

## A 研究目的

統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。統合失調症の脳構造異常としてはCT、MRIによる計測で辺縁系、側頭葉、前頭葉皮質での灰白質容積減少の報告が数多くあり、これらの変化は初回エピソード、発症前 high risk 群においても認められるとの報告もあり、統合失調症の neurodevelopmental disorder

hypothesis を支持するものである。しかし画像研究で一貫性に対して神経病理学的研究においては灰白質の細胞構築の異常等が報告されているが、結果の一貫性に欠けている。統合失調症においては灰白質だけでなく、白質の異常による

(abnormalities in axonal integrity and organization) disconnection, misconnection もその病態に深く関わっているとの仮説がある。多発性硬化症をはじめとした白質病変を主体とした神経疾患において精神症状を呈することはよく知られている。近年、拡散テンソル画像を用いた白質微細構造の評価が可能となった。本研究は健常者と統合失調症を対象としMRIによる拡散テンソル画像計測を行い、統合失調症における白質微細構造、基底核微細構造の異常を明らかにすることを目的として行った。

## B 研究方法

### (2) MRI 計測

統合失調症群 42 例と年齢、性の合致した健常コントロール群を対象として 1.5T MRI を用いて拡散テンソル画像計測を

施行した (TR/TE=4000/100 ms, 256 x 256 matrix, FOV 240 mm, b =1000 s/mm<sup>2</sup>, NEX=4, 20 slices, 5 mm slice thickness, 1.5 mm gap. 6 non-collinear directions). 拡散異方性の指標として fractional anisotropy (FA) 計算画像を作成した。得られた FA 画像は high dimensional warping を用いて解剖学的標準化を行い voxel-by voxel 法、regions of interest 法による群間比較、年齢との相関解析を行った。統合失調症群内では、罹病期間、発症年齢、抗精神病薬の投与量との相関関係も検討した。

DISC1 遺伝子の遺伝子多型 (Ser704Cys) に関しては年齢、性、背景因子 (教育歴、IQ 等) の合致した、22 例の cys-DISC1 carriers と 86 例の ser/ser-DISC1 を比較した。

### (2) 分子遺伝学的研究

健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。さらに既存のDNAサンプル (統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者) を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied BiosystemsのTaqMAN法を用いた。本研究は、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理 ( 匿 名 化 ) な ど を 徹 底 さ せ た。

#### (倫理面への配慮)

研究計画は、国立精神・神経センター武蔵地区による承認のもと施行した。統合失調症群、健常対照群を対象に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認したうえで文書によるインフォームドコンセントが得られた例について検査を行った。遺伝子解析においてはゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、試料提供者の姓名、生年月日、カルテ番号等の個人情報を匿名化して、研究を行った。MRI、神経心理検査につい

ては、日本神経学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。

C. 研究結果

白質微細構造異常：コントロール群との比較において、統合失調症群ではコントロール群と比較して、前頭葉・側頭葉、脳梁など白質領域の広範囲にわたるFA値の低下を示し、統合失調症での白質微細構造の存在が示された(図1)。

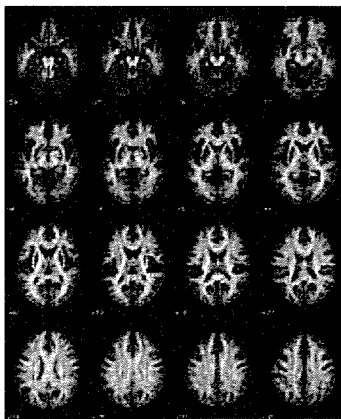


図1

コントロール群では年齢とFAの負の相関は側脳室後角の一部に認められたのに対し、統合失調症群では年齢依存性のFA値の低下を白質領域広範囲に認めた(図2)。統合失調症群でのFAの低下は罹病期間と相関したが、発症年齢、抗精神病薬の投与量との有意な相関は認めなかった。

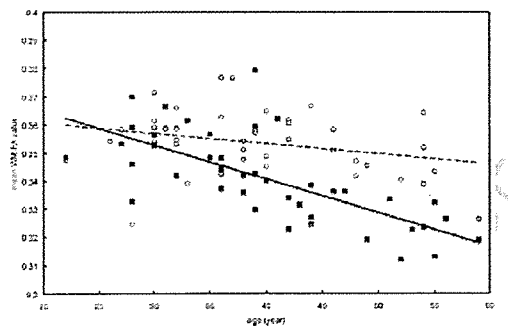


図2

基底核微細構造異常：基底核内では淡蒼球および左視床の一部に統合失調群でのFA低下を認めた(図3)

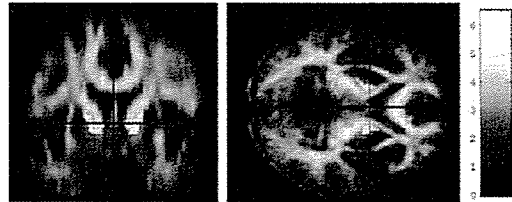


図3

基底核・視床でのFAは白質でのFAの変化と異なり、罹病期間との相関を認めなかった。

健常者におけるDISC1のgenotype effect:

DISC1は統合失調症、双極性障害との関連が報告されている遺伝子である。我々の大規模サンプルによる検討では、Ser704Cys多型と統合失調症、うつ病との関連を認め、cys-DISC1は統合失調症、うつ病のリスクファクターであることが示された。拡散テンソル画像解析では、cys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図4)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。

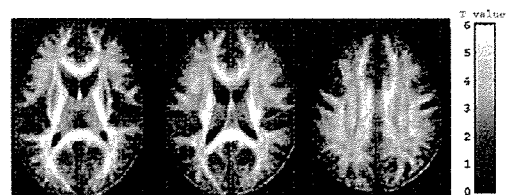


図4

D. 考察

E. 統合失調症における白質の異常を基盤とする disconnection, misconnection が精神症状に関与するとの仮説は古くからある。臨床的には、白質病変を示す

MSなどの神経疾患の存在、最近のDavisらによる統合失調症死後脳でのミエリン関連遺伝子の発現の低下などは、統合失調症における白質異常の関与を支持するものである。近年のMRIの発達により、拡散テンソル画像を用いることで、生体内白質微細構造異常が高い感度で検出可能となった。Crossing fiberの関与など技術的な問題の他、観測された異常が、変性なのかneurodevelopmentalな異常なのか、質的な違いがわからないという根源的な問題を含んでいるが、従来行えなかった定量的に白質異常を評価できる点で優れた方法である。拡散テンソル画像の登場と同時に、disconnection/misconnection仮説のある疾患として統合失調症はその研究対象となってきた。多くの報告では統合失調症における、前頭葉、側頭葉、脳梁などでのFAの低下に示される白質微細構造の異常が報告されている。しかしながら、発症初期の症例では、慢性期の症例と比較してFAの変化は比較的狭い領域に局限するとの報告もあり、FAの変化が進行性の変化である可能性も指摘されている。我々の検討では、従来の報告同様、広範囲の白質の微細構造異常を認めた。またこの変化は罹病期間と相関を認め、統合失調症における進行性の病理変化を反映したものと考えられた。統合失調症において、進行性の脳構造変化を示すことは灰白質容積の減少においても多くの報告があり、その要因のひとつとして抗精神病薬の投与、特に定型抗精神病薬の影響が示唆されている。我々の検討では白質病変と罹病期間との相関は認めたが、抗精神病薬の投与量との関連は認めず、白質病変の進行は抗精神病薬投与に伴う変化ではないと考える。

一方、基底核領域においては、非進行性の変化を淡蒼球、及び視床の一部で認めた。淡蒼球は灰白質成分のなかではミエリンの豊富な組織であり、拡散テンソル画像計測においても組織学的所見を反映して高いFAを示す領域である。所見であると考えられる。統合失調症においては、カタトニアをはじめとした基底

核一視床ネットワークの障害に起因すると考えられる障害がしばしば観察される。今回の結果は基底核領域における異常を反映したものと考えられる。これらの変化の病理学的変化としては、Uranovaらにより報告された、統合失調症患者脳におけるmyelin sheath lamellaeの損傷、oligodendroglial cellsのミトコンドリア密度の減少などが関与していると推測される。

DISC1多型での検討では、統合失調症、うつ病のリスクファクターであるcys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図4)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。この結果は、先に述べた統合失調症における白質微細構造の変化が進行性変化であることと一見矛盾するようであるが、我々は、統合失調症における白質微細構造異常は病前より存在し、脆弱性の基盤となる変化と、発症後の進行性病変の両者があり、拡散テンソル画像においては両者の変化を反映していると考えている。

## E 結論

本研究ではサンプル収集と画像解析、遺伝子解析を行った。その結果、拡散テンソル画像解析が統合失調症をはじめとした精神疾患の病態機序の解明に有用であることが示された。

## F. 健康危険情報

特記事項はない。

## G. 発表

### 1. 論文発表

平成18年度分

Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S,

- Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2006 (in press).
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet*. 2006;15(20):3024-33.
- Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;59:173-81. Review.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):218-26.
- Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, et al. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage*. 2006 32(3):1472-82
- Ohnishi T, Matsuda H, Hirakata M, Ugawa Y. Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Res*. 2006;55(4):361-9
- Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60 Suppl 1:S4-S10.7.
- Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006;27(2):151-6.
- Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*. 2006;397(1-2):25-9.
- Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in

chronic schizophrenia. Brain. 2006;129(Pt 2):399-410.

Masataka N, Ohnishi T, Imabayashi E, Hirakata M, Matsuda H. Neural correlates for numerical processing in the manual mode. J Deaf Stud Deaf Educ. 2006;11(2):144-52

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Effect of benzodiazepine hypnotic triazolam on relationship of blood pressure and Paco2 to cerebral blood flow during human non-rapid eye movement sleep. J Neurophysiol. 2006 Apr;95(4):2293-303.

## 2.学会発表

平成 18 年度分

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saito O, Kunugi H. The Association between the Val158Met Polymorphism of the Catechol-O-Methyl Transferase Gene and Morphological

Abnormalities of the Brain in Chronic Schizophrenia, Human Brain Mapping 2006, Florence, Italy, June 11-15(13), 2006.

大西隆 BDNF の遺伝子多型の脳機能・形態に及ぼす影響 第 15 回海馬と高次脳機能学会、東京、11/4, 2006.

大西隆 統合失調症脆弱性遺伝子多型の脳機能、形態に及ぼす影響：第 36 回日本神経精神薬理学会・第 28 回日本生物学的精神医学会合同年会、名古屋、9/14, 2006.

大西隆 BDNF の遺伝子多型の脳機能・形態に及ぼす影響：第 29 回日本神経科学学会年会、京都、7.19, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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

研究課題名：統合失調症に特徴的な性格病理に関する機能的磁気共鳴画像研究

分担研究者 小牧元 国立精神・神経センター精神保健研究所 心身医学研究部部长

要旨：統合失調症に現れる症状の一つの一貫した特徴として、自他の区別の混乱や、自己や他者の心を理解する能力の障害があり、統合失調症の病理構造の基本部分を形成していると考えられる。この研究では、脳の機能的な磁気共鳴画像解析を用いて、様々な自己や他者理解の障害が、お互いにどのように関連し、さらに脳のどの部位の活動として表現されているのかを検討し、自己・他者表象の障害という観点から、脳機能画像を用いた客観的な統合失調症の診断につながるような認知課題の開発を目的とする。

今回は、統合失調症などにおいて認められる自己表象の障害である、アレキシサイミックな性格傾向（Alexithymic trait）に注目した。「心の理論」や「共感」といった他者理解を必要とする認知的視覚刺激を開発し、高アレキシサイミア・スコアの被験者に対して磁気共鳴画像を用いた機能的MRI実験を試行し、アレキシサイミアが他者理解の障害とも共通の要素を有しており、さらにその共通要素は、自他の区別に関わる「視点取得」の能力とより関係することを見いだした。つまりこれらの課題は自己表象と他者表象を分離する能力をもっとも要求されている課題であり、統合失調症における自己・他者表象の障害の評価に適していると考えられた。今後さらに病型別の比較にも有用と思われる。

Key word: 統合失調症、fMRI、自他分離、心の理論、共感、客観的診断法、

## A. 研究目的

統合失調症に現れる症状の一貫した特徴として、自他の区別の混乱や、自己や他者の心を理解する能力の障害があり、統合失調症の病態特徴の主要な部分を形成していると考えられる。本研究では、脳の機能的な磁気共鳴画像解析を用いて、様々な自己や他者理解の障害が、お互いにどのように関連し、さらに脳のどの部位の活動として表現されているのかを検討し、自己・他者表象の障害という観点から、脳機能画像を用いた客観的な統合失調症の診断につながるような認知課題の開発を目的とした。

今回は、統合失調症において認められる自己表象の障害であるアレキシサイミア (Alexithymia; 失感情言語化症) という性格傾向に注目した。そもそもアレキシサイミアは精神身体疾患 (= 心身症) に関わる性格特性として提唱されたものであり (Sifneos 1972)、自己の感情の気づきや表象の困難という、自己の情動処理の障害をその特徴とするものである。しかし統合失調症の一部にも快感消失 (Anhedonia) を症状に持つものが認められ、統合失調症における精神病理と情動処理における障害 = アレキシサイミアとの関係について、その共通性が従来論議されてきた (Maggini & Raballo 2004)。

従って、我々はまず、健常者を対象に脳機能画像研究的手法あるいは脳の形態の画像分析を用いて、他者理解・表象に関わる脳活動の障害という観点よりアレキシサイミアの特徴を検討し、統合失調症の診断につながる認知課題作成の可能性を探った。

## B. 研究方法

統合失調症の既往のない健常対象者の中から、アレキシサイミア測定自記式質問紙 (Toronto Alexithymia Scale-20; TAS-20, Komaki et al. 2003) と構造化面接 (Structured Interview by the modified edition of Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire; SIBIQ, Arimura, Komaki et al. 2002) を用いて、アレキシサイミアスコアの高い群 (n=16) と低い群 (n=14) を対象に、functional MRI を用いて他者理解 (「心の理論」) に関わるアニメーション課題 (Frith et al, 2003)、ミラーニューロン課題 (Ohnishi, Moriguchi et al, 2004)、および他人の痛み画像 (Jackson, Decety et al, 2005) に対する脳活動の測定を行った。

さらに、MRI の T1 強調 3D 画像を用いて、皮質の形態的な差違を Voxel Based Morphometry の手法を用いて、統計学的に検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究では、実験被験者の病理的性格傾向を研究するため、そのデータの取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて十分に吟味した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。実験被験者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。また、機能的磁気共鳴画像解析研究においては、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や機能的磁気共

鳴画像取得の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいまでもない。実験参加の依頼を拒否したからといって、不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、データ等は廃棄される。個人情報、書類に記載されたもの（書類情報）とデータ・ベースに入力されたもの（電子情報）とがあり、前者は、研究参加への同意書と、個人情報が記入された個人データ・シートである。書類情報は金庫に保管し、さらに電子情報はパスワード管理を施し、厳重に管理される。

### C. 研究結果

神経心理学的検査結果より、アレキシサイミア群では、他者の意図のくみ取りの度合いや適切性のスコアが有意に低下しており、さらに他人の痛みの程度の推察も有意に低かった。共感性の各指標では、他人の視点を取得できる能力 *perspective-taking*、そして、共感的な関心の度合いである *empathetic concern* が有意に低下していた。

fMRI の結果では、アレキシサイミア群では、「心の理論」課題に対しては、特に右側の内側前頭前野 PFC がより低下しており、他人の視点取得能力の得点は、この領域の脳活動と有意な正の相関を示した。

またミラーシステムの領域の中では、アレキシサイミア群の方が頭頂領域、そして運動前野において活動がより強く認められた。

他人の痛み画像刺激に対しては、アレキシサイミア群では左側 DLPFC（背外側前頭前野）、左側 ACC（前帯状回）、背側橋、

あるいは小脳などで低活動、右側 *insula*（島）前/後部などでの活動の上昇がみられた。T1 強調画像を用いた検討では、ACC（前帯状回）の皮質がアレキシサイミアでより厚くなっていた。

### D. 考察

アレキシサイミアにおける情動処理の障害は、①自己の客体化（メタ表象）の障害という認知的障害、とりわけ②実行機能・感情の制御に関する領域の活動低下が見られた。さらには③形態的なレベルですでに正常群との差が認められた。

アレキシサイミアと統合失調症との関係については、Nkam et al (1997)が同症患者ではそのスコアが高かったと報告し、非妄想型のプロトタイプに対する親和性が高い性格特徴を示すものとしている。これらの事実は、アレキシサイミアが自己の種々の経験を言語で表現する能力の障害あるいは身体化などと関連づけて論じられてきたように、統合失調症の病態理解と共通する部分である。中でも情動処理過程の障害について、今回、アレキシサイミアを対象に脳機能画像でその一部が解明できたことは、自己・他者表象の障害という、自己の客体化（メタ表象）の障害＝認知的障害（*deficit in social cognition*）として統合失調症を診断する上で有用なツールとなる可能性を示唆している。

近年、統合失調症患者の神経心理学的特徴を調べる目的として、「心の理論」課題を患者・患者家族に行なった報告がいくつかなされている。これは統合失調症の精神病理の一つと言われる情動認知の障害を探る上で有用な課題である。特に、そのアニメーション課題（特に、ユーモア）による



fMRI 画像研究が最近報告されている (Marjoram et al. 2006) が、それによると、同症発症のリスクファクター (trait) として PFC や precuneus, さらには temporal lobes 領域などの機能低下が推察された。今回の我々のアレキシサイミアにおける結果と合わせて、「心の理論」課題による画像テストは、同症発症に寄与する神経心理学的、生物学的因子の有用な抽出ツールとなる可能性を示唆するものである。

先に述べた、統合失調症における Social cognition の障害という観点から、ミラーニューロン・システムにも注目が集まっているが、統合失調症に関して未だ殆ど研究報告がなされていない (Arbib, 2005)。今回のアレキシサイミア研究で見出された所見が、同症患者の trait を診断する上でも有用となるか興味あるところである。

一方、fMRI による、情動的な韻律刺激 (emotional prosody) を用いた共感性テストでは、統合失調症患者で左側の島の活動性の上昇 (Mitchell et al. 2004) が報告されている。今回のアレキシサイミアにおける痛み画像刺激下での共感性に関する結果とは対照的である。しかし共感性の障害は統合失調症における中心的な Social cognition の障害の一つでもあり、「心の理論」課題と共に、今回の痛み画像刺激を用いた脳機能画像テストが共感性を測る上で有用なツールになり得る可能性がある。

興味あることに、本研究ではアレキシサイミア群の MRI 画像において ACC 皮質の増大といった形態学的変化が認められた。ACC は大脳辺縁系にあり、情動認知プロセスにおいて重要な役割を果たしていることから、この所見は一見矛盾しているが、Gundel らの報告 (2004) とも一致する所

見である。こうした形態学的変化については、統合失調症において現在までのところ特に報告されていない (McCormic et al. 2006)。こうした器質的、形態学的変化も含めて、さらに両者の神経心理学的機能の差異の検討も課題となろう。

今後、アレキシサイミア群において、安静時の脳血流・脳代謝の測定、情動刺激に対して、Coping を行ったときの脳機能画像的解析、および自律神経活動を反映するような生理指標との関連を模索して行くことは、統合失調症での機能的磁気共鳴画像を用いた客観的な診断手法の確立の検討に際し、有用になるものと考えられる。

## E. 結論

アレキシサイミアは他者理解の障害とも共通の要素を有しており、さらにその共通要素は、自他の区別に関わる「視点取得」の能力とより関係することを見いだした。

つまりこれらの課題は自己表象と他者表象を分離する能力をもっとも要求されている課題であり、統合失調症における中心的な精神病理である Social cognition の障害、特に、自己・他者表象の障害を診断する上で有用なツールとなり得ると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Komaki G, Moriguchi Y, Ohnishi T, Maeda M : Neuroimaging study of affect regulation and culture. Kubo C, Kuboki T edit : Psychosomatic Medicine . pp.135-139, 2006, ELSVOER

Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H,

- Komaki G. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):1472-82. Epub 2006 Jun 23.
- Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G. Empathy and Judging Other's Pain: An fMRI Study of Alexithymia. *Cereb Cortex*. 2006 Dec 5;
- Moriguchi Y, Maeda M, Igarashi T, Ishikawa T, Shoji M, Kubo C, Komaki G. Age and gender effect on alexithymia in a large Japanese community and clinical sample: a cross-validation study of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *BioPsychoSocial Medicine* (in press)
- Ando T, Komaki G, Naruo T, Okabe K, Takii M, Kawai K, Konjiki F, Takei M, Oka T, Takeuchi K, Masuda A, Ozaki N, Suematsu H, Denda K, Kurokawa N, Itakura K, Yamaguchi C, Kono M, Suzuki T, Nakai Y, Nishizono-Maher A, Koide M, Murakami K, Nagamine K, Tomita Y, Ookuma K, Tomita K, Tonai E, Ooshima A, Ishikawa T, Ichimaru Y. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Dec 5;141(8):929-34.
- Ando T, Hashiro M, Noda K, Adachi J, Hosoya R, Kamide R, Ishikawa T, Komaki G. Development and validation of the psychosomatic scale for atopic dermatitis in adults. *J Dermatol*. 2006 Jul;33(7):439-50.
- Ando T, Ichimaru Y, Konjiki F, Shoji M, Komaki G. Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass and body dissatisfaction in young Japanese women. *American Journal of Clinical Nutrition* (in press)
- 守口善也, 前田基成, 小牧 元. 大規模サンプルを用いた,アレキシサイミアに対する年齢の影響の検討 *心身医学* 46 巻 6 号 Page599(2006.06)
- 可知悠子, 前田基成, 笹井恵子, 後藤直子, 守口善也, 庄子雅保, 廣山夏生, 瀧井正人, 石川俊男, 小牧元. 摂食障害患者におけるアレキシサイミアの特徴. *心身医学*(0385-0307)46 巻 3 号 Page 215-222 (2006. 03)
- 安藤哲也, 小牧元【神経性食欲不振症の今日の問題点】 摂食障害の遺伝子解析. *ホルモンと臨床*(0045-7167)54 巻 4 号 Page343-351(2006.04)
- 小牧 元: ゲノム多型情報を基盤とした摂食障害罹患感受性遺伝子検索—罹患同胞対解析を用いて. 2000 年度-2004 年度科学研究費補助金特定領域研究成果報告書, pp388, 2006
2. 学会発表
- Komaki G, Moriguchi Y, Maeda M : Developmental aspects of alexithymia: a japanese community study. *American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting, Denver, Colorado, U.S.A., March 1-4, 2006*
- Komaki G, Chiharu Kubo: Progress in Psychoneuroimmunology. *The First*

- World Conference of Sub-health and the Establishment of Professional Committee on Sub-health of World Federation of Traditional Chinese Medicine Societies. The Great Hall of the People, Beijing, China, 2006.1.14-15
- Moriguchi Y, Ohnishi T, Maeda M, Komaki G : The neural network of mirror neuron system and mentalizing in alexithymia . American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting, Denver, Colorado, USA., March 1-4, 2006
- Ando T, Ichimaru Y, Naruo T, Okabe K, Nozaki T, Takii M, Konjiki F, Takeuchi K, Takei M, Oka T, Masuda A, Shimura M, Ishikawa T, Komaki G. Possible role of a ghrelin gene polymorphism in susceptibility to eating disorders in Japanese. Human Genome Meeting 2005, Kyoto, 2005.4.18-21
- 守口善也, 前田基成, 小牧 元 : 情動認知の障害 (アレキシサイミア) と他者理解に関する脳機能画像研究. シンポジウム I : 情動形成とその異常の脳内機構—情動と心身相関の Black Box に迫る—. 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 東京, 2006.5.30-31
- 小牧 元: パネルディスカッション「現代社会と摂食障害」: あるべき摂食障害治療をさぐる—米国保険診療のAN治療に及ぼした問題点から— 第11回日本心療内科学会総会・学術大会, 大阪, 2006.12.2
- 安藤哲也, 小牧 元. 摂食障害の遺伝学的研究. 神経研究の進歩. 50(5):748-759, 2006
- 安藤哲也, 小牧 元. 摂食障害の罹患感受性における食欲・体重調節物質の役割—グレリン遺伝子多型の解析. パネルディスカッションII: 肥満・摂食障害の分子機構. 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 2006.5.30-31. 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H.	Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus.	J Neural Transm	113	1337-1346	2006
Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A.	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia.	Mol Psychiatry			In press
Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori	Susceptibility genes for schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci	60	S4-S10	2006

H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O.					
Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H.	Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and ERK signaling.	Hum Mol Genet,	. 15	3024 -303 3	2006
Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M,	The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar	Biological Psychiatry	57	1097 -110 2	2005

Kamijima K, Kunugi H.	disorder.				
Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H.	Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders.	J Neural Transm	112	303- 307	2005
Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H.	Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi	Behavioural Brain Research,			In press
Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T.	The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT.	Neuroimage	28(4) :	1014 -21	2005
Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H.	Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls.	Neurosci Lett	382	269- 74	2005

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H.	Effect of Benzodiazepine Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and Paco2 to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep.	J Neurophysiol	397	25-2 9	2006
Hiroki M, Uem Kajimura N, Ogav Nishikawa M, Ka Watanabe T, Nak T, Takano Imabayashi E, Oh T, Takayama Matsuda H, Uchi M, Okawa Takahashi Fukuyama H.	Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study	J Appl Physiol.	10	1846 -54	2005
Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M.	A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats,	Neurosci Lett	412	195- 200	2007
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R,	Antipsychotic medication and cognitive function in	Schizophr Res	86	138- 146	2006

Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H.	schizophrenia.				
Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M.	The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease.,	Hum Mol Genet	16	15-2 3,	2007
Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T,	Hyperactivation of Midbrain Dopaminergic System in Schizophrenia could be attributed to the Down-regulation of Dysbindin.	Biochem Biophys Res Commun	345	904- 909	2006



<p>Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. 15. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M.</p>					
<p>Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Ohmori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O.</p>	<p>Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population.</p>	<p>J Neural Transm</p>	<p>113</p>	<p>1569 -157 3</p>	<p>2006</p>
<p>Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato</p>	<p>Relationship between XBP1 genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI.</p>	<p>Neurosci Lett</p>	<p>391( 1-2)</p>	<p>7-10</p>	<p>2005</p>

T, Koyama T.					
Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR.	Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease.	Proc Natl Acad Sci U S A	103(17):.	6747-6752	2006
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T.	A possible association between -116C/G single nucleotide polymorphism of XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder.	Int J Neuropsychopharmacol	9(1)	83-88	2006
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group.	Lithium response and Val66Met polymorphism of the BDNF gene in Japanese patients with bipolar disorder.	Psychiatr Genet	16(2)	49-50	2006
Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada M, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hashimoto R,	Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and beta gene clusters.	Gene	349	1-14	2005

Fukuzako H, Yagi T.					
Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H.	Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging	Psychiatry Research: Neuroimaging			In press
Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii R, Ishigami W, Kajimoto O, Yamashita K, Hashimoto R, Shimizu A, Takeda M.	Discrepancy of performance among working memory related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics except working memory which could interfere with task execution.	Psychiatry Clin Neurosci	60	312-318	2006
Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H.	The Val66Met polymorphism of the BDNF gene affects age-related brain morphology.	Neurosci Lett	397(1-2):	25-29	2006
Numata S, Ueno S, Iga J,	Gene expression in the peripheral leukocytes and	Neurosci Lett			In press

Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T.	association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia.				s
Okada T, Hashim oto R, Numaka wa T, Iijima Y, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijim a K, Kato T,	A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity,	Mol Psychiatry	11	695- 703	2006