

200500960 B

厚生労働科学研究研究費補助金

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～平成17年度 総合研究報告書

主任研究者 大久保 善朗

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

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
大久保善朗

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総合研究報告

神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診断法および
治療効果の客観的評価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 教授

要旨

ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 薬理治療研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用とドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。また、薬物療法以外の電気けいれん療法 (ECT) や反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の DA や 5-HT 系への影響を調べた。さらに、2) 病態診断研究として：精神疾患の DA および 5-HT 神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早期診断法の開発を行った。また、fMRI、MEG または神経心理学的検査を用いて、統合失調症をはじめ機能性精神疾患の言語機能、眼球運動障害を調べるとともに、機能性精神疾患の高次脳機能障害を評価するための基礎的な研究を行った。

1) 薬理治療研究の結果、各種抗精神病薬の用量と DAD2 受容体占有率の関係を明らかにした。薬剤によっては現在の臨床用量が受容体占有率から推定される最適用量と大きく異なるものが認められた。抗うつ薬による 5-HT トランスポーター (5HTT) 占有率についても、血中動態と脳内占有率の経時変化の解離を明らかにした。PET で測定した脳内薬物作用部位での動態が薬物の投与方法の決定に有用であることを示した。また、うつ病患者における ECT 前後の海馬 5-HT_{1A} 受容体結合能および rTMS 前後における線条体 DAD2 受容体結合能には有意な変化を認めなかった。2) 病態診断研究の成果としては、^[11C]FLB457 を用いた DAD2 受容体の評価では統合失調症患者の視床背内側核と視床枕を含む領域で DAD2 受容体結合能の低下を認め、同部位での結合が低いほど陽性症状が高いことが示された。また、統合失調症の DA トランスポーター (DAT) の評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。しかし、神経終末の DA 合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核において DA 合成能が亢進しており、合成能が高いほど精神症状が重症であるという統合失調症の DA 過剰仮説を支持する所見を得た。また、方法論の開発研究として、これまで用いられてきた 5-HT トランスポーター (5-HTT) リガンドより選択性、親和性の高い ^[11C]DASB の動脈血採血を伴わない解析法を開発した。DAT リガンドについても ^[11C]PE2I の動脈血採血を伴わない解析法の有用性を示した。さらに、fMRI、MEG または神経心理学的検査を用いて統合失調症をはじめとする機能性精神疾患のさまざまな高次脳機能障害を明らかにした。

以上の結果から、脳内占有率の観点から、現在の向精神薬の中に用量設定の見直しが必要な薬剤があることが明らかになった。また、血中濃度と脳内占有率の乖離を認めたことから、今後、脳内動態を考慮した科学的な処方法の設定が望まれた。最近、各種治療アルゴリズムが提案されているが、みなエキスパートコンセンサスにとどまるのが現状である。PET で向精神薬の特異的作用点を調べた今回の結果をもとに、より適切な用量設定や投与方法が可能で、科学的な治療アルゴリズムを作成する必要がある。

本研究では機能性精神疾患について神経伝達機能異常および高次脳機能障害の一端を明らかにした。機能性精神疾患の神経伝達機能や高次脳機能の異常を明らかにすることによって機能性精神疾患の病態に基づいた客観的な診断法や治療法の開発が期待できる。

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・分子イメージング研究センター・分子神経イメージング研究グループ・グループリーダー）

松浦雅人（東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科・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. 目的

向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用することでその薬効を発揮する。したがって向精神薬が有効な精神疾患ではその作用点である神経伝達系の異常が推定されている。ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) は、放射性同位元素の一種であるポジトロン放出核種によって標識された化合物を用いて、生体の生理的あるいは化学的情報を定量的に画像として描出する技術であり、ポジトロンの特性から定量性に優れたデータを得ることができる。特に神経伝達物質受容体などの神経化学的指標の測定においては、PET は生体で定量的な測定ができる数少ない方法のひとつであることから、神経伝達機能の変化が想定されている神経精神疾患における有力な研究方法となっている。これまでの研究の蓄積から、ドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 神経伝達機能の異常が統合失調症や気分障害の病態に関係することが明らかになってきている。

本研究では、ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 薬理治療研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用とドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。さらに、うつ病に用いられる薬物療法以外の電気けいれん療法 (ECT) や反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の DA や 5-HT 系への影響を調べた。さらに、2) 病態診断研究として：精神疾患の DA および 5-HT 神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早

期診断法の開発を行った。また、fMRI、MEG または神経心理学的検査を用いて、統合失調症をはじめ機能性精神疾患の言語機能、眼球運動障害を調べるとともに、機能性精神疾患の高次脳機能障害を評価するための基礎的な研究を行った。

B. 研究方法

1) 薬物治療研究

①各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討
健常者 21 名を対象に [¹¹C]FLB457 を用い、等価換算では同等と考えられている抗精神病薬スルトプリド、スルピリド単回服用前、服用後に PET 検査を施行した。Simplified reference tissue 法を用いて線条体外 D2 受容体占有率を算出した。占有率として服薬前後の結合能の差を服薬前の結合能で除した値を用いた。スルトプリド、スルピリドの服用量と線条体外 D2 受容体占有率の関係を検討した。

②抗精神病薬による情動反応の変化

健常者 13 名を対象に抗精神病薬スルトプリド服用前後の認知、情動課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて測定し、DAD2 受容体占有率と脳活動の関係を検討した。

③慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

統合失調症患者 16 名 (スルピリド 4 名、オランザピン 5 名、ペロスピロン 7 名) を対象に、 [¹¹C]FLB457 を用い、側頭皮質の DAD2 受容体占有率を測定した。

④抗精神病薬による DA 代謝の変化

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者 13 名に対し抗精神病薬であるリスペリドン (mean ± SD; 2.9 ± 1.3mg) を投与し、未服薬時、服薬 1 日後、服薬 3 ヶ月後の 3 回 L-[β-¹¹C]DOPA を用いて PET を施行した。服薬 3 ヶ月後まで検査を完遂したのは 10 名であった。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉に ROI を設定し、各 ROI の時間放射能曲線から後頭葉を参照領域として uptake rate constant Ki 値を求め、DA 合成能の指標とした。

⑤抗うつ薬による 5-HTT 占有率の検討

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的で [¹¹C]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 検査を施行し、経時的に 5-HTT の占有率を算出し、同時に血中濃度の経時変化を測定した。視床に関心領域を設定し、小脳を参照領域として Multilinear reference tissue model 2 法を用いて結合能を算出した。服薬前後の結合能の差を用いて 5-HTT 占有率を算出した。また、血中動態および、受容体親和性を用いたシミュレーションを行い、実測データとの関連を検討した。

⑥うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

対象は大うつ病性障害の患者 9 名 (男性 4 名、女性 5 名; 平均年齢 36.4 ± 6.1 歳)。検査期間中は fluvoxamine 単剤とし、投与量は一定とした。健常対照群は 16 名 (女性 5 名、男性 11 名; 平均年齢は 36.1 ± 7.4 歳)。rTMS は左側 DLPFC に対し、1 回のセッションにつき motor threshold の 100% の強度で 10Hz の刺激 50 発を 30 秒間隔で 20 回 (合計で 1000 発)、全 10 セッション施行した。症状評価には、ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) とベックうつ病評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) を用いた。PET 検査は患者 9 名中 8 名において初回 rTMS の前

と最終回 rTMS の 1 日後の 2 回、健常者 16 名において 1 回施行した。リガンドには [¹¹C]raclopride を用い、左右の被殻、左右の尾状核における結合能を求めた。

⑦難治性うつ病における ECT 前後での 5HT_{1A} 受容体の検討

抗うつ薬による薬物療法に十分反応せず、ECT 治療の適応となった大うつ病性障害患者 9 名 (年齢 47.6 ± 12.1 才) を対象とした。ECT 装置は SOMATICS 社の THYMATRON DGx を用い、矩形波による m-ECT を 1 クール症状改善まで、週 2-3 回の間隔で合計 6-7 回施行した。PET 検査は [¹¹C]WAY100635 を用いて 5HT_{1A} 受容体を ECT 治療前後に計測した。また ECT 治療前後にハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を用いて症状評価を行った。MRI-T1 画像と coregistration した上 PET 画像上で左右海馬に関心領域 (ROI) を設定し、小脳を参照領域として設定した。Simplified reference tissue model を用いて定量解析し、結合能を算出した。

2) 病態診断研究

①統合失調症の DAD2 受容体の検討

線条体外 DAD2 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 名と健常対照群 19 名の比較検討を行った。

②DA トランスポーター (DAT) の選択的リガンド [¹¹C]PE2I の定量法の検討

6 人の健常成人男性を対象に、 [¹¹C]PE2I (197-230MBq, 644-1104GBq/μmol) 静注後 90 分の dynamic PET 収集を行った。PET 計測中は動脈血採血を行い、全血、血漿の放射能濃度測定および代謝物分析を行って入力関数を得た。MRI 画像を元に線条体、中脳、視床、小脳、大脳皮質などに関心領域 Region of Interest (ROI) を設定し dynamic PET データから時間放射能曲線 (TAC) を得た。各 ROI の TAC と動脈血の入力関数を用いてコンパートメントモデル解析とグラフ解析を行い

distribution volume (Vd)を求め、DATが無い小脳を参照領域として、その他のROIに関してdistribution volume ratio(DVR)を求めた。一方、レファレンス法としてoriginal multilinear reference tissue model (MRTMo)とsimplified reference tissue model(SRTM)を用いて小脳を参照領域として各ROIのDVRを求め、動脈血を入力関数として求めたDVRと比較した。さらに、レファレンス法の適用性についてシミュレーションでの検討を行った。

③統合失調症におけるDATの検討

抗精神病薬を未服薬の統合失調症患者8名に対し、 $[^{11}\text{C}]$ PE2Iを用いて、線条体および視床のDATを測定した。対照として、健常者11名について $[^{11}\text{C}]$ PE2Iを施行した。

④統合失調症におけるDA代謝の検討

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者18名と性別・年齢を合わせた正常対照群20名に対し、 $L-[\beta-^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いてPETを施行した。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉にROIを設定し、各ROIの時間放射能曲線から後頭葉を参照領域としてuptake rate constant K_i 値を求め、DA合成能の指標とした。各ROIの K_i 値について患者群と正常群との間の群間比較を行った。統合失調症患者に対してはPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いて精神症状の重症度を評価し、 K_i 値との相関についてPearson correlation coefficientを用いて検討した。

⑤新規5-HTトランスポーター(5-HTT) $[^{11}\text{C}]$ DASBの開発・定量法の検討

これまで5-HTTのリガンドとして用いられてきた $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ より特異結合の高い $[^{11}\text{C}]$ DASBの開発およびノイズに強い定量法の検討開発を行った。

⑥強迫性神経障害(OCD)における5-HTTの検討

OCD患者6名並びに対照群に致して、 $[^{11}\text{C}]$ DASBを20mCi投与し、2DモードでのPET撮像を行なった。MRI画像を参照しつつ関心領域を設定し、小脳を参照領域として、2-parameter multilinear reference tissue parametric imaging methodを用いて各関心領域におけるBinding Potentialを算出した。

⑦統合失調症の言語聴取時の脳賦活に関する検討

14名の統合失調症患者と対照群に対し文章(SEN)・文章の逆回し(rSEN)・同定できる非音声(SND)をヘッドホンを用いて聴取させ脳賦活をfMRIを用いて検討した。BOLD信号から得られた3つのコントラストを、SEN-SND:(ヒトの声の認知と語彙-意味処理を含む信号)、SEN-rSEN:(語彙・意味処理を含む信号)、rSEN-SND:(ヒトの声の認知を含む信号)と仮定し、これらの3条件の脳活動を評価した。

⑧機能性精神疾患に認められる眼球運動異常の脳内神経基盤の検討

統合失調症やてんかん精神病などの機能性精神疾患は、軽微だが特異な各種眼球運動異常を示し、客観的診断や治療効果判定のための生物学的マーカーとして確立しつつある。これらの眼球運動異常の脳内神経基盤を明らかにする目的で、1)視覚誘導性サッケード、2)アンチサッケード、3)視標追跡眼球運動、4)注意喚起時の追跡眼球運動、5)遅延反応を含む記憶誘導性眼球運動、6)図形比較照合時の探索的眼球運動、7)反応的探索眼球運動の7種類の眼球運動課題を遂行中の機能的MRI撮像を行った。

⑨fMRI、神経心理検査等を用いた高次脳機能測定

(1)顔検出メカニズムの神経基盤に関する検討
顔検出課題として、Seeing-as-face taskを作成・施行した。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。この図版は、楕円に注目した場合のみ人の顔として捉えられ(楕

円条件)、長方形の場合は単なる図形配列として認知される(長方形条件)。被検者には、同一図版の呈示を二度行い、その間の教示により、知覚認知のみが異なる様デザインした。

(2) 人に関する情動的価値が如何に人物同定障害に影響を与えるかに関する検討

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)を認めた。本例に 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。

(3) 前頭前野の機能的連結に関する研究

実際には提示されていない刺激や起こっていない出来事に対して、誤って「提示された」あるいは「起こった」と判断してしまうことを“虚再認”と呼ぶ。本研究ではこれらの結果を踏まえ、虚再認メカニズムの神経レベルでのさらなる解明、および前頭前野の記憶機能の解明を目的とした event-related fMRI 研究を行った。

(4) 老年期うつ病性仮性痴呆の脳血流研究

老年期うつ病で仮性痴呆を示すケース、アルツハイマー病(特にその初期において局在性脳萎縮を示す例)、前頭側頭型痴呆に 99mECD-SPECT を施行した。脳 SPECT 画像の分析には、別に独立して作成したノーマルデータベース(合計 60 例)から、各例ごとに年齢・性を一致させた同世代健常群を選択し、SPM99 を用いた解析により、Jackknife 検定を施行し個々の症例における脳血量低下部位を検討した(Height $P < 0.0$, Extent $P < 0.01$, p corrected)。また、各例において神経心理学的検査を施行した。各症例において、脳 SPECT 画像と神経心理学的症状や検査所見が一致するかどうかについて検討を行った。

(5) Orientation agnosia (向き失認)に関する神経心理学的研究

脳梗塞後、形態認知は保たれているが、「ものの向き」に関する認知障害を呈した症例について、その症状を 3 年間追跡し報告した。

(6) 視線認知の脳基盤に関する社会神経科学的研究

上側頭溝領域上半部を構成する上側頭回(superior temporal gyrus)に限局した損傷を有す症例を経験した。この症例は損傷後、「視線が合わない」という特徴的な症候を認めた。ヒトにおいて、上側頭溝領域に限局した損傷例における視線認知の評価はこれまで報告されたことがないため、この症例に関して詳細な神経心理学的研究を行った。

(7) 幻触ないしは身体妄想障害の出現メカニズムに関する MEG 研究

口腔内の触覚性幻覚(口腔内セネストパティイ)の発生メカニズムを、体性感覚誘発脳磁場を用いて明らかにした。

(8) 展望記憶と前頭葉障害に関する研究

展望記憶の内容を存在想起と内容想起に分け、この要素を実験的に扱ったミニデー課題をヘルペス脳炎後の側頭葉性健忘例と、くも膜下出血後前頭前野損傷を伴う前脳基底節健忘例に継時的に施行し、模擬的に提示される時刻にタイミングよく記録された行為内容を想起することの学習が可能かどうかを検討し比較した。

(9) 統合失調症の予後と感情的環境に関する研究

インドネシアのバリ島における統合失調症の予後とその死亡率に関する研究を行い、またバリ島における未治療の統合失調症の病態を検討することにより、統合失調症の診断と治療における感情的な環境の役割を明らかにすることを目的とした。

(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、被曝線量はおよそ胃の集団検診や X 線 CT 検査の被曝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、無服薬統合失調症、気分障害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. 研究結果および D. 考察

1) 薬物治療研究

①各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討

スルトプリドおよびスルピリド単回服用後の脳内 D2 受容体占有率を算出し、用量と DAD2 受容体占有率の関係を検討した。用量の増加に従い、占有率は増加し、ED50 値 (占有率が 50%を呈する値) はスルトプリドで約 10 mg、スルピリドで約 450 mg であった。両者は臨床用量としては同様とみなされているが、今回の検討から両者が大きく異なった。スルトプリドでは臨床用量とされてきた用量の 10 分の 1 で副作用なく治療することの可能性を示し、用量の大幅な見直しの必要性が示唆された。

②抗精神病薬による情動反応の変化

スルトプリド 25mg 服用では抗精神病作用を発揮すると想定されている 60-70%の D2 受容体占有率が得られた。その条件下では情動課題遂行中の辺縁系などの脳活動が低下することが明らかになった。抗精神病薬が線条体外の D2 受容体に作用して、脳機能に影響を及ぼすことが示唆された。

③慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

慢性期の維持療法と考えられる統合失調症患者 13 名中、7 名において、急性期に必要と報告されている 70%に満たない占有率を呈していた。また、オランザピンでは側頭皮質と線条体では占有率に差は認められないこと、ペロスピロンは占有率の経時変化も検討が必要であることが示唆された。

④精神病薬による DA 代謝の変化

前部帯状回と尾状核における予備的結果では、服薬 1 日後に Ki 値の低下傾向が認められた。また、服薬 3 ヶ月後時点でも未服薬時に比べて両部位における Ki 値は低下傾向を示した。

⑤抗うつ薬による 5-HTT 占有率の検討

フルボキサミンによる 5-HTT の平均占有率は 5 時間後で約 73%、26 時間後で約 50%、53 時間後で 25%であった。占有率の検討を行った時間内での血中濃度の半減期は約 14 時間であった。フルボキサミンの用量用法の決定の際には血中濃度のみならず脳内 5-HTT 占有率の検討も重要であると考えられた。また、血中濃度のデータおよび受容体親和性の指標として既存のフルボキサミンの ED50 値を用いて受容体占有率の経時変化をシミュレーションした。推定された 5-HTT 占有率と実測値とは良く合致した。

⑥うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

HRSD は 17.4 ± 2.6 点から 10.4 ± 6.0 点に、BDI は 20.7 ± 6.6 点から 13.6 ± 7.7 点に減少し (HRSD, $P=0.0018$; BDI, $P=0.022$)、rTMS がうつ病の治療に有用である可能性が示唆された。 [^{11}C]raclopride の BP は rTMS 前の患者と健常者の比較では有意差を認めなかった。また患者における rTMS 前後の比較では有意な変化を認めなかった。健常者の frontal cortex に 1 回のみ rTMS を施行し、5 分後に PET を施行したところ [^{11}C]raclopride BP が有意に減少したという先行研究がある。この結果と

本研究の結果を比較して、rTMS に誘発される DA の放出は一過性である可能性、または rTMS を複数回重ねるうち DA の放出が減弱する可能性が示された。

⑦難治性うつ病における ECT 前後での 5HT_{1A} 受容体の検討

9 名全例において ECT 前後で HAMD は減少した。ECT 前の左右平均海馬での B P は 6.0 ± 1.8 、ECT 後の結合能は 6.4 ± 1.4 で ECT 後に一部上昇傾向は認められたが統計学的には有意な変化とは認められなかった。

2) 病態診断研究

①統合失調症の DAD2 受容体の検討

統合失調症において我々は先に前部帯状回において有意な DAD2 受容体の結合の低下を報告した。さらに今回、視床を分割して評価したところ主に背内側核と視床枕を含む領域で統合失調症において DAD2 受容体の結合の有意な低値が明らかとなった。また症状との関連において、背内側核と視床枕の受容体結合能は陽性症状と有意な負の相関を認めた。

②DAT の選択的リガンド [¹¹C]PE2I の定量法の検討

[¹¹C]PE2I は線条体に高く集積し、次いで中脳、視床と続いた。中脳と視床の DVR はそれぞれ 1.53 ± 0.25 1.25 ± 0.13 であった。参照領域である小脳での動態は 3-compartment model の方が 2-compartment model より一致した。シミュレーションにおいては参照領域での動態が 3-compartment model であると、レファレンス法では DVR が高い領域で、より DVR を過小評価する傾向があることが分かった。MRTMo による線条体外の ROI の DVR はグラフ法による DVR とよく相関した ($y=0.90x+0.08$, $r=0.97$)。

③統合失調症における DAT の検討

線条体および視床における予備的結果では、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。

④統合失調症における DA 代謝の検討

統合失調症群では正常対照群に比べて、前部帯状回と尾状核における Ki 値が有意に亢進していた。前部帯状回における Ki 値と PANSS 陽性症状評得点、構成尺度得点 (陽性症状評価得点 - 陰性症状評価得点) の間には、正の相関が認められた。

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

これまで 5-HTT のリガンドとして用いられてきた [¹¹C] (+)McN5652 より特異結合の高い [¹¹C]DASB の開発し、動脈血採血を必要としない、よりノイズに強い定量法の開発した。

⑥OCD における 5-HTT の検討

患者群と正常対照群における関心領域における結合能の予備的結果では、統計学的有意差は認められなかった。

⑦統合失調症の言語聴取時の脳賦活に関する検討

統合失調症患者の言語聴取時の脳活動は、対照群に比し左半球の皮質 - 皮質下領域で有意に低下していた。また、ヒトの声に対する脳活動は、右半球の側頭皮質と後部帯状回を中心に低下していた。これらの所見から、統合失調症患者は、言語処理に対する左半球の機能とヒトの声の認知に対する右半球の機能の双方が障害されていることが明らかになった。

⑧機能性精神疾患に認められる眼球運動異常の脳内神経基盤の検討

その結果、統合失調症とてんかん性精神病では、課題の難易度に応じた生理的賦活増強がみられず、比較的容易な課題で前頭前野を含む皮質回路の過剰賦活がみられ、より複雑な課題では視床 - 線条体の皮質下回路が低賦活となった。従って、前頭葉 - 視床 - 線条体回路の機能障害は精神病一般に共通する特徴かもしれない。また、統合失調症では、注意喚起時に伴う右半球の賦活増強がみられ

ず、自己監視機能に関連する前内側前頭葉の側性化が健常者と異なっていた。このような左右半球機能の側性化の異常は、てんかん性精神病ではみられず、統合失調症に特有な機能障害が示唆された。

⑨fMRI、神経心理検査等を用いた高次脳機能測定

(1) 顔検出メカニズムの神経基盤に関する検討

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。差分波形をチャンネルの位置に応じた空間的勾配から検討すると、120ms での応答は両側の後頭葉で、170ms での応答は右側頭～後頭葉で強く認められた。長方形条件、楕円条件で得られた応答とその差分波形から、それぞれ Root Mean Square (RMS) を求め、その時間的・空間的勾配を検討した。204 チャンネルの RMS では、潜時 120 ms および 170 ms 付近での長方形条件・楕円条件間の応答振幅の乖離を認め、差分波形からの RMS では同潜時でピークを認めた。またチャンネルの位置ごとに応答振幅を検討すると、加算平均波形での結果と同様、120 ms での応答は右後頭葉で、170 ms での応答は右側頭～後頭葉で強く認められた。楕円条件（顔としてみる条件）で得られた応答から、被検者全例において刺激提示後およそ 160 ms ～ 175 ms で右後頭・側頭領域に ECD が推定された。一方、長方形条件では同様の潜時で有意な ECD は推定されなかった。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、この活動の神経基盤を MEG を用いて明らかにしたのはこの研究が最初である。顔検出課題による研究では、まず潜時 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た。

(2) 人に関する情動的価値が如何に人物同定障害に影響を与えるかに関する検討

情動的価値の高い人物では顔の同定が不十分となり同程度に価値の高い他者に取り違えるのに対し、情動的価値の低い人物では顔の同定は可能だがその同一性が脆弱となり重複現象が生じると解釈できる結果を得た。顔の認知には二つの経路、すなわち、側頭葉下部を經由し顔の形態知覚、同定を担う形態経路と、辺縁系を經由し顔の情動的認知を担う情動経路があることが知られている。検査結果からは、本例の人物同定障害は形態認知経路と情動的認知経路の統合不全と考えられた。

(3) 前頭前野の機能的連結に関する研究

まず、後部と前部の連結度は低く、別々の役割を果たしていることが示唆された。しかし、両側前頭葉の後部の機能的連結度は高く、すなわち左右が協同的に働いていることが示唆され、その機能は、ワーキングメモリに参与した一過性の情報の保持に参与していることが示された。これ反対に、左側と右側の前頭前野の前方部は、機能的な連結が見られず、記憶検索において異なる役割を果たしていることが明らかになった。右側の前頭前野の前方部は、検索時の familiarity に基づいた、より潜在的な処理を担当しており、一方、左側の前頭前野の前方部は、記憶検索時における出典の監視機構や記憶痕跡の特徴の評価などのより意識的な処理に参与していることが示唆された。この研究は、前頭葉内における記憶検索時の機能的な連結を明らかにした最初の研究である。前頭前野の前方部（特に極部）の機能に関しては、研究が少なく、未だ不明な点が多い。今回の研究では、記憶検索時に左右の前頭前野の前方部が、外側部と時間的に独立して、異なる役割、すなわち右側は「見たところがあるかどうか」という潜在的自動的判断に、左側は「その出典の監視や想起の（再）評価」に参与することが示された。

(4) 老年期うつ病性仮性痴呆の脳血流研究

アルツハイマー病および前頭側頭葉優位型ピック病において、SPECT 画像所見と神経心理学的所見とに対応が認められた。また、仮性痴呆を示す重度老年期うつ病の SPECT 所見の特徴は、両側（相対的に片側に偏らない）の前頭葉、特に内側部、外側部、底部の限局性の血流低下であると考えられた。仮性痴呆を示す重度老年期うつ病の中では、両側前頭葉内側部と極部および底部の限局性の血流低下が認められた。SPECT 画像を参考にしながら、物忘れを示す臨床的に類似した様々な疾患の鑑別診断を行うことが重要と考えられた。

(5) Orientation agnosia (向き失認) に関する神経心理学的研究

症例は 32 才右利き女性。頭部 MRI 画像にて両側後頭・頭頂葉接合部の皮質下に対称性に損傷を認めた。発症後 6 ヶ月で、鏡像画や倒立画の弁別は良好であり回転している線画の呼称も可能だったが、その典型的な向きを判別できなかった。また、回転させた線画を模写させると、見本線画を典型的な向きに自発的に回転させて模写する症状 (spontaneous rotation) が出現した。これらは先行研究 (Turnbull, 1997) に一致し、したがって本例の「ものの向き」に関する認知障害は Orientation agnosia (向き失認) にほぼ合致する症状と考えられた。しかし、この症状は徐々に回復し、発症後 3 年では、典型的ではない向きに関する失認が残存し、ものの軸の知覚障害が疑われた。物体の認知過程に関して現在まで 2 つのアプローチが考えられている。一つは、物体には観察者の視点によって複数の景観・VIEW があり、新たな視点から観察された物体の認知は学習された景観間の補完処理、例えば mental rotation などによってなされるという考え方で、この立場は「視点」依存的アプローチと呼ばれている。この見方は、人間の脳内では観察者中心座標系で表現されると考えられている。もう一つの立場は「視点」非依存的アプローチと呼ばれるもので、物体は観察者の視点、すなわち「も

の向き」に関することなく認知され、脳内では物体中心座標系で表現されると考えられている。本例では、物体の認知がどの向きからでも可能だった。これは本例では「物体の認知」が向きに依存しない、すなわち物体中心座標系に障害がないことを示唆している。反対に本例では物体の典型的な「向き」の認知が困難であった。これは本例に「向き」に依存的な観察者中心座標系の障害があることを示唆している。つまり、物体の「向き」の認知は物体そのものの認知とは独立して行われていることが示唆された。

(6) 視線認知の脳基盤に関する社会神経科学的研究

右上側頭葉回に限局した損傷例において、半盲や半側空間無視の影響ではないと考えられる視線方向判断障害が出現した。この所見は、サル神経生理学的所見およびヒトの脳機能画像所見を実証的に証明した初めての神経心理学的知見と考えられる。また、この症例では、矢印 (→) から方向の情報を読み取りそれに応じた行動をとることができるのに対し、視線から方向の情報を読み取ることには障害を示した。この実験は、Friesen ら (1998) の視線 / 矢印方向による注意転導実験に従って行われた。右側頭回損傷を有する本例においては、矢印方向には健常者と同様に注意がひきつけられるのに対し、視線方向による cue-target 一致条件では反応時間の短縮が全くみとめられず、視線方向には全く注意が引き付けられなかった。右上側頭葉回限局損傷例では、視線方向による判断障害が出現すると同時に、視線の向きが空間性注意に与える影響が見られなかった。すなわち、右上側頭葉回損傷により注意の共有の起源に強く関連している機能が障害されること、言い換えれば、上側頭葉溝領域が、shared attention という社会的認知の起源ともいえる機能に深く関与していることが示唆された。重要なことは、本例においては、視線認知障害が、視線を合わさないという症候や他者の注意への反応の異常という社会的行動の変化に反映されていたことである。これは、

視線認知が、より高次の社会的認知の基盤になっているとする仮説を支持するものであると考えられた。

(7) 幻触ないしは身体妄想障害の出現メカニズムに関する MEG 研究

慢性口腔内触覚性幻覚をもつ右側尾状核頭部脳梗塞例に対して、体性感覚刺激を加え誘発脳磁場の解析と電流双極子の推定を行った。幻触例における MEG 応答では、右半球における後期成分が通常の第二次感覚領域 (S2) ではなく第一次感覚領域 (S1) に推定された。この所見は、健常例において S2 領域が行うべき処理、すなわち触覚学習と記憶ないしは体性感覚刺激の統合過程を S1 領域が代償していることをあらわしている。このことは、幻触例において実際の触覚刺激とその記憶表象

(触覚イメージ) との間に融合が生じていることを示しており、これにより幻覚の出現メカニズムが説明可能である。尾状核外側の脳梗塞に伴う皮質-基底核の機能的再編成によって、経時的な脳内情報処理のプロセスに変化が生じ、体性感覚刺激の処理やその記憶とのマッチングにおける障害を来し、この皮質機能の再編成により幻覚が出現したと考えられた。S2 領域の機能については、未だ明らかにされていない部分も大きい。先行研究により、体性感覚刺激の入力とその統合を行っている可能性が高い。本症例は片側 S2 の限局した障害と体性感覚野の機能的再編成過程により口腔内の幻覚症状が出現した症候性の慢性体感幻覚症であると考えられた。

(9) 展望記憶と前頭葉障害に関する研究

ある時刻において想起すべき行為があるか否か (存在想起) については、最終的には両例ともに成績が向上し学習が可能であった。しかし、この正答が 100% に達するまでに前脳基底部健忘例 A では 15 試行を、側頭葉性健忘例 B では 6 試行を要した。症例 A では行為の内容自体の想起 (内容想起) は初期から良好な傾向を示し、存在想起が良好になると平行して内容の想起も良好とな

った。しかし、症例 B では、存在想起の成績が良好であるにもかかわらず、行為内容の成績は不良であった。この解離は前脳基底部健忘例では展望記憶における存在想起に、側頭葉性健忘例では内容想起により重篤な障害をもつことを示唆している。この所見は、展望記憶において最も重要な要素である存在想起能力に前頭前野が重要な役割を果たしていることを示唆している。今回の所見は、展望記憶において最も重要な要素である存在想起能力に前頭前野が重要な役割を果たしていることを示唆している。展望記憶は記憶だけでなく計画、決定、抑制的メカニズムの技能を共通の特徴としてもっている実行記憶システムであり、記憶機能とさまざまな認知過程とを統合する機能である前頭葉機能に依存していることが示された。

(8) 統合失調症の予後と感情的環境に関する研究

バリ島住民 8546 人の door-to-door survey により、統合失調症の point prevalence は、人口 1000 人あたり 4.2 人であった。未治療のケースが多く存在し (51.2%)、この未治療例の精神症状は既治療例に比べて不良であった。11 年予後をみると、43.5% のケースが remission ないしは partial remission を示していたが、一方 20.3% が死亡しており、死亡の相対危険率は 5.98 倍であった。バリ島には重度の精神症状を持つ未治療の統合失調症例が存在し、その死亡率は高いと思われた。発展途上国における統合失調症は、良好な感情的環境に恵まれているとはいえ、更なる精神医学的治療が必要と考えられた。

E. 結論

1) 薬理治療研究の結果、各種抗精神病薬の用量と DAD2 受容体占有率の関係を明らかにした。薬剤によっては現在の臨床用量が受容体占有率から推定される最適用量と大きく異なるものが認められた。抗うつ薬による 5-HTT 占有率についても、血中動態と脳内占有率の経時変化の解離を明らかにした。PET で測定した脳内薬物作用部位での動態が薬物の投与方法の決定に有用であることを示し

た。また、うつ病患者における ECT 前後の海馬 5-HT_{1A} 受容体結合能および rTMS 前後における線条体 DAD2 受容体結合能には有意な変化を認めなかった。2) 病態診断研究の成果としては、^[11C]FLB457 を用いた DAD2 受容体の評価では統合失調症患者の視床背内側核と視床枕を含む領域で DAD2 受容体結合能の低下を認め、同部位での結合が低いほど陽性症状が高いことが示された。また、統合失調症の DA トランスポーター (DAT) の評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。しかし、神経終末の DA 合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核において DA 合成能が亢進しており、合成能が高いほど精神症状が重症であるという統合失調症の DA 過剰仮説を支持する所見を得た。また、方法論の開発研究として、これまで用いられてきた 5-HT トランスポーター (5-HTT) リガンドより選択性、親和性の高い ^[11C]DASB の動脈血採血を伴わない解析法を開発した。DAT リガンドについても ^[11C]PE2I の動脈血採血を伴わない解析法の有用性を示した。さらに、fMRI、MEG または神経心理学的検査を用いて統合失調症をはじめとする機能性精神疾患のさまざまな高次機能障害を明らかにした。

以上の結果から、脳内占有率の観点から、現在の向精神薬の中に用量設定の見直しが必要な薬剤があることが明らかになった。また、血中濃度と脳内占有率の乖離を認めたことから、今後、脳内動態を考慮した科学的な処方の設定が望まれる。最近、各種治療アルゴリズムが提案されているが、みなエキスパートコンセンサスにとどまるのが現状である。PET で向精神薬の特異的作用点を調べた今回の結果をもとに、より適切な用量設定や投与方法が可能で、科学的な治療アルゴリズムの作成が必要である。

本研究では機能性精神疾患について神経伝達機能異常および高次脳機能障害の一端を明らかにした。機能性精神疾患の神経伝達機能や高次脳機能の異常を明らかにすることによって機能性精神疾患の病態に基づいた客観的な診断法や治療法の開

発が期待できる。

F. 健康危険情報

抗精神病薬の中には受容体占有率の観点から用量の再検討が必要なものがあることがわかったが、あらたな重大副作用等の発見はなかった。

G. 研究発表

論文発表

大久保

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 promoter 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 Research*.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-HT_{1A} 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 antipsychotics. *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 amygdala of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55: 439-444,2004
13. 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*.22:1247-1254,2004
14. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Matsuda T, Asai K, Okubo Y: Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. *NeuroImage*. 23:967-974,2004
15. Watanabe H, Murata Y, Ohashi I, Oda K, Matsushima E, Okubo Y, Shibuya H: Long-term change in size of cerebral infarction: Predictive value of brain perfusion SPECT using statistical Parametric mapping. *Cerebrovasc Dis*.18:22-29,2004
16. Sakamoto A, Ogawa R, Suzuki H, Kimura M, Okubo Y, Fujiya T: Landiolol attenuates acute hemodynamic responses but does not reduce seizure duration during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 58:630-635,2004
17. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L: Low dopamine D₂ receptor binding in subregions of the thalamus in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1016-1022,2004
18. Matsuura M, Adachi 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* 69:189-201,2004
19. Yahata N, Takahashi H, Okubo Y: Pharmacological modulations on the Human cognitive processes: an fMRI study. *J Nippon Med Sch*.72(1):2-3,2005
20. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H: An fMRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *Am J Neuroradiol*g. in press.

21. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Okubo Y, Tanaka H: Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: An fMRI study. *Biol Psychiatry* in press.
 22. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 27:991-1001, 2005
 23. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T: Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 60(3), in press
 24. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee Y-J, Kusuhara H, Sugiyama Y, Okubo Y: The antipsychotic sultopride is overdosed: a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 1-7, 2005
 25. Matsuura M, Adachi N, Muramatsu R, Kato M, Onuma T, Okubo Y, Oana Y, Hara T: Intellectual disability and psychotic disorders of adult epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl.1):11-14, 2005
 26. Oda K, Matsushima E, Okubo Y, Ohta K, Murata Y, Koike R, Miyasaka N, Kato M: Abnormal regional cerebral blood flow in systemic lupus erythematosus patients with psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatry*. 66(7):907-13, 2005
 27. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M: Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30;138(3):197-207, 2005
 28. Yahata N, Takahashi H, Okubo Y: Pharmacological modulations in human cognitive processes: an fMRI study. *J Nippon Med Sch*. 72(1):2-3, 2005
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 成重竜一郎、館野周、大久保善朗: 非定型抗精神病薬投与中 clonazepam 減量に伴い Parkinson 症候群を呈した 1 症例. *精神医学*. 46(10):1113-1115, 2004 12.
 36. 関根瑞保、鈴木博子、竹沢健司、館野周、朝山健太郎、大久保善朗: 救命救急センターに搬送された自殺未遂症例の検討. *総合病院精神医学*. 16(3):257-263, 2004
 37. 伊藤敬雄、葉田道雄、木村美保、黒川 顕、黒澤尚、大久保善朗: 高次救命救急センターに入院した自殺未遂患者とその追跡調査—精神科救急対応の現状を踏まえた 1 考察—. *精神医学*. 46(4):389-396, 2004
 38. 伊藤敬雄、大久保善朗: アルツハイマー型痴呆患者におけるメラトニン療法. *Geriatric Medicine*. 42(9):1201-1206, 2004
 39. 小坂 淳、須原哲也、西條朋行、高野晶寛、安野史彦、生駒洋子、大久保善朗: PET による気分障害患者の病態と治療法の作用機序に関する研究. *INNERVISION*. 7:18, 2004
 40. 大久保善朗、伊藤逸生、織田健司: 精神疾患の脳形態画像. *精神神経学雑誌*. 106(7):900-905, 2004
 41. 鈴木博子、成重竜一郎、大久保善朗: Milnacipran が有効であった rapid cyler の 2 症例. *精神科治療学*. 20 (2):203-210, 2005
 42. 大久保善朗、浅井邦彦: 精神科病床と脱施設化への道. *最新精神医学*. 10 (2): 143-150, 2005
 43. 大久保善朗、須原哲也: 脳イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. *Human Science*. 16(2):22-25, 2005
 44. 大久保善朗、須原哲也: 画像診断からみた薬物療法の評価. *カレントセラピー*. 23 (1):69-72, 2005
 45. 大久保善朗、須原哲也: 画像診断からみた薬物療法の評価. *カレントセラピー*-Vol.23: 69-72, 2005
 46. 大久保善朗、浅井邦彦: 精神科病床と脱施設化への道. *最新精神医学* 10: 143-150, 2005
 47. 大久保善朗: 画像検査と精神科診断. *精神医学* 47: 1162-1163, 2005
 48. 大久保善朗: 新しい抗てんかん薬の開発動向. *臨床精神医学* 34: 1551-1555, 2005
 49. 大久保善朗、須原哲也: 脳イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. *HUMAN SCIENCE* 16: 22-25, 2005
 50. 館野周、大久保善朗、須原哲也: 双極性障害の最近の脳画像研究 *精神科治療学* 20: 1263-1271, 2005
- 須原
1. Maeda J, Suhara T, Kawabe K, Okauchi T, Obayashi S, Hojo J, Suzuki K: Visualization of $\alpha 5$ subunit of GABA_A/benzodiazepine receptor by [¹¹C]Ro15-4513 using positron emission tomography. *Synapse*, 47:200-208, 2003

2. Zhang M.-R, Maeda J, Furutsuka K, Yoshida Y, Ogawa M, Sahara T, Suzuki K: [¹⁸F]FMDAA1106 and [¹⁸F]FEDAA1106: Two positron-emitter labeled ligands for peripheral benzodiazepine receptor (PBR). *Bioorg Med Chem Lett*, 13:201-204, 2003
3. Maeda J, Sahara 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*, 336:171-174, 2003
4. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Sahara 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, Sahara 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, Sahara 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, Sahara 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 promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse*, 48:184-188, 2003
8. Sahara 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. Zhang M.-R, Kida T, Noguchi J, Furutsuka K, Maeda J, Sahara T, Suzuki K: [¹¹C]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, Sahara T: Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [¹¹C]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, Sahara T, Suzuki K, Innis R.B., Carson R.E.: Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹C]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, Sahara T, Suzuki K: Metabolite analysis of [¹¹C]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, Sahara T, Sasaki S, Maeda M: Synthesis and Brain Regional Distribution of [¹¹C]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, Sahara 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, Sahara 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 plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7:19-26, 2004
16. Obata T, Someya Y, Sahara 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, Sahara T, Ichimiya T, Takano A, Ando T, Okubo Y: Decreased 5-HT_{1A} receptor binding in amygdala of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55:439-444, 2004
18. Obayashi S, Sahara T, Nagai Y, Okauchi T, Maeda J, Iriki A: Monkey brain areas underlying remote-controlled operation. *Eur J Neurosci*, 19:1397-1407, 2004
19. Zhang M.-R, Maeda J, Ogawa M, Noguchi J, Ito T, Yoshida Y, Okauchi T, Obayashi S, Sahara T, Suzuki K: Development of a new radioligand, N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹⁸F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET imaging of peripheral benzodiazepine receptor in primate brain. *J Med Chem*, 47:2228-2235, 2004
20. Sasaki S, Kurosaki F, Haradahira T, Yamamoto F, Maeda J, Okauchi T, Suzuki K, Sahara T, Maeda M: Synthesis of ¹¹C-labelled bis(phenylalkyl)amines and their in vitro and in vivo binding properties in rodent and monkey brains. *Biol Pharm Bull*, 27:531-537, 2004

21. Semba J, Akanuma N, Wakuta M, Tanaka N, Suhara T: Alterations in the expressions of mRNA for GDNF and its receptors in the ventral midbrain of rats exposed to subchronic phencyclidine. *Brain Res Mol Brain Res*, 124:88-95, 2004
22. Maeda J, Suhara T, Zhang M.-R, Okauchi T, Yasuno F, Ikoma Y, Inaji M, Nagai Y, Takano A, Obayashi S, Suzuki K: Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [¹¹C]DAA1106 for PET: an imaging tool for glial cells in the brain. *Synapse*, 52:283-291, 2004
23. Takano A, Suhara T, Maeda J, Ando K, Okauchi T, Obayashi S, Nakayama T, Kapur S: Relationship between cortical dopamine D₂ receptor occupancy and suppression of conditioned avoidance response in non-human primate. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58:330-332, 2004
24. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L: Low dopamine D₂ receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161:1016-1022, 2004
25. 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*, 363:33-37, 2004
26. Semba J, Wakuta M, Suhara T: Long-term suppression of methamphetamine-induced c-Fos expression in rat striatum by the injection of c-fos antisense oligodeoxynucleotides absorbed in water-absorbent polymer. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58:531-535, 2004
27. Takano A, Suhara T: The necessary parameters for estimating the time course of receptor occupancy. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8:143-144, 2005
28. Zhang M.-R, Maeda J, Ito T, Okauchi T, Ogawa M, Noguchi J, Suhara T, Halldin C, Suzuki K: Synthesis and evaluation of N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹⁸F]fluoromethoxy-d₂-5-methoxybenzyl)acetamide: a deuterium-substituted radioligand for peripheral benzodiazepine receptor. *Bioorg Med Chem*, 13:1811-1818, 2005
29. Aung W, Okauchi T, Sato M, Saito T, Nakagawa H, Ishihara H, Ikota N, Suhara T, Anzai K: In vivo PET imaging of inducible D₂R reporter transgene expression using [¹¹C]FLB 457 as reporter probe in living rat. *Nucl Med Commun*, 26:259-268, 2005
30. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M: Abnormal effective connectivity of dopamine D₂ receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 138:197-207, 2005
31. Umeda S, Akine Y, Kato M, Muramatsu T, Mimura M, Kandatsu S, Tanada S, Obata T, Ikehira H, Suhara T: Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval. *Neuroimage*, 26:932-940, 2005
32. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 27:991-1001, 2005
33. Inaji M, Yoshizaki T, Okauchi T, Maeda J, Nagai Y, Okano H, Nariai T, Ohno K, Ando K, Obayashi S, Suhara T: *In vivo* PET measurements with [¹¹C]PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Cell Transplant*, 14:655-663, 2005
34. Ji B, Maeda J, Higuchi M, Inoue K, Akita H, Harashima H, Suhara T: Pharmacokinetics and brain uptake of lactoferrin in rats. *Life Sci*, 78:851-855, 2005
35. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee Y.-J, Kusuhara H, Sugiyama Y, Okubo Y: The antipsychotic sultopride is overdosed: a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9:1-7, 2005
36. Lee Y.-J, Maeda J, Kusuhara H, Okauchi T, Inaji M, Nagai Y, Obayashi S, Nakao R, Suzuki K, Sugiyama Y, Suhara T: In vivo evaluation of P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in nonhuman primates using [¹¹C]verapamil. *J Pharmacol Exp Ther*, 316:647-653, 2005
37. Inaji M, Okauchi T, Ando K, Maeda J, Haneda E, Nagai Y, Yoshizaki T, Okano H, Nariai T, Ohno K, Obayashi S, Suhara T: Correlation between quantitative imaging and behavior in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats. *Brain Res*, 1064 (2005) 136-145
38. Takano A, Suhara T, Kushumi I, Takahashi Y, Koyama T, Asai Y, Yasuno F, Ichimiya T, Inoue M, Sudo Y, Koyama T: Time course of dopamine D₂ receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30, 75-81, 2006
39. Takano A, Suzuki K, Kosaka J, Ota M, Nozaki S, Ikoma Y, Tanada S, Suhara T: A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology*, 185:395-399, 2006
40. Fujimura Y, Ikoma Y, Yasuno F, Suhara T, Ota M, Matsumoto R, Nozaki S, Takano A, Kosaka J, Zhang M.-R, Nakao R, Suzuki K, Kato N, Ito H: Quantitative analyses of [¹⁸F]FEDAA1106 binding to peripheral benzodiazepine receptors in living human brain. *J Nucl*

Med,2006;47: 43-50

41. Tanaka Y,Obata T,Sassa T,Yoshitome E, Asai Y,Ikehira H,Suhara T,Okubo Y, Nishikawa T:Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction.Psychiatry and Clinical Neurosciences; 60(3), in press
 42. Obayashi S,Matsumoto R,Suhara T,Nagai Y, Iriki A,Maeda J:Functional organization of monkey brain for abstract operation Cortex, in press
 43. Takano A,Suhara T,Ichimiya T,Yasuno F: Time course of in vivo 5-HT transporter occupancy by fluvoxamine.J Clin Psychopharmacol, in press
 44. Ota M,Yasuno F,Ito H,Seki C,Nozaki S, Asada T,Suhara T:Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[β - ^{11}C]DOPA Life Sci, in press
 45. Kuroda Y,Motohashi N,Ito H,Ito S,Takano A, Nishikawa T,Suhara T:Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [^{11}C]raclopride binding and cognitive function in patients with depression.J Affect Dis, in press
 46. Matsumoto R,Kitabayashi Y,Narumoto J, Wada Y,Okamoto A,Ushijima Y, Yokoyama C,Takahashi H,Yasuno F, Suhara T,Fukui K:Regional cerebral blood flow change in process of recovery from anorexia nervosa.Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, in press
 47. Takahashi H,Higuchi M,Suhara T:The role of extrastriatal dopamine D2 receptor in schizophrenia.Biological Psychiatry,in press
 48. Rusjan P,Hussey D,Mamo D,Ginovart N,Yasuno F,Suhara T,Houle S,Kapur S:An Automated Method for the Extraction of Regional Data from PET Images. Psychiatry Research neuroimaging, in press
- 松浦
1. Matsuura M,Adachi 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* 69: 189-201,2004
 2. Matsuda T,Matsuura M,Ohkubo T,Ohkubo H,Matsushima E,Inoue K,Taira MKojima T: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades:cortical and sub-cortical networks.Psychiatry Res:Neuroimaging 131:147-155,2004
 3. 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* 22:1247-1254, 2004
 4. Ohtsuki T,Tanaka S,Ishiguro H,Noguchi E, Arinami T,Tanabe E,Yara K,Ohkubo T, Takahashi S,Matsuura M,Sakai T,Muto M, Kojima T,Matsushima E,Toru M,Inada T: Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia. *Schizophr Res* 67:111-113,2004
 5. Matsuura M,Fukumoto M,Matsushima M, Matsuda T,Ohkubo T,Ohkubo H,Nemoto Y, Kanaka N,Kojima T,Taira M:Functional MRI study on neural network dysfunction in schizophrenia and epileptic psychosis. Nakagawa N,Hirata K,Koga Y,Nagata K (eds) *Frontiers in Human Brain Topography, International Congress Series 1270: 311-314, 2004*
 6. Matsuura M,Adachi N,Muramatsu R,Kato M,Onuma T,Okubo Y,Oana Y,Hara T: Intellectual disability and psychotic disorders of adult epilepsy.*Epilepsia* 46 (Suppl.1):11-14,2005
 7. Koyama S,Sasaki Y,Tootell RBH,Andersen GJ,Matsuura M,Watanabe T:Separate processing of different global motion structures in visual cortex revealed by fMRI. *Curr Biol* 15:2027-2032,2005
 8. Kamei S,Oga K,Matsuura M,Tanaka N, Kojima T,Arakawa Y,Matsukawa Y, Mizutani T,Sakai T,Ohkubo H,Matsumura H, Moriyama M,Hirayanagi K:Correlation between quantitative-EEG alterations and age in patients with interferon-alpha-treated hepatitis C. *J Clin Neurophysiol* 22:49-52,2005
 9. 松浦雅人:精神疾患と眼球運動異常. *脳科学* 25: 685-692, 2003
 10. 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
 11. 松浦雅人、小島卓也:精神医学・医療の国際比較—生物学的精神医学. *こころの科学* 109: 96-99, 2003.
 12. 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. *脳精神医学* 14: 91-98, 2003
 13. 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—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
 14. 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—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
15. 松浦雅人、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、小島卓也、福本真衣、松島英介、泰羅雅登：統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI. 精神経誌 106(7):906-909, 2004
 16. 根本安人、松田哲也、松浦雅人、本下真衣、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、鹿中紀子、松島英介、小島卓也：探索眼球運動の神経機構. 日大医誌 63(7):352-359, 2004
 17. 松浦雅人：道路交通法改正後のてんかんをもつ人における運転免許, 精神科医からみた問題点と課題. てんかん研究 22(1):64-65, 2004
 18. 松浦雅人：てんかんと抑うつ症状. ともしび 3:4-13, 2004
 19. 松浦雅人：てんかんのメンタルヘルス, 診断をめぐって. 波 9:279-280, 2004
 20. 松浦雅人：てんかんとうつ. てんかんの精神症状と行動研究会編「てんかん—その精神症状と行動」42-47, 新興医学出版社, 東京, 2004
 21. 小島卓也、大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、根本安人、鈴木正泰、松田哲也、本下真衣、松島英介、松浦雅人：統合失調症の基本障害と眼球運動異常. 脳精神医学 15(4):421-426, 2004
 22. 松浦雅人：てんかん精神病の生物学的基礎. 山内敏雄(編) てんかん学の最前線 10, 日研化学, 2004
 23. 松浦雅人(編) てんかんの精神症状と行動研究会編「てんかん—その精神症状と行動」新興医学出版社, 東京, 2004
 24. 松浦雅人：脳の機能異常. 損傷および全身性疾患による精神障害. 脳の病気のすべてがわかる本, 学研, 2004
 25. 松浦雅人(訳) てんかんハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2004
 26. 松浦雅人：解離性障害. 井上新平(監修) 精神科・神経科ナースの疾患別ケアハンドブック. メディカ出版, 大阪, 2004
 27. 伊藤ますみ、加藤昌明、足立直人、岡崎光俊、関本正規、大沼禎一、松浦雅人：成人難治てんかんに対する診断・治療ガイドライン研究—精神医学的側面を中心に—成人てんかん治療における pseudoseizure の特徴と診断. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成 15 年度研究報告書, 61-65, 2004
 28. 鹿中紀子、松浦雅人、霜山孝子、小島卓也：てんかん患者と偽発作患者におけるロールシャッハテストの特徴. 臨床精神医学. 2005;34(1):87-92
 29. 早川梓、井上雄一、木村真也、北村淳子、松浦雅人：閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおける在宅簡易型無呼吸計測装置の有用性について. 自律神経 41:537-546, 2005
 30. 山崎まどか、前原健寿、大久保善朗、松浦雅人：側頭葉てんかんにおける発作時緩電位変動記録の有用性—側頭葉内側硬膜下電極を用いた検討—. 臨床神経生理学 33:542-547, 2005
 31. 松浦雅人：統合失調症. 松本紘一(編) 研修医必携・薬物療法と禁忌. 東京医学社, 638-641, 2005
 32. 松浦雅人(編) 臨床神経生理技術講習会テキスト, 東京, 2005
 33. 松浦雅人：神経系の基礎. 森本武利、彼末一之(編) やさしい生理学, 155-170, 南江堂, 2005
 34. 松浦雅人(訳) 電気けいれん療法. へるす出版, 東京, 2005
 35. 松浦雅人：不眠症患者への運動処方. 上島国利(編) 睡眠障害診療のコツと落とし穴. 中山書店, 115, 2005
 36. 森山寛、松浦雅人、赤柴恒人、井上雄一、伊藤洋、福島功二、加地正伸、五味秀穂、品川敏昭、高橋和弘、川上光男、津久井一平：睡眠時無呼吸症候群に関する調査委員会報告書. 航空医学研究センター, 2005
 37. 松浦雅人：てんかんと法的問題—とくに自動車運転免許取得について—. 精神経誌 107:270-276, 2005
 38. 松浦雅人：生理機能検査, 脳波. 臨床精神医学 33 巻増刊号, 497-501, 2005
 39. 有竹清夏、松浦雅人：高齢者の睡眠障害. 臨床と研究 82:808-812, 2005
 40. 松浦雅人：てんかん重積状態. 精神科治療学 20 増刊号, 367-369, 2005
 41. 小島卓也、高橋栄、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、安芸竜彦、松島英介、松浦雅人、松田哲也：統合失調症の新しい診断装置の開発. 総合臨床 54:3034-3037, 2005
 42. 松浦雅人：てんかんの精神症状と行動. 臨床精神医学 34:1521-1527, 2005
- 加藤
1. Kato Y, Muramatsu T, M 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
 2. Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Kashima H, Mimura M: Repeated clinical episodes of Wernicke-Korsakoff syndrome. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 38:653, 2004
 3. Kato A, Kato M, Ishii H, Ichimiya Y, Suzuki K, Kawasaki H, Yamamoto S, Kumashiro R, Yamamoto K, Kawamura N, Hayashi N, Matsuzaki S, Terano A, Okita K, Watanabe A: Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of