厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

眼球運動を用いた統合失調症診断法の開発

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助教授

研究要旨　探索眼球運動は統合失調症に特異的て、しかもその素因と深く結びついた生物学的指標である。この探索眼球運動を日常臨床の場で統合失調症の診断の補助として用いることを目的にして、より簡便で自動分析ができる装置を開発した。その結果、十分な信頼性と、これまでと同様の判別率が得られ、これによって臨床応用の可能性が示唆された。

A　研究目的

これまで、成人発症の統合失調症患者やその高危険群（両親や同胞、一卵性双生児）を対象にした一連の研究によって、横Ｓ字型図形を用いた探索眼球運動か、統合失調症の中核群における発症脆弱性を表わす生物学的指標となりうることか実証されている。さらに成人の場合、この探索眼球運動を用いて、統合失調症をその他の精神疾患（気分障害、不安障害、覚醒剤精神病、アルコール精神病、側頭葉てんかん、前頭葉損傷）および健常者から、約75%の感受性と約80%の特異性をもって判別できることを報告し、探索眼球運動が統合失調症に特異的な指標であることが解明されつつある。

そこで今年度は、統合失調症にみられるこうした探索眼球運動の所見を臨床応用する目的て、新たに開発した自動分析付きの簡易型アイマーク・レコーダーを用いて同様の検査を実施し、従来の手動分析との比較をすることによって、自動分析の信頼性を検討し、さらに自動分析の結果を用いた判別を試みることによって、統合失調症の診断法として確立できるかとうかを検討した。なお、今回の検査は、京都大学、日本大学、富山医科薬科大学、東京医科歯科大学およびその関連病院の各施設にておこなったものである。

1　手動分析と自動分析の比較

B　研究方法

対象は、ICD-10の診断基準を満たす統合失調症患者29名（男16名，女13名，平均年齢34.1±14.9歳）および気分障害患者13名（男3名，女10名，平均年齢32.5±7.2歳）、健常対照者22名（男14名，女8名，平均年齢38.0±11.9）とし、探索眼球運動の測定をおこなった。なお、被検者には、検査の目的と内容を説明し、同意を得た上で本検査を実施した。まず横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新型アイマーク　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、総移動距離、比較　照合課題の反応的探索スコアを従来の手動分析および新たに開発した自動分析それぞれて析出した。

C　研究結果

手動分析ならびに自動分析の結果を比較し、クローンハノクα係数による信頼性の検討をおこなったところ、それぞれのα値は、運動数0 84、平均移動距離0 86、総移動距離0 95、反応的探索スコア0 90となり、自動分析の信頼性が高いことがわかった。図に手動分析および自動分析による反応的探索スコアの関係を示した。図のように、両者の間は相関が高いことがわかる。

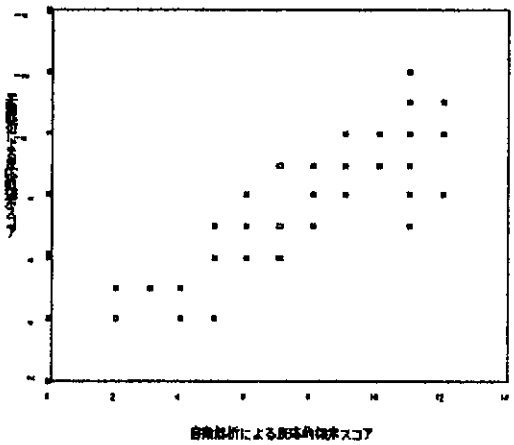

図　反応的探索スコアの相関

D　考察

以上の結果より、新たに開発してきた自動分析付きの簡易型アイマーク・レコーダーによって解析されるデータは、従来の方法で手動分析を用いて得られたデータと変わりなく、簡易型アイマーク・レコーダーが十分利用できることが実証された。

2　自動解析の結果を用いた判別分析

B　研究方法

対象は ICD-10 の診断基準を満たす統合失調症患者85名（男52名，女33名，平均年齢37 0±12 3歳）および気分障害患者20名（男4名，女15名，平均年齢37 6±11 7歳）、健常対照者37名(男16名，女21名，平均年齢31 6±7 2）とし、探索眼球運動の測定を行った。自動分析で解析した運動数、平均移動距離、総移動距離、反応的探索スコアを変数として変数選択(Stepwise Selection)を行うことにより、統合失調症患者と非統合失調症者を判別するのに有効な変数を選んだ。そして、選ばれた変数によって判別分析を行い、判別関数を導出した。さらに、この判別関数を個々の症例に当てはめて判別得点を求め、統合失調症か否かの判別を試みた。

C　研究結果

対象全体で変数選択を行うと、５つの変数より、総移動距離と反応的探索スコアがこの順に選ばれた。この２変数で判別分析を行ったところ、判別関数か得られた。この判別式を個々の症例にあてはめて、判別率を求めた。判別得点が正の値となった場合は統合失調症と判別される。統合失調症を統合失調症と判別しえた判別率（感受性）は70　0%、非統合失調症を非統合失調症と判別しえた判別率（特異性）は84 7%であった。

D　考察

今回得られた判別率は、従来の方法を用いておこなった研究報告の結果（約75%の感受性と約80%の特異性をもって判別）と比べて、感受性がやや劣るか、これは今回の対象が主に大学病院入院ないし外来通院中の統合失調症患者であり、中核群というよりはむしろ周辺群を多く含んでいるためと考えられる。い

ずれにせよ以上の結果より、自動解析で得られた結果を用いた判別分析は、日常診療の場で統合失調症の診断の補助として用いることが可能であることが認められた。

E　研究１および２の結論

この研究で開発した診断補助装置は、統合失調症の客観的診断の一助として役立つばかりでなく、病因の解明などにも利用することができると考える。

G　研究発表

1　論文発表

(1) 松田哲也、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、西村玲子、王木宗久、渥美義賢、松島英介、泰羅雅登、小島卓也　fMRI と脳波の同時記録法を用いた覚醒水準モニタリングに臨床脳波 44(1)　28-31, 2002

(2) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Atsumi Y, Tamaki M, Takahashi K, Matsushima E, Kojima T　Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging study　Simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram Psychiatry and Clinical Neurosciences 56 289-290, 2002

(3) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Takahashi K, Tamaki M, Atsumi Y, Matsushima E, Taira M, Kojima T　Simultaneous recording of EEG and functional MRI　International Congress Series 1232　351-355, 2002

2　学会発表

【シンポジウム】

(1) 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　第２５回日本生物学的精神医学会　金沢，２００３　４

(2) Matsushima E, Kojima T, Kurachi M, Hayashi T　Eye movements as a discriminator for schizophrenia　International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, 2004　29-13

【一般演題】

(1) 福本眞衣、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- 機能的 MRI による検討-　第２５回日本生物学的精神医学会　金沢，２００３　４

(2) 鵜木恵子、大倉勇史、松島英介、市川宏伸、佐藤泰三　注意欠陥多動性障害における探索眼球運動- 他の小児発症精神疾患との比較-　第２５回日本生物学的精神医学会，金沢，２００３　４

(3) 中村映里奈、太田克也、松田哲也、野口海、増田伸昭、恩田　寛、松島英介　統合失調症患者のプライミング　第２５回日本生物学的精神医学会，金沢，２００３　４

(4) 大槻露華、田中俊輔、田辺英一、福良洋一、屋良一夫、大久保起延、高橋　栄、松浦雅人、坂井禎一郎、武藤真理子、松島英介、Han Youhua、Shen Yu-cun、小島卓也、有波忠

雄　統合失調症における 22q11 2 微小欠損領域のゲノム解析　第２５回日本生物学的精神医学会　金沢，２００３　４

(5) 中村映里奈、太田克也、尾崎純子、織田健司、松田哲也、恩田　寛、松島英介　意味的ネットワークの発達　第３３回日本臨床神経生理学会・学術大会，旭川，２００３年１０月１日

(6) 佐々木俊二、佐藤研史、太田克也、高島敦子、白浜康弘、松島英介、山中祥男　左右側頭葉後下部における視覚的単語形態認知　第３３回日本臨床神経生理学会・学術大会，旭川，２００３年１０月２日

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

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
（分担研究課題　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）

分担研究者　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

研究要旨　これまてに、我々は精神分裂病と非定型精神病（満田）との差異を、CT, SPECT, MRI なとを用いた脳の画像診断的検査によって検討してきた。さらに、探索眼球運動検査や事象関連電位なとの精神生理学的検査によっても、両疾患群がきわめて明確に分類されることを明らかにした。そこで、分裂病性精神病の妥当性のある分類を探るために、まず、BPRS なとを使った臨床症状を探索眼球運動所見と組み合わせ、ICD-10 での分類と満田の分類を含めた解析（等質性分析）を行ったところ、ICD-10 て精神分裂病とされる急性精神病の遷延型は定型の分裂病とは異なり、非定型精神病に含めた方が妥当であることが示唆された。我々はさらに、非定型精神病の客観的な診断法を確立するための大規模な臨床研究を企画し、脳画像所見などを再吟味しようとしているか、まず、精神病理学的な研究を開始し、幻聴体験における非定型精神病と分裂病との症候学的相違を検討した。そして、分裂病性幻聴は自我障害を特徴とするか、一方、非定型精神病性幻聴は意識変容を基盤にすることが特徴であると解釈された。

A 研究目的

我々はこれまてに、CT や SPECT さらに MRI などの画像診断的な方法や、探索眼球運動や事象関連電位(P300)なとの精神生理学的な方法を用いて、分裂病性精神病の分類の妥当性を検討し、満田の非定型精神病の概念を再検討してきた。そして、分裂病性精神病か単一の疾患てはなく、いくつかのグループに分類されうる可能性を指摘し、少なくとも分裂病性精神病を定型の分裂病と非定型精神病とに２分しておくのか妥当であることを強調してきた。

本研究は、これまで我々か行ってきた研究に引き続いて、探索眼球運動や事象関連電位(P300)なとの精神生理学的所見を検討するとともに、精神病理学的症状の分析を等質性分析(HOMALS)によって行い、その結果から、分裂病性精神病の異種性と非定型精神病の特徴を明らかにするものである。

B 研究方法

今回の研究は、等質性分析（HOMALS）というカテコリー数量化分析なとの統計的手段を用いて、満田の分類の妥当性を検討するものてある。ここでは、精神分裂病 32 例、急性一過性精神病群(非定型精神病) 17 例、急性精神病の遷延型 10 例、感情障害群（非定型精神病）6 例を用いて検討した。そして、症状評価尺度（BPRS）による類型分類、探索眼球運動による分類、性

別、発症年齢、1度親族の家族歴、結婚歴をカテゴリー変数とみなし、各カテコリー間の関係を二次元平面上にプロットし、視覚的な検討をおこなった。

次に、幻聴のある精神疾患54例（分裂病28例、非定型精神病22例、解離性障害3例、側頭葉てんかん発作後精神病1例）に対し、石垣の作成したSIAH (Semi-structured interview for Auditory Hallucination) による半構造化面接を施行して、幻聴を「自我体験型幻聴群」、「自我障害型幻聴群」、「対象体験型幻聴群」、「夢幻様型幻聴群」、「単純型幻聴群」の5類型に分類し、分裂病と非定型精神病の幻聴所見の相違を検討した。

C　結果と考察

ICD-10では、急性精神病の症状か持続し、遷延した場合に、分裂病へと診断が変更される。しかし、このような急性精神病の遷延症例をも分裂病に含めうるのか否かは生物学的な指標において詳しく検討されるべきものである。そこて、我々は探索眼球運動検査を用いて急性精神病の遷延型を、精神分裂病および急性一過性精神病と比較したところ、運動数や総移動距離、そして反応的探索スコア（RSS）でも分裂病でのみ低下所見を認め、他の症例てはこのような所見を認めなかった。この結果は、急性精神病の遷延型が、症状と経過において分裂病とある程度の類似を示すものの、眼球運動所見から見れば急性一過性精神病に近縁な所見を示し、分裂病に含めるよりは、広義の非定型精神病に含めるのか妥当てあることを示している。

精神分裂病と急性精神病の遷延型はHOMALS による分析でも異なる分布を示した。分裂病は、陰性・欠陥症状、発症年齢19歳以下、RSS　4〜5点のカテコリーと類似し、散布図の第Ⅳ象限に位置した。一方、急性精神病の遷延型は、発症年齢25〜29歳、RSS　10〜12点のカテコリーと類似し、分裂病よりも急性一過性精神病のカテゴリーの近傍に位置した。また、急性精神病の遷延型と急性一過性精神病のカテゴリーは、散布図の第Ⅱ象限に位置し、分裂病とは異なる分布を示した。これらの結果から、急性精神病の遷延型は、急性一過性精神病と一括した臨床単位、すなわち、非定型精神病とみなすことか妥当てあると考えられる。

しかし、非定型精神病のうち、感情障害群は、症例数は少ないものの、散布図の第Ⅰ象限に位置し、第Ⅱ象限に位置した急性一過性精神病や急性精神病の遷延型とはやや異なる分布を示した。さらに、感情障害群のカテコリーは、1度親族の家族歴ありやRSS　6〜7点のカテコリーの近傍に位置した。これらの結果は、感情障害群か、非定型精神病群のなかても特殊な位置を占めていることが窺われ、非定型精神病もなお均質な群とはいえないことを示している。

幻聴を対象にした精神症候学的研究は、非定型精神病の異種性を問題にしたものではなく、非定型精神病を一つの臨床単位として症候学的に検証したものてある。本研究の結果、分裂病では、表象性幻聴が仮性幻覚を経て自我障害に進展するか、一方、非定型精神病では、意識変容による知覚性幻聴が妄想知覚を伴い夢幻様状態に進展するとみなせた。両疾患の幻聴所見は症候学的にも異なった構造を示しており、非定型精神病か分裂病と異なる重要な所見の一つと考えられた。

D 結論

満田の非定型精神病の診断は、その症状や経過の特徴が彼の著作に明確に記載されているにもかかわらず、操作的診断に較べれば確かに曖昧と言わざるを得ず、主観的て信頼性に乏しいとの批判を受けてきた。そこで、我々は生物学的指標に基づきクラスター分析を行い、臨床的な診断との相関を検討し、非定型精神病と分裂病か異なるクループに属する傾向を示すのを確認している。このことは、満田の臨床分類の妥当性を証明する証拠の一つと言えるてあろう。今回の研究の一つは、BPRS による臨床症状や眼球運動による RSS 所見に基づく多変量解析を行って、分裂病性精神病を再分類し、臨床診断と比較したものてある。その結果、ICD-10 ては分裂病に含まれる急性精神病の遷延型は、急性一過性精神病と類似した所見を示し、我々の言う非定型精神病と考える方か妥当であると思われた。

分裂病性精神病の幻聴所見に関する研究ては、分裂病の場合は自我障害が、一方の非定型精神病では意識障害かその基盤にあるように思われる。分裂病と非定型精神病は、病状の進行とともに、その症候学的構造か不明瞭になるものの、この両疾患の症候学的相違は、それぞれに異なる病態生理に基つくことを示唆するものてある。

E 研究発表

1 論文発表など

深津尚史, 安藤琢弥, 深津栄子, 鈴木滋, 兼本浩祐, 林拓二 半構造化面接法を用いた非定型精神病の幻聴所見の検討ー統合失調症との症候学的相違についてー（投稿中）

中谷陽二、林拓二、保崎秀夫、加藤忠文、兼本浩祐、米田博 座談会 非定型精神病/統合失調感情障害 臨床精神医学 32 731-744, 2003

林拓二 日本における非定型精神病の概念 臨床精神医学、32 773-778, 2003

深津尚史、和田信、山岸洋、林拓二 探索眼球運動を用いた非定型精神病の臨床単位の検討—急性精神病遷延型の疾病分類について— 脳と精神の医学、14 41-50 2003

Kubota Y, Querel C, Pelion F, Laborit J, Laborit MF, Gorog F, Okada T, Murai T, Sato W, Yoshikawa S, Toichi M, Hayashi T Facial affect recognition in pre-lingually deaf people with schizophrenia Schizophrenia Research 61 265-270, 2003

林拓二 非定型精神病 精神医学症候群 1ー統合失調症と周縁疾患などー別冊日本臨床 38 155-158, 2003

Hayashi T Atypical psychoses and Schneiderian schizophrenia Neurol Psychiatr Brain Res 10 59-66, 2002

2 学会発表

林拓二、米田博（シンポンウム） 現代精神医学における非定型精神病の意義 第 99 回精神神経学会、2003 5、東京

林拓二 内因性精神病の分類について 第 31 回日本精神科病院協会精神医学会、H15 7 9、札幌

刊行物一覧

1 深津尚史，安藤琢弥，深津栄子，鈴木滋，兼本浩祐，林拓二 半構造化面接法を用いた非定型精神病の幻聴所見の検討－統合失調症との症候学的相違について－（投稿中）

2 中谷陽二、林拓二、保崎秀夫、加藤忠文、兼本浩祐、米田博 座談会 非定型精神病/統合失調感情障害 臨床精神医学、32 731-744, 2003

3 林拓二 日本における非定型精神病の概念 臨床精神医学、32 773-778, 2003

4 **深津尚史、和田信、山岸洋、林拓二 探索眼球運動を用いた非定型精神病の臨床単位の検討—急性精神病遷延型の疾病分類について—.脳と精神の医学、14: 41-50. 2003.**

5 Kubota Y, Querel C, Pelion F, Laborit J, Laborit MF, Gorog F, Okada T, Murai T, Sato W, Yoshikawa S, Toichi M, Hayashi T Facial affect recognition in pre-lingually deaf people with schizophrenia Schizophrenia Research 61 265-270, 2003

6 林拓二 非定型精神病 精神医学症候群 1 - 統合失調症と周縁疾患など- 別冊日本臨床 38 155-158, 2003

7 林拓二 原点・古典の紹介 1 、Leonhard K Aufteilung der endogenen Psychosen Berlin Akademie-Verlag, 1957 精神科、1 47-49, 2002

8 **Hayashi T: Atypical psychoses and Schneidererian schizophrenia Neurol Psychiatr Brain Res 10 (2). 59-66, 2002**

9 Hayashi T Delusional parasitosis Psychogeriatrics 2 15-19, 2002

10 林拓二 非定型精神病の臨床と画像診断的研究 和風会誌、45 15-23, 2002

11 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

12 林拓二 非定型精神病と分裂感情障害 Schizophrenia Frontier, 2 (3) 153-156, 2001

13 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

14 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

15 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

16 Fukuda T & Hayashi T Deficit- and non-deficit schizophrenias Some neurobiological correlates and over 25 years' follow-through results In Miyoshi K, Shapiro CM, Gavinia M, Morita Y (eds) Contemporary Neuropsychiatry pp 285-286, Springer-Verlag, Tokyo, 2001

17 Sekine T, Tachibana K, Fukatsu N, Fukatsu E, Hayashi T Differences in P300 between Schizophrenia and Atypical Psychoses (Mitsuda) Neurol Psychiatr

Brain Res, 8 (4) 165-170, 2000

18 Fukatsu N, Fukatsu E, Hayashi T Differences of exploratory eye movements between schizophrenia and atypical psychoses Neurol Psychiatr Brain Res, 8 (3) 91-98, 2000

19 林 拓二 非定型精神病に関する最近の研究 現代医学 48 (2) 299-303, 2000

著書

1 福田哲雄・岩波明・林拓二監訳 内因性精神病の分類、H Karl Leonhard Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology 医学書院, 東京, 2002 3

2 Fukuda T and Hayashi T Deficit- and non-deficit schizophrenias Some neurobiological correlates and over 25 years' follow-through results In Miyoshi K, Shapiro CM, Gaviria M, Morita Y (eds) Contemporary Neuropsychiatry pp 285-286, Springer-Verlag, Tokyo, 2001

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書
分子遺伝学的基盤に関する研究

分担研究者　有波忠雄　筑波大学基礎医学系遺伝医学　教授

研究要旨　22番染色体では5遺伝子の多型において探索眼球運動との関連か示唆された。しかし、強い影響力を示す遺伝子は検出されなかった。中国人家系を利用した全ゲノム連鎖解析の結果、日本人て見られた22番染色体の連鎖は確認てきなかった。中国人家系では4p、16qにロノド値2，16qにロノト値15のピークか認められた。このなかで日本人のデータとも一致する領域は16qのみであった。これまでの結果は、探索眼球運動に関わる遺伝子の数は多く個々の遺伝子の影響力は小さいことを示している。

A 研究目的

本研究では前年までの研究で検出された22q11 2に存在しているPRODH遺伝子の欠失の統合失調症に与える影響を決定することを目的とした。PRODH遺伝子は、ノノクアウトマウスにおいてprepulse inhibitionの障害か認められ、かつ、この遺伝子の欠失をもつ統合失調症家系が報告されていることから、統合失調症の重要な候補遺伝子と考えられている。この他に、22q12 3における統合失調症の関連遺伝子を同定することも目的とした。

B 方法

対象は統合失調症及び探索眼球運動か測定されている68家系274人て、うち、16家系は日本人、52家系は中国人家系であった。この他に遺伝子変異検索を48人の日本人の統合失調症患者を対象に行った。関連の確認の目的で日本人統合失調症患者509人及びコントロール889人を対象として、症例・対照解析を行った。

PRODH遺伝子の欠失は欠失の有無をスクリーニングする方法を確立して、遺伝疫学的に検討した。

22q12 3領域はD22S683から両側に約200 kb (D22S277~D22S283)を解析した。この領域内に存在するAPOL1~L4の4つの遺伝子について変異検索を行った。APOL1~L4遺伝子の変異検索はすへてのエクソン及びエクソン－イントロン境界領域について統合失調症患者48人を用いてPCR-ダイレクトンークエンス法により行った。またこの領域内にUCSC Genome Browserにマノプされている6つのマイクロサテライトマーカーを含め、変異検索により検出した多型やデータへースを参考に頻度の高い多型を約20 kb間隔になるように選択し、均等間隔の頻度の高いSNPを用いた関連解析を行った。

C　結果

PRODH遺伝子欠失の簡易スクリーニング法を開発した。その原理はPRODH遺伝子とその偽遺伝子を同時にPCRて増幅し、増幅産物量を比較することてあった。コントロール900人、統合失調症500人、気分障

害 100 人において、スクリーニングを試みた。その結果、コントロール 3 人、統合失調症 2 人、気分障害 1 人において欠失を検出した。この結果は、PRODH 遺伝子の欠失は統合失調症と関連しないことを示唆している。

22q12 3 領域では約 20 kb 間隔の多型による連鎖不平衡(LD)の解析の結果、RBM9 遺伝子のプロモーターから第 3 エクソンまでに大きい LD ブロックが認められ、また、APOL4 遺伝子で小さな LD ブロック、APOL3 と MYH9 に弱い LD ブロックが見られたが、その他には LD ブロックはなかった。

APOL1~L4 遺伝子の変異検索で検出した変異はデータベースに登録されているものも含め、APOL1 で 27 個、APOL2 で 13 個、APOL3 で 16 個 APOL4 で 42 個の合計 98 個であった。このうちマイナーアリルの頻度が 10%以上のものは 38 個であり、お互い強い連鎖不平衡関係が見られるものが多かった。

この領域の関連解析の結果、APOL1~L4 遺伝子のセントロメア側の D22S278 及びその付近の SNP とテロメア側の D22S283 で関連が見られた。D22S278 は RBM9 (RNA binding motif protein 9)遺伝子の第 1 イントロンに存在するため、この遺伝子の第 1、2 エクソン及びその上流約 1 2 kb について変異検索を行い、約 1 2 kb 上流と第 1 イントロンに 1 つずつ多型を検出した。この多型の TDT の結果、SNP4、D22S278 および D22S283 で統合失調症と関連が示唆された。

D 考察

本研究で検討した APOL 遺伝子の多型と統合失調症との有意な関連は観察されなかった。本研究では、minor allele の頻度が高かった多型しか関連を検討していないが、変異検索では機能変化が予測されるような稀な変異も検出しており、CD-RV(common disease rare variant)仮説の可能性を考慮に入れると、これらの遺伝子変異と統合失調症との関連を否定することはできない。また、近接している領域のマーカーとは弱い関連が示唆された。近年、遺伝子の発現を制御している領域はすぐ上流だけではないことが知られつつある。APOL 遺伝子はその発現において統合失調症と関連があることが報告されていることから、これらの関連の見られた領域と発現の関係についてさらに検討する必要がある。

E 研究の結論

PRODH 遺伝子の欠失は統合失調症のリスクを大きく高めることはないことが判明した。APOL1, L2, L3, L4 遺伝子の近傍の多型と統合失調症とが関連することが分かった。探索眼球運動に関わる遺伝子の数は多く個々の遺伝子の影響力は大きくないことがわかった。

F 研究発表

2003 年度

(1)論文発表

【原著論文】

1 The Japanese Schizophrenia Sib pair Linkage Group (JSSLG) Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib pair Linkage Group (JSSLG) families Am J Med Genet 120B(1) 22-28, 2003

2 Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Ishikawa K, Minowa Y,

Noguchi E, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Kojima T: Significant Linkage to Chromosome 22q for Exploratory Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia Am J Med Genet 123B(1) 27-32, 2003

3 Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Kamioka K, Yu SY, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African American, European-American and Chinese families Am J Med Genet 120B(1) 11-17, 2003

4 Takahashi S, Cui Y, Kojima T, YH H, Shun-ying Yu S, Tanabe E, Yara K, Matsushima E, Nakayama J, Arinami T, Shen Y, Faraone S, Tsuang M Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families Biol Psychiatry 54(2) 129-135, 2003

5 Horiuchi Y, Nakayama J, Ishiguro H, Ohtsuki T, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Yamada K, Nankai M, Shibuya H, Yoshikawa T, Arinami T Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders Biol Psychiatry 55(1) 40-45, 2004

6 Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Tanabe E, Yara K, Okubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Matsushima E, Noguchi E, Toru M, Inada T, Takuya Kojima T, Arinami T Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia population screening using simple PCR method Schizophr Res 67(1) 111-113, 2004

【総説】

1 有波忠雄　統合失調症-遺伝研究 Molecular Medicine 40(3) 262-269, 2003

2 有波忠雄　Dopamine D2 receptor (DRD2)遺伝子多型 Ser311Cys, -141C Ins/Del と統合失調症　分子精神医学 3(2), 160-166, 2003

(2)口頭発表

【学会発表】

1 Tsuyuka Ohtsuki, Shunsuke Tanaka, Toshiya Inada, Hiroki Ishiguro, Emiko Noguchi, Sakae Takahashi, Takuya Kojima, Tadao Arinami Deletion screening of the PRODH gene in Japanese patients with schizophrenia and mood disorder XIth World Congress of Psychiatric Genetics, Quebec, Canada [2003/10/4-8]

2 Y Horiuchi, J Nakayama, H Ishiguro, T Ohtsuki, T Toyota, K Yamada, M Nankai, H Shibuya, T Yoshikawa, T Arinami Possible association between haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) The American Society of

Human Genetics 53rd Annual Meeting, Los Angels, California [2003/11/4-8]

3 T Ohtsuki, T Kojima, YC Shen, YH Han, T Arinami Mutation screening of the apolipoprotein -L (APOL) genes and its association with schizophrenia The American Society of Human Genetics 53rd Annual Meeting, Los Angels, California [2003/11/4-8]

4 有波忠雄 統合失調症の遺伝子変異仮説 第 26 回日本医学会総会，福岡 [2003/4/4-6]

5 大槻露華，田中俊輔，田辺英一，福良洋一，屋良一夫，大久保起延，高橋栄，松浦雅人，坂井禎一郎，武藤真理子，松島英介，Han Youhua, Shen Yu-cun, 小島卓也，有波忠雄 統合失調症における 22q11 2 微小欠失領域のゲノム解析 第 25 回日本生物学的精神医学会，金沢 [2003/4/16-18]

6 飯嶋良味，坂元薫，福永貴子，中平進，有波忠雄，大槻露華，樋口輝彦，稲田俊也，双極性障害における Chromogranin B 遺伝子の関連解析 第 25 回日本生物学的精神医学会，金沢 [2003/4/16-18]

7 有波忠雄 日本における統合失調症の連鎖解析，第 99 回日本精神神経学会，(シンポジウム，ポストゲノム時代の精神疾患の遺伝子研究)，東京 [2003/5/28-30]

8 有波忠雄，精神疾患の遺伝子解析 第 40 回日本臨床分子医学会学術総会，(シンポジウム，病気はどこまでゲノムで決められているか)，東京 [2003/7/10-11]

9 Ismail Can，堀内泰江，野口恵美子，有波忠雄 DNA プール法による SNP 対立遺伝子頻度の推定と多因子性疾患 SNP のスクリーニング 日本人類遺伝学会第 48 回大会，長崎 [2003/10/21-24]

10 堀内泰江，豊田倫子，山田和男，服部栄治，吉次聖志，吉川武男，有波忠雄，感情障害患者を対象とした GABA 受容体遺伝子解析 第 11 回日本精神・行動遺伝医学会，長崎 [2003/10/25]

11 飯嶋良味，稲田俊也，大槻露華，妹尾久，中谷真樹，有波忠雄 統合失調症における Chromogranin B (CHGB)多型の関連解析 第 26 回日本分子生物学会年会，神戸 [2003/12/10-13]

分担研究報告書

統合失調症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

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　ICD-10による統合失調症患者26例と統合失調型障害患者13例について、横S字図形を見せている際の眼球運動を記録し、三次元磁気共鳴画像(3D-MRI)による脳形態との関連を、statistical parametric mapping (SPM) 99により検討した。反応的探索スコア(RSS)の低下は、右半球の補足眼野を含む前頭眼野、頭頂眼野、および下前頭領域の灰白質減少と相関した。2　思春期前期(13～14歳)の健常者23名と思春期後期(18～20歳)の健常者30名において、同様に3D-MRI撮像を行い、脳形態を比較した。思春期前期群に比較して、思春期後期群では、SPM99による解析て左の内側側頭葉の灰白質か増加し、関心領域法による比較でも海馬体積の増加が認められた。3　統合失調症患者53例と健常者48名において、同様に3D-MRI撮像を行い、内包前脚の体積を測定した。関心領域法では、統合失調症患者の両側内包前脚体積が、健常者に比較して減少するとともに、健常者にみられる右＞左の左右差が増強していた。SPM99による解析でも、両側内包に限局した白質減少か認められた。

A．研究目的

統合失調症に特徴的な眼球運動異常の形態学的基盤を明らかにするために、横S字図形を呈示した際の探索眼球運動の諸指標と脳形態との関連を、平成13年度から検討してきたが、1)平成15年度はさらに症例数を増やして解析を行った。2)思春期に発達する脳部位を明らかにするために、思春期と青年期健常者の間て、海馬および海馬傍回の体積を関心領域法により比較した。3)統合失調症患者における前頭－視床結合の異常の形態学的基盤を明らかにするために、内包前脚の体積について検討した。4)脳の複数部位の測定の組み合わせによる統合失調症の診断可能性を検討した。5)統合失調症における社会性の障害の脳内機序を明らかにするために、フェンサイクリシン(PCP)慢性投与ラットにおける社会行動とアルギニン・バソプレッシン(AVP)神経系の変化を検討した。このうち、3)と5)はすでに論文として公表し、4)は印刷中、1)と2)は投稿中である。ここては、1)、2)と3)について述べる。

B　研究方法

1　統合失調症における眼球運動異常の形態学的基盤

ICD-10の診断基準を満たす統合失調症患者26例（男性16例、女性10例）と統合失調型障害患者13例（男性6例、女性7例）を対象とした。平均年齢は統合失調症群24 3 ± 6 7歳、統合失調型障害群24 3 ± 5 6 歳であった。被検者に Nac-V 型 eye-mark recorder を装着し、Kojima らの方法により横S字図形を見せている際の眼球運動を記録した。計測したのは、運動数、移動距離、総移動距離等の眼球運動に関する要素的な諸指標で、念押しの質問をした後に生しる5秒間の反応的な注視点の動きを調へ、その注視点が及んた領域数を反応的探索スコア(RSS)とした。また1 5TのSiemens社製MRIスキャナ（Magnetom Vision）を用い、1mm^{3}のvoxelサイスからなる高解像度の三次元磁気共鳴画像(3D-MRI)を得た。Statistical parametric mapping (SPM)99を用いたホクセル単位解析による画像処理を行った。

2　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23名（男性10名、女性13名，平均年齢13 4歳）と思春期後期(18～20歳)の健常者30名（男性15名、女性15名，平均年齢19 7歳）について、同様に3D-MRI撮像を行った。SPM99を用いたホクセル単位解析により全脳の灰白質の比較を行うとともに、関心領域法により海馬と海馬傍回の体積を計測して比較した。

3　統合失調症患者の内包前脚体積

統合失調症患者53例（男性27例、女性26例，平均年齢26 5 ± 5 1歳）と健常者48名（男性26名、女性22名，平均年齢25 3 ± 5 9歳）を対象とした。同様に3D-MRI撮像を行い、関心領域法により内包前脚、尾状核前方部と被殻前方部の体積を計測して比較した。またSPM99を用いたホクセル単位解析により全脳の白質の比較を行った。

以上の研究は学内倫理委員会の承認を受け、すべての被検者に目的と方法を説明し、文書による同意を得て行った。また未成年者については、その保護者からも文書による同意を得た。

C　研究結果

1　統合失調症群と統合失調型障害群の間で、眼球運動の諸指標に有意差は認められなかった。次に、両群を合わせて、眼球運動の諸指標と脳形態との関連を調べたところ、RSS の低下は右半球の補足眼野を含む前頭眼野、頭頂眼野、下前頭領域を peak 座標とした領域の脳灰白質体積の減少と有意な相関を示した。

2　ボクセル単位解析による比較の結果、思春期前期に比較して思春期後期では、左の内側側頭葉灰白質が多く、左の内側前頭葉灰白質が少なかった。また関心領域法による比較では、男子において、思春期前期に比較して、思春期後期では海馬体積の増大が認められた。海馬傍回の体積には差がなかった。

3　関心領域法により、統合失調症患者では、健常者に比較して両側の内包前脚体積が減少するとともに、健常者にみられる右＞左の左右差が増強していた。ボクセル単位解析による比較でも、両側内包に限局した白質減少が認められた。尾状核前方部と被殻前方部の体積には差がなかった。

D　考察

1　統合失調症圏患者における RSS の低下が、眼球運動に関与する領域である右半球の前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野、および下前頭領域の体積と関連することが示された。左半球の下前頭回は、統合失調症患者で灰白質の減少が報告されている部位であり、当教室の先行研究により、記憶の組織化との関連が示されている（Nohara ら，2000，Hagino ら，2002）。本研究において RSS の低下が右下前頭領域の灰白質体積と相関したことから、RSS は視覚的情報の組織的探索過程と関連するのかもしれない。

2　健常者の海馬では、他の領域より活発に、思春期にも脳形態の発達的変化が持続していることが示唆された。小児期から思春期には、シナプスの pruning に伴って脳の灰白質は減少し、髄鞘化の進行に伴って白質が増加することが知られている。海馬においては、髄鞘化が生後長期にわたって持続することが報告されているので（Benes ら，1994）、本研究で認められた海馬体積の増大は、髄鞘化に伴う白質の増加によるものと考えることができる。統合失調症においては海馬体積の減少が数多く報告されており、思春期における海馬発達の異常との関連が示唆される。今後は、同一対象の縦断的検討によって、脳形態の発達的変化をさらに明らかにしたい。

3　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ており、本研究の結果は、統合失調症における前頭－視床路の異常の重要性を示唆する所見と考えられる（Zhou ら，2003）。

E　結論

統合失調症患者において特徴的に認められる探索眼球運動の異常の形態学的基盤として、前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野、および下前頭領域の灰白質減少が示唆された。思春期健常者において形態的に特に発達する部位が海馬であることが示された。また、統合失調症における前頭－視床路の異常の重要性が示唆された。

F　研究発表

1　論文発表

1) Kurachi M Pathogenesis of schizophrenia Part I Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology Psychiatry and Clinical Neurosciences 57 3-8, 2003

2) Kurachi M Pathogenesis of schizophrenia Part II Temporo-frontal two-step hypothesis Psychiatry and Clinical Neurosciences 57 9-16, 2003

3) Yotsutsuji T, Saitoh O, Suzuki M, Hagino H, Mori K, Takahashi T, Kurokawa K, Matsui M, Seto H, Kurachi M Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional MR imaging Psychiatry Research Neuroimaging 122 1-12, 2003

4) Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, Hagino H, Yamashita I, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi M

Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia· a magnetic resonance imaging study Biological Psychiatry 53 593-600, 2003.
5) Zhou S-Y, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Seto H, Kurachi M. Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia Biological Psychiatry 54 427-436, 2003
6) Tonoya Y, Matsui M, Kurachi M, Kurokawa K, Sumiyoshi T Exploratory eye movements in schizophrenia effects of figure size and the instruction on visural search European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences 252 255-261, 2003
7) Yoneyama E, Matsui M, Kawasaki Y, Nohara S, Takahashi T, Hagino H, Suzuki M, Seto H, Kurachi M Gray matter features of schizotypal disorder patients exhibiting the schizophrenia-related code types of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory Acta Psychiatrica Scandinavica 108. 333-340, 2003.
8) Uehara T, Kurata K, Sumiyoshi T, Kurachi M.· Immobilization stress-induced increment of lactate metabolism in the basolateral amygdaloid nucleus is attenuated by diazepam in the rat European Journal of Pharmacology 459 211-215, 2003.
9) Uehara T, Sumiyoshi T, Itoh H Kurachi M : Modulation of stress-induced dopamine release by excitotoxic damage of the entorhinal cortex in the rat Brain Research 989 112-116, 2003
10) Tanaka K, Suzuki M, Sumiyoshi T, Murata M, Tsunoda M, Kurachi M Subchronic phencyclidine administration alters central vasopressin receptor binding and social interaction in rats Brain Research 992· 239-245, 2003.
11) Uehara T, Sumiyoshi T, Itoh H, Kurachi M. Enhancement of dopamine synthesis in the amygdala of rats with excitotoxic lesions of the left entorhinal cortex, an in vivo microdialysis study Neuroscience Letters (in press)
12) Sumiyoshi T, Jayathilake K, Meltzer HY A comparison of two doses of melperone, an atypical antipsychotic drugs, in the treatment of schizophrenia Schizophrenia Research 62 65-72, 2003
13) Meltzer HY, Sumiyoshi T Atypical antipsychotic drugs improve cognition in schizophrenia Biological Psychiatry 53 265-267, 2003
14) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, Hagino H, Kurokawa K, Takahashi T, Sha N-L, Matsui M, Seto H, Kurachi M Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects Schizophrenia Bulletin (in press)
15) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Kawasaki Y, Yamashita I, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi K· Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders a magnetic resonance imaging study European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences (in press)
16) Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Kurachi M Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder Psychiatry Research Neuroimaging (in press)
17) Kurachi M, Suzuki M, Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Matsui M Pathogenesis of schizophrenia temporo-frontal two-step hypothesis In Ono T et al (eds) Cognition and emotion in the

brain International congress series 1250, Elsevier, 441-445, 2003
18) 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，四衢　崇，中村主計，倉知正佳，瀬戸　光　三次元磁気共鳴画像データを用いた脳サイスの解析　第1報　青年健常者における結果 脳の科学, 25 357-363, 2003
19) 萩野宏文，高橋　努，鈴木道雄，森　光一，山下委希子，黒川賢造，野原　茂，四衢　崇，中村主計，倉知正佳，瀬戸　光　三次元磁気共鳴画像テータを用いた脳サイスの解析　第2報　統合失調症患者と健常者との比較　脳の科学，25 481-491，2003
20) 川崎康弘　統合失調症の認知障害と前頭葉　臨床精神医学，32 369-375，2003
21) 川崎康弘　統合失調症の発症に関連する脳形態異常　臨床脳波，45・689-694，2003
22) 任吉太幹，Meltzer H Y　統合失調症における社会機能・QOL 改善の薬理学的方略—非定型抗精神病薬 melperone の認知機能に対する効果などを通して　精神医学, 45 1279-1284, 2003

2　学会発表

1) Kawasaki Y , Suzuki M , Nohara S , Hagino H , Takahashi T , Nakamura K , Kurachi M　Can brain morphological changes be of diagnostic value for psychiatric disorders? A voxel-based morphometric approach WPA International Thematic Conference Diagnosis in Psychiatry 19-22 June, 2003 Vienna, Austria
2) Matsui M, Kato K, Yuuki H, Takeuchi A, Kurachi M　Response characteristics on a guessing task in schizophrenic patients, 26th Mid-Year Meeting of International Neuropsychological Society, 2003, 7, Berlin, Germany
3) Matsui M, Kato K, Yuuki H, Yoneyama E, Kurachi M.・Neuropsychological profile in schizophrenia and schizotypal personality disorder 31st Annual International Neuropsychological Society Conference, 2003, 2, Honolulu, Hawaii
4) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M　A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in schizotypal personality disorder 14th Annual Meeting of American Neuropsychiatric Association, 2003, 2, Honolulu, Hawaii
5) Matsui M, Yuuki H, Kato K, Kurachi M　The nature of memory impairment in patients with schizophrenia spectrum disorder 4th Tsukuba International Conference on Memory, 2003, 1, Tsukuba
6) Sumiyoshi C , Sumiyoshi T , Matsui M , Nohara S , Yamashita I , Kurachi M　Effect of orthography on the verbal fluency performance Examination using Japanese patients with schizophrenia The Sixth Biennial Mt Sinai Conference on Cognition in Schizophrenia, 2003, 3, Colorado Spring, CO, U S A
7) Sumiyoshi T , Anil E , Dai J , Lee M , Jayathilake K and Meltzer H Y　Plasma glycine and serine levels and their ratios in schizophrenia compared to normal controls and major depression Relation to negative symptoms 40th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology, 2003, 12, San Juan, Puerto Rico
8) Sumiyoshi T , Park S , Ertugrul A , Clemmons, F C , Jayathilake K , Meltzer H Y　The effect of buspirone, a serotonin1A agonist, on cognitive function in schizophrenia The 9th International Congress on Schizophrenia Research, 2003, 3, Colorado Spring, CO, U S A
9) Sumiyoshi T , Park S , Ertugrul A , Clemmons, F C , Jayathilake K , Meltzer H Y　The effect of buspirone, a serotonin1A agonist, on working memory in schizophrenia The Sixth Biennial Mt Sinai Conference on Cognition in Schizophrenia, 2003, 3, Colorado Spring, CO, U S A

10) Suzuki M , Zhou S-Y , Kawasaki Y , Hagino H., Takahashi T , Nohara S , Matsui M , and Kurachi M Differential involvement of the frontal lobe in schizophrenia and schizotypal disorder The 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 2003, 9, Prague
11) Zhou S-Y , Suzuki M , Hagino H , Takahashi T , Kawasaki Y , Nohara S , Mori K , Seto H , Matsui M , Kurachi M Volumetric evaluation of the frontal lobe in patients with Schizophrenia I The total Volume of the frontal lobe. 第25回日本生物学的精神医学会, 2003, 4, 金沢
12) 阿部里絵,松井三枝,高柳 功 入院加療中の統合失調症患者におけるMMPIプロフィールの特徴,第155回北陸精神神経学会,2003,6,金沢
13) 伊東 徹、上原 隆、長谷川雄介、角田雅彦、鈴木道雄、倉知正佳 性同一性障害か疑われた統合失調症の1例 第155回北陸精神神経学会, 2003,6, 金沢
14) 加藤 奏,松井三枝,結城博実,竹内 愛,倉知正佳 情報探索活動課題における統合失調症患者の特徴,第27回日本神経心理学会,2003, 9,愛媛
15) 川崎康弘,住吉太幹,長谷川雄介,田尻浩嗣,倉知正佳 統合失調症患者における情報処理機能のLORETAによる解析 第156回北陸精神神経学会,2003, 9, 富山.
16) 角田雅彦、川崎康弘、鈴木道雄、萩野宏文、殿谷康博、松井三枝、倉知正佳 統合失調症圏患者における探索眼球運動と3D-MRIとの関連 —Voxel-based morphometryによる検討— 第25回日本生物学的精神医学会 2003 4,金沢
17) 牛 麗莎,松井三枝,萩野宏文,Zhou Shi-Yu,高橋 努,米山英一,川崎康弘,鈴木道雄,瀬戸光,倉知正佳 MRIを用いた統合失調症圏患者における扁桃体体積の検討,第25回日本生物学的精神医学会,2003 4,金沢
18) 結城博実,松井三枝,加藤 奏,竹内 愛,倉知正佳 統合失調症と統合失調型障害患者の神経心理学的機能,第27回日本神経心理学会,2003, 9, 愛媛
19) 結城博実,松井三枝,加藤 奏,竹内 愛,倉知正佳 統合失調症の神経心理学的機能—新しい検査バッテリーによる検討—,第155回北陸精神神経学会,2003,6,金沢
20) 結城博実,田中いすみ,水原結城,松井三枝,倉知正佳 生活技能訓練(Social Skills Training)における評価の必要性について,第154回北陸精神神経学会,2003,1,金沢
21) 古市厚志、中村主計、角田雅彦、結城博実、萩野宏文、川崎康弘、鈴木道雄、倉知正佳 統合失調症症状を呈した左側側頭部くも膜嚢胞の1例 第154回北陸精神神経学会, 2003,6, 金沢
22) 高橋 努, 川崎康弘, 鈴木道雄, 萩野宏文, 野原 茂, 山下委希子, 中村主計, 瀬戸 光, 倉知正佳 統合失調型障害患者(ICD-10)における前部帯状回吻側部体積の検討. 第25回日本生物学的精神医学会, 2003, 4, 金沢
23) 住吉太幹 統合失調症における認知機能・QOL改善のストラテシー 分子薬理学研究の応用. 第156回北陸精神神経学会,特別講演,2003, 9, 富山
24) 住吉太幹,Meltzer H Y ,Jayathilake K 非定型抗精神病薬melperoneによる統合失調症治療 用量反応性および認知機能・治療抵抗性患者への効果 第13回日本臨床精神神経薬理学会,2003, 10, 弘前
25) 住吉太幹,Park S , Meltzer H Y , 倉知正佳 セロトニン1Aアゴニスト Buspironeの統合失調症患者の認知機能に対する効果 第36回精神神経系薬物治療研究報告会,2003, 12, 大阪
26) 松井三枝 精神神経疾患における記憶障害,シンポシウム「記憶障害における新たなアプローチ」,第27回日本高次脳機能障害学会,2003, 12,東京.
27) 松岡 理,上原隆,高橋努,真田美穂,結城博実,加藤奏,川崎康弘,角田雅彦,萩野宏文,鈴木道雄,倉知正佳 ,統合失調症が疑われた情緒不安定性人格障害の一例 第9回臨床精神医学研究会富山, 2003, 9, 富山
28)長谷川雄介、田仲耕大、角田雅彦、鈴木道雄、倉知正佳 維持的ECTか有効な器質性統合失調症様障害の1例 第156回北陸精神神経学会 2003, 9, 富山
29) 萩野宏文, 牛 麗莎,鈴木道雄, Zhou S-Y, 高橋 努, 川崎康弘,野原 茂, 米山英一,中村主計,森 光一,瀬戸 光, 松井三枝,倉知正佳

統合失調症および統合失調型障害患者における海馬と海馬傍回の体積　第 25 回日本生物学的精神医学会，2003，4，金沢
30）米山英一，松井三枝，川崎康弘，野原茂，萩野宏文，高橋務，鈴木道雄，倉知正佳　ミネソタ多面人格目録（MMPI）にて統合失調症関連コートタイプを示す統合失調症型障害患者の脳灰白質の形態学的特徴，第 25 回日本生物学的精神医学会，2003 4，金沢
31）米沢峰男，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―計算法の比較・検討―，第 25 回日本生物学的精神医学会，2003 4，金沢

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kurachi M, Suzuki M, Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Matsui M	Pathogenesis of schizophrenia temporo-frontal two step hypothesis	Ono T et al	Cognition and Emotion in the Brain	Elsevier	The Netherlands	2003	441 445
小島卓也、松島英介、有波忠雄、倉知正佳	統合失調症(精神分裂病)の生物学的研究の進歩〔統合失調症(精神分裂病)の病因的器質性に関する研究〕	監修 精神 神経科学財団 編集 杉田秀夫、高橋清久	脳科学研究の現状と課題却脳とこころの病気の解明はここまで進んた却	㈱しほう	東京	2003	39-53

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小島卓也，松浦雅人	日本の精神医学研究－生物学的研究	こころの科学	109	96 99	2003
小島卓也、高橋栄、福良洋一、大久保起延、大久保博美	精神生理学から見た統合失調症の発祥脆弱性	精神医学	45(6)	589-593	2003
高橋栄、小島卓也	生理学的パラメーターと統合失調症（精神分裂病）遺伝子	Schizophrenia frontier	4(1)	24-31	2003
小島卓也	精神生理学	精神科診断学	13(2)	181-187	2003
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、福本眞依、高橋　晋、松島英介、泰羅雅登、小島卓也	精神医学におけるfMRIの基礎とタスクハラタイム	脳と精神の医学	14(2)	91-98	2003
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却fMRIを用いた健常者と統合失調症患者の賦活部位の検討	臨床脳波	45(4)	227-233	2003
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却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(12)	1285-1290	2003
有波忠雄	統合失調症 遺伝研究	Molecular Medicine	40(3)	262-269	2003
有波忠雄	ドパミン受容体遺伝子と統合失調症	新規抗精神病薬のすべて		263-269	2003
有波忠雄	Dopamine D2 receptor (DRD2)遺伝子多型 Ser311Cys, -141CIns/Del と統合失調症	分子精神医学	3(2)	160-166	2003
有波忠雄	統合失調症リスク遺伝子のゲノムワイト検索	Schizophrenia Frontier	4(1)	18-23	2003
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,四衢　崇,中村主計,倉知正佳,瀬戸　光	三次元磁気共鳴画像データを用いた脳サイスの解析　第１報　青年健常者における結果	脳の科学	25	357 363	2003
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,四衢　崇,中村主計,倉知正佳,瀬戸　光	三次元磁気共鳴画像データを用いた脳サイズの解析　第２報　統合失調症患者と健常者との比較	脳の科学	25	481-491	2003