

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神分裂病の発症脆弱性の解明および
その客観的な診断方法の確立に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者名 松 岡 洋 夫

平成17(2005)年3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

精神分裂病の発症脆弱性の解明および
その客観的な診断方法の確立に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者名 松 岡 洋 夫

平成17(2005)年3月

目次

I. 総合研究報告

精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究1
松岡洋夫

II. 研究成果の刊行に関する一覧表15

III. 研究成果の刊行物・別刷18

精神分裂病の発症脆弱性の解明およびその客観的な診断方法の確立に関する研究

主任研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

研究要旨

本研究の目的は、統合失調症の発病・再発や慢性化の基盤となる生物学的脆弱性の神経機構をトランスレーショナル研究によって解明し、最終的には本疾患の早期治療、予後予測のための客観的指標を開発することである。このため、(1)神経伝達を制御する遺伝子欠損マウスを用い行動薬理学・生化学的解析を行い分子生物学的基盤を明らかにする。(2)脆弱性の中核となる認知機能に関わる神経ネットワークと神経伝達物質を神経心理学、神経薬理学、脳画像の手法で特定する。(3)患者を対象に、精神生理学、脳画像の手法を用いて経過、予後、薬物反応性に関わる一般臨床に導入できる臨床指標を開発する。

(1)精神生理学研究(臨床研究)：事象関連電位で、統合失調症の重症度を規定するN400反復プライミング効果の減弱が、左前頭前野の活動減弱を中心とした認知活動の神経ネットワーク異常によって引き起こされることを明らかにした。言語記憶を必要とする前頭前野の活動が統合失調症の有力な脆弱性指標となる可能性を見出し、臨床応用に適した近赤外線スペクトロスコピー(Near-infrared spectroscopy, NIRS)を用い前頭前野機能を包括的に計測する方法を開発し、治療反応性との関連を見出した。(2)神経薬理学的研究(臨床・基礎研究)：ヒスタミンノックアウトマウス研究からヒスタミン神経系(特にH1拮抗作用)がストレスや覚醒剤精神病に抑制的に作用していることを明確にした。臨床研究では、統合失調症においてH₁受容体が前頭葉で低下していることを明らかにした。(3)神経心理学研究(基礎研究)：反復プライミング効果に関わる脳活動をfMRIで検討し、左前頭前野が重要な役割を果たすことが示唆され、(1)の研究手法の妥当性を検証した。さらに、作業記憶課題やギャンブル課題など、統合失調症の病態解明につながる課題の意義を明らかにした。(4)分子遺伝学研究(基礎研究)：ドパミン神経伝達異常によるプレパルスインヒビション(PPI)障害(感覚運動情報制御障害)がセロトニン神経系およびノルエプネフリン神経系伝達によって調整されることを明らかにした。さらに、ヒトを対象とした簡便なPPI計測法を開発するに至った。

統合失調症の病態解明と治療に役立つ客観的指標の開発を目指してトランスレーショナル研究が行われた。遺伝子改変動物の基礎実験から、複数の神経伝達が機能的、解剖学的に本疾患の病態に関係していることを明らかにし、臨床研究につながる新たな研究の架け橋を築いた。一方、ヒトを対象とした臨床および基礎研究によって、再発や慢性化に関わる病態の臨床指標を明らかにし、特に慢性化や治療反応性との関連においてNIRSが一般臨床で使用可能な有望な検査方法であることを見出した。将来は、一般臨床場面における脳機能の計測法として、PPIとNIRSが役立つものと思われる。

分担研究者

曾良一郎・東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野(教授)

谷内一彦・東北大学大学院医学系研究科細胞薬理学分野(教授)

川島隆太・東北大学未来科学技術共同研究セ

ンター開発研究部未来新素材創製（教授）

A. 研究目的

統合失調症（旧 精神分裂病）の発病率は約1%であるが、再発や慢性化のために入院を余儀なくされる場合が多く、本邦の精神科病床の約60%（約20万人）を本疾患患者が占めている。患者の80%以上は再発を繰り返すが、発病早期において将来の再発を予測することは困難なため、予後を考慮した治療方法は開発されていない。一方、患者の約半数では、陰性症状や思考障害が悪化しないし慢性化するが、これも発病初期に予測できないため、慢性化に至ってからリハビリテーションを行っているのが現状である。したがって、本疾患の発病・再発、慢性化を規定する脆弱性の病態を明らかにしてその客観的な臨床指標を確立し、本疾患の早期発見、再発や慢性化を予防するための早期治療方法の開発が急務となっている。

3年間を通しての本研究の目的は、統合失調症の発病・再発や慢性化の基盤となる生物学的脆弱性の神経機構を、分子遺伝生物学、神経心理学、神経薬理学、脳画像の手法でトランスレーショナル研究（図1）によって解明することと、それを基にして本疾患の早期発見、予後予測、早期治療を実現するための臨床応用可能な客観的指標を確立することである。

これらを通して、統合失調症の脆弱性の神経基盤が解明され、異種的な特徴をもった脆弱性の臨床指標が確立されれば、発病・再発や慢性化の予防並びに潜行性発症患者の早期発見のための治療方法の開発に役立つ。さらに、患者の病態に合わせて薬物や精神科リハビリテーションを選択できる効率的なオーダーメイド医療が可能になれば、経験ではなくエビデンスに基づいた新たな精神医療を構築できる。

B. 研究方法

(1) 精神生理学研究

初年度：健常者19名と統合失調症患者19名に対し、単語課題と言語性反復課題を遂行中の事象関連電位を測定した。各電位の頭皮上電位分布のTANOVA（Topographic Analysis of Variance）により電位分布に有意差が出現する潜時を求め、その潜時区間に対してLORETA（low resolution electromagnetic tomography）により電位発生源を推定し、SnPM（statistical nonparametric mapping）を用いて画像解析を行った。

2年度：形態処理、音韻処理についても直接プライミング現象が見られるかどうかを17名の健常群で検討した。3連刺激課題（記号課題、無意味かな単語課題、有意味かな単語課題）を遂行中の脳波を測定しTANOVAとLORETAを用い電位発生源を推定し、SnPMを用いて画像解析を行った。次に、臨床応用を目的に前頭前野機能評価法を確立するため、3種類の前頭前野賦活課題（社会認知能力を反映する“心の理論（Theory of Mind, TOM）”課題、単語記憶課題、ウィスコンシン・カード分類課題（WCST）を遂行中の脳血流を近赤外線スペクトロスコピー（Near-infrared spectroscopy, NIRS）（日立メディコ製のETG7000）を用いて測定した。

最終年度：前年度のNIRSのデータを詳細に分析する目的で、健常者9名と統合失調症患者9名を対象に、ToM課題として登場人物の心情を推測して物語を作成するストーリー創造課題（「一人の子供が、公園のベンチに座って泣いています。あなたはその子供の隣に座っています。その子はどのように泣いているのでしょうか？ 物語を考えて、お話ください」）を用い、課題遂行中の前頭葉の大脳皮質のヘモグロビン（Hb）濃度の変化をNIRSを用いて計測した。患者群では、投与薬物の種類別に脳血流を検討した。

(2) 分子遺伝学研究

初年度：統合失調症で見られる感覚運動情報制御（プレパルスインヒビション prepulse inhibition, PPI）障害を検討するために、ド

パミントランスポーター(DAT)ノックアウト(KO)マウスを用い、驚愕刺激反応測定装置(SD Instruments社)でPPIを測定した。まず、野生型マウスでプレパルスの強度に依存した反応抑制が認められるような条件を決定した後、ヘテロとホモのDAT-KOマウスでのPPIを解析した。なお、PPIは次の計算式で計算した： $PPI(\%)=100 - [(プレパルス + 驚愕刺激後の驚愕反応) - (非刺激時の反応)] / [(驚愕刺激のみ後の驚愕反応) - (非刺激時の反応)] \times 100$ 。

2年度：C57B6/129SV 混合遺伝背景のDAT-KOに加えてセロトニントランスポーター(SERT)KOマウスと両者のダブルKOマウスでPPIを測定した。さらに、raclopride 3.0 mg/kg または saline (測定5分前に腹腔内投与) 投与時のPPIを測定した。

最終年度：DAT-KOマウスを用い、塩酸コカイン 60 mg/kg、塩酸メチルフェニデート 60 mg/kg、シウ酸シタロプラム 30 mg/kg、塩酸フルオキセチン 30 mg/kg、塩酸ニソキセチン 30 mg/kg 投与時のPPIを測定した。各薬剤はPPI測定15分または30分前に腹腔内投与した。

(3) 神経薬理学的研究

初年度～2年度：統合失調症患者 10 名と健常対照者 10 名、およびうつ病患者 10 名と健常対照者 10 名を対象に、H₁受容体の放射性リガンドである^[14C]ドキシセピンを用いて、PETによる脳内H₁受容体の測定を行った。^[14C]ドキシセピンを静脈内投与した後、PET装置による3D-modeのダイナミックスキャンを行いSPM (statistical parametric mapping) 99を用いて解析した。また、臨床応用に備えて動脈採血をせずに同様のH₁受容体結合能を得られる方法も検討した。

2年度：8～12週齢の雄性ホモ型ヒスタミンH₁およびH₂のKOマウスと各野生型マウスに、メタンフェタミン 1 mg/kg を1日1回、7日間連続で腹腔内投与し、受動型遠赤外線センサーによる運動量測定装置と運動量解析システム

を用いて自発運動量を測定した。

最終年度：C57Black マウス、H₁受容体遺伝子ノックアウトマウス(H1KO)とその野生型を離乳直後に一匹ずつ個別にケージで飼育して社会的隔離ストレスを4週間与え、4～5匹のグループで飼育した対照群と、自発運動量、音刺激による驚愕反応の強度とPPI、およびモリス水迷路による空間認知学習機能を比較した。またそれぞれの群に、メタンフェタミン(MAP) 1 mg/kg を1日1回、7日間連続で腹腔内投与し、運動量測定装置と運動量解析システムを用いて、自発運動量を測定した。

(4) 神経心理学研究

初年度：19名の右利き健常者において、事象関連 functional MRI (fMRI) 法を用いて、遅延サックード課題と呼ばれる視空間的ワーキングメモリー課題遂行中における情報の取り込み(順次提示したターゲットの位置と順番を記憶)、保持(位置と順番の情報を保持=遅延期)、引き出し(記憶していたターゲットの位置と順番を目で追う)の各相での脳活動(2秒毎)を分離して解析した。

2年度：右利きの健常者14名において、事象関連fMRIを用い、精神生理学研究と同様の反復プライミング課題(刺激としてひらがな2文字の単語を用い、一部を反復提示)を遂行中の脳活動を測定した。

最終年度：

36名の右利きの健常者において、事象関連fMRIの手法を用い、単純なギャンブル課題における報酬・罰の心理的文脈に関連する脳活動を測定した。この課題においては、4連勝、4連敗、勝ちの総数と負けの総数、4連敗直後の1勝と4連勝直後の1敗を設定した。条件毎(W1: W1、W2、W3、W4以外の勝ち、W2: 2連勝目、W3: 3連勝目、W4: 4連勝目、SW: 4連敗直後の1勝目、L1: L2、L3、L4、SL以外の負け、L2: 2連敗目、L3: 3連敗目、L4: 4連敗目、SL: 4連勝直後の1敗目)にSPM99で解析した。特に、連続した文脈に関連した脳活動としてW4-W1、

L4-L1を、事象の性質が切り替わる文脈に関わる脳活動としてSW-W1、SL-L1に注目した。

C. 研究結果

(1) 精神生理学研究

初年度：健常群の反復課題では、刺激後300～420ミリ秒にかけて左前頭前野での電位活動の減弱、420～540ミリ秒にかけて両側側頭葉での活動の増強を認め、反復効果に時間的に区別できる2成分を見出した。統合失調症群では、同潜時区間においてごく短時間の有意な反復効果を認めたが、それは主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみであった。非読外国文字刺激に対する反応をベースラインとした引算波形を解析した結果、初回提示語に対して統合失調症では両側側頭葉、両側側頭葉前方部、左頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。

2年度：形態処理の事象関連電位では刺激後約180～320msにかけて両側後頭側頭領域において、音韻処理では約250～500msにかけて左前頭前野において反復効果を認めた。形態処理の反復効果は、時間的に早い成分として両側後頭側頭領域の活動減弱、遅い成分として右前頭領域の活動増強として認められた。音韻処理の反復効果は右前頭前野の活動増強として認められた。

NIRSによる脳血流については、健常者では、ToM課題で両側内側前頭前野、単語記憶課題で左背外側前頭前野と右前頭前野、WCST課題で両側下前頭前野の血流増加を認め、それぞれの機能に対して異なる前頭前野領域が賦活された。統合失調症患者では3種の課題すべてに対して前頭前野の血流増加が乏しかった。

最終年度：NIRSによる脳血流では、健常者ではToM課題開始直後から酸化Hb濃度および総Hb濃度が前頭前野（特に左内側前頭前野）を中心に広範囲にわたり増加し、課題開始後30秒前後でプラトーに達し、課題終了直後からすみやかに減少を始めベースラインに回帰した。一方、統合失調症群では、健

常群と同様に前頭前野を中心にHb濃度が増加したが、左内側前頭前野での増加量は少なく、課題開始後30秒前後から濃度変化量が低下した。

服薬内容より、SDA群（リスペリドン、ペロスピロン）、MARTA群（オランザピン、クエチアピン）、TAP群（定型抗精神病薬のハロペリドールなど）に分けて検討したところ、SDA群とMARTA群は健常群同様に左内側前頭前野中心に酸化Hb濃度の増加を認めたが、TAP群では左内側前頭前野での酸化Hb濃度の増加を認めず、右内側前頭前野および左外側側頭葉においてわずかに酸化Hb濃度の増加を認めた。また、SDA群、MARTA群は健常群と同程度までHb濃度が増加したが、SDA群は健常群でプラトーになる課題開始後30秒後付近からTAP群同様にHb濃度が減少し始めた。MARTA群はほぼ健常群と同様のHb濃度の増減を示した。

(2) 分子遺伝学研究

初年度：野生型マウスでは、プレパルスとして73db、76dB、79dBを与えた時、驚愕刺激はそれぞれ7%、25%、36%抑制され、プレパルスの強度依存に抑制が見られた。以上のことからこの条件で、ホモおよびヘテロのDAT-KOマウスでPPIを測定した。ホモのDAT-KOでは73db、76dB、79dBのプレパルスにより12%、2%、8%の阻害であり、PPIの抑制傾向が見られた。ヘテロのDAT-KOではそれぞれ8%、23%、34%の阻害で、野生型とほぼ同様であった。

2年度：SERT-KOマウスおよびDAT/SERTのダブルKOマウスでのPPIは、野生型と比べ変化を認めなかった。すなわち、PPIを減弱させる過剰なDA神経伝達に、単独ではPPIに影響を与えない過剰な5-HT神経伝達がかわるとPPIが回復することが示唆された。DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERTダブルKOマウスに対する選択的D2受容体阻害薬racloprideを用いてPPIの変化を解析したところ、DA神経伝達が過剰の際には

PPI 障害を回復させること、5-HT 神経伝達が過剰の際には PPI を増強させること、両方の神経伝達が過剰の際にも PPI を増強させることなどが示された。

最終年度 : DAT-KO マウスにコカイン、メチルフェニデートを投与したところ、野生型マウスの PPI を有意に障害した。ところが、PPI 障害を元々認める DAT-KO マウスの PPI は有意に回復した。つまり、野生型マウスに PPI 障害を与えるこれらの薬剤は、DAT-KO マウスでは逆説的に PPI を回復させた。選択的 SERT 阻害薬（シタロプラム、フルオキセチン）を投与したところ、いずれも野生型マウスでは PPI に有意な変化を示さなかったが、シタロプラムでは、DAT-KO マウスの PPI に有意な変化を与えないにもかかわらずフルオキセチンでは部分的に有意な回復を示した。選択的 NET 阻害薬（ニソキセチン）を投与しても野生型マウスの PPI には影響を与えなかったが、DAT-KO マウスの PPI を有意に回復させた。

(3) 神経薬理学的研究

初年度～2年度 : 健常者において、Logan モデルで結合能を調べた場合、動脈血を採血しなくても平均的な標準の動脈インプットで H₁ 受容体結合能が十分に計測できることが判明した。健常者群の PET では、前頭葉や側頭葉、帯状回、線条体、視床などにおいて、高い [¹¹C] ドキセピンの結合を認めたのに対して、統合失調症患者ではその集積が低く、特に、前頭前野、前部帯状、後部帯状回では有意に低かった。BPRS 得点、罹病期間、ハロペリドール投与量と、[¹¹C] ドキセピン結合能との間で相関を示した下領域は認められなかった。うつ病患者では前頭葉皮質、前帯状回、前頭前野などにおいて H₁ 受容体結合能の低下を認め、うつ病の症状のスコア (SDS) と逆相関を示した。

2年度 : ヒスタミン H₁ および H₂ 受容体遺伝子 KO マウスとそれらの野生型マウスでは、メタンフェタミン反復投与により同様の反応

増強が認められ、逆耐性が形成された。ヒスタミン H₁/H₂ 受容体ダブル KO およびその野生型マウスでも逆耐性が形成されたが、ダブル KO マウスの方が形成されやすかった。

最終年度 : 個別に飼育した群（隔離ストレス 4 週）とグループで飼育した群の自発運動量を測定したところ、有意に個別飼育したマウスの行動量は減少していた。さらに、個別飼育群では MAP 投与により自発運動量も少なかった。一週間断薬した後に MAP 1 mg/kg を再チャレンジして PPI を調べたところ、個別飼育群は有意に減弱していた。脳内ヒスタミン含量、モノアミン含量を測定したところ、個別飼育群では、ヒスタミンおよび覚醒系のモノアミン含量が多く、ドパミンの代謝回転が減少していた。隔離ストレス負荷時に MAP 逆耐性が促進されることが明確になった。

C57BL/6 マウスと同様に野生型マウスは社会的隔離ストレスを与えると、PPI が低下したが、HIKO マウスでは社会的隔離ストレスの効果が見られなかった。同様に、空間認知機能を調べたモリスの水迷路の実験でも、さらに社会的隔離ストレスに対する単回または連続投与した MAP の効果についても、HIKO では変化はなかった。HIKO マウスではドパミン系の変化がなく、社会的隔離ストレスの影響がないことが推定された。

(4) 神経心理学研究

初年度 : 視空間ワーキングメモリー課題遂行中の脳活動は、その取込み期には両側半球の頭頂間溝領域皮質、側頭葉・後頭葉移行部 (MT 野)、前頭眼野、運動前野の賦活を認め、遅延期には頭頂間溝領域皮質、前頭眼野、運動前野、右半球前頭前野の賦活を認め、引出し期には取込み期とほぼ同様の脳活動が観察されたが、下前頭回にも賦活を認めた。前頭眼野と運動前野の活動は、取込み期に増加し、遅延期ではやや減弱、引出し期で再び増加するパターンを呈していた。

2年度：ベースラインに比べて、初回提示の時には、左前頭前野皮質で有意な脳活動の上昇がみられた。しかし、直後反復提示では、この領域で有意な活動上昇は認められなかった。また、初回提示の時には、反復提示の時に比べて、left posterior inferior prefrontal cortex、bilateral fusiform cortex、bilateral lateral occipital cortex、primary visual cortex で有意な上昇を認めた。しかし、直後反復提示の時には、初回提示に比べて有意な活動の上昇を示しているところは認められなかった。

最終年度：4連勝目（W4）の事象ではW1に比べて、前頭葉内側面と帯状回前部において有意な脳活動の上昇が認められた。また、4連敗目（L4）の事象でも、L1に比べて、前頭葉内側面および帯状回前部で有意な活動の上昇が認められた。なお、前頭葉内側面と帯状回前部の脳活動は、被験者の内省報告によるスコアと有意に相関していた。一方、4連敗直後の1勝（SW）では、W1の事象に比べて、右中前頭回において有意な脳活動の上昇が認められた。また、L1に比べて、4連勝直後の1敗（SL）も右中前頭回において有意な脳活動の上昇が認められた。

D. 考察

(1) 精神生理学研究

事象関連電位における単語反復効果として、健常群では左前頭前野での電位活動の減弱に引き続き、両側側頭葉での活動の増強を認め、反復効果に時間的に区別できる2成分のあることが明らかになった。これは“意味作動記憶”の役割が左前頭前野にあり、意味情報が蓄えられている側頭葉に対して左前頭前野が意味検索照合を行い、反復提示により照合に対する負荷が軽減したことでその活動が減弱し、また側頭葉においては反復提示により意味情報の検索過程の促進によりその活動が増強したと考えられた。一方、統合失調症群では同潜時区間

において短時間有意な反復効果が認められ、主に左側頭下面領域での電位活動の減弱のみが認められた。また、初回提示語に対しても統合失調症では両側側頭葉、両側側頭葉前方部、左側頭頂葉の電位活動が有意に低下していた。以上より、直接プライミングが先行情報の自動的な効率的な利用を反映していると考えられることから、統合失調症では先行情報の効率的な自動処理に障害があり、その責任領域として左前頭前野が考えられ、また健常者とは違う視覚性の言語の意味符号化処理が行なわれている可能性がある」と結論付けられた。

形態処理と音韻処理における反復プライミング効果は、それぞれ異なる時間帯と領域で起こることが明らかになった。特に、意味情報に関しては左側頭葉の活動の増強が認められ、この部位は意味記憶のような脳内のある領域に蓄えられた情報の再検索によって活動が増強し、また、右前頭前野は記憶検索だけでなく意味情報を持たない情報を一時的に保持する働きがあることが示唆された。

ToM課題では社会認知に関わるとされる両側腹内側前頭前野で血流が増加し、言語記憶課題では言語性ワーキングメモリに関わる左前頭前野とカテゴリ化に関わる右前頭前野で血流が増加し、概念の変換・維持と遂行機能を評価するウィスコンシン・カード分類課題では両側下前頭前野の血流が増加し、それぞれの高次認知機能に対して異なる領域が関与していることが示された。統合失調症においては3種類の課題すべてにおいて前頭前野の血流増加の所見は得られず、前頭前野機能障害を示唆する結果を得た。さらに、ToM課題（ストーリー創造課題）での脳血流変化をNIRSで詳細に検討したところ、健常群においては左内側前頭前野を中心にHb濃度の増加が認められ、統合失調症群ではブロードマン8、9野付近のHb濃度の増大が有意に減少していた。統合失調症群では、自己の心理状況をもとに他者の心理状況を推測するという内部情報つまり過去の記憶の利用・操作に障害

のあることが示された。また、第2世代の抗精神病薬によって、Hb濃度の変化の空間的・時間的特徴を健常群に近いものに改善する可能性が示唆された。

(2) 分子遺伝学研究：

統合失調症の病態解明のためのモデルとして注目されているPPIを、DATの遺伝子改変動物に応用した。DAT-KOマウスはPPIが阻害される傾向にあり、DA神経系の伝達亢進によってPPIが減弱するという従来の報告を支持するもので、DAT-KOマウスにおけるPPI障害とD2受容体遮断によるPPI回復は、統合失調症の感覚運動情報制御障害を研究する上で有用なモデルとなることが示された。次に、PPIの調節には、ドパミン、セロトニン神経伝達の変化が相互に作用しており、モノアミントランスポーター欠損マウスは両者の相互作用を解明していく上で有用なツールとなる。

コカインやメチルフェニデートは、DAT-KOマウスのPPI障害を回復させる。その機序として、NET阻害による前頭前野皮質の細胞外ドパミン濃度 (DA_{ex}) 上昇を介していることが強く示唆された。DAT-KOマウスのPPIの障害は、DAT欠損による大脳基底核・辺縁系のDA_{ex}上昇に起因すると考えられる。ところが、DAT-KOマウスの前頭前野皮質ではDA_{ex}上昇は認めず、前頭前野皮質と大脳基底核ではDA_{ex}の制御機序が異なると予想された。NET阻害は、DAT-KOマウスにおける前頭前野皮質のDA_{ex}を上昇させることから、DAT-KOマウスの認知機能の改善には前頭前野皮質でのNET阻害が有効であり、ドパミンとノルエピネフリン神経系の相互作用の存在が示唆された。

以上の研究を通して患者を対象に簡便に計測できるPPIを開発中である。

(3) 神経薬理学的研究：

健常者においてPET撮影と動脈採血を行い、その結果、pTACの平均値を用いた場合でも、画像解析の結果には殆ど影響がないことが分かった。この方法は、検査の簡便性や侵襲性の点

で有利であり、患者での検査にはこの方法を用いて行なった。

精神疾患のストレス脆弱性にヒスタミン神経系が関与しているという仮説がある。すなわちストレスを受けるとヒスタミン神経系が賦活して多くのヒスタミンが遊離して、その後H₁受容体が脱感作を受けるといものである。今回の研究において、統合失調症とうつ病の病態に対するヒスタミン神経系の関与に関して、[¹¹C]ドキシセピンを用いたPETによる脳内H₁受容体の測定を行った結果、両群とも前頭葉を中心にH₁受容体結合能の低下を認めた。両群においてH₁受容体結合が低下していたことから、2つの精神疾患に共通してヒスタミン神経系の機能減弱が病態に関係している可能性を指摘した。統合失調症もうつ病も発症にストレス脆弱性があり、その結果としてヒスタミン神経系が機能低下している可能性が考えられた。さらに統合失調症患者の結果を詳細に見ると、特に前頭葉、前頭前野、帯状回などにおいて、H₁受容体密度の低下を認め、脆弱性において前頭葉の役割が大きいことが推定された。

H₁/H₂受容体遺伝子ダブルKOマウスにおいては、野生型に比して明瞭に逆耐性が形成されたが、H₁受容体およびH₂受容体KOマウスにおいては、逆耐性の形成について各々の野生型動物との差は認められなかった。これらの結果から、ヒスタミン神経系は、メタンフェタミンによる逆耐性の形成過程において、H₁およびH₂受容体の双方を介して、抑制的な作用の神経伝達を行なっていると考えられた。そのメカニズムとしてH₁、H₂受容体を介するGABA遊離促進作用の遮断が推定された。

社会的隔離ストレスとMAP逆耐性モデルを用いて統合失調症発症脆弱性について基礎的な研究を行った。野生型マウスやその遺伝的バックグラウンドであるC57BL/6マウスに与えた社会的隔離ストレスは、MAPの効果を増大させた。また、MAPの連続投与による逆耐性形成後には空間認知学習機能が低下していた。しかし

H1KOマウスには社会的隔離ストレスもMAPの逆耐性形成の効果も認められなかった。したがって精神障害発現と依存形成においてヒスタミンH1受容体は重要な役割を持っている可能性が示唆された。今回の社会的隔離ストレスとMAP逆耐性の影響に関する神経科学的な研究から、H1受容体の遮断がH1拮抗作用を持つMARTAなどの治療効果に関係していることが示唆された。

(4) 神経心理学研究：

視空間ワーキングメモリー課題は、視覚・空間的スケッチパッドによる空間位置の記憶の一時的な保存に関連する活動と眼球運動双方の要素が混じった活動であると考えられる。頭頂間溝領域皮質の活動は、遅延期から引出し期にかけて増加していたため、視覚・空間的スケッチパッドの活動そのものを見ている可能性が高い。側頭葉・後頭葉移行部 (MT野) は取込み期と引出し期でのみ活性化を示しており、眼球運動の制御に関連していると考えられた。右前頭前野の活動は遅延期でのみ増加しており、この領域に実行機能があることを示唆している。下前頭回は引出し期で活性化しており、ワーキングメモリーをもとに運動プログラムを作成する機能を持っているのではないかと推測される。以上より、視空間ワーキングメモリーの神経ネットワークには、頭頂間溝領域皮質、側頭葉・後頭葉移行部、右前頭前野、下前頭回などが関与することを明らかにした。

反復課題では、初回提示に比して反復提示で、紡錘状回や外側後頭葉皮質を含む様々な領域で脳活動の減弱が起こっていることが分かった。特に、左下前頭前野が反復プライミング効果に重要な役割を果たしていることを示し、精神生理学研究での結果を追認することができた。

ギャンブル課題では、金銭という抽象概念的な報酬と罰の事象について、それらの事象の配列という文脈に依存した脳活動が健常人では存在することを示した。帯状回前部、前頭前野内側面、右前頭前野背外側部の活動は、このよう

な文脈と深く関連していた。先行研究を考慮すると、これらの領域の活動は、ヒトが新しい環境に適応する時などに非常に重要な働きを担うと考察される。実際、環境変化に脆弱性を示す統合失調症において前頭前野背外側部における機能不全が報告されており、病態との関連が示唆された。

E. 結論

統合失調症の病態解明と治療に役立つ客観的指標の開発を目指してトランスレーショナル研究が行われた。遺伝子改変動物の基礎実験から、複数の神経伝達が機能的、解剖学的に本疾患の病態に関係していることを明らかにし、臨床研究につながる新たな研究の架け橋を築いた。一方、ヒトを対象とした臨床および基礎研究によって、再発や慢性化に関わる病態の臨床指標を明らかにし、特に慢性化や治療反応性との関連においてNIRSが一般臨床で使用可能な有望な検査方法であることを見出した。さらに簡便なPPI計測法の開発に着手し、今後、一般臨床場面における脳機能の計測法として、PPIとNIRSが役立つものと思われる。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

1. 論文発表 (報告書の別冊掲載分)

Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study. *NeuroImage* 19: 974-1985, 2003

Dai H, Okuda H, Iwabuchi K, Sakurai E, Chen Z, Kato M, Iinuma K, Yanai K: Social

- isolation stress significantly enhanced the disruption of prepulse inhibition in mice repeatedly treated with methamphetamine. *Ann NY Acad Sci* 1025: 257-266, 2004
- Hall FS, Sora I, Uhl GR: Sex-dependent modulation of ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 620-628, 2003
- Hall FS, Goeb M., Li XF, Sora I, Uhl GR: Mu opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine-induced locomotion. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 121: 123-130, 2004.
- Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Watanabe T, Yanai K: Methamphetamine and brain histamine: A study using histamine-related gene knockout mice. *Ann NY Acad Sci* 1025: 129-134, 2004
- Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Kato M, Kano M, Itoh M, Iwata R, Matsuoka H, Sato M, Yanai K: Histamine H1 receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography. *Eur Psychopharmacology* 15: 185-191, 2005
- 松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 山崎尚人: 統合失調症の異種性: オーダーメイド医療を目指して. *脳と精神の医学* 14: 285-291, 2003
- 松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 刑部和仁: 統合失調症における認知障害—東北大学における取り組みを中心に—. *脳と精神の医学* 15: 1-7, 2004
- 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神経誌* (印刷中)
- Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch KP: Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2: 350-364, 2003
- 中村真樹: LORETA: Low-resolution electromagnetic tomography. *分子精神医学* 4: 244-245, 2004
- Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Naka M, Matsuoka H, Sato M, Sora I: Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann NY Acad Sci* 1025: 102-109, 2004
- Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1790-1799, 2004.
- 曾良一郎, 小林秀昭: カテコラミントランスポーターと高次神経機能. *自律神経* 40:238-243, 2003
- 曾良一郎, 福島攝, 山下元康, 小林秀昭, 沼知陽太郎: 遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究—東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に—. *脳と精神の医学* 15: 311-316, 2004
- Sugiura M, Goto R, Okada K, Yamaguchi K, Ito M, Fukuda H, Kawashima R: Target dependency of brain mechanism involved in dispositional inference: a PET study. *NeuroImage* 21: 1377-1386, 2004
- Sugiura M, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. Different roles of the frontal and parietal regions

- in memory-guided saccade: A PCA approach on time course of BOLD signal changes. *Human Brain Mapping* 23: 129-139, 2004
- Uhl GR, Hall FS, Sora I: Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol Psychiatry* 7: 21-26, 2002
- Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N: Nine or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics* 3: 242-247, 2003
- Yomogida Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sassa Y, Sato T, Yoshihiko M, Kawashima R: Mental visual synthesis is originated in the fronto-temporal network of the left hemisphere. *Cerebral Cortex* 14: 1376-1383, 2004
2. 学会発表 (主要なもの)
- Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, 2002
- 秋月祐子, 杉浦元亮, 渡辺丈夫, 佐々祐子, 栗田主一, 松岡洋夫, 前田泰弘, 松江克彦, 福田寛, 川島隆太: attractiveness of color combination: an event-related fMRI. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002
- Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R: Brain activities during evaluation of attractiveness of color combination: An event-related fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, 2003
- 秋月祐子, 川島隆太: 情動に関する functional MRI—報酬に対する脳活動変化の文脈依存性. 第27回日本神経科学大会. 大阪, 2004
- Akitsuki Y, Iwata K, Sassa Y, Miura N, Ikuta N, Jeong H, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R: Brain activities during evaluation of color combination attractiveness of female faces with makeup: An event-related fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, 2004
- Akitsuki Y, Sassa Y, Nakamura M, Awata S, Matsuoka H, Kawashima R: Brain activities associated with repetition priming effects: An event-related fMRI study. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, 2004
- Hall FS, Li XF, Drgonova J, Goeb M, Sora I, Hen R, Uhl GR: Serotonin receptor 1B knockout complements dopamine transporter knockout effects on basal and cocaine-stimulated locomotion. Society for Neuroscience, Washington DC, 2002
- Hall FS, Li FX, Goeb M, Sora I, Murphy DL, Lesch K, Tecott LH, Hen R, Uhl GR: Double dopamine and serotonin system gene knockouts and cocaine reward. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, 2003
- 伊藤文晃, 中村真樹, 三浦伸義, 藤山航, 松岡洋夫: NIRSによるOCD患者の前頭葉機能の評価. 第7回OCD研究会, 仙台, 2004
- Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T,

- Watanabe T, Yanai K: Methamphetamine and brain histamine: a study using histamine related gene knockout mice. International Society for Neurochemistry Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies, Kyoto, 2003
- Iwata K, Sugiura M, Watanabe J, Riera J, Akitsuki Y, Sassa Y, Watanabe Y, Miura N, Ikuta N, Okamoto H, Maeda Y, Matsue Y, Kawashima R: Brain Activation Related to Spatial Divided Attention - an fMRI study. 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. New York, 2003
- 川島隆太: 視線感知の脳内メカニズムー心の理論の解明をめざしてー. 第26回日本神経心理学会総会. 東京, 2002
- 小林秀昭, 沼知陽太郎, 任海学, 沈昊偉, 萩野洋子, 山本秀子, 池田和隆, 近江香子, 山下元康, 那波宏之, 曾良一郎: モノアミントランスporter欠損マウスにおけるプレパルス・インビジョン. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 2003
- Kobayashi H, Numachi Y, Yamashita M, Ohmi K, Tohmi M, Shen HW, Hagino Y, Ide S, Yamamoto H, Nawa H, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, Sora I: Prepulse inhibition in monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, 2003
- Kobayashi H, Yamashita M, Ohmi K, Fukushima S, Ohara A, Tohmi M, Nawa H, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Sora I: Dopaminergic and serotonergic interactions in prepulse inhibition: studies with monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, 2004
- Miura N, Nakamura M, Fujiyama K, Osakabe K, Saito H, Ueno T, Matsuoka H: Prefrontal dysfunction in schizophrenia as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS). The 8th CINP, Paris, 2004
- 中村真樹, 酒井広隆, 松本和紀, 斎藤秀光, 上埜高志, 松岡洋夫: 反復ブライミングからみた精神分裂病の認知障害. 第2回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 2002
- 中村真樹, 酒井広隆, 松本和紀, 斎藤秀光, 上埜高志, 松岡洋夫: 視覚性事象関連電位による意味処理の検討. 第32回日本臨床神経生理学会, 東京, 2002
- Nakamura M, Miura N, Matsumoto K, Ohmuro N, Ohno T, Sakai H, Osakabe K, Matsuoka H: Aberrant neural network of implicit memory in schizophrenia. International Congress of Biological Psychiatry Official Pre Congress Meeting, Cairns, 2003
- 中村真樹, 三浦伸義, 伊藤文晃, 藤山航, 刑部和仁, 松岡洋夫: 統合失調症における Theory of Mind (ToM) 障害. 第4回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 2004
- 中村真樹, 三浦伸義, 伊藤文晃, 藤山航, 刑部和仁, 松岡洋夫: 多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーによる単語カテゴリ分類課題施行時の脳血流量変化の検討. 第34回日本臨床神経生理学会, 東京, 2004
- 佐々祐子, 杉浦元亮, 渡辺丈夫, 秋月祐子, 佐藤滋, 福田寛, 川島隆太: fMRI による統語処理と意味処理の機能局在化の解析. 第25回日本神経科学大会. 東京, 2002
- 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 田中慶子, 池田和隆, 山本敏文, 山本秀子, 曾良一郎: モノアミントランスporter欠損マウスにおけるモノアミン神経伝達の変化. 第24回日本生物学的精神医学会, 大宮, 2002
- Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Hall FS, Lesch KP,

- Murphy DL, Uhl GR, Ikeda K, Yamamoto T, Yamamoto H, Sora I: Cocaine-induced alteration of monoamine neurotransmission in mice lacking monoamine transporter. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002
- Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I: Associations between extracellular monoamines and cocaine reward in mice lacking dopamine or/and serotonin transporters. Society for Neuroscience, Washington DC, 2002
- 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 山下元康, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎: モノアミントランスporter欠損マウスにおけるメタンフェタミン逆耐. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 2003
- Shen H, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I: Molecular Genetics Of Monoamine Transporter: Psychostimulant And Extracellular Monoamines. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Kyoto, 2003
- Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ikeda K, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I: Effects of local or systemic cocaine on extracellular dopamine and serotonin in mice lacking dopamine and/or serotonin transporter. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, 2004
- 曾良一郎: 精神疾患への分子遺伝学的アプローチ—遺伝子改変動物モデルを用いて—. 第87回東北医学会総会, 仙台, 2002
- Sora I: Monoamine function and psychostimulants, Workshop: Sensitization in methamphetamine psychosis and schizophrenia, XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002
- Sora I: Microdialysis studies of dopamine / serotonin interactions in transporter KO mice, Symposium: Serotonin and dopamine: Interactive contributions to psychostimulant reinforcement and aversion, NIDA Technical Review, Rockville, 2003
- 曾良一郎, 沈昊偉, 小林秀昭, 池田和隆, 沼知陽太郎: モノアミン神経伝達と精神疾患. シンポジウム; 新しい精神疾患治療薬の開発に向けて: ゲノム戦略から薬理学研究への応用, 第77回日本薬理学会年会, 大阪, 2004
- 曾良一郎: 教育講演: 精神疾患モデルとしての遺伝子改変動物. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004
- Sora I: Monoamine transporter and mental disorders. "From genes to mind: New insight into neural network and its dysfunction", The National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) COE International Symposium, Tokyo, 2004
- Sugiura M, Shah NJ, Zilles K, Fink GR: Neural mechanisms of task-irrelevant memory retrieval and its suppression. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest, 2004
- 田代学, 鹿野理子, 福土審, 谷内一彦: PETを用いたヒトの情動のメカニズム研究. 第77回日本薬理学会年会, 大阪, 2003
- 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 松岡洋夫, 鈴木陽一, 沼知陽太郎, 曾良一郎: 感覚運動情報処理制御の遺伝子改変マウスモデルおよびヒトPPI-PSIを用いた検討. 第9回統合失調症研究会, 仙台, 2004
- 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎: モノアミントランスporter欠損マウスのプレパル

スインヒビションに対する選択的 D2 受容体
阻害薬 raclopride の影響. 第 26 回生物学的
精神医学会, 東京, 2004

山下元康, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 福
島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 鈴木陽一, 松
岡洋夫, 曾良一郎: 主観的聴覚刺激評価尺度
を用いた新たなヒト Prepulse Inhibition 測
定法の開発. 第58回東北精神神経学会, 弘前
2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

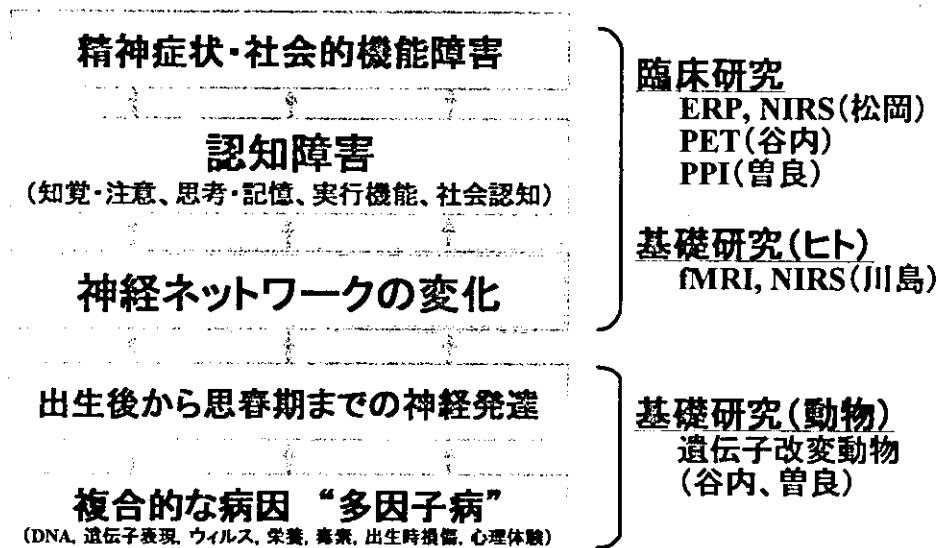


図1 統合失調症の病態構造とトランスレーショナル研究の関連

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R	Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: An event-related fMRI study	Neuro-Image	19	1674-1685	2003
Dai H, Okuda H, Iwabuchi K, Sakurai E, Chen Z, Kato M, Iinuma K, Yanai K	Social isolation stress significantly enhanced the disruption of prepulse inhibition in mice repeatedly treated with methamphetamine	Ann NY Acad Sci	1025	257-266	2004
Hall FS, Sora I, Uhl GR	Sex-dependent modulation of ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice	Neuro-psycho-Pharmacology	28	620-628	2003
Hall FS, Goeb M, Li XF, Sora I, Uhl GR	Mu opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine-induced locomotion	Brain Res Mol Brain Res	121	123-130	2004
Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Watanabe T, Yanai K	Methamphetamine and brain histamine: A study using histamine-related gene knockout mice	Ann NY Acad Sci	1025	129-134	2004
Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Kato M, Kano M, Itoh M, Iwata R, Matsuoka H, Sato M, Yanai K	Histamine H1 receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography.	Eur Psycho-pharmacology	15	185-191	2005

松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 山崎尚人	統合失調症の異種性:オーダーメイド医療を目指して	脳と精神の医学	14	285-291	2003
松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 刑部和仁	統合失調症における認知障害 - 東北大学における取り組みを中心に -	脳と精神の医学	15	1-7	2004
松岡洋夫, 中村真樹	統合失調症の認知障害と脳波	精神経誌		印刷中	
Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch KP	Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders	Genes Brain Behav	2	350-364	2003
中村真樹	LORETA: Low-resolution electromagnetic tomography	分子精神医学	4	244-245	2004
Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Naka M, Matsuoka H, Sato M, Sora I	Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain	Ann N Y Acad Sci	1025	102-109	2004
Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I	Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters	Neuro-Psychopharmacology	29	1790-1799	2004
曾良一郎, 小林秀昭	カテコラミントランスポーターと高次神経機能	自律神経	40	238-243	2003
曾良一郎, 福島攝, 山下元康, 小林秀昭, 沼知陽太郎	遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究 - 東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に -	脳と精神の医学	15	311-316	2004
Sugiura M, Goto R, Okada K, Yamaguchi K, Ito M, Fukuda H, Kawashima R	Target dependency of brain mechanism involved in dispositional inference: a PET study	Neuro-Image	21	1377-1386	2004

Sugiura M, Watanabe J, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R	Different roles of the frontal and parietal regions in memory-guided saccade: A PCA approach on time course of BOLD signal changes	Human Brain Mapping	23	129-139	2004
Uhl GR, Hall FS, Sora I	Cocaine, reward, movement and monoamine transporters	Mol Psychiatry	7	21-26	2002
Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N	Nine-or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis	Pharmacogenomics	3	242-247	2003
Yomogida Y, Sugiura M, Watanabe J, Akitsuki Y, Sassa Y, Sato T, Yoshihiko M, Kawashima R	Mental visual synthesis is originated in the fronto-temporal network of the left hemisphere	Cerebral Cortex	14	1376-1383	2004