医師の観察のみに基づき客観的な評価に欠ける面があった。また最近提案されている治療アルゴリズムについても、エキスパートコンセンサスにとどまるのが大部分であった。今回、抗精神病薬スルトプリドとスルピリドの服用量とD2受容体占有率の関係を調べた。スルピリドは600mgの投与量でも70％以上のD2占有率を示さなかったものの、スルトプリドは25mg

単回服用でも70%をこえる十分なD2受容体占有率を示すことがわかった。D2受容体占有率から推奨されるスルトプリドの至適用量は現在の臨床用量（300mg-1200mg）よりもはるかに低く、臨床用量の再検討が必要なことがわかった。今後、各種抗精神病薬の用量とD2受容体占有率の関係を明らかにし、各薬剤について臨床最適用量を再検討する必要がある。またフルボキサミンによる5-HTトランスポーター占有率を調べたところ、血中濃度の平均半減期は14時間、5-HTトランスポーター占有率の半減期は42時間であった。このような結果は抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率と血中動態の経時変化が解離していることを示す。

今後、PETを用いて薬物作用部位での動態を評価することによって科学的な指標に基づく向精神薬投与法を考案することが可能だろう。さて、統合失調症の単一共通の病態は未だ確認されていないが、複数の神経伝達系におけるシナプス受容体の減少、進行性の脳形態変化、高次脳機能障害が一部の病態に認められるのは明らかで、病態探索をさらに進めることによって、難治化を防ぐ新しい治療法の開発に通じる可能性がある。

分担研究者

須原哲也
独立行政法人放射線医学総合研究所・脳イメージングプロジェクト・特別上席研究員

松浦雅人
日本大学医学部精神神経科学教室・助教授

加藤元一郎
慶応大学医学部精神神経科学教室・助教授

A. 研究目的

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET)は生体で神経伝達機能を測定できる唯一の検査法である。同方法を用いて我々は統合失調症および気分障害など機能性精神疾患の神経伝達異常の一端を明らかにし、向精神薬の脳内作用点における動態を調べてきた。現在、各精神疾患の治療アルゴリズムは、主に専門医の経験に基づいて作成されているが、科学的な根拠という点で十分とは言えない。われわれは、PETを用いて向精神薬の脳内作用点への効果を明らかにすることによって、副作用を最小にしつつ治療効果を最大にする合理的治療法の開発が可能になると考える。

本研究では、PETによる神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1)薬理治療法研究として：抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と脳内特異的作用点の変化との関連を調べ、治療効果の客観的評価法を確立し、合理的治療法の開発を行う。さらに2)病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者など機能性精神疾患の神経伝達機能の異常を調べ、病態診断および早期診断法の開発を目指した。

B. 研究方法

1）薬理治療法研究

①各種抗精神病薬によるドーパミンD2受容体占有率の検討(大久保、須原)

[^{11}C]FLB 457を用い、健常者を対象に抗精神病薬スルトプリド、スルピリド服用前、服用後にPET検査を施行し、D2受容体占有率を算出し、スルトプリド、スルピリド服用量とD2受容体占有率の関係を調べた。

②抗精神病薬によるDA代謝の変化(大久保、須原)

抗精神病薬治療後、[^{11}C]DOPAを用いて服薬後2日、1週間、4週間にPETを行い、縦断的に前シナプスのDA代謝の変化を調べた。

③抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率の検討(大久保、須原)

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的で[^{11}C]DASBを用いて健常者5名を対象に、抗うつ薬フルボキサミン服用前、服用5時間後、26時間後、53時間後にPET検査を実施した。経時的に5-HTトラン

スポーターの占有率を算出するとともに血中濃度の経時変化を測定した。

④DAトランスポーターの選択的リガンド[11C]PE2Iの定量法の検討（大久保、須原）

DAトランスポーターの選択性を高めた[11C]PE2Iに関して動物を用いた脳内動態の検討の後、健常者を対象に定量法の検討を開始した。

⑤新規5-HTトランスポーター[11C]DASBの開発・定量法の検討(大久保、須原)

これまで5-HTトランスポーターのリガンドとして用いられていた[11C](+)McN5652より選択性、親和性の高い[11C]DASBの開発およびより定量法の開発を行った。

2）統合失調症および気分障害の病態診断研究

⑥統合失調症のドーパミンD2受容体の検討(大久保、須原)線条体外D2受容体に対するリガンドである[11C]FLB457を用い、抗精神病薬未服薬の統合失調症患者10名と健常対象群19名の比較検討を行った。

⑦統合失調症のDA代謝の検討(大久保、須原)

前シナプスのDA代謝を測定しうる[11C]DOPAを用い、抗精神病薬未服薬ないし非服薬の統合失調症患者４名と健常対照者12名の比較検討を行った。

⑧fMRI、神経心理検査を用いた高次脳機能測定

(1) fMRIを用いた情動反応の評価(大久保)

fMRIを用いて統合失調症患者15名と健康人15名を対象に、視覚刺激による情動反応の評価を行った。情動図版IAPS(International Affective Picture System)より選んだ、快、不快、中立画像を、それぞれ1ブロックとしたブロックデザインで視覚刺激を行った。

(2) fMRIを用いた社会情動（罪と恥）の脳内過程の解析(大久保)

fMRIを用いて健康人19名を対象に、罪と恥という社会情動の脳内過程を解析した。ブロックデザインを用いて罪、恥、中立な文章を提示して、罪、恥の判断時の脳活動を記録した。

(3) fMRIを用いた眼球運動課題遂行中の脳賦活活動部位の検討(松浦)

fMRIを用い，サッケード、アンチサッケード、視標追跡眼球運動、注意喚起時の追跡眼球運動の４課題を健常者21例に実施した．サッケード課題遂行時には前頭眼野，補足眼野，頭頂眼野が賦活され，アンチサッケード課題遂行時にはさらに前頭前野，および線条体 - 視床の賦活が増加した．追跡眼球運動遂行時には左側の前頭 - 頭頂眼野が賦活され，注意喚起時には右側前頭 - 頭頂眼野の賦活も増加した．これらは要求される課題負荷量の増加に応じて脳賦活量が増大する生理的賦活増加現象と考えられた。同一課題を、統合失調症18例とてんかん性精神病9例に行った。

(4) 抗精神病薬の情動反応およぼす作用の検討(大久保)

健常者15名を対象に、(1) スルトプリド、 (2) placeboをそれぞれ服用した状態で、⑧-(1)情動反応の評価研究と同一課題を用いた実験を行い、抗精神病薬の情動反応におよぼす作用を検討した。

(5)顔検出メカニズムの神経基盤および人に関する情動的価値の人物同定障害への影響に関する検討(加藤)

Seeing-as-face taskを作成した。この課題では、４つの楕円と４つの長方形から構成される図版を用い、その視覚刺激に対するMEG応答を記録した。さらに、右側優位の側頭葉損傷と両側前頭葉腹内側部損傷を有すヘルペス脳炎例において、妻などかけがえのない人物は他者に取り違える一方、担当医などさほど親しくない人物には重複現象が生じるという特異な人物同定障害（misidentification syndrome）について検討した。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会で審査をうけたプロトコールに基づき、研究の意義、方法、危険性、本人の意思でいつでも中断できることなどを口頭かつ文書により十分に説明した上で、書面同意を得てから実施した。検査で使用した放射性薬剤については総て、外部の

放射薬剤の専門委員も参加する治験等審査委員会の承認をうけた上で使用し、被爆線量はおおよそ胃の集団検診やX線CT検査の被爆量に相当することから、その点を説明文書に明記した。また、すでに処方されている薬を検査のために中断、wash outする方法は行わず、無服薬分裂病患者が対象になる際に検査のために治療を遅らせることがないよう十分配慮した。さらに同意能力については複数の精神保健指定医が厳密に判定した。

C. 研究結果

1） 薬理治療法研究

①各種抗精神病薬によるドーパミン(DA)D2受容体占有率の検討(大久保、須原)

抗精神病薬スルトプリドとスルピリドの服用量とD2受容体占有率の関係を調べた。スルトプリドは25mg単回服用で約70%をこえるD2受容体占有率を呈することを明らかにした。占有率から推奨される至適用量は臨床用量（300mg-1200mg）よりも低く、臨床用量の再検討が必要と思われた。また、スルピリド（200mg-600mg）単回服用後の脳内D2受容体占有率を算出したが、600mgでも70%の至適占有率に達しないことがわかった。

②抗精神病薬によるDA代謝の変化(大久保、須原)

抗精神病薬治療後、[^{11}C]DOPAを用いて縦断的に前シナプスのDA代謝の変化を調べたところ、抗精神病薬治療後に海馬、扁桃体、視床においてDA代謝の亢進を認めた。

③抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率の検討(大久保、須原)

フルボキサミンによる5-HTトランスポーターの平均占有率は5時間後で75%、26時間後で52%、53時間後で28%であった。血中濃度の平均半減期は14時間、5-HTトランスポーター占有率の半減期は42時間であった。フルボキサミンの用量用法決定の際には血中濃度のみならず脳内5-HTトランスポーター占有率の検討も重要と思われた。

④DAトランスポーターの選択的リガンド[^{11}C]PE2Iの定量法の検討(大久保、須原)

DAトランスポーターの選択性を高めた[^{11}C]PE2Iに関して動物を用いた脳内動態の検討後、健常者を対象に定量法を検討した。

⑤新規5-HTトランスポーター[^{11}C]DASBの開発・定量法の検討(大久保、須原)

従来、5-HTトランスポーターリガンド[^{11}C](+)McN5652より選択性、親和性の高い[^{11}C]DASBの開発、定量法の開発を行った。

2） 統合失調症および気分障害の病態診断研究

⑥統合失調症のD2受容体の検討(大久保、須原)

統合失調症の視床を分割して評価し、主に背内側核と視床枕を含む領域でD2受容体結合能の有意な減少を明らかにした。さらに、視床背内側核と視床枕のD2受容体結合能と陽性症状の間に有意な負の相関を認めた。以上から視床の背内側核と視床枕のドーパミンD2受容体の異常が統合失調症の病態に関連している可能性が示唆された。

⑦統合失調症のDA代謝の検討(大久保、須原)

[^{11}C]DOPAを用いた前シナプスのDA代謝測定については、4例の統合失調症患者の予備的検討で、前部帯状回おいてDA代謝の亢進を認めたが、他のすべての領域では逆に低下していた。

⑧fMRI、神経心理検査を用いた高次脳機能測定

(1) fMRIを用いた情動反応の評価(大久保)

健常者で不快な画像に対して辺縁系（扁桃体、海馬）-皮質（前頭前野）-線条体-視床回路の活動を認めた。統合失調症患者においては、その神経回路全体の活動低下を認めた。

(2) fMRIを用いた社会情動（罪と恥）の脳内過程の解析(大久保)

罪、恥ともに中立の文章と比べ前頭前野、左上側頭溝、視覚野の活動上昇を求めた。恥条件は罪と比べ、上記に加え、眼窩前頭野、右前部側頭葉、左海馬にも活動を認め、罪条件と比べて、恥条件ではより広範なネットワークの活動を確認した。

(3) fMRIを用いた眼球運課題遂行中の脳賦活活動部位の検討(松浦)

統合失調症は、サッケード課題遂行時に前頭葉皮質の過剰賦活がみられ前頭葉の機能低下が、またアンチサッケード課題による線条体 - 視床の賦活がなく皮質下の機能低下が示唆された。さらに注意喚起時の追跡眼球運動で右半球の賦活増加がみられず、左右半球側性化障害も示唆された。一方、てんかん性精神病群では同所見は明らかでなく、異なる神経回路障害が示唆された。

(4) 抗精神病薬の情動反応およぼす作用の検討(大久保)

placebo服用時では、広範な皮質・皮質下領域（扁桃体・海馬領域、帯状回、視床、前頭皮質、小脳、中脳、視覚野など）に賦活を認めた。一方、スルトプリド服用時は、これらの領域の賦活は低下していた。特に扁桃体および帯状回における賦活低下が顕著であった。

(5) 顔検出メカニズムの神経基盤および人に関する情動的価値の人物同定障害への影響に関する検討(加藤)

加算平均波形では、長方形条件、楕円条件ともに全ての被検者において潜時90 ms, 120 ms, 170 ms, 220 ms周囲での4つの成分が認められた。また、これらの条件間での差分波形を求めた差分波形では、潜時120 ms, 170 msでの成分がより強調された。潜時170msでのECDは従来から報告されてる右側のfusiform face areaにおける顔再認プロセスに相当すると考えられた。また、潜時120msでの早期反応は図形が顔であることを検出する顔検出機構を反映すると考えられた。

人物同定障害を呈した症例では、右側頭葉底面部ほぼ全域、扁桃体や海馬を含む右側頭葉内側部の大部分、両側前頭葉眼窩部の後方約1/3の部分に病変があり、左側頭葉内側部に軽度の損傷を認めた。本例に妻や病院スタッフの写真を用いたMisidentification triggering testを施行し、情動的価値が異なる人物（顔）に対して同定障害の出現の様相が異なることを検証した。

D．考察

1）研究の達成度について

薬理治療法研究では、スルピリドは600mgの投与量でも70%以上のD2占有率を示さなかったものの、スルトプリドは25mg単回服用でも70%をこえる十分なD2受容体占有率を示すことがわかった。D2受容体占有率から推奨されるスルトプリドの至適用量は現在の臨床用量（300mg-1200mg）よりもはるかに低く、臨床用量の再検討が必要なことがわかった。またフルボキサミンによる5-HTトランスポーター占有率を調べたところ、血中濃度の平均半減期は14時間、5-HTトランスポーター占有率の半減期は42時間であった。このような結果は抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率と血中動態の経時変化が解離していることを示している。

病態診断研究では統合失調症の視床を分割して評価し、主に背内側核と視床枕を含む領域でD2受容体結合能の有意な減少を明らかにした。さらに、視床背内側核と視床枕のD2受容体結合能と陽性症状の間に有意な負の相関を認めた。以上から視床の背内側核と視床枕のドーパミンD2受容体の異常が統合失調症の病態に関連している可能性が示唆された。さらに高次脳機能研究では、複数の課題で統合失調症患者における神経回路の賦活が不良なことを確かめた。

2）研究成果の学術的意義について

統合失調症の神経伝達の変化については国内外を問わず少数の報告しかない。われわれは、統合失調症の視床を分割して評価し、主に背内側核と視床枕を含む領域でD2受容体結合能の有意な減少を明らかにした。われわれが先に報告した前頭葉D1受容体、前帯状回D2受容体の低下、扁桃体5-HT_{1A}受容体の低

下一部慢性例での前頭葉5-HT_{2A}受容体の低下傾向を考慮すると、統合失調症においては複数の神経伝達系の受容体が減少している可能性が考えられる。このような所見は統合失調症死後脳研究におけるニューロピル、シナプスの減少に対応する可能性がある。また今回fMRI、MEGにより複数の高次機能神経回路の賦活不全を確認した。神経伝達系におけるシナプス受容体の減少はこのような神経回路の機能不全と関連している可能性がある。最近、統合失調症における発症後の進行性脳形態変化の報告が散見される。このような進行性過程が受容体の減少や、神経回路機能不全とどのように関連するか明らかにすることは統合失調症の難治化過程の解明に通じる可能性がある。

３）研究成果の行政的意義について

精神科薬物療法に関して科学的な証拠に基づく指針の作成が望まれて久しい。従来の薬剤の薬理学的分類は、試験管内での薬剤親和性に基づいて行われてきたが、生体では薬剤親和性がしばしば異なる。また従来の向精神薬の作用は、患者の自覚症状と医師の観察のみに基づき客観的な評価に欠ける面があった。また最近提案されている治療アルゴリズムについても、エキスパートコンセンサスにとどまるのが大部分であった。今回、抗精神病薬スルトプリドは25mg単回服用でも70%をこえる十分なD2受容体占有率を示すことがわかった。D2受容体占有率から推奨されるスルトプリドの至適用量は現在の臨床用量（300mg-1200mg）よりもはるかに低く、臨床用量の再検討が必要なことがわかった。今後、各種抗精神病薬の用量とD2受容体占有率の関係を明らかにし、各薬剤について臨床最適用量を再検討する必要がある。またフルボキサミンによる5-HTトランスポーター占有率を調べた、抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率と血中動態の経時変化が解離していることを明らかにした。今後、PETを用いて薬物作用部位での動態を評価することによって科学的な指標に基づく向精神薬投与法を考案することが可能だろう。

わが国の全病床数の中で精神科病床の割合は約22%と多く、その内統合失調症圏が65%、22万人と最も多い。対策として外来医療、社会復帰支援などの三次予防対策が推進されているが、早期診断治療により分裂病の難治化を防ぐ二次予防対策の必要性も指摘されている。統合失調症の単一共通の病態は未だ確認されていないが、複数の神経伝達系におけるシナプス受容体の減少、進行性の脳形態変化、高次脳機能障害が一部の病態に認められるのは明らかで、病態診断研究をさらに進めることによって、統合失調症の難治化を防ぐ新しい治療法の開発に通じる可能性がある。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大久保善朗

1. Oda K, **Okubo Y**, Ishida R, Murata Y, Ota K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, **Suhara T**, Shibuya H, Nishikawa T: Regional cerebral blood flow in depressed patients with MRI white matter hyperintensity. Biol Psychiat. 53(2):150-6.2003

2. Hossain AKM Moinul, Murata Y, Zhang L, Taura S, Saitoh Y, Mizusawa H, Oda K, Matsushima E, **Okubo Y**, Shibuya H: Brain perfusion SPECT in patients with corticobasal degeneration: Analysis using statistical parametric mapping. Movement Disorder. 18(6):697-703.2003

3. Ako, M, Kawara T, Uchida S, Miyazaki S, Nishihara K, Mukai J, Hirao K, Ako J, **Okubo** Y: Correlation between electroencephalography and heart rate variability during sleep. Psychiat clin Neuros. 57:59-65.2003

4. **Matsuura M**, Adacjo N, Oana Y, **Okubo Y**, Kato M, Nakano T, Takei N:A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 1866:1-13, 2003

5. Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, **Okubo Y**, karlsson P, Lundkvist C, Olsson H, Guilloteau D, Emond P, Farde L: [11C]PE21:a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. Eur J Nucl Med Mol Imaging.30:1220-1230.2003

6. Shioe K., Ichimiya T, **Suhara T.**, Takano A., Sudo Y., Yasuno F., Hirano M., Shinohara M., Kagami M., **Okubo Y.**, Nankai M., Kanba S:No association between genotype of the promotor region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET.Synapse 48: 184-188, 2003

7. Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, Arakaki H, **Okubo Y**, Nishikawa T, Shimizu H: Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. Neuroscience Res.45(4):419-427.2003

8. **Suhara T**, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, Ikoma Y, **Okubo Y**: High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry. 60:386-391.2003

9. Yasuno F, **Suhara T**, Nakayama T, Ichimiya T, **Okubo Y**, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K: Inhibitory role of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory. Am J Psychiatry. 160(2):334-40.2003

10. Takano A., **Suhara T.**, Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T. Sudo Y., Inoue M., **Okubo Y**:Estimation of the time course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from the plasma pharmacokinetics of anticpsychotics.Int J Neuropsychopharmacol 7:19-26, 2004

11. Obata T., Someya Y., **Suhara T.**, Ota Y., Hirakawa K., Ikehira H., Tanada S., **Okubo Y**:Neural damage due to temporal lobe epilepsy: Dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study.Psychiatry Clin Neurosci 58:48-53, 2004

12. Yasuno F., **Suhara T.**, Ichimiya T., Takano A., Ando T., **Okubo Y**:Decreased 5-HT_{1A} receptor binding in amygdale of schizophrenia.Biol Psychiatry 55: 439-444, 2004

13. Shirahama Y.,Ohta, K., Takashima A .,Matsushima E.,**Okubo Y**: Magnetic brain activity elicited by visually presented symbols and Japanese characters.Neuroreport 15(5):771-775,2004

14. Takahashi H.,Koeda M., Oda K .,Matsuda T., Matsushima E., **Matsuura M.**,Asai K.,**Okubo Y**:An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia.NeuroImage, in press

15. Yasuno F., **Suhara T.**, **Okubo Y.**, Sudo Y., Inoue M., Ichimiya T., Takano A., Nakayama K., Halldin C., Farde L:Low dopamine D_2 receptor binding in subregions of the thalamus in patients with schizophrenia.Am J Psychiatry, in press

16. **Matsuura M**, Adachi N, Oana Y, **Okubo Y**, Kato M, Nakano T, Takei N: Polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 2004 ,in press

17. 織田健司, **大久保善朗**, **須原哲也**：脳画像から見た形態学的異常. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC9 躁うつ病. 上島国利編. 52-61. 最新医学社, 2003

18. **大久保善朗**, **須原哲也**：神経画像解析から見た統合失調症の病態と疾病概念の変遷. 精神医学. 45(6)：583-588, 2003

19. **大久保善朗**, 中山貴至, 山本正浩, **須原哲也**：PETによるセロトニン神経のイメージング. Clinical Neuroscience. 21(6). 658-660, 2003

20. 織田健司, **大久保善朗**, 高野晶寛, **須原哲也**：脳イメージングによる抗精神病薬の薬効予

測．脳の科学．25(5)：453-460, 2003

21. 高橋英彦，**大久保善朗**：快・不快情動の脳機能画像．脳の科学．25(3)：281-286, 2003

22. **大久保善朗**、西條朋行、伊藤逸生：統合失調症の進行性増悪群の画像所見．Psychoses 9(4):8-12, 2003

須原　哲也

1. Maeda J., **Suhara T.**, Kawabe K., Okauchi T., Obayashi S., Hojo J., Suzuki K:Visualization of α 5 subunit of $GABA_A$/benzodiazepine receptor by [^{11}C]Ro15-4513 using positron emission tomography.Synapse 47: 200-208, 2003

2. Zhang M.-R., Maeda J., Furutsuka K., Yoshida Y., Ogawa M., **Suhara T.**, Suzuki K:[^{18}F]FMDAA1106 and [^{18}F]FEDAA1106: Two positron-emitter labeled ligands for peripheral benzodiazepine receptor (PBR).Bioorg Med Chem Lett 13: 201-204, 2003

3. Maeda J., **Suhara T.**, Okauchi T., Semba J:Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex.Neurosci Lett 336(3):171-174, 2003

4. Oda K., Okubo Y., Ishida R., Murata Y., Ohta K., Matsuda T., Matsushima E., Ichimiya T., **Suhara T.**, Shibuya H., Nishikawa T:Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity.Biol Psychiatry 53: 150-156, 2003

5. Yasuno F., **Suhara T.**, Nakayama T., Ichimiya T., **Okubo** Y., Takano A., Ando T., Inoue M., Maeda J., Suzuki K:Inhibitory effect of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on human explicit memory.Am J Psychiatry 160: 334-340, 2003

6. Obayashi S., **Suhara T.**, Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Nagai Y., Iriki A:Front-parieto-cerebellar interaction associated with intermanual transfer of monkey tool-use learning.Neurosci Lett 339: 123-126, 2003

7. Shioe K., Ichimiya T, **Suhara T.**, Takano A., Sudo Y., Yasuno F., Hirano M., Shinohara M., Kagami M., **Okubo Y.**, Nankai M., Kanba S:No association between genotype of the promotor region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET.Synapse 48: 184-188, 2003

8. **Suhara T.**, Takano A., Sudo Y., Ichimiya T., Inoue M., Yasuno F., Ikoma Y., **Okubo** Y:High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography.Arch Gen Psych 60: 386-391, 2003

9. Zhang M.-R., Kida T., Noguchi J., Furutsuka K., Maeda J., **Suhara T.**, Suzuki K: [^{11}C]DAA1106: Radiosynthesis and In Vivo Binding to Peripheral Benzodiazepine Receptors in Mouse Brain.Nucl Med Biol 30: 513-519, 2003

10. Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Zhang M-R., Nishikawa T., Konno R., Suzuki K., **Suhara T**:Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [^{11}C]L-703,717, a PET Radioligand for the Glycine-Binding Site of NMDA Receptors.Synapse 50: 130-136, 2003

11. Ichise M., Liow J-S., Lu J-Q., Takano A., Model K., Toyama H., **Suhara T.**, Suzuki K., Innis RB., Carson RE:Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [^{11}C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain.J Cereb Blood Flow Metab 23: 1096-1112, 2003

12. Kida T.,Noguchi J., Zhang M.-R., **Suhara T.**, Suzuki K:Metabolite analysis of [^{11}C]Ro15-4513 in mice, rats, monkeys and humans.Nucl Med Biol 30: 779-784, 2003

13. Fuchigami T., Haradahira T., Arai T.,

Okauchi T., Maeda J., Suzuki K., Yamamoto F:**Suhara** T.,Sasaki S., Maeda M.Synthesis and Brain Regional Distribution of [^{11}C]NPS 1506 in Mice and Rat: an N-Methyl-D-aspartate(NMDA) Receptor Antagonist.Biol Pharm Bull 26:1570-1573, 2003

14. Semba J.,Wakuta M.,Maeda J.,**Suhara** T:Nicotine withdrawal induces subsensitivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in rats: implications for precipitation of depression during smoking cessation.Psychoneuroendocrinology 29:215-226, 2004

15. Takano A., **Suhara T**., Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T. Sudo Y., Inoue M., **Okubo** Y:Estimation of the time course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from the plasma pharmacokinetics of anticpsychotics.Int J Neuropsychopharmacol 7:19-26, 2004

16. Obata T., Someya Y., **Suhara T**., Ota Y., Hirakawa K., Ikehira H., Tanada S., **Okubo** Y:Neural damage due to temporal lobe epilepsy: Dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study.Psychiatry Clin Neurosci 58:48-53, 2004

17. Yasuno F., **Suhara T**., Ichimiya T., Takano A., Ando T., **Okubo Y**:Decreased 5-HT_{1A} receptor binding in amygdale of schizophrenia.Biol Psychiatry 55: 439-444, 2004

18. Obayashi S., **Suhara** T., Nagai Y., Okauchi T., Maeda J., Iriki A:Monkey brain areas underlying remote-controlled operation.Eur J Neurosci 19: 1394-1407, 2004

19. Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Tomemori T., Sagou K., Tian M., Kandatsu S., Kamada T., Tsuji H., **Suhara T**., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H: [^{11}C]methinine positron emission tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy.Clin Cancer Res 10: 1764-1772, 2004

20. Takano A., **Suhara** T., Maeda J., Ando K., Okauchi T., Obaysshi S., Nakayama T., Kapur S:Relationship between cortical dopamine D_2 receptor occupancy and suppression of conditioned avoidance response in non-human primate.Psychiatry Clin Neurosci,in press

21. Yasuno F., **Suhara T.**, **Okubo Y.**, Sudo Y., Inoue M., Ichimiya T., Takano A., Nakayama K., Halldin C., Farde L:Low dopamine D_2 receptor binding in subregions of the thalamus in patients with schizophrenia.Am J Psychiatry,in press

22. Zhang M.-R., Maeda J., Ogawa M., Noguchi J., Ito T., Yoshida Y., Okauchi T., Obayashi S., **Suhara** T., Suzuki K:Development of a new radioligand, N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[^{18}F]fluoroethyl -5methoxybenzyl)acetamide, for PET imaging of 'peripheral benzodiazepine receptor' (PBR) in primate brain.J Med Chem,in press

23. Maeda J., **Suhara T.**, Zhang M.-R., Okauchi T., Ichimiya T., Inagi M., Ohbayashi S., Suzuki K:Imaging for brain glial cells by novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [^{11}C]DAA1106: study for in vivo rat autoradiography and monkey PET study.Synapse, in press

24. Yoshizaki T., Inaji M., Kouike H., Shimazaki T., Sawamoto K., Ando K., Date I., Kobayashi K., **Suhara T.**, Uchiyama Y.,Okano H:Isolation and transplantation of dopaminergic neurons generated from mouse embryonic stem cells Neurosci Lett,in press

松浦　雅人

1. **Matsuura M**, Adacjo N, Oana Y, **Okubo Y**, Kato M, Nakano T, Takei N:A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic

psychoses and schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 1866:1-13, 2003

2. Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, **Matsuura M**, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Determining vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis using exploratory eye movements. Psychiatry and Clinical Neuroscience 57:433-440, 2003

3. Matsuda T, **Matsuura M**, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and sub-cortical networks. Psychiatry Res: Neuroimaging 2004 ,in press

4. **Matsuura M**, Adachi N, Oana Y, **Okubo Y**, Kato M, Nakano T, Takei N: Polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 2004 ,in press

5. Takahashi H.,Koeda M., Oda K .,Matsuda T., Matsushima E., **Matsuura M.**,Asai K.,**Okubo Y**:An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia.NeuroImage, in press

6. **松浦雅人**：精神疾患と眼球運動異常．脳の科学 25: 685-692, 2003.

7. **松浦雅人**：統合失調症の眼球運動障害と前頭葉．臨床精神医学 32: 377-384, 2003

8. **松浦雅人**、小島卓也：精神医学・医療の国際比較ー生物学的精神医学．こころの科学 109: 96-99, 2003

9. 松田哲也、**松浦雅人**、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、福本眞衣、高橋晋、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：精神医学における fMRI の基礎とタスクパラダイム．脳と精神の医学 14： 91-98, 2003

10. 大久保起延、**松浦雅人**、松田哲也、大久保博美、根本安人、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：探索眼球運動の神経機構ー fMRI を用いた健常者と統合失調症の賦活部位の検討．臨床脳波 45: 227-233, 2003

11. 大久保起延、大久保博美、**松浦雅人**、松田哲也、根本安人、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：探索眼球運動の神経機構ー fMRI を用いた統合失調症の賦活と課題成績・精神症状との関連．精神医学 45: 1285-1290, 2003

加藤元一郎

1. Komatsu S, Mimura M, **Kato M**, Kashima H:Cross-script and within-script Priming in alcoholic korsakoff patients. Perceptual and Moter skills. 96:495-509, 2003

2. Kato Y., Muramatu T., **Kato M.**, Shintani M., Yoshino F., Shimono M., Ishikawa T: An earlier component of face perception detected by seeing-as-face task. Neuroreport. 15：225-229, 2004

3. **加藤元一郎**、秋山知子、鹿島晴雄：前頭葉機能と社会機能、精神科治療学. 18：1029-1037、2003

4. **加藤元一郎**、三村將：時間とリズムの認知、特集・脳と時間、Brain Medical. 15:173-179, 2003

5. **加藤元一郎**、鹿島晴雄：高次機能リハビリテーション、新世紀の精神科治療　第6巻　認知の科学と臨床．武田雅俊編、中山書店．353-371、2003

6. **加藤元一郎**：記憶障害の病態、特集　脳の機能解析ー局在と病態ー、最新医学．58（3）:415-423、2003

7. **加藤元一郎**、秋山知子：社会的行動障害と神経心理学的介入法、臨床精神医学. 32（10）：1227-1234、2003

8. 梅田　聡、**加藤元一郎**：虚記憶と前頭前野の機能について、臨床精神医学．32（12）：1515-1520、2003

9. 秋山知子、**加藤元一郎**、村松太郎、斉藤文恵、三村将：情動に修飾される人物同定障害を生じたヘルペス脳炎の一例、高次脳機能研究、2004（印刷中）

2. 学会発表

シンポジウム

1. **Okubo** Y:Neuroreceptor imaging of schizophrenia and antipsychotic drug action. (Symposium on Recent Advances in Functional Neuroimaging in Asia) International Congress of Biological Psychiatry. 2004 Cairns, Feb. 2004

2. **Matsuura M**: Voluntary eye movement abnormalities and functional MRI study of schizophrenia.(Symposium on Recent Advances in Functional Neuroimaging in Asia) International Congress of Biological Psychiatry, Cairns, Feb. 2004

3. **Matsuura M**: Disturbance of neural networks of schizophrenia. (Symposium on Endophenotypic Markers, Neural Networks, and Genetics for Schizophrenia) International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, Feb. 2004.

4. **大久保善朗**：精神疾患の脳形態画像（シンポジウム　精神医療における脳イメージングの可能性）．第 99 回日本精神神経学会総会．東京．2003.5.28-30

5. **大久保善朗, 須原哲也**：PET による受容体およびトランスポーター占有率解析と向精神薬の薬効評価（シンポジウム　精神疾患の脳機能画像解析と診断・治療への応用）．第 33 回日本神経精神薬理学会年会．奈良．2003.10.8-10

6. **須原哲也**：画像から見た薬物治療の評価（シンポジウム　精神医療における脳イメージングの可能性）．第 99 回日本精神神経学会総会．東京．2003.5.28-30

7. 松田哲也、**松浦雅人**、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、福本真衣、高橋晋、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：精神医学における fMRI の基礎とタスクパラダイム（シンポジウム：精神医学における機能的 MRI）．第 24 回日本生物学的精神医学会、金沢、2003.4

8. **松浦雅人**：統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI 研究（シンポジウム：精神医療における脳イメージングの可能性）．第 99 回日本精神神経学会総会、東京、2003.5

9. **松浦雅人**：統合失調症の fMRI による脳機能解析（シンポジウム：精神疾患の脳機能画像解析と診断・治療への応用）．第 33 回日本神経精神薬理学会、奈良、2003.10

10. **加藤元一郎**：精神疾患における神経心理学的障害と機能的脳画像所見（シンポジウム：精神医療における脳イメージングの可能性）．第 99 回日本精神神経学会総会、東京、2003.5

講演

1. **大久保善朗**：統合失調症の脳画像解析.第 310 回精神研セミナー．東京．2003.9.22.

2. **大久保善朗**：統合失調症の画像診断．第 2 回北陸精神科薬物療法検討会．金沢．2003.10.25.

3. **大久保善朗**：統合失調症の画像解析．非定型抗精神病薬セミナー．奈良．2003.11.29.

4. **大久保善朗**：精神神経疾患の画像解析．岩手県精神科研究談話会．岩手．2003.12.5-6.

5. **大久保善朗**：統合失調症の画像解析．第 5 回精神医学学術講演会．三重．2004.1.29.

6. **大久保善朗**：画像診断を用いた抗精神病薬の薬効評価．第 16 回多摩精神科医療懇話会．東京．2004.2.19.

7. **大久保善朗**：統合失調症の脳画像解析．北里大学精神科研究会．神奈川．2004.3.8.

8. **大久保善朗**：画像解析を用いた抗精神病薬の評価．記念講演会．大阪．2004.3.27.

学会発表

大久保善朗

1. Takano A., **Suhara T.**, Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T., **Okubo Y.**:Estimation of time course of dopamine D_2 receptor occupancy from plasma pharmacokinetics of antipsychotics.International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003

2. 織田健司、松島英介、江守麻子、太田克也、

村田雄二、**加藤元一郎**、**大久保善朗**：精神神経症状を示す SLE 患者の脳血流所見. 第 25 回日本生物学的精神医学会. 金沢. 2003.4.16-18.

3. 肥田道彦、高橋英彦、池田裕美子、室田亜希子、織田健司、浅井邦彦、**大久保善朗**、田中博：fMRI を用いた音声と意味の認知に関する脳賦活部位の検討. 第 25 回日本生物学的精神医学会. 金沢. 2003.4.16-18.

4. 池田裕美子、室田亜希子、肥田道彦、織田健司、高橋英彦、**大久保善朗**：選択的聴取の fMRI 解析. 第25回日本生物学的精神医学会. 金沢. 2003.4.16-18.

5. 伊藤逸生、織田健司、西條朋行、伊藤滋朗、高橋英彦、田中陽子、佐々毅、田井治康友、浅井邦彦、**大久保善朗**：統合失調症患者に置ける脳形態の進行性変化　―世代間の脳形態の際の検討―. 第 25 回日本生物学的精神医学会. 金沢. 2003.4.16-18.

6. **須原哲也**、安野史彦、安藤智道、鈴木和年、**大久保善朗**：喫煙に対する渇望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究. 喫煙科学研究財団平成 14 年度助成研究発表会、東京、2003.7.17

7. 笹井妙子、早川　梓、山﨑まどか、池田裕美子、肥田道彦、高橋英彦、織田健司、**大久保善朗**：fMRI による Counting stroop test 時の脳賦活部位の検討. 第 33 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 旭川. 2003.10.1-3.

8. 早川　梓、笹井妙子、山﨑まどか、池田裕美子、肥田道彦、高橋英彦、織田健司、**大久保善朗**：fMRI を用いた言語聴取時の脳賦活部位の検討. 第 33 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 旭川. 2003.10.1-3.

9. 肥田道彦、高橋英彦、早川　梓、笹井妙子、山﨑まどか、池田裕美子、室田亜希子、織田健司、浅井邦彦、**大久保善朗**、田中　博：fMRI 研究:受動的聴取課題を用いた言語優位半球の推定. 第 33 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 旭川. 2003.10.1-3.

10. 山﨑まどか、前原健寿、鶴園法恵、中山絵梨、織田健司、内田　直、太田禎久、大野喜久郎、**大久保善朗**：側頭葉内側硬膜下電極におけるてんかん発作時直流電位変動の検討. 第 33 回日本臨床神経生理学会・学術大会. 旭川. 2003.10.1-3.

11. 高野晶寛、**須原哲也**、生駒洋子、安野史彦、前田　純、一宮哲哉、**大久保善朗**：抗精神病薬の血中動態からのドーパミン D2 受容体占有率の経時的変化の推定. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会. 奈良. 2003.10.8-10.

12. 安野史彦、**須原哲也**、中山貴至、一宮哲哉、高野晶寛、**大久保善朗**：海馬領域に局在する後部シナプス 5-HT1A 受容体の、顕在記憶に対する抑制的な影響. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会. 奈良. 2003.10.8-10.

13. 山﨑まどか、笹井妙子、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、松浦雅人：[11C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D2 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会. 東京. 2003.10.27-29.

14. 笹井妙子、山﨑まどか、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、松浦雅人：[11C]WAY-100635 と PET によるてんかんの 5-HT1A 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会. 東京. 2003.10.27-29.

15. 織田健司、松島英介、太田克也、村田雄二、**加藤元一郎**、笹井妙子、山﨑まどか、池田裕美子、早川　梓、**大久保善朗**：精神神経症状を示すSLE患者の脳血流所見.第43回日本核医学会総会. 東京. 2003.10.27-29.

16. 高野晶寛、**須原哲也**、生駒洋子、安野史彦、一宮哲哉、**大久保善朗**：抗精神病薬の血中動態からの脳内動態の経時的変化の予測. 第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、2003.12.5

17. 高橋英彦、伊藤逸生、高野晶寛、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、西條朋行、浅井禎之、織田健司、肥田道彦、池田裕美子、浅井邦彦、**須原哲也**、**大久保善朗**:PET、MRI を用いた統合失調症の研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費　平成 15 年度研究報告会. 東京. 2003.12.17-18.

須原　哲也

1. **Suhara** T.:Partial volume correction

strategies for human [^{11}C]DASB PET studies XXIst International Symposium on Cerebral Blood Flow,Metabolism,and FunctionVIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET,Calgary,Canada,June 29-July 3,2003

2. Ichise M.,Liow J.S.,Lu J.Q.,Takano A.,Modell K.,Toyama H.,**Suahra T.**,Innis R.B.,Carson R.E.:Quantification of central serotonin transporter binding potential and relative tracer delivery by using multilinear reference tissue models for human [^{11}C]DASB PET studies.50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine,New Orleans, June 22, 2003

3. Obyashi S.,**Suhara T.**,Nagai Y.,Okauchi T.,Maeda J.,Iriki A.:Brain imaging of monkey tool use under the control of joystick.Sixth IBRO world congress of neuroscience,Prague,July 10-15,2003

4. Ikoma Y., **Suhara T.**, Yasuno F., Takano A., Ota M., Maeda J.:Quantitative analysis for peripheral benzodiazepine receptor with [^{11}C] DAA1106.International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003

5. Takano A., **Suhara T.**, Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T., **Okubo Y.**:Estimation of time course of dopamine D_2 receptor occupancy from plasma pharmacokinetics of antipsychotics.International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003

6. **須原哲也**：受容体・情報伝達系からみた治療薬　精神疾患の克服-統合失調症の治療戦略-：第26回日本医学会総会、福岡、2003.4.4

7. 高橋郁磨、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、岡内隆、前田純、入来篤史、**須原哲也**、内山明彦：PET脳賦活検査における賦活部位間の相関図作成に関する研究. 第42回日本エム・イー学会大会、札幌、2003.6.3

8. **須原哲也**、安野史彦、安藤智道、鈴木和年、**大久保善朗**：喫煙に対する渇望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究. 喫煙科学研究財団平成14年度助成研究発表会、東京、2003.7.17

9. 大林茂、永井裕司、**須原哲也**、岡内隆、前田純、来篤史：サル道具遠隔操作の脳機能画像. 第26回日本神経科学大会、名古屋、2003.7.23

10. Ono K., Yoshihara K., Suzuki H., Onozaki K., **Suhara T.**, Sawada M.:Preservation of hematopoietic properties in transplanted bone marrow cells in brain.第46回日本神経化学会大会、新潟、2003.9.24-26

11. 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、**須原哲也**：カニクイザルのドーパミン神経変性過程のポジトロンCTによる測定. 第34回日本獣医画像診断学会、青森、2003.10.2

12. 前田純、**須原哲也**、岡内隆、仙波純一：フェンサイクリジン誘発前頭皮質ドーパミン遊離に対する代謝調節型グルタミン酸受容体作動薬の影響.第33回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.9-10

13. 安東潔、永井裕司、大林茂、前田純、岡内隆、稲次基希、**須原哲也**、石井一、谷岡功邦：パーキンソン病モデルザルの脳内ドーパミン神経変性と症候の発現. 第33回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10

14. 高野晶寛、**須原哲也**、生駒洋子、安野史彦、前田純、一宮哲哉、**大久保善朗**：抗精神病薬の血中動態からのドーパミンD2受容体占有率の経時的変化の推定. 第33回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10

15. 安野史彦、**須原哲也**、高野晶寛、一宮哲哉、小坂淳、**大久保善朗**：海馬領域に局在する後部シナプス5-HT1A受容体の顕在記憶に対する抑制的な影響. 第33回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003.10.8-10

16. 笹井妙子、山崎まどか、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、**松浦雅人**：[^{11}C]WAY-100635とPETによるてんかんの5-HT1A受容体の検討. 第43回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

17. 山崎まどか、笹井妙子、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、**松浦雅人**：[11C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D2 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

18. 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、**須原哲也**：黒質線条体ドーパミン神経の変性過程のポジトロン CT による測定. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

19. 高橋郁麿、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、**須原哲也**、内山明彦：PET 脳賦活検査における活動部位間相関図の構築. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

20. 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、松野典代、張宏、**須原哲也**、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人：PET-CT の性能評価(2). 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10-27-29

21. 北條順子、中尾隆二、根本和義、**須原哲也**、鈴木和年：臨床用ドーパミントランスポーターリガンド[11C]PE21 の製造法の確立. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

22. 伊藤岳人、福村利光、中尾隆士、**須原哲也**、鈴木和年：MDR1 リガンド[11C]Verapamil の製造及び品質・安全性の評価. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

23. 淵上剛志、原田平輝志、岡内隆、前田純、荒井拓也、**須原哲也**、鈴木和年、山本文彦、佐々木茂貴、前田稔：NMDA 受容体診断薬としての 4-ヒドロキシキノロン誘導体の合成及び評価. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

24. 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、山田実、松野典代、帳宏、**須原哲也**、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人：PET-CT 画像と 68Ge 線源による吸収補正 PET 画像との比較. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

25. 田村克巳、吉川京燦、佐合賢治、松野典代、**須原哲也**、棚田修二、留森貴志、久保敦司、村田啓、佐々木康人：重粒子線治療後の脈絡膜原発悪性黒色腫において、経過観察にて施行した MET-PET の集積変化. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

26. Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Sagou K., Tian M., **Suhara T.,** Kamada T., Tsuji H., Kandatsu S., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H:Imaging of Osteosarcoma with Positron Emission Tomography and 11C-Methionine. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

27. 高野晶寛、**須原哲也**、生駒洋子、安野史彦、一宮哲哉、**大久保善朗**：抗精神病薬の血中動態からの脳内動態の経時的変化の予測. 第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、2003.12.5

28. 高橋英彦、伊藤逸生、高野晶寛、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、西條朋行、浅井禎之、織田健司、肥田道彦、池田裕美子、浅井邦彦、**須原哲也**、**大久保善朗**：PET,MRI を用いた統合失調症の研究(班名 14 公-1 精神疾患における脳の画像解析学的研究). 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費　精神疾患関連研究班. 第 13 回合同シンポジウム,東京、2003.12.15

29. 安西和紀、U Winn Aung,佐藤昌昭、齋藤俊行、中川秀彦、石原弘、伊古田暢夫、岡内隆、**須原哲也**：PET を用いたラットにおける in vivo 遺伝子発現イメージング. 日本薬学会第 124 年会、大阪、2004.2.29-31

30. Maeda J., Zhang M.-R., Okauchi T., Ikoma Y., Suzuki K., **Suhara** T:Pre-clinical evaluations of novel peripheral benzodiazepine receptor PET tracer [11C]DAA1106. 日本薬理学界年会、大阪、2004.3.8-10

31. 稲次基希、吉崎崇仁、**須原哲也**、岡内隆、前田純、安東潔、成相直、大林茂、岡野栄之、大野喜久郎：[11C]PE2I を用いた PET イメージングによるラット胎仔脳移植評価. 第 3 回日本再生医療学会総会、千葉、2004.3.24

松浦　雅人

1. **松浦雅人**、福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、根本安人、小島卓也：統合失調症とてんかん精神病の f MRI 研究.

第6回日本ヒト脳機能マッピング学会. 東京、2004.3

2. 福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、松島英介、泰羅雅登、**松浦雅人**、小島卓也：統合失調症の non-overlap saccade 、overlap saccade 課題遂行時の脳賦活部位一機能的 MRI による検討. 第24回日本生物学的精神医学会、金沢、2003.4

3. **松浦雅人**、三上智子、成瀬暢也、守屋裕文、松島英介、福良洋一、大久保博美、大久保起延、小島卓也：統合失調症、覚醒剤精神病、てんかん性精神病の探索眼球運動. 第99回日本精神神経学会、東京、2003.5

4. **松浦雅人**、福本真衣、松田哲也、大久保起延、大久保博美、根本安人、鹿中紀子、小島卓也：てんかん性精神病の機能的 MRI 研究. 第37回日本てんかん学会、仙台、2003.10

5. 笹井妙子、山崎まどか、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、**松浦雅人**：[11C]WAY-100635 と PET によるてんかんの 5-HT1A 受容体の検討. 第43回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

6. 山崎まどか、笹井妙子、織田健司、**大久保善朗**、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、**須原哲也**、前原健寿、**松浦雅人**：[11C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D2 受容体の検討. 第43回日本核医学会総会、東京、2003.10.27-29

7. 福本真衣、松田哲也、大久保博美、大久保起延、**松浦雅人**、松田玲子、鹿中紀子、根本安人、松島英介、泰羅雅登、小島卓也：各種眼球運動課題を用いた統合失調症とてんかん性精神病の f MRI 研究. 第3回精神疾患と認知機能研究会. 東京、2003.11

加藤元一郎

1. **Kato M**：The role of dorsolateral, orbital and medial frontal lobes in executive functions: A neuropsychological study. The 21st-Century Center of Excellence Program: Psychological Studies, The Third International Workshop, Executive Functions in Higher Cognitive Processes: Behavioral and Neural Correlates. March 10-12, 2003, Kyoto

2. Shintani M, Shibukawa Y, **Kato M**, Suzuki T, Nakamura Y, Kumai T, Shimono M, Ishikawa T : Cortical responses (Mirror Neuron System) in patients with temporomandibular disorders during observation of jaw movement: an MEG study. The 9th Annual Meeting of the Organizatin for Human Brain Mapping, New York, USA, June 19-22, 2003.

3. **加藤元一郎**：ヒトと世界―ヒトはどのように世界に対応しているか―、前頭前野と思考障害、シンポジウム、第27回日本神経心理学会総会. 2003

4. 織田健司，松島英介，江守麻子，太田克也，村田雄二，**加藤元一郎**，**大久保善朗**：精神神経症状を示す SLE 患者の脳血流所見. 第25回日本生物学的精神医学会. 金沢. 2003.4.16-18.

5. 織田健司，松島英介，太田克也，村田雄二，**加藤元一郎**，笹井妙子，山崎まどか，池田裕美子，早川 梓，**大久保善朗**：精神神経症状を示す SLE 患者の脳血流所見.第43回日本核医学会総会. 東京. 2003.10.27-29.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし