

25. 山田幸恵：過敏性腸症候群に対する認知行動的アプローチ. 早稲田大学臨床心理学研究 (印刷中)

著書

(2005年)

1. Yutaka Matsuoka: Delirium. In Albrecht G. (Eds.) Encyclopedia of Disability, pp377, Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2005
2. 中島聡美・山田幸恵・金吉晴：被害者遺族の心理と支援 山内俊雄・山上皓・中谷陽二(編) 司法精神医学 第3巻 犯罪と犯罪者の精神医学. 中山書店, pp 295-304, 2005

(2006-07年)

3. Yutaka Matsuoka, Mitsue Nagamine, Yosuke Uchitomi: Intrusion in women with breast cancer. In: Kato N, Kawata M, Pitman RK (Eds.) PTSD: Brain Mechanism and Clinical Implications, pp 169-178, Springer-Verlag, Tokyo, 2006
4. 広常秀人, 松岡豊：交通事故. 心的トラウマの理解とケア第二版. じほう. 東京, pp163-182, 2006
5. 中島聡美, 松岡豊, 金吉晴：PTSD. チーム医療のための最新精神医学ハンドブック(大野裕編) pp122-130, 弘文堂, 東京, 2006
6. 山田幸恵：C. 認知行動療法 第11章 心理臨床と福祉臨床 岡田斉責任編集 福祉臨床シリーズ 4 臨床に必要な心理学. 弘文堂, 2006
7. 山田幸恵：3. 心理査定 第10章 何ができ、何ができないのか、そして、それを測るには一知能と心理検査の心理学 岡田斉責任編集 福祉臨床シリーズ 4 臨床に必要な心理学. 弘文堂, 2006
8. 野口普子, 松岡豊：救急医療従事者のストレスマネジメント. 救急医療の基本と実際<精神・中毒・災害> (行岡哲男・大田祥一編集), 壮道社, 東京, 2007
9. 西大輔, 松岡豊：心的トラウマとPTSD(外傷後ストレス障害). 救急医療の基本と実際<精神・中毒・災害> (行岡哲男・大田祥一編集), 壮道社, 東京, 2007

学会発表

(2004年)

1. Yoshikawa E, Inagaki M, Matsuoka Y, Kobayakawa M, Nakano T, Akechi T, Fujimori M, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y: Amygdala and medial prefrontal volume, and first-episode depression after breast cancer diagnosis in breast cancer survivors. 7th World Congress of Psycho-Oncology, Aug 25-28, 2004, Copenhagen
2. Yoshikawa E, Inagaki M, Matsuoka Y, Kobayakawa M, Nakano T, Akechi T, Fujimori M, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y: Lack of association between hippocampal volume and a first major depressive episode after breast cancer diagnosis in breast cancer survivors. 7th World Congress of Psycho-Oncology, Aug 25-28, 2004, Copenhagen
3. Sachie Yamada, Kaneo Nedate: Development of the focused attention scale revised (FAS-R) and investigation into its reliability and validity. World Congress of Behavior and Cognitive Psychotherapies, Kobe, July 2004.
4. 松岡豊, 永岑光恵, 稲垣正俊, 吉川栄省, 中野智仁, 小早川誠, 明智龍男, 内富庸介：がん患者における侵入性想起と透明中隔腔開存との関連. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同大会. 2004/7/21-23 (東京)
5. 永岑光恵, 松岡豊, 森悦朗, 藤森麻衣子, 井本滋, 金吉晴, 内富庸介：刺激の予期状況における心拍が情動性記憶に及ぼす影響. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同大会, 2004.7.21-23 (東京)
6. 松岡豊, 中島聡美, 金吉晴：プライマリケアにおけるうつ病スクリーニング介入は果たして有用か. 第17回日本総合病院精神医学会総会, 東京, 2004. 11.
7. 川瀬英理, 松岡豊, 中島聡美, 西大輔, 金吉晴：三次救急医療における精神医学的問題の予備的検討. 第17回日本総合病院精神医学会総会, 東京, 2004. 11.
8. 山田幸恵, 根建金男：社会不安における注意資源の配分の検討—社会不安者

- は社会不安場面でどのように注意を配分しているのか？ー 日本心理学会第68回大会. 2004.9 (大阪)
(2005年)
9. Matsuoka Y, Nagamine M, and Uchitomi Y: Intrusion in women with breast cancer. PTSD Symposium: Brain mechanism and clinical implications. Part II: Clinical implication for PTSD and perspectives in psychiatry. 2005/2/19 (Tokyo)
 10. Sachie Yamada, Kaneo Nedate: Existence of Social Anxiety in Undergraduate Student and its influence their life. Annual Congress of the EABCT, Thessaloniki, September 2005.
 11. 松岡豊: がんのことを繰り返し思い出す人についての科学. 第5回先端医科学へのアプローチ研究会. 2005/5/14-15 (群馬・水上町)
 12. 河野裕太, 丸山道生, 松岡豊, 松下年子, 松島栄介: 消化器がん患者の退院後の心理的苦痛とセルフエフィカシー. 第10回日本緩和医療学会総会・第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005/6/30-7/2 (横浜)
 13. 山田幸恵, 根建金男: 社会不安とQOLおよび精神的健康度の関連. 日本心理学会第69回大会. 2005.9 (東京)
(2006-07年)
 14. Yutaka Matsuoka, Mitsue Nagamine, Etsuro Mori, Shigeru Imoto, Yoshiharu Kim, and Yosuke Uchitomi: Smaller amygdala volume predicts enhancement in declarative memory caused by emotional arousal in women. Joint Meeting of the 28th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry, the 36th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, and the 49th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurochemistry, Nagoya, 2006.9. 14 -16
 15. Yutaka Matsuoka, Masatoshi Inagaki, Yuriko Sugawara, Tatsuo Akechi, Yosuke Uchitomi: Biomedical and psychosocial determinants of intrusive recollections in women with breast cancer. 8th World Congress of Psycho-Oncology, Venice, 2006. 10. 18 -21
 16. Eisho Yoshikawa, Masatoshi Inagaki, Yutaka Matsuoka, Makoto Kobayakawa, Yuriko Sugawara, Tomohito Nakano, Tatsuo Akechi, Maiko Fujimori, Shigeru Imoto, Koji Murakami, Yosuke Uchitomi: No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. 8th World Congress of Psycho-Oncology, Venice, 2006. 10. 18 -21
 17. Sachie Yamada, Kaneo Nedate, Shinobu Nomura: Social anxiety and biased attention influence on Quality of life and mental health. The 12th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine, Melbourne, November 2006.
 18. Yutaka Matsuoka, Mitsue Nagamine, Etsuro Mori, Shigeru Imoto, Yoshiharu Kim, Yosuke Uchitomi: Smaller left hippocampal volume predicts enhanced emotional memory: possible underlying mechanism of cancer-related intrusion. The 65th Annual Scientific Conference of the American Psychosomatic Society, Budapest, Hungary, 2007.3.7-10
 19. Mitsue Nagamine, Yutaka Matsuoka, Etsuro Mori, Shigeru Imoto, Yoshiharu Kim, Yosuke Uchitomi: Different emotional memory in women with and without cancer-related intrusion. The 65th Annual Scientific Conference of the American Psychosomatic Society, Budapest, Hungary, 2007.3.7-10
 20. 松岡豊, 内富庸介: がん患者における侵入性想起の関連因子に関する検討. 第5回日本トラウマティックストレス学会. 2006/3/10-11 (神戸)
 21. 廣常秀人, 加藤寛, 堤敦朗, 大澤智子, 神吉みゆき, 福原真紀, 西大輔, 松岡

- 豊, 金吉晴: JR 福知山線事故における
負傷者調査-第一報. シンポジウム「ト
ラウマケアの拡がり: 交通災害や輸送
災害後の被害者援助」第 5 回日本トラ
ウマティックストレス学
会. 2006/3/10-11 (神戸)
22. 井上朋子, 山田幸恵, 高橋伸彰, 根建
金男: 社会不安の認知的バイアス-認
知心理学的実験パラダイムを用いた社
会不安の検討-。2006. 10 (東京)
23. 山田幸恵, 根建金男, 野村忍: 社会不
安における注意の配分に関する検討-
自己と他者の側面から-。日本心理学
会第 70 回大会. 2006. 11 (福岡)
24. 永岑光恵, 松岡豊: がんに関連する侵
入性想起と情動性記憶の関連. 日本心
理学会第 70 回大会. 2006/11/3-5 (福
岡)
25. 松岡豊, 永岑光恵, 稲垣正俊, 吉川栄
省, 中野智仁, 明智龍男, 小早川
誠, 内富庸介: がんに関連した侵入性
想起と透明中隔腔開存との関連. 第 19
回日本総合病院精神医学会総会.
2006/12/-2 (宇都宮)
26. 西大輔, 松岡豊, 井上潤一, 本間正人:
致死的手段を用いた自殺未遂者の特徴.
第 19 回日本総合病院精神医学会総会.
2006/12/-2 (宇都宮)
27. 永岑光恵, 松岡豊, 森悦朗, 金吉晴,
内富庸介: 過去 PTSD 診断が刺激の予期
状況における心拍数と情動性記憶との
関連に及ぼす影響. 第 19 回日本総合病
院精神医学会総会. 2006/12/-2 (宇都
宮)
28. 永岑光恵, 松岡豊: がんに関連する侵
入性想起の有無が情動性記憶形成に及
ぼす影響. 第 19 回感情と情動の研究
会・第 28 回自律系生理心理を語る会.
2006/12/16 (京都)
29. 長谷川美由紀, 西大輔, 松岡豊, 菊池
志津子, 上別府圭子: 看護師の二次的
外傷性ストレスと関連要因に関する研
究. 第 6 回日本トラウマティック・ス
トレス学会. 2007/3/9-10(西東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
む.)
1. 特許取得
- なし
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
特になし.

Table1 調査項目への回答概要(年齢～人口動態的背景)

質問項目	カテゴリー	男性	女性	合計	χ^2 乗値	
年齢	平均年齢	76.36	82.77	79.87		
	SD	5.82	6.47	6.95		
	60代	8	4	12		
	70代	75	36	111		
	80代	24	74	98		
	90代	3	19	22		
	合計	110	133			
入所期間	平均入所期間	6.34	7.83	7.15		
	SD	4.8	6.74	6		
	0-1	6	8	14		
	1-2	7	9	16		
	2-3	10	24	34		
	3-5	17	13	30		
	5-10	50	37	87		
	10-15	12	19	31		
	15-20	3	12	15		
	20over	4	10	14		
	不明	1	1	2		
人口動態的背景	婚姻状況	未婚	36	30	66	9.44 ***
		既婚・再婚	11	17	28	
		離婚	38	31	69	
		別居	0	0	0	
		死別	9	47	56	
		その他	4	3	7	
		不明	12	5	17	
	子ども	non	45	53	98	9.78 ***
		生存・血縁	22	55	77	
		生存・非血縁	1	7	8	
		あり・死別	26	11	37	
		あり・連絡はとれない	0	2	2	
		不明	16	5	21	
	連絡先	なし	47	8	55	46.34 ***
		子・血縁	15	50	65	
		子・非血縁	1	5	6	
		兄弟・血縁	34	48	82	
		兄弟・非血縁	2	3	5	
		その他の親族	7	13	20	
		友人・知人	3	4	7	

*** p<.01

Table2 調査項目への回答概要(生活歴・職歴)

質問項目	カテゴリー	男性	女性	合計	χ^2 乗値		
生活歴	出身地	東京	30	46	76	-	
		東京以外の	73	76	149		
		外国	6	6	12		
		不明	4	5	9		
	学歴	旧制	尋常小学校(国民学校)	23	35	58	-
			尋常高等小学校	28	26	54	
			高等女学校	0	40	40	
			旧制中学校中退	4	0	4	
			旧制中学卒	3	0	3	
			実業学校	4	2	6	
			専門学校	7	9	16	
			大学	2	0	2	
			就学していない	0	1	1	
			新制	小学校卒	0	1	
		中学校卒	9	4	13		
		高校中退	3	1	4		
		高校卒	12	4	16		
		大学中退	3	0	3		
		2年制短大	0	0	0		
		4年制大学	5	0	5		
		大学院修士課程卒	0	1	1		
		専門学校	1	0	1		
		不明	0	5	5		
		入所前生活形態	自宅(独居)	11	49	60	48.37 ***
	自宅(配偶者)		7	7	14		
	自宅(子ども)		0	10	10		
	子どものところ		0	2	2		
兄弟のところ	0		8	8			
その他の親族のところ	1		4	5			
病院	13		5	18			
他老人ホーム等施設	5		31	36			
更正施設	41		5	46			
簡易宿泊施設	22		3	25			
路上	1		0	1			
その他	8		6	14			
不明	0		1	1			
路上生活	あり		43	4	47	117.81 ***	
	なし		27	123	150		
	不明		40	6	46		
従軍経験	記載あり		21	1	22	24.59 ***	
	記載なし	89	132	221			
高齢者虐待	記載あり	3	11	14			
	記載なし	107	122	229			
職歴	就業経験	あり	107	116	223	10.82 ***	
		なし	2	11	13		
		不明	1	6	7		
	転職経験	あり	96	77	173	25.40 ***	
		なし	11	46	57		
		不明	3	10	13		
	日雇い経験	あり	85	55	140	34.8 ***	
		なし	17	67	84		
		不明	8	11	19		

*** p<.01

Table3 調査項目への回答概要(経済状況～面接調査時の生活状況)

質問項目	カテゴリー	男性	女性	合計	χ^2 乗値		
経済状況	入所時の収入	あり	26	117	143	102.90	***
		なし	79	15	94		
		不明	5	1	6		
	生活保護	あり	92	39	131	71.77	***
		なし	15	84	99		
		不明	3	10	13		
	入所時の借金	あり	15	10	25	13.85	***
		なし	95	123	218		
		不明					
健康状態	既往歴	あり	103	121	224		
		なし	6	9	15		
		不明	1	3	4		
	服薬	あり	73	87	160		
		なし	27	26	53		
		不明	10	20	30		
	精神科的問題	あり	16	21	37		
		なし	86	93	179		
		不明	7	18	25		
	ADL	自立	91	107	198		
		概ね自立	13	15	28		
		一部介助	5	9	14		
	身障手帳	あり	18	20	38		
		なし	90	112	202		
		不明	2	1	3		
	聴力	正常	87	119	197		
		やや難聴	19	14	33		
		不明	4	9	13		
	視力	正常	79	94	173		
		やや弱視	24	31	55		
		不明	7	8	15		
飲酒	あり	56	16	72	43.66	***	
	なし	46	99	145			
	不明	8	18	26			
喫煙	あり	75	18	93	76.81	***	
	なし	27	97	124			
	不明	8	18	26			
健康上の留意点	あり	20	28	48			
	なし	89	104	193			
	不明	1	1	2			
面接調査時の生活状況	作業	あり	32	4	36	32.46	***
		なし	78	129	207		
		不明					
	クラブ	あり	26	65	91	16.37	***
		なし	84	68	152		
		不明					

*** p<.01

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

ストレス性精神障害における脳由来神経栄養因子の役割
とシグマ-1 受容体の PET 研究に関する研究

分担研究者：橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター）
研究協力者：小泉裕紀、伊藤加奈子、石川雅智、伊豫雅臣
（千葉大学大学院医学研究院精神医学）
石井賢二、織田圭一、木村祐一、石渡喜一
（東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設）
松岡 豊、中島聡美、金 吉晴（国立精神神経センター）
西 大輔（国立病院機構災害医療センター精神科）

[研究要旨]

脳由来神経栄養因子（BDNF: brain-derived neurotrophic factor）は、ストレスによって大きく変動することが知られており、ストレスによる精神障害の発症に関与していることが示唆されている。本研究で、従来から報告されていたヒトBDNF遺伝子の(CA)_nの繰り返し、単なる(CA)_nの繰り返しでなく、[(GC)_{n1}-(AC)_{n2}-(AG)_{n3}]であることを見出した。次に、交通外傷で入院された患者で、交通事故1ヵ月後に何らかの精神疾患の診断がついた患者とつかなかった方の交通事故直後の血清中BDNF濃度を測定した。何らかの精神疾患の診断がつかなかった方のBDNF濃度は、診断がついた患者より低い傾向を示したが、統計学的には有意でなかった。ストレス性精神障害の治療として使用されているSSRI（フルボキサミン、パロキセチン）服用前後におけるシグマ-1受容体の結合能をPETを用いて測定した。その結果、フルボキサミンは用量依存的に脳内シグマ-1受容体に結合するが、パロキセチンは脳内シグマ-1受容体に結合しないことが判った。

1. ストレス関連精神障害における脳由来神経
栄養因子の役割に関する研究

脳由来神経栄養因子（BDNF: brain-derived neurotrophic factor）は、脳内で発見された神経栄養因子の一つであり、脳内神経回路網の形成や発達、さらにはその生存維持に重要な役割を果たしている。最近の研究により、BDNFがうつ病や統合失調症などの精神疾患の病態および抗うつ薬や抗精神病薬の作用メカニズムに重要な役割を果たしていることが報告されている。ストレスによって海馬におけるBDNF量が減少すること、およびBDNFがストレスに

よって誘発されるうつ病の動物モデルにおいて改善作用を有することなどが報告されている。このように、BDNFがストレス関連精神障害の病態において重要な役割を果たしていることが推測される。

本研究では、ストレス関連精神障害におけるBDNFの役割を調べる目的で、ヒトBDNF遺伝子の多型解析について検討した

本研究は、千葉大学大学院医学研究院での倫理委員会で承認を得た後、すべての対象者に文書によるインフォームド・コンセントを得てから実施した。さらに健常者の性格傾向とBDNF

遺伝子多型の関連についても検討した。BDNF 遺伝子多型研究は、既報の方法によって行なった。

ヒト遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従った。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）を得てから行なった。

以前より、性格傾向と精神疾患との関連は示唆されており、今回の BDNF 遺伝子の SNP (val66met) は日本人女性の報酬依存と関連があることを見出した。またこの SNP には、人種差が有ることを見出し、日本人の met アレルを有する割合は、欧米人に比べて有意に高いことが判った。

一方、従来から報告されていたヒト BDNF 遺伝子の (CA)_n の繰り返しだが、単なる (CA)_n の繰り返しでなく、[(GC)_{n1}-(AC)_{n2}-(AG)_{n3}]であることを見出した。

性格傾向と精神疾患との関連は、以前より示唆されており、今回の BDNF 遺伝子の SNP (val66met) は日本人女性の報酬依存と関連があることを見出した。また、この SNP には、人種差が有ることを見出し、日本人の met アレルを有する割合は、欧米人に比べて有意に高いことが判った。

また従来から報告されていた BDNF 遺伝子の (CA)_n の繰り返しだが、単なる (CA)_n の繰り返しでなく、[(GC)_{n1}-(AC)_{n2}-(AG)_{n3}]であることを見出した。それ故、以前 (CA)_n で報告された数多くの研究結果については、今後、再解析が必要であると思われる。

2. 交通外傷患者における BDNF の役割に関する研究

上述したように、BDNF がストレス関連精神障害の病態において重要な役割を果たしている

ことが推測される。本研究では、交通外傷患者における精神的ストレス発現における BDNF が果たす役割を調べる目的で、交通事故直後の血清中 BDNF 濃度を測定した。

対象は、国立病院機構災害医療センターICUに交通外傷で入院された患者のうち、以下の条件を満たすものを対象として連続的にサンプリングした。適格条件は、1) 18歳以上70歳未満、2) 居住地もしくは勤務地が病院から40km圏内、3) 文書による参加同意が得られる。除外条件は、1) 脳画像検査(CT/MRI)で脳実質の障害が認められる、2) 認知機能低下(MMSE<24点)、3) 現在加療中の統合失調症、双極性障害、てんかん、神経変性疾患を認める、4) 自傷行為や希死念慮、あるいは調査に耐えられないほど精神身体状態が不良である、5) 日本語以外を母国語とする、とした。

交通事故の1ヶ月後に行った構造化診断面接(Mini-International Neuropsychiatric Interview 及び Clinician-Administered PTSD Scale)にて、何らかのI軸精神疾患の診断がついた患者26名とつかなかった62名の方の、交通事故直後の血清中 BDNF 濃度、Cortisol 濃度、神経ステロイド DHEA 濃度を ELISA にて測定した。

解析対象となった88名の平均年齢は、36.8歳(SD=16.1; 範囲, 18-69)、男性65名(73.8%)、身体外傷の重傷度を示す Injury Severity Scale の平均点は11.4(SD=8.6)、Glasgow Coma Scale の平均点は14.6(SD=1.1)であった。交通事故の1ヶ月後に、I軸精神疾患の診断が付いた患者26名と付かなかった62名の方の、交通事故直後の血清中 BDNF 濃度、Cortisol 濃度、神経ステロイド DHEA 濃度を ELISA にて測定した。その結果、精神疾患の診断がついた群とつかなかった群の間には、有意な差は認められなかった。しかしながら BDNF

濃度については、精神疾患がつかない方は、何らかの精神疾患がついた患者と比較して減少傾向 ($p=0.08$) を示した。Cortisol 濃度および DHEA 濃度についても、両群で差は無かった。DHEA/Cortisol 比については、精神疾患がつかない方は、何らかの精神疾患がついた患者と比較して減少傾向 ($p=0.07$) を示した (Table 1)。

近年の研究より、ストレス関連精神障害には、BDNF が重要な役割を果たしていることが報告されているので、BDNF 濃度が経時的にどのように変化していくか、あるいは精神疾患の詳細な診断によって BDNF 濃度に差があるかどうかを、今後サンプル数を増やして詳細に調べる必要がある。

3. SSRI によるヒト脳内シグマ-1 受容体の占拠率に関する PET 研究

PTSD などの重度ストレス障害の治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が使用されており、我が国ではフルボキサミンとパロキセチンの二つの SSRI が臨床で使用されている。

一方、シグマ受容体のサブタイプの一つであるシグマ-1 受容体は統合失調症、うつ病、不安障害などの精神疾患の病態に関与していることが示唆されている。我々は、三環系抗うつ薬や SSRI がシグマ-1 受容体に対して高い親和性あるいは中程度の親和性を有することを報告した。抗うつ薬の中で、フルボキサミンがシグマ-1 受容体に対して最も高い親和性を示したが、パロキセチンは非常に弱かった。この結果は、フルボキサミンの作用メカニズムにシグマ-1 受容体に関与している可能性を示唆している。

今回、ヒト脳内シグマ-1 受容体への SSRI の作用を明らかにする目的で、シグマ-1 受容体に

対する選択的なトレーサ [C-11]SA4503 を用いて脳内シグマ-1 受容体に対するこれら二つの SSRI の占拠率の違いを PET を用いて調べた。

健常被験者 (男性) をフルボキサミン投与群とパロキセチン投与群の 2 群に分け、フルボキサミン群についてはフルボキサミン 50mg、100mg、150mg、もしくは 200mg 服用前後に PET 検査を施行する。パロキセチン群についてはパロキセチン 20mg 服用前後に PET 検査を施行する。検査方法は、東京都老人医療センター・ポジトロン医学研究施設附属診療所において診察目的で行われている PET 検査と同様に行った。検査に使用する放射性薬剤は、[C-11]SA4503 で、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会で承認を得、品質管理基準を満たした薬剤を臨床利用指針に従って用いた。検査においては、プロトコルに従ってこの薬剤を静脈注射によって投与し、ポジトロン断層装置で撮影した。薬剤内服時には採血をし、それぞれの薬剤の血中濃度を測定した。測定値の定量化のため、被験者の橈骨動脈に留置したカテーテルより撮影と同時に採血を行い、血液中の放射能および代謝物を測定した。データの解析は当施設のコンピューターシステムで行い、脳シグマ-1 受容体結合能とフルボキサミン・パロキセチンによる占拠率を算出した。解剖学的に詳細な情報を必要とする場合は MRI 撮影を合わせて行い、コンピューター上で PET 画像とともに解析した。MRI 検査は東京都老人医療センターに研究用として依頼した。

本研究は千葉大学大学院医学研究院および東京都老人医療センターの倫理委員会で承認後、被験者には文書による同意を得て行なった。

フルボキサミン (50mg) の服用 5 時間後、脳内シグマ-1 受容体への放射能の集積は服用前と比較して著明に減少した (図 1)。フルボキサミン (100mg-200mg) の服用も同様に、シグマ

ー1受容体を占拠することがわかった。しかしながらパロキセチン(20mg)の服用は、ヒト脳内シグマ-1受容体への占拠は確認されなかった(図1)。

今回のPET研究により、フルボキサミンはヒト脳内シグマ-1受容体に作用するが、パロキセチンはヒト脳内シグマ-1受容体に作用しないことが示唆された。また今回の結果は、以前ラット脳膜ホモジネートで報告した結果と同様であった。

フルボキサミン服用によるヒト脳内シグマ-1受容体の占拠率は、投与量や血液中フルボキサミン濃度と関連していることが判った。

今回の結果より、フルボキサミンの作用にはセロトニン再取り込み阻害作用以外に、脳内シグマ-1受容体への作用が関与している可能性が示唆された。さらに、「C-11」SA4503を用いたヒト脳内シグマ-1受容体のPET研究は、PTSDなどの精神疾患の研究に応用できるものと思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh, K., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects. *Am. J. Med. Genet.* 124B, 61-63.
2. Minabe, Y., Hashimoto, K., Shirayama, Y. and Ashby, CR. (2004) The effect of the acute and chronic administration of the putative atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3b][1,5]benzodiazepine maleate) on spontaneously active rat midbrain dopamine neurons: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 51, 19-26.
3. Minabe, Y., Shirayama, Y., Hashimoto, K., Routledge, C., Hagan, J.J. and Ashby, C.R. (2004) The effect of the acute and chronic administration of the selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 on the activity of midbrain dopamine neurons in rats: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 52, 20-28.
4. Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., Okada, S., Komatsu, N., Okamura, N., Koike K, Koizumi, H., Kumakiri, C., Imai, K. and Iyo, M. (2004) Possible role of D-serine in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 385-388.
5. Fujisaki, M., Hashimoto, K., Iyo, M. and Chiba, T. (2004) Role of amygdalo-hippocampal transition area in the fear expression: evaluation by behavior and immediate early gene expression. *Neuroscience* 124, 247-260.
6. Okamura, N., Hashimoto, K., Shimizu, E., Kumakiri, C., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Adenosine A₁ receptor agonists block the neuropathological changes in rat retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacol.* 29, 544-550.
7. Koizumi, H., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Takei, N. and Iyo, M. (2004) Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am. J. Med. Genet.* 126B, 43-45.

8. Shimizu, E., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2004) Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am. J. Med. Genet.* 126B, 122-123.
9. Koike, K., Hashimoto, K., Okamura, N., Ohgake, S., Shimizu, E., Koizumi, H., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Decrease of cell proliferation in the dentate gyrus of hippocampus of alpha-7 nicotinic receptor heterozygous mice. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 517-520.
10. Koizumi, H., Hashimoto, K., Itoh, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Ohgake, S., Koike, K., Okamura, N., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Higuchi, S. and Iyo, M. (2004) Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *Am. J. Med. Genet.* 127B, 125-127.
11. Yanahashi, S., Hashimoto, K., Hattori, K., Yuasa, S. and Iyo, M. (2004) Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. *Brain Res.* 1011, 84-93.
12. Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res. Rev.* 45, 104-114.
13. Hashimoto, K., Okamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr. Med. Chem. - CNS Agents* 4, 147-154.
14. Shimizu, E., Hashimoto, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Lack of association between angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion (I)/deletion (D) gene functional polymorphism and panic disorder. *Neurosci. Lett.* 363, 81-83.
15. Tatsumi, R., Seio, K., Fujio, M., Katayama, J., Horikawa, T., Hashimoto, K. and Tanaka, H. (2004) (+)-3-[2-(Benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl]-1-azabicyclo[2.2.2]-octane as potent agonists for the α 7 nicotinic acetylcholine receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 3781-3784.
16. Fukami, G., Hashimoto, K., Koike, K., Okamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. *Brain Res.* 1016, 90-95.
17. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacology* 29, 2018-2023.
18. Shimizu, E., Otsuka, A., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2004) Blepharospasm associated with olanzapine: a case report. *Eur. Psychiatry* 19, 389.
19. Kubota, O., Hattori, K., Hashimoto, K., Yagi, T., Sato, T., Iyo, M. and Yuasa, S. (2004) Auditory-conditioned-fear-dependent c-Fos expression is altered in the emotion-related brain structures of Fyn-deficient mice. *Mol. Brain Res.* 130, 149-160.
20. Nakazato, M., Hashimoto, K., Shiina, A.,

- Koizumi, H., Mitsumori, M., Imai, M., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 1181-1184.
21. 清水栄司、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) うつ病とBDNF (脳由来神経栄養因子). *日本神経精神薬理学雑誌* 24 : 147-150.
 22. 橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) 統合失調症の仮説とそのモデル検証. *海馬障害モデル. 分子精神医学* 4: 238-241.
 23. 藤崎美久、清水栄司、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) 恐怖条件付けにおける扁桃体海馬移行領域の役割. *生体の科学* 55: 590-597.
 24. Itoh, K., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Nakata, K., Ujike, H. and Iyo, M. (2005) Association study of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am. J. Med. Genet.* 132B, 70-73.
 25. Okamoto, H., Shimizu, E., Ozawa, K., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2005) Lithium augmentation in milnacipran-refractory depression for the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *Aust. N.Z. J. Psychiatry* 39, 108.
 26. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2005) Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 5, 6.
 27. Koike, K., Hashimoto, K., Fukami, G., Okamura, N., Zhang, L., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Kawamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) The immunophilin ligand FK506 protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum. *Neuropharmacology* 48, 391-397.
 28. Tatsumi, R., Fujio, M., Satoh, H., Katayama, J., Takanashi, S., Hashimoto, K. and Tanaka, H. (2005) Discovery of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonists. (R)-3'-(chlorothiophen-2-yl)spiro-1-azabicyclo [2.2.2]octane-3,5'-[1',3']-oxazolidin-2'-one as a novel, potent, selective, and orally bioavailable ligand. *J. Med. Chem.* 48, 2678-2686.
 29. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H. and Iyo, M. (2005) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet.* 135B, 5-9.
 30. Koizumi, H., Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., Mashimo, Y. and Hata, A. (2005) Further analysis of microsatellite in the BDNF gene. *Am. J. Med. Genet.* 135B, 103.
 31. Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 499-504.
 32. Salama, R.H., Muramatsu, H., Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M. and Muramatsu,

- T.(2005) Increased midkine levels in sera from patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 611-616.
33. Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 1, 151-163.
 34. Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Nakazato, M., Okamura, N., Stevens, KE, Freedman, R. and Iyo, M. (2005) Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 76, 67-72.
 35. Yamada, K., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Ohba, H., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Minabe, Y., Nakamura, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Mori, N., Iyo, M. and Yoshikawa, T. (2005) Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol. Psychiatry* 57, 1493-1503.
 36. Kobayashi, K., Shimizu, E., Hashimoto K., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Nakazato, M. and Iyo, M. (2005) Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioural therapy. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 658-663.
 37. Shimizu, E., Hashimoto, K., Itoh, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N. and Iyo, M. (2005) No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms with panic disorder. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 708-712.
 38. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2005) Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 767-769.
 39. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Fujisaki, M. and Iyo, M. (2005) Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 52, 68-70.
 40. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Shirayama, Y. and Iyo, M. (2005) Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis. *Addiction Biol.* 10, 145-148.
 41. Hashimoto, K., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Takei, N. and Iyo, M. (2005) No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 135, 257-260.
 42. Hashimoto, K., Koike, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) $\alpha 7$ Nicotinic receptor agonists as potential therapeutic drugs for schizophrenia. *Curr. Med. Chem. - CNS Agents* 5, 171-184.
 43. Hashimoto, K., Fujita, Y., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not

- haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 519, 114-117.
44. Yamamoto, T., Sakakibara, R., Hashimoto, K., Nakazawa, K., Uchiyama, T., Liu, Z., Ito, T. and Hattori, T. (2005) Striatal dopamine level increases in the urinary storage phase in cats: An *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience* 135, 299-303.
 45. Hashimoto, K., Iyo, M., Freedman, R. and Stevens, K.E. (2005) Tropicsetron improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice: role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Psychopharmacol.* 183, 13-19.
 46. Hashimoto, K. (2005) Neonatal signs following exposure to SSRIs. *Hum. Psychopharmacol.* 20, 522.
 47. 橋本謙二 (2005) 脳由来神経栄養因子 (BDNF) . *心身医学* 9(1): 30-34.
 48. 橋本謙二 (2005) SSRIの作用機序に関する最新の知見. *トラウマチック・ストレス*: 3 : 77-81.
 49. 橋本謙二 (2005) うつ病および不安障害におけるシグマ受容体の役割. *臨床精神薬理* 8 : 1623-1629.
 50. 橋本謙二 (2005) 統合失調症の治療薬と分子医学. *細胞* 37 : 569-572.
 51. Hashimoto, K. (2006) Glycine transporter inhibitors as therapeutic agents for schizophrenia. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 1, 43-53.
 52. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Fujisaki, M. and Iyo, M. (2006) Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 99-103.
 53. Iwayama, Y., Hashimoto, K., Nakajima, M., Toyota, T., Yamada, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Hoshika, A., Iyo, M. and Yoshikawa, T. (2006) Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci. Lett.* 394, 101-104.
 54. Hayashi, Y., Ishibashi, H., Hashimoto, K. and Nakanishi, H. (2006) Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors. *Glia* 53, 660-668
 55. Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., Shimizu, E., Ishikura, H. and Iyo, M. (2006) Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59, 546-554.
 56. Hashimoto, K. and Ishiwata, K. (2006) Sigma receptor ligands: Possible applications as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* 12, 3857-3876.
 57. Zhang, L., Kitaichi, K., Fujimoto, Y., Nakayama, H., Shimizu, E., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1381-1393.
 58. Nakazato, M., Hashimoto, K., Yoshimura, K., Hashimoto, T., Shimizu, E. and Iyo, M. (2006) No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1117-1121.

59. Tatsumi, R., Fujio, M., Takanashi, S., Numata, A., Katayama, J., Satoh, H., Shiigi, Y., Maeda, J., Kuriyama, M., Horikawa, T., Murozono, T., Hashimoto, K. and Tanaka, H. (2006) (R)-3'-(3-Methylbenzo[b]thiophen-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2,2,2]octane-3,5'-oxazolidin]-2'-one, a novel and potent $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist displays cognitive enhancing properties. *J. Med. Chem.* 49, 4374-4383.
60. Zhang, L., Shirayama, Y., Shimizu, E., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effects of minocycline on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur. J. Pharmacol.* 544, 1-9.
61. Hashimoto, K. (2006) The NMDA receptor hypofunction hypothesis for schizophrenia and glycine modulatory sites on the NMDA receptors as potential therapeutic drugs. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 4, 3-10.
62. Shinohe, A., Hashimoto, K., Nakamura, K., Tsujii, M., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Suzuki, K., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Iyo, M., Takei, N. and Mori N. (2006) Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1472-1477.
63. Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suzuki, K., Minabe, Y., Takei, N., Iyo, M. and Mori N. (2006) Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1529-1531.
64. Koizumi, H., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2006) Dietary restriction changes behaviors in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur. J. Neurosci.* 24, 2335-2344.
65. Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Hagiwara, H. and Iyo, M. (2006) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of tropisetron: Role of $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 553, 191-195.
66. 橋本謙二 (2006) 脳由来神経栄養因子 (BDNF) とうつ病. *脳* 21 9: 14-18.
67. 橋本謙二、伊豫雅臣 (2006) グルタミン酸受容体拮抗薬の神経保護作用: mGluR Group II 作動薬の神経保護作用. *Clinical Neuroscience* 24 (2): 197-199.
68. 橋本謙二 (2006) うつ病と脳由来神経栄養因子 (BDNF). *日本薬理学雑誌* 127: 201-204.
69. 橋本謙二 (2006) フルボキサミンの新規薬理作用としてのシグマ受容体. *分子精神医学* 6: 109-110.
70. 橋本謙二 (2006) 統合失調症の認知機能障害治療薬としてのトロピセトロンの可能性. *臨床精神薬理* 9: 1439-1441.
71. 橋本謙二 (2006) 社会不安障害の治療薬におけるシグマ-1受容体アゴニストの役割. *臨床精神薬理* 9: 1653-1660.
72. 橋本謙二、藤田有子、伊豫雅臣 (2006) Phencyclidine投与によるマウスの認知機能障害はfluvoxamineの亜慢性投与によって改善される: シグマ-1受容体の役割. *臨床精神薬理* 9: 2359-2370.
73. 橋本謙二 (2006) 精神神経疾患の新しい治療ターゲットとしてのニコチン受容体. *日本アルコール精神医学雑誌* 13: 11-17.

74. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ochi, S., Fukami, G., Fujisaki, M., Okamura, N., Koike, K., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N., Morita, F. and Iyo, M. (2007) Posterior cingulate metabolite changes may reflect cognitive deficits in schizophrenia, more than the left and right medial temporal lobes: a proton magnetic resonance spectroscopy investigation. *J. Psychiatry Res.* 41, 49-56.
75. Nakajima, M., Hattori, E., Yamada, K., Iwayama, Y., Toyota, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Hashimoto, K., Watanabe, H., Iyo, M., Hoshika, A. and Yoshikawa, T. (2007) Association and synergistic interaction between promoter variants of the DRD4 gene in Japanese schizophrenics. *J. Hum. Genet.* 52, 86-91.
76. Okada, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Suzuki, K., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Takei, N., and Mori N. (2007) Decreased serum levels of transforming growth factor- β 1 in adult patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 187-190.
77. Shimizu, E., Watanabe, H., Kojima, T., Hagiwara, H., Fujisaki, M., Miyatake, R., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2007) Combined intoxication with methyline and 5-MeO-MIPT. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 288-291.
78. Fukushima, T., Mitsuhashi, S., Tomiya, M., Iyo, M., Hashimoto, K. and Toyo'oka, T. (2007) Determination of kynurenic acid in human serum and its correlation with the concentration of certain amino acids. *Clin. Chim. Acta.* 377, 174-178.
79. Hashimoto, K. (2007) BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. *BioEssays* 29, 116-119.
80. Hashimoto, K., Fujita, Y. and Iyo, M. (2007) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of flvoxamine: Role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology* 32, 514-521.
81. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T. and Iyo, M. (2007) Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of methamphetamine: A PET study in conscious monkeys. *Biol. Psychiatry* 61, 577-581.
82. Shimizu E, Imai M, Fujisaki M, Shinoda N, Handa S, Watanabe H, Nakazato M, Hashimoto K, Iyo M. (2007) Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 571-573.
83. Sugihara, G., Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Suzuki, K., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Takei, N. and Mori N. (2007) Decreased serum levels of hepatocyte growth factor in adult patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry.* 31, 412-415.
84. Suzuki, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Takei, N. and Mori N. (2007) Decreased serum

- levels of epidermal growth factor in adult patients with autism. *Biol. Psychiatry* in press.
85. Fukushima T, Mitsunashi S, Tomiya M, Kawai J, Hashimoto K, Toyo'oka T. (2007) Determination of rat brain kynurenic acid by column-switching HPLC with fluorescence detection. *Biomed. Chromatogr.* in press.
 86. Zhang, L., Shirayama, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2007) Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology* in press.
 87. Tsuchiya, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Tsujii, M., Sekine, Y., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Suda, S., Kawai, M., Nakamura, K., Minabe, Y., Yagi, A., Iyo, M., Takei, N. and Mori N. (2007) Decreased serum levels of PECAM-1 in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol. Psychiatry* in press.
 88. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2007) Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am. J. Psychiatry* in press.
2. 学会発表
1. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Maeda, K., Mashimo, Y., Hashimoto, T., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2004) Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 2. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H. and Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 3. Shimizu, E., Hashimoto, K., Fukami, G., Fujisaki, Y., Koike, K., Okamura, N., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Posterior cingulate cortex metabolite changes may reflect episodic memory dysfunction in schizophrenia, more than the medial temporal lobes. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 4. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2004) Abnormality of glutamate-glutamine cycle in the drug naive schizophrenic patients. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 5. Koizumi, H., Hashimoto, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Mashimo, Y., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Hata, A., Higuchi, S. and Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms for BDNF, TrkB, p75NTR, MMP-7 genes and eating disorders. The 34th Annual Meeting of Society for

- Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
6. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H. and Iyo, M. (2004) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 7. 藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) ラットの心理的ストレスに対する扁桃体海馬以降領域の役割：行動と最初期発現遺伝子による評価. 第31回日本脳科学会
 8. 清水栄司、橋本謙二、小林圭介、三森真実、大掛真太郎、小泉裕紀、岡村斉恵、小池香、熊切力、中里道子、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型とパニック障害の関連. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 9. 小池香、橋本謙二、岡村斉恵、大掛真太郎、小泉裕紀、清水栄司、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体遺伝子改変マウスの海馬における細胞増殖. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 10. 岡村斉恵、橋本謙二、清水栄司、小池香、大掛真太郎、小泉裕紀、熊切力、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) Dizocilpineによるラット後部帯状回の病理学的変化に対する代謝型グルタミン酸受容体作動薬の保護の効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 11. 橋本謙二、伊藤加奈子、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣 (2004) BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 12. 大掛真太郎、橋本謙二、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣 (2004) NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 13. 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、武井教使、伊豫雅臣 (2004) グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GST M1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 14. 橋本謙二、伊藤加奈子、熊切力、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 性格とBDNF遺伝子との関連. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 15. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池香、小泉裕紀、村松喬、村松寿子、伊豫雅臣 (2004) ミッドカインノックアウトマウスにおけるメタンフェタミン投与後移所運動活性促進の減少とドーパミンの低下. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 16. 橋本謙二、塚田秀夫、西山新吾、福元大、垣内岳春、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 覚せい剤投与によるドーパミン神経障害における抗酸化物質NアセチルL-システインの効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会

- 6 回日本生物学的精神医学会合同年会
17. 小池香、橋本謙二、深見悟郎、岡村斉恵、張琳、大掛真太郎、小泉裕紀、松澤大輔、川村則行、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) マウス線条体におけるMethamphetamineによるドパミン神経毒性に対するFK506の保護. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 18. 小泉裕紀、橋本謙二、伊藤加奈子、中里道子、清水栄司、岡村斉恵、小池香、大掛真太郎、松下幸生、鈴木健二、村山昌暢、樋口進、伊豫雅臣 (2004) 脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子多型と摂食障害の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 19. Hashimoto, K., Hikida, T., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Levels of D-serine, L-serine, glutamate, glutamine, and glycine in postmortem brain of schizophrenia, bipolar disorder and major depression. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 20. Okamura, N., Reinscheid, R.K., Civelli, O., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2005) Protective effect of neuropeptide S on dizocilpine-induced psychosis and neurotoxicity. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 21. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 22. Zhang, L., Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Protective effect of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 23. Stevens, K.E., Iyo, M., Freedman, R. and Hashimoto, K. (2005) Tropisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist and α 7 nicotinic receptor agonist, improves sensory inhibition in DBA/2 mice. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 24. Ohgake, S., Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Koizumi, H., Muramatsu, H., Muramatsu, T. and Iyo, M. (2005) Abnormal sensory motor gating and social interaction in midkine-deficient mice and the effects of antipsychotic treatment. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 25. 張琳、橋本謙二、清水英司、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤による行動異常およびドパミン神経系の障害におけるミノサイクリンの効果. 第32回日本脳科学学会
 26. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤精神病とGlutathione S-transferase P1機能的遺伝子多型との関連について. 第32回日本脳科学学会

27. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen E. Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣 (2005) 統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果. 第32回日本脳科学会
28. 橋本謙二 (2005) 統合失調症の病態におけるグリア細胞の関与. 第32回日本脳科学会
29. 橋本謙二、山田和男、大西哲生、大羽尚子、茂野佳美、鷹尾 瞳、豊田倫子、三辺義雄、中村和彦、清水栄司、糸川昌成、森 則夫、吉川武男、伊豫雅臣 (2005) 統合失調症患者におけるセリンラセマーゼ遺伝子の解析. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
30. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣 (2005) 統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
31. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池 香、小泉裕紀、松澤大輔、橋本佐、張 琳、伊豫雅臣 (2005) ミッドカイン遺伝子多型と統合失調症との関連研究. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
32. 橋本謙二、藤田有子、小池 香、清水栄司、伊豫雅臣 (2005) PCP誘発認知機能障害におけるフルボキサミンの改善作用：シグマ-1受容体の関与. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
33. 小澤公良、橋本謙二、清水栄司、伊豫雅臣、岸本 充、石倉 浩 (2005) 妊娠マウスにおける免疫活性化が仔の神経発達に与える影響. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
34. 清水栄司、Raga salama H.M., 村松寿子、橋本謙二、大掛真太郎、渡邊博幸、小松尚也、岡村斉恵、小池 香、篠田直之、岡田真一、伊豫雅臣、村松 喬 (2005) アルツハイマー病患者における血清ミッドカインの上昇. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
35. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会
36. 深見悟郎、橋本佐、清水栄司、伊豫雅臣、橋本謙二 (2005) EtizolamおよびEthyl loflazepate が事象関連電位P300に及ぼす影響. 第17回日本アルコール精神医学会
37. 清水栄司、成田 都、渡邊博幸、小島 尚、宮武亮輔、藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣 (2005) methylone急性中毒：脱法ドラッグ単回使用により、一過性緊張状態を呈した一例. 第17回日本アルコール精神医学会
38. Okamura, N., Reinscheid, R.K., Civelli, O., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effect of neuropeptide S on dizocilpine-induced psychosis and neurotoxicity. Sixth International Congress of Neuroendocrinology, Pittsburgh, Pennsylvania, June 19-22, 2006.
39. Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Chaki, S., and Iyo, M. (2006) Phencyclidine-induced cognitive deficits are ameliorated by