

- 本人における統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 の関連研究、第 104 回日本精神神経学会、東京、5. 29-31(29)、2008.
- 60) 安田由華、橋本亮太、富岡 仁、福本素由己、武田雅俊、成熟拒否から身長伸びが停止した神経性無食欲症の女児が入院治療により著名改善した治療経過についての報告、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5. 29-31(30)、2008.
- 61) 井上聡、谷向仁、大河内正康、橋本亮太、工藤喬、武田雅俊、パロキセチン投与中に胆道系酵素異常を呈した一例、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5. 29-31(29)、2008.
- 62) Nagahisa Okamoto : An MRI study of neurodevelopmental risk factors for psychosis: a relationship between discordant birth weight and morphological brain development in healthy monozygotic twins, 5th International Early Psychosis Association conference, 6October. 2006, Birmingham, England
- 63) 岡本長久：「成人期に出会う広汎性発達障害」、2007 年度政策医療ネットワーク精神疾患研修会、2007 年 2 月 9 日、東京
- 64) 岡本長久：「双極性障害治療の実際」、NPO 不安・抑うつ臨床研究会主催第 13 回都民講演会、2007 年 2 月 3 日、東京
- 65) 野田隆政、澤田由紀子、岡本長久、齋藤治、樋口輝彦：「修正型電気けいれん療法 (mECT) マニュアル、クリニカルパスの作成およびその効果の検討」、第 102 回日本精神神経学会総会、2006 年 5 月 11 日、福岡
- 66) 堀弘明、沢村香苗、岡本長久、大森まゆ、樋口輝彦、功刀浩：「外来うつ病、一般成人におけるストレスと DEX/CRH テスト」、生物学的精神医学会、2007 年 7 月、札幌
- 67) 市川亮、坂本広太、牧安紀、元永悠介、佐藤真由美、岡本長久：「ビデオを用いた修正型電気痙攣療法の説明を行って～患者の mECT のイメージの評価」、第 103 回日本精神神経学会総会、2007 年 5 月、高知
- 68) 岡本長久、佐藤真由美、坂本広太、長房裕子、森崎洋平、伊藤暢厚、中井哲滋：「うつ病における修正型電気けいれん療法の術中麻酔薬の差異の検討～ケタミン麻酔およびプロポフル麻酔とのオープン試験による比較～」、第 103 回日本精神神経学会総会、2007 年 5 月、高知
- 69) 長房裕子、佐藤真由美、山下典生、森崎洋平、伊藤暢厚、坂本広太、岡本長久：「うつ病における疾患特異的 SPECT 所見の検討」、第 103 回日本精神神経学会総会、2007 年 5 月、高知
- 70) 堀弘明、沢村香苗、岡本長久、大森まゆ、樋口輝彦、功刀浩：「外来うつ病、一般成人におけるストレスと DEX/CRH テスト」、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、2007 年 7 月 12 日、札幌
- 71) 市川 亮 坂本広太 佐藤真由美 岡本長久 樋口輝彦：「SSRI 誘発性重症・遷延性セロトニン症候群に mECT が奏効した一例」、東京精神医学会 2007 年 6 月 13 日、東京
- 72) 牧安紀、市川亮、元永悠介、坂本広太、岡本長久、佐藤真由美、樋口輝彦：「診断に難渋した遷延性抑うつ状態の一例」、東京精神医学会 2007 年 6 月 13 日、東京
- 73) 長房裕子、山下典生、佐藤真由美、坂本広太、岡本長久：「うつ病における SPECT 所見の検討～罹病期間との関連～」、第 49 回日本心身医学会総会、2008 年 6 月 13 日、札幌
- 74) 松田太郎 長房裕子 坂本広太 岡本長久：「セロトニン症候群に m-ECT が奏効した二例」、第 49 回日本心身医学会総会、2008 年 6 月 13 日、札幌
- 75) 築詰健次郎、岡本長久、松田太郎、長房裕子、坂本広太、樋口輝彦：「精神疾患による昏迷状態と鑑別が困難であった症候性疾患の 3 症例」、第 49 回日本心身医学会総会、2008 年 6 月 13 日、札幌
- 76) 堀弘明、沢村香苗、橋倉都、尾関祐二、岡本長久、大森まゆ、寺田純雄、樋口輝彦、功刀浩：「DEX/CRH テストにおける過抑制とストレスとの関連」、第 27 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2008 年 6 月 21 日、箱根
- 77) 岡本長久：「職場におけるうつ」、こころの研究科学研究促進事業 市民公開講座講演、2008 年 10 月 19 日、大阪
- 78) 岡本長久：「ECT の未来と展望～ケタミンを用いた難治性うつ病の ECT」多摩精神科治療懇話会、2009 年 1 月 23 日、東京

- 79) Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Saito S, Inada T, Iwata N, Ozaki N: No Association Between Oligodendrocyte Related Gene PLP1 and Schizophrenia in the Japanese Population. 16th WCPG, 2008 大阪 10/11-15
- 80) Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Takahashi N, Saito S, Matsumoto A, Inada T, Iidaka T, Iwata N, Ozaki N: Gap Junctions, Bipolar Disorder and Schizophrenia: Genetic association Study. 第31回神経科学会, 2008 東京 7/9-11
- 81) 伊藤圭人, 真之亮 山, 高橋長秀, 齋藤真一, 陽吉, 稲田俊也, 幸裕 野, 尾崎紀夫: PTPRZ1と統合失調症との関連解析. 統合失調症学会, 2008 東京 3/14-15
- 82) 関口裕孝, 羽瀧知加子, 入谷修司, 田谷真一郎, 貝淵弘三, 尾崎紀夫: 統合失調症モデルマウスにおける組織学的検討 -予備的実験-. 第2回アジア・太平洋生物学的精神医学会・第30回日本生物学的精神医学会, 2008 富山、9/10-12
- 83) 羽瀧知可子, 関口裕孝, 鳥居洋太, 入谷修司, 石原良子, 新井哲明, 長谷川成人, 柴山漢人, 尾崎紀夫: Clinical symptoms and neuropathology of Diffuse neurofibrillary tangles with calcification ~TDP-43 proteinopathy and α -synucleinopathy of limbic lesion in 7cases~. 日本認知症学会, 2008、前橋、10/10-12

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究
分担研究者 橋本 亮太 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授

研究要旨

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

本年度は、Andreasen らが提唱した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。予測因子として、統合失調症の中間表現型である認知機能、神経生理機能、性格傾向そして発症年齢などの臨床的な因子を用いた。その結果、TCI の協調性の純粋な良心のみが、寛解の予測に役立つことを見出した（感度 74.1%、特異度 63.0%、判別率 67.1%）。また、遺伝子多型と中間表現型を組み合わせた解析において、日本人において新たな脆弱性遺伝子である CHI3L1 を見出し、その中間表現型として自己超越性が関与していることを見出した。さらに、これらの研究の基礎的なリサーチリソース・データベースとなる中間表現型とゲノムサンプルの収集を順調に進めている。これらの研究は、統合失調症をはじめとする精神疾患の新たな診断法・治療法の開発に役立つものと考えられる。

A. 研究目的

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。

抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、高次認知機能障害

、脳MRIにて測定する脳構造異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図等における異常などがある。中間表現型は客観的・科学的診断技法の候補であると考えられるが、単独では感度・特異度の点で十分ではない。しかし、これらの中間表現型は神経生物学的なメカニズムが異なると考えられることから、組み合わせることによって、精神疾患における客観的・科学的診断技法を確立することが期待される。よって、医療行政上、大変有意義であると考えられる。

また中間表現型と遺伝子多型の関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子を見出すことが期待される。これらの脆弱性遺伝子の機能解析から、統合失調症とうつ病の新規の治療ターゲット分子を同定することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。このように

本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

そのためには、統合失調症、気分障害、健常者において、脳MRI画像や認知機能検査データなどの中間表現型と遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像などの中間表現型と遺伝子解析を組み合わせる解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

遺伝子としては、様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働くChitinase-3-like 1(CHI3L1)遺伝子についての検討を行った。この遺伝子は統合失調症死後脳の前頭前野及び海馬において発現上昇が認められることが知られている。これまでに、他の民族においてCHI3L1遺伝子と統合失調症との関連が報告されている。本研究では、CHI3L1遺伝子と統合失調症の関連を日本人サンプルにおいて追試すること、また統合失調症では性格傾向の偏りが指摘されているため、CHI3L1遺伝子のリスク多型と性格傾向との関連を検討することを目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、大阪大学医学部附属病院神経科精神科の関連スタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的にMRI撮像(3D構造画像、拡散テンソル画像)と認知機能検査バッテリー(知能指数:WAIS-III または WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-III または Revised、推定病前知能検査:JART:Japanese Adult Reading Test、記憶検査:WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、AVLT: The Auditory-Verbal Learning Test、前頭葉機能検査:WCST:Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査:Continuous performance test: CPT、言語流暢性:WF:Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法:NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI: Temperament and Character Inventory、SPQ:Schizotypal personality Questionnaire)を行

ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ芽球化を行った。臨床的評価としては、SCID (Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale:陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS(Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression:ハミルトン鬱病評価尺度) または YMRS (Young Mania Rating Scale: ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。また、治療効果の新しい評価法であるAndreasenが2005年に提唱したremission(寛解)についての検討も行った。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、その他の精神疾患)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、大阪大学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)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、そ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、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守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。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。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学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試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に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、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依

頼ることが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院（医療保護入院や措置入院）している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。以下、全体の保有サンプル・データ数（平成20年度に収集したサンプル数）というように表記して収集成果を示す。まずゲノムサンプルに関しては統合失調症563例（80例）、気分障害88例（16例）、健常者248例（86例）、その他の精神疾患61例（24例）を収集した。ゲノムサンプルとともに血漿サンプルもすべてのサンプルで収集している。血中のRNAサンプルについては、統合失調症395例（80例）、気分障害88例（16例）、健常者248例（86例）、その他の精神疾患61例（24例）を収集した。RNAサンプルは脳の病態を直接反映している可能性が高いとは言えないが、簡便に採取することが可能なため、生物学的マーカーとして期待される。そこで、治療の前後など複数回のサンプリングを行っているものが、統合失調症74例（13例）、気分障害29例（8例）、その他の精神疾患3例（1例）である。また、この血液サンプルのうち、EBウイルスを用いて株化し不死化したリンパ芽球を、統合失調症234例（80例）、気分障害68例（15例）、健常者197例（85例）、その他の精神疾患40例（24例）収集した。認知機能に関しては、知能指数（WAIS-IIIまたはWAIS-R）を統合失調症133例（29例）、健常者254例（83例）、推定病前IQ検査（JART）を統合失調症163例（34例）、健常者242例（81例）、記憶検査（WMS-R）を統合失調症149例（21例）、健常者242例（81例）、記憶検査（AVLT）を統合失調症72例（24例）、健常者242例（82例）、前頭葉機能検査（WCST）を統合失調症53例（15例）、健常者102例（66例）、注意・集中力検査（CPT）を統合失調症98例（29例）、健常者242例（81例）、言語流暢性（WF）を統合失調症110例（25例）、健常者242例（82例）の検査を行った。

神経生理機能においては、脳機能画像法である近赤外線分光法（NIRS）を用いて、4種類の前頭葉課題遂行時の局所脳血液量を、統合失調症103例（36例）、気分障害49例（14例）、健常者205例（76例）、その他の精神疾患24例（19例）

において測定した。また、驚愕反応テストとして、prepulse inhibition（PPI：強い刺激の直前に微弱な刺激を先行させると驚愕反応が抑制される現象）とhabituation（HAB：馴化：強い刺激を繰り返すことにより慣れが起こり次第に驚愕反応が弱くなる現象）を、統合失調症104例（33例）、気分障害49例（13例）、健常者195例（80例）、その他の精神疾患19例（14例）測定した。脳波については統合失調症107例（38例）、気分障害36例（11例）、健常者45例（15例）、その他の精神疾患26例（17例）、脳磁図については、統合失調症55例（18例）、健常者45例（16例）の測定を行った。

臨床的な評価であるSCIDに関しては、認知機能、生理機能、脳画像のデータのある健常者全例において、SCID-NP（non-patient）versionを施行して健常者であることを確認している。患者群に関しては、SCIDを統合失調症150例（例）、気分障害88例（16例）、PANSSを統合失調症180例（36例）そのうち複数回検査が71例（31例）、DIEPSSを統合失調症148例（23例）そのうち複数回検査が50例（17例）、HAMDまたはYMRSを気分障害63例（9例）、そのうち複数回検査が24例（2例）を施行した。

性格検査として、TCIを統合失調症129例（37例）、気分障害35例（8例）、健常者232例（79例）、その他の精神疾患11例（6例）に、SPQを健常者232例（79例）に行った。

最後に脳画像検査として、脳MRI画像撮像を行い、3D構造画像と拡散テンソル画像のデータを得た。これらの画像のうち、構造的に粗大な異常がなく、SPM5で解析するためのデータ処理を行うことができたものが、統合失調症55例（25例）、気分障害7例（2例）、健常者186例（63例）、その他の精神疾患15例（8例）であった。これらは遺伝子多型との関連を検討することができる準備が整っている。

2005年にAndreasenらが、PANSSの妄想、概念の統合障害、幻覚による行動などの8項目について3点以下が6ヶ月以上続くという、期間を初めて導入した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。寛解と非寛解（PANSSの8項目が4点以上）が確認され、かつ上記の中間表現型の測定を行った寛解34名と非寛解78名において、中間表現型と臨床的因子のうちで有意差の認められるものを抽出した（ $P < 0.05$ ）。その結果、記憶：WMS-Rの図形記憶、視覚性記憶、注意集中力、知能：JART

とWAIS-IIIの言語性IQ、性格傾向：TCIの報酬依存の愛着、自己志向の自己責任、協調性の純粋な良心、臨床的変数：教育年数、入院回数、抗精神病薬量、PANSS、GAF、JSQSL (QOL尺度) にて有意差が認められた。そのうち、現在の症状レベルと相関する項目を除外するために、PANSSの5因子との関連を検討した。その結果、WMS-Rの視覚性記憶、TCIの協調性の純粋な良心、入院回数、抗精神病薬量以外の項目は除外された。入院回数と抗精神病薬量は、治療がうまくいって寛解した結果である可能性が考えられ、統合失調症の発症時にはない指標であるため、次の解析には含めなかった。そこで、残ったWMS-Rの視覚性記憶、TCIの協調性の純粋な良心を予測因子として寛解の予測を回帰分析すると、TCIの協調性の純粋な良心のみが有意な予測因子であった (TCIの協調性の純粋な良心：標準化係数 (ベータ) 0.287、 $p=0.025$ 、WMS-Rの視覚性記憶：標準化係数 (ベータ) 0.126、 $p=0.319$ 、 $R^2=0.114$ 、モデルの有意確率 $P=0.028$)。次に、ステップワイズの判別分析を行うとTCIの協調性の純粋な良心：C5 ($F=6.55$ 、 $P=0.013$)、WMS-Rの視覚性記憶範囲 ($F<3.84$ 、棄却) となり、この解析法においてもTCIの協調性の純粋な良心のみが予測因子として有効であることがわかった。最後に、TCIの協調性の純粋な良心による寛解の感度は74.1%、特異度は63.0%であり、判別率は67.1%であった。

我々は、CHI3L1 遺伝子の6つの Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) について統合失調症との関連を検討し (統合失調症患者 1466名、健常対象者 1801名)、最初の研究で統合失調症と関連が示された SNP (rs4950928) について遺伝子型、遺伝子頻度ともに有意な関連を見出した (allele: $P=0.0094$, genotype : $P=0.019$)。さらに、統合失調症患者 97名、健常対象者 186名において、TCIの各性格傾向における診断効果、遺伝子多型効果、相互関係を調べた。患者群と対象群の間で、この SNP のマイナーC アレルをもつ者の頻度が健常者と比較して患者で少なかった。この rs4950928 のCアレルを含むいくつかのハプロタイプでも統合失調症との関連が明らかになった (the most significant global $P=0.0001$)。TCI との関連においては、統合失調症で頻度の少ないCアレルを持つ者が、自己超越性 (診断効果: $P=3.4 \times 10^{-5}$ 、遺伝子効果: $P=3.0 \times 10^{-3}$ 、相互関係: $P=0.25$) で低値を示した。本研究より、日本人においても CHI3L1 遺伝子多型が

統合失調症に関与していること、さらに、CHI3L1 遺伝子が統合失調症で偏りの認められる性格傾向に関連していることが示唆された。

D. 考察

我々は、統合失調症の中間表現型として、MRI 撮像 (3D 構造画像、拡散テンソル画像) と認知機能検査バッテリー (知能指数: WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査: WCST: Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査: Continuous performance test: CPT、言語流暢性: WF: Word Fluency)、神経生理機能検査 (プレパルス抑制テスト、近赤外分光法: NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査 (TCI: Temperament and Character Inventory、SPQ: Schizotypal personality Questionnaire) を行ってきた。その同じ被験者において、ゲノムサンプル、血漿、血中 RNA、リンパ芽球を収集し、中間表現型と遺伝子との関連を検討した。その結果、様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働く CHI3L1 遺伝子が統合失調症と関連することを、日本人の大きなサンプルサイズで確認した。その次に、本研究計画でもっとも重要な遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより性格傾向である自己超越性とこの遺伝子の統合失調症の罹患リスク多型が関連することを見出した。自己超越性は、統合失調症の妄想に関連するものと考えられることから、大変興味深い知見と考えられる。今後は、その脳におけるメカニズムを検討するために、脳構造画像とこのリスク多型との関連を調べていく必要があると考えられる。

もう一つのテーマである中間表現型によって客観的科学的診断法を開発することに関しては、Andreasen らが提唱した寛解についての検討を行った。前年度に、日本において統合失調症の寛解の割合を調査したところ、諸外国における 15-20% 程度という報告とほぼ一致する 17% となったため、我々の運用方法が妥当であると考え、本年度は、寛解を予測する中間表現型を検討した。その結果、TCI の協調性の純粋な良心が予測因子として見出された。TCI の協調性の純粋な良心は、「たとえ多くの古くからの友人たちの信頼を失うとしても、自分が金持ちや有名になるためには合法的なことなら何でも

する」(いいえ)、「ビジネスで成功するために不正直になる必要はない」(はい)、「たとえ他人が自分に不公平に接するときでさえ、自分がその人を不公平に扱っているなら、こころの平和は持てない」(はい)、「破ってしまえば結局は苦しまずにはいられない、生きていく上での原理があることを知っている」(はい)、「公正とか誠実というような原理は、私の人生のある面においては、ほとんど役に立たない」(いいえ)、「何が正しく、何が間違っているかについての宗教的あるいは道徳的原理は、ビジネスの上での決定に大きな影響を及ぼすとは思わない」(いいえ)、「たとえ、その人が重要でないか、悪い人間にみえたりしても、誰もが尊敬や尊敬をもって扱われるべきである」(はい)、「物事が正しいかまちがっているかは、単に考え方の問題だ」(いいえ)、「不誠実というのは、もしそれがばれたら、問題を引き起こすだけだ」(いいえ)という項目からなる。これらは、以前から知られている統合失調症患者の生真面目という側面と一致すると考えられる。一方、まったく生真面目ではない患者もいることもよく知られており、このような性格傾向が寛解の予測因子となることはある意味予測された結果ともいえる。この生真面目な性格というものは、おそらく医師患者関係にプラスの面で作用し、その結果、服薬コンプライアンスを向上させると考えられるが、その点については、今後さらなる研究が必要と考えられる。

今後、これらの中間表現型同士または遺伝子多型を組み合わせるにより、新たな科学的客観的診断法を確立できるものと考えられる。さらに、遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子の発見につながるのではないかと考えられる。

E. 結論

我々は、精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発のために必要なリサーチリソース・データベースを当初の計画より早いペースで構築している。さらに、日本人において新たな脆弱性遺伝子であるCHI3L1を見出し、その中間表現型として自己超越性が関与していることを示唆した。寛解に関しては、純粋な良心が関連しているという結果を得た。これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新た

な治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, Tokunaga H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Ueno S, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. *Schizophr Res* (in press)
- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *The World Journal of Biological Psychiatry* (in press)
- 3) Ikezawa, K, Iwase, M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yuka Yasuda, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study *Schizophr Res* (in press)
- 4) Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T, Tohyama M. Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization *Biochem Biophys Res Commun* (in press)
- 5) Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T. Effect of the BDNF and the ApoE polymorphisms on disease

- progression in preclinical Alzheimer's disease, *Genes, Brain and Behavior* (in press)
- 6) Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *The World Journal of Biological Psychiatry* (in press)
 - 7) Takao K, Toyama K, Nakanishi K, Hattori S, Takamura H, Takeda M, Miyakawa T, Hashimoto R. Impaired long-term memory retention and working memory in *sd* mutant mice with a deletion in *Dtnbpl*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Mol Brain*, 1(1):11, 2008.
 - 8) Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Ohi K, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Yoshida T, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Japanese patients with schizophrenia. *Neuroscience Res*, 62(3), 187-197, 2008.
 - 9) Ohi K, Hashimoto R, Sugai F, Yasuda Y, Tagami S, Takamura H, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Sakoda S, Takeda M. Difficulty identifying spinocerebellar ataxia 17 from preceding psychiatric symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62(5), 625, 2008.
 - 10) Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association between Tagging SNPs of SNARE Complex Genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and Schizophrenia in a Japanese Population. *Am J Med Genet*. 147B(7):1327-1331, 2008.
 - 11) Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa M, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saitsu H, Sosenkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N. Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia. *J Hum Genet*, 53(10):914-919, 2008.
 - 12) Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R. Behavioral abnormalities and dopamine reductions in *sd* mutant mice with a deletion in *Dtnbpl*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 373(2):298-302, 2008.
 - 13) Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T. Dose Dependent Effect of the Val66Met Polymorphism of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene on Memory-Related Hippocampal Activity. *Neuroscience Res*, 61(4):360-367, 2008.
 - 14) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H. Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI). *Psychiatry Res*, 160(2):175-183, 2008.
 - 15) Ikeda, M, Takahashi, N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Iwata N. Failure to replicate the association between *NRG1* and schizophrenia using Japanese large-sample. *Schizophr Res*, 101:1-8, 2008.
 - 16) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test, *Psychiatry Res*, 159:281-289, 2008.
 - 17) Aidaralievaj NJ, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda JI, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M. *Dynamin 2* gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J Hum Genet*, 53(4):296-302, 2008.
 - 18) Numata S, Shu-ichi Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi

- H, Itakura M, Ohmori T. TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia. *J Psychiatric research*, 42(6):425-432, 2008.
- 19) Numata S, Ueno S, Iga J, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Sano A, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Ohmori T. No association between the NDE1 gene and schizophrenia in the Japanese Population. *Schizophr Res*, 99(1-3):367-369, 2008.
- 20) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Saitoh O, Okabe S, Kunugi H. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 158:251-255, 2008.
- 21) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the Breakpoint Cluster Region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32:204-208, 2008.
- 22) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M. Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of s3 cleavage of notch-1. *Mol Cell Biol*, 28(1):165-176, 2008.
- 23) 安田由華、橋本亮太、富岡孝仁、大井一高、福本素己、武田雅俊、成熟拒否のため9歳から体重増加が停止した12歳の神経性無食欲症の女兒に多重構造化入院システムが奏効した一例、*精神科治療学*、第24巻3号(2009年3月発行)
- 24) 長谷川千洋、吉田哲彦、橋本亮太、井池直美、喜多村由里、岩瀬真生、数井裕光、博野信次、山鳥重、武田雅俊、統合失調症における文章記憶の検討、*精神医学*、50(9):865-872, 2008.
- 25) 関山隆史、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、高橋清武、池澤浩二、栗本龍、疇地道代、補永栄子、CanuetLeonides、石井良平、橋本亮太、武田雅俊、慢性期統合失調症患者における情動顔および中性顔の認知の特徴、その社会機能との関連、*精神医学*、50(4):337-344, 2008.
- 26) 伊藤明美、安西信雄、橋本亮太、大森まゆ、継続的チームアプローチにより退院が実現した長期在院慢性期統合失調症患者の一例、*精神科*、12(3):240-244, 2008.
- 27) 橋本亮太、精神疾患のトランスレーショナルリサーチ、*Translational research in mental disorder*、*神経化学*、47(4):348-352, 2008
- 28) 石井良平、高橋秀俊、池澤浩二、岩瀬真生、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症の病態研究の最先端、*臨床精神医学*、37(10):1305-1314, 2008.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Takeda M, Dysbindin and drug development for schizophrenia. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (1st), 2008.
- 2) Azechi M, Iwase M, Ikezawa K, Takahashi H, Canuet L, Kurimoto R, Nakahachi T, Ishii R, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects on prefrontal activation measures using NIRS during frontal lobe tasks. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (31st), 2008.
- 3) Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Kurimoto R, Ishii R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. IMPAIRED PREPULSE INHIBITION OF ACOUSTIC STARTLE RESPONSE IN JAPANESE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (1st), 2008.
- 4) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Takeda M, Baba A, Pituitary adenylate

- cyclase-activating polypeptide (PACAP): A new risk factor for neuropsychiatric disorders, The 47th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Scottsdale, Arizona, USA, December 7-11(10), 2008
- 5) Hashimoto R. Symposium. Dysbindin: pathological clue for developing schizophrenia. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
 - 6) Iwata N, Hashimoto R. Symposium Chair. Gene to behavior pathway in schizophrenia: Progress in schizophrenia research in Japan (CREST), XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
 - 7) Hashimoto R, Masui T, Koyama T, Takeda M. Symposium. Studying candidate genes of lithium response in the Japanese population. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 8) Serretti A, Hashimoto R. Chair. Oral Session: Endophenotype, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 9) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Takamura H, Fukumoto M, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Takahashi H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. A genetic variation of the KIBRA gene is associated with memory performance in Japanese healthy subjects. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
 - 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Tanaka T, Kudo T, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Promoter Variant in the Chitinase-3-Like 1 (CHI3L1) gene is associated with Risk for Schizophrenia and Personality Traits, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 11) Takamura H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. A genetic variation of the AKT1 gene is associated with attentional performance between patients with schizophrenia and controls. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 12) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Takeda M, Baba A, PACAP Signaling: A promising drug target for neuropsychological disorders, Ehrlich II - 2nd World Conference on Magic Bullets, Nürnberg, Germany, October 3-5(4), 2008.
 - 13) Hashimoto R, Ohnishi T, Imaging genetics: combination of genetic factors for schizophrenia and brain MRI findings, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, 9.11-13(11), 2008.
 - 14) Ishii R, Kurimoto R, Canuet L, Ikezawa K, Azechi M, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M. Clinical application of MEG in psychiatric disorders. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, 9.11-13(11), 2008.
 - 15) 木村宏明、橋本亮太、武田雅俊、アリビラゾールが有効であった難治性統合失調症の一例、第104回近畿精神神経学会、大阪、2.14, 2009.
 - 16) 橋本亮太、安田由華、大井一高、吉田哲彦、福本素由己、高村明孝、高橋秀俊、井池直美、工藤喬、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の未病と予防「統合失調症未病と広汎性発達障害との類似点と相違点」、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
 - 17) 岩瀬真生、石井良平、高橋秀俊、疇地道代、

- 池澤浩二、Canuet Leonides、栗本龍、中鉢貴行、橋本亮太、安田由華、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の軽症化「生理的マーカーによる軽症化の検出は可能か？」日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31)、2009.
- 18) 数井裕光、木藤友実子、高屋雅彦、徳永博正、安田由華、橋本亮太、岩瀬真生、石井良平、森原剛史、田上真次、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、シンポジウム：高齢化する統合失調症への対応「高齢統合失調症と認知症—認知機能障害の観点からの鑑別—」、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 19) 大井一高、橋本亮太、安田由華、高村明孝、高橋秀俊、岩瀬真生、紙野晃人、数井裕光、沼田周助、上野修一、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、CHI3L1 遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 20) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、高橋秀俊、山森英長、高村明孝、井池直美、畦地道代、池澤浩二、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 21) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、Canuet Leonides、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、高屋雅彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における安静開閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 22) 高橋秀俊、岩瀬真生、レオニデスカヌエト、安田由華、大井一高、福本素由己、井池直美、池澤浩二、疇地道代、栗本龍、中鉢貴行、石井良平、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、健常者における聴覚性驚愕反射の Prepulse Inhibition と Schizotypal Personality との関連について、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 23) 長谷川千洋、吉田哲彦、橋本亮太、井池直美、喜多村由里、岩瀬真生、数井裕光、博野信次、山鳥重、武田雅俊、WMS-R 論理記憶課題における統合失調症の文章記憶の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 24) 疇地道代、岩瀬真生、池澤浩二、Canuet Leonides、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、石井良平、福本素由己、井池直美、大井一高、安田由華、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた統合失調症患者と健常対象者との正判別率、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 25) 池澤浩二、岩瀬真生、疇地道代、石井良平、大井一高、安田由華、井池直美、栗本龍、Canuet Leonides、高橋秀俊、中鉢貴行、橋本亮太、武田雅俊近赤外線スペクトロスコピーを用いた統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 26) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、Canuet Leonides、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、数井裕光、福本素由己、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRS による組織酸素化指標を用いた統合失調症の前頭低活性の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 27) 栗本龍、石井良平、池澤浩二、Canuet Leonides、岩瀬真生、疇地道代、高橋秀俊、中鉢貴行、福本素由己、大井一高、井池直美、安田由華、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症における記憶課題時の脳磁場活動の変化、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 28) 関山隆史、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、高橋清武、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、Canuet Leonides、吉田哲彦、橋本亮太、石井良平、武田雅俊、慢性統合失調症患者における情動顔および中性顔の認知の特徴、その社会機能との関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30)、2009.
- 29) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、石塚智子、熊本奈都子、高村明孝、大井一高、安田由華、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレインゲン欠損マウスの行動解析、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31)、

2009.

- 30) 安田由華、橋本亮太、大井一高、高村明孝、福本素由己、高橋秀俊、吉田哲彦、井池直美、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KIBRA 遺伝子の遺伝子多型と日本人統合失調症患者における記憶の関連について、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 31) 高雄啓三、遠山桂子、中西和男、服部聡子、高村明孝、武田雅俊、宮川剛、橋本亮太、Impaired long-term memory retention and working memory in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbpl, a susceptibility gene for schizophrenia、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 32) 高村明孝、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、高橋秀俊、吉田哲彦、井池直美、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子 AKT1 と注意機能の関連、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 33) 高屋雅彦、木藤友実子、和田民樹、安田由華、橋本亮太、徳永博正、数井裕光、武田雅俊、統合失調症疑いの患者に正常圧水頭症が合併した症例、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 34) 橋本亮太、田谷真一郎、武田雅俊、貝淵弘三、統合失調症脆弱性遺伝子 dysbindin とその機能-プロテオミクス技術を用いた検討-、第 4 回プロテオミクス・構造生物学講演会、岡崎、1.30-31(30), 2009.
- 35) 橋本亮太、統合失調症の病態と前頭葉機能、第 18 回神経科学の基礎と臨床、大阪、12.13, 2008.
- 36) 橋本亮太、高雄啓三、服部聡子、安田由華、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、山森英長、功刀浩、宮川剛、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態研究、統合脳 5 領域「平成 20 年度 冬の合同班会議」、東京、12.12-14(14), 2008.
- 37) 大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、福本素由己、疇地道代、池澤浩二、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、沼田周助、池田匡志、上野修一、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、CHI3L1 遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2008.
- 38) 功刀浩、藤井崇、橋本亮太、朝田隆、巽雅彦、上島国利、樋口輝彦、代謝型グルタミン酸受容体遺伝子とうつ病の発症脆弱性・治療反応性との関連、第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2008.
- 39) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、レオニデスカヌエト、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、岩瀬真生、大井一高、安田由華、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における開閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、第 38 回日本臨床神経生理学学会、神戸、11.12-11.14(13), 2008.
- 40) スクリーニングとしての PARS の疾患鑑別能力についての予備的検討、安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、高村明孝、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、第 49 回日本児童青年精神医学会総会、広島、11.5-7(7), 2008.
- 41) Hashimoto R, Translational research in mental disorder. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Toyama, Japan, September 11-13(11), 2008.
- 42) Hashimoto R, Takeda M, Identification of susceptibility genes for schizophrenia using intermediate phenotype. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Toyama, Japan, September 11-13(12), 2008.
- 43) 安田由華、橋本亮太、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、桐林雅子、吉田哲彦、高橋秀俊、森原剛史、田上信次、大河内正康、田中稔久、工藤喬、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KIBRA 遺伝子の遺伝子多型は日本人の健常者の記憶に関連する、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(13), 2008.
- 44) 大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、喜多村祐里、疇地道代、池澤浩二、鎌形英一郎、谷向仁、田上真次、

- 森原剛史、大河内正康、大沼徹、沼田周助、池田匡志、上野修一、福永知子、田中稔久、工藤喬、新井平伊、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、日本人における統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 の関連研究、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(11)、2008.
- 45) 窪田杏子、熊本奈都子、松崎伸介、橋本亮太、遠山正彌、統合失調症関連遺伝子 Dysbindin の機能解析、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(11)、2008.
- 46) 中山泰亮、大河内正康、田上真次、児玉高志、柳田寛太、姜経緯、森康治、辰巳真一、森原剛史、橋本亮太、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、gamma セクレターゼ阻害薬の Wnt シグナル抑制作用に Presenilin は関与しない、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(12)、2008.
- 47) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、レオニデスカヌエト、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、岩瀬真生、大井一高、安田由華、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における開閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、9.11-13 (13)、2008.
- 48) 疇地道代、岩瀬真生、石井良平、池澤浩二、レオニデスカヌエト、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、福本素由己、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRS 測定による前頭葉課題施行中の前頭前野賦活を指標とした統合失調症と健常者の判別分析、第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、9.11-13 (13)、2008.
- 49) 福本素由己、橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、統合失調症初発エピソードを呈し早期に薬物療法を開始しトレーニング再開するまでに回復したプロスポーツ選手の一例、第 6 回日本スポーツ精神医学会総会・学術集会、大阪、9.6-7(7)、2008.
- 50) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、熊本奈都子、安田由華、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、石塚智子、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスパインジンの遺伝子改変動物による分子病態研究、統合脳 5 領域「平成 20 年度 夏の合同班会議」、札幌、8.7-10(9)、2008.
- 51) 橋本亮太、安田由華、武田雅俊、学齢期の子どもの『精神障害』への支援、特別支援教育セミナー in 関西 2008、大阪、8.4-5(5)、2008.
- 52) 福本素由己、橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、クエチアピン内服により服薬コンプライアンスが向上し陽性症状が改善した統合失調症の一例、第 103 回近畿精神神経学会学会、大阪、7.19、2008.
- 53) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、河本恵介、山田浩平、桑原隆亮、石塚智子、熊本奈都子、武田雅俊、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスパインジンによる統合失調症の病態研究、第 31 回日本神経科学学会、東京、7.9-11、2008.
- 54) 大井一高、橋本亮太、安田由華、桐林雅子、井池直美、吉田哲彦、畦地道代、池澤浩二、高橋秀俊、田上信次、森原剛史、大河内正康、田中稔久、工藤喬、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症と TATA-binding protein 遺伝子における CAG 反復配列の関連の可能性、第 31 回日本神経科学学会、東京、7.9-11(11)、2008.
- 55) 大井一高、橋本亮太、安田由華、桐林雅子、井池直美、吉田哲彦、疇地道代、池澤浩二、高橋秀俊、森原剛史、石井良平、田上真次、岩瀬真生、大河内正康、紙野晃人、数井裕光、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、TBP 遺伝子における CAG リピート長と統合失調症発症のリスクおよび前頭葉機能との関連、第 8 回臨床脳神経科学学会、大阪、6.21、2008.
- 56) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、大井一高、福本素由己、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢貴行、井池直美、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者におけるプレパルス・インヒビションの障害について、第 8 回臨床脳神経科学学会、大阪、6.21、2008.
- 57) 池澤浩二、岩瀬真生、石井良平、疇地道代、大井一高、安田由華、井池直美、レオニデスカヌエト、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、近赤外線スペクトロスコピーを用い

た統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、第 8 回臨床脳神経科学会、大阪、6.21、2008.

- 58) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレインによる統合失調症の病態解明研究、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5.29-31(30)、2008.
- 59) 大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、沼田周助、池田匡志、上野修一、福永知子、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、日本人における統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 の関連研究、第 104 回日本精神神経学会、東京、5.29-31(29)、2008.
- 60) 安田由華、橋本亮太、富岡 仁、福本素由己、武田雅俊、成熟拒否から身長伸びが停止した神経性無食欲症の女児が入院治療により著名改善した治療経過についての報告、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5.29-31(30)、2008.
- 61) 井上聡、谷向仁、大河内正康、橋本亮太、工藤喬、武田雅俊、パロキセチン投与中に胆道系酵素異常を呈した一例、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5.29-31(29)、2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

- 1) 松崎伸介、遠山正彌、橋本亮太、功刀浩、Dysbindin 結合因子を用いた統合失調症診断マーカー及び治療薬の開発、2008.9.2 出願
- 2) 松崎伸介、遠山正彌、橋本亮太、熊本奈都子、奥田洋明、桑原隆亮、宮田信吾、Dysbindin-NFYB 経路を用いた治療薬スクリーニングおよび統合失調症診断マーカーへの応用、2008.9.2 出願

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムの効果の予測因子に関する研究
～脳画像検査を用いた予測因子の検討～
分担研究者 岡本 長久 国立精神・神経センター病院 精神科医長

研究要旨

本研究は、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムによる増強療法の効果の予測因子を、頭部 MRI や脳血流 SPECT を用いて検討することを主たる目的とした。その予備的検討として、92 名のうつ状態時の SPECT について検討を行ったところ前頭葉や側頭葉等の血流低下をみとめ、過去の報告と一致した。さらに罹病期間との相関では海馬や前頭前野、エピソード期間との相関では前頭前野、尾状核などと関連を認めた。また、関連研究として ECT における SPECT 上の効果予測因子の検出を試みたところ、有効群の方が海馬の血流が高いことが示唆された。また状態別の SPECT を比較したところ、尾状核、視床、海馬などとの関連が示唆された。現在、リチウム増強療法前後の SPECT を用いた本研究へのエントリーを順次受け付けている状態である。

分担研究者

長房 裕子 国立精神・神経センター病院 精神科レジデント

A. 研究目的

大うつ病性障害は、抑うつ・意欲低下に加え、時に不安、焦燥感、自殺念慮などが出現し、まれに致命的となることがある。初回の抗うつ薬に反応しない患者は 40-50%、作用機序の異なる 2 つ以上の抗うつ薬を十分量十分期間使用しても、抑うつ気分、意欲低下が遷延する例が 10-20% 存在する。後者は治療抵抗性うつ病と言われている。

わが国での治療抵抗性うつ病に対する薬物治療の選択肢としては、他の効うつ薬への変更や併用、他の薬物を追加する増強療法があるが、現在強いエビデンスを持つ治療戦略はリチウムおよび甲状腺ホルモン (T3) による増強療法である。リチウム増強療法の反応率は 50-70% と言われており、三環系抗うつ薬 (TCA) だけでなく最近では選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) との併用によるエビデンスも蓄積されつつある。しかし、血中濃度の増加に伴い、手指振戦、口渇などの副作用が増加し、甲状腺ホルモンとリチウムの増強療法を比較した場合、その効果に大きな差を認めないが、副作用はリチウムの方が多いという報告もある。このため、治療抵抗性うつ病患者に対するリチウム増強療法を、より副作用を少なく効果的に用いるためには、その効果に関する予測因子の解明が望まれるが、それに関する報告は現時点では不十分である。

大うつ病性障害の脳画像所見について、脳 CT 所見では側脳室の拡大が、脳 MRI では特に皮質下白質の異常が指摘されている。また脳血流 SPECT では左半球の前頭葉や帯状回、側頭葉での血流低下とうつ状態との関連が指摘されている。これらの画像所見と精神症状との関連が解明されているとはいいがたいが、治療と脳画像所見との関連についてはいくつかの報告がある。Torence らは双極性障害患者の治療予測因子を様々な脳画像所見から検討した。また Gregory らは双極性障害の患者に対してリチウムを 4 週間投与したところ、三次元 MRI を用い大脳灰白質量の増加を認めたと報告している。このように、治療効果を予測し判定するのに画像検査が有用である可能性が示唆され、今後の気分障害に対する治療戦略への画像検査の貢献が期待される。

そこで、本研究では、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムによる増強療法の効果の予測因子を、頭部 MRI や脳血流 SPECT を用いて検討することを主たる目的とした。そして、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムによる増強療法の効果と忍容性・安全性についても副次的に評価を行っていく。今回われわれは、当院うつ・ストレスケア病棟に平成 14 年度から平成 18 年度の 5 年間に入院し、大うつ病性障害と診断され脳血流 SPECT を撮像した患者 105 人を対象に、後方視的に当院のノーマルデータベー

スと比較した脳血流SPECT所見を過去の報告を参考に妥当性を検討した。

B. 研究方法

当院うつ・ストレスケア病棟に平成14年度から平成18年度の5年間に入院し、ICD-10にてうつ病エピソードまたは反復性うつ病性障害の診断基準を満たす患者で、血流SPECTを撮像した患者92人（男性32名・女性60名）を対象とし、SPECT所見を当院で作成したノーマルデータベースと比較し、年齢別に各部位の血流について検討した。また診療録をもとに、脳血流SPECT所見と臨床像（罹病期間、エピソード期間）との関連を調べた。尚、SPECTのトレーサーとしては ^{99m}Tc -ECDを用いた。画像統計処理は、eZIS処理によって得た機種間差補正後のSPECT画像を使用し、SPM2による群間比較を行った。尚、より解析精度をあげるため年齢層別に分けて行った。

ECTを施行したもののうち、ECT前にSPECTを撮像していた21名（男性9名、女性12名）を有効群（寛解群）、無効群（非寛解群）にわけて群間比較を行った。

うつ状態時と寛解時にSPECTを撮像していた4名を対象に、各々SISCOMを用いて状態の違いによるSPECTの差を比較した。

（倫理面への配慮）

情報は、診療録をもとに記載されたデータ・シート（書類情報）とコンピューターに入力されたデータベース（電子情報）とがある。研究責任者が個人識別情報を除いた個人データベースに基づいて、外部と切り離されたコンピューターに入力した。データ入力後には、データ・シートをシュレッダーにかけ個人情報が分からないようにして破棄した。データベースは、USBフラッシュメモリなどの外部記憶装置を用いて研究責任者が厳重に管理した。また、解析作業を行う場合にも他の一切のコンピューターと切り離された状態で行った。なお、これらの電子情報のファイルにはパスワードを付け、外部記憶装置を紛失した場合でも他人がファイルを開けないような措置を講じた。

研究終了後のデータ等は、発表後3年間保管し、個人情報が分からないようにして破棄する。

C. 研究結果

1) うつ病患者における各年齢層別脳血流低下部

位

図1では、各年齢層別に正常者と比較し（ $P \leq 0.05$ ）低下している部位を赤色で示した。うつ病患者で脳血流が低下している部位は、各年齢層で広がりには違いはあるものの同様な部位であった。血流低下を認める部位としては、両側眼窩前頭野、左優位の両側前頭前野背外側野、両側前頭眼野という前頭葉、そして左優位の両側後頭葉であった。

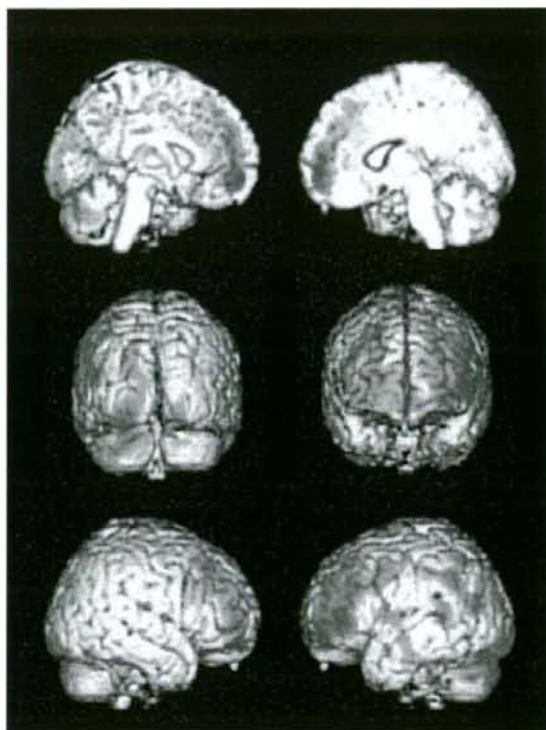


図1 20歳～39歳（N=18）の年齢層で脳血流の低下を認めた部位

2) うつ病罹病期間と脳血流低下が負の相関を示す部位

図2と図3では、罹病期間と負の相関を示す（ $P \leq 0.05$ ）部位を赤色（図2）または黄色（図3）で示した。罹病期間が長いほど、両側眼窩前頭野（図2）、左海馬（図3）での血流低下を認めた。



図2 罹病期間と負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位

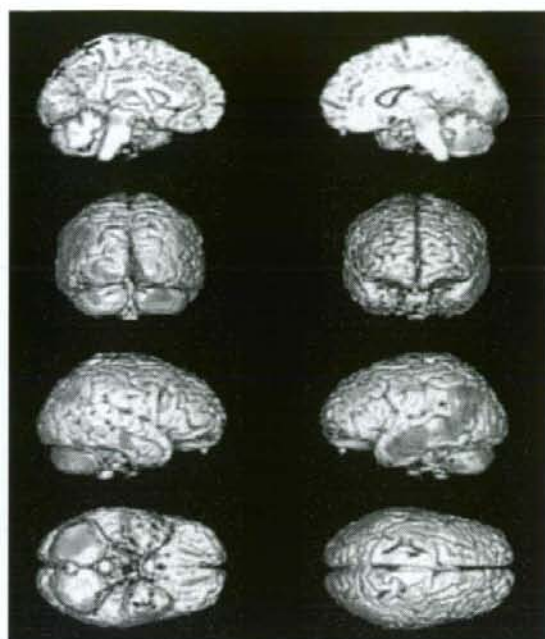


図4 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位



図3 罹病期間と負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位の海馬を含む冠状断



図5 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す基底核を含む水平断

3) エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す部位

図4、図5では、エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位を赤色 (図4) または黄色 (図5) で示した。今回のエピソード期間が長いほど、基底核 (両側尾状核頭部) (図5) での血流低下を認めた。

4) ECT 治療後寛解した群 (有効群) と寛解に至らなかった群 (無効群) とに群わけし、ECT 前に撮像した SPECT を比較検討したところ、有効群では ECT 前に無効群よりも右海馬の血流が高いことが示唆された (図6)。

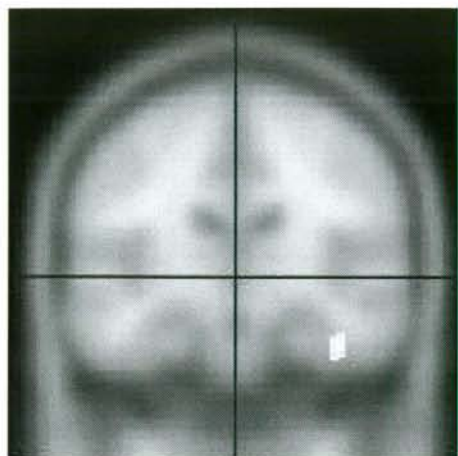


図6 ECT有効群と無効群とで群間比較を行い、有効群の方が血流が高かった部位

5) うつ状態時と寛解時にSPECTを撮像していた4名を各々SISCOMにかけて状態の違いによるSPECT所見の変化を比較検討したところ、尾状核、視床、海馬などに変化が起こる事が示唆された。図7に1例のSISCOM所見を示した。

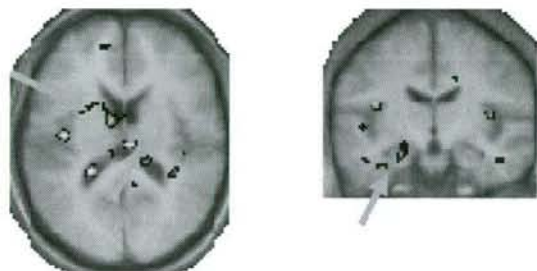


図7 うつ状態時に血流が高かった部位

D. 考察

SPECT検査の問題は、絶対値での評価が困難であることや、疾患特異的な所見か状態特異的な所見か評価できないことから、様々な報告間で結果が一致しにくいことである。しかしながら、うつ病の脳血流SPECT所見に関する報告を検討すると、前頭葉、側頭葉の血流低下については概ね一致している。

前頭葉については、頭部MRIにおいて患者での体積低下(約7%) (Coffey, 1992)、重症度と相関する体積低下(Kumar, 1998)等の報告がある。脳血流では、前頭葉の血流低下、特に右と比較し左の前頭葉での低下が著しいという左右差の報告があり、これは当院で左優位な前頭葉血流低下に一致する。特に注目すべきは、ドーパミン系関連部位で、うつ病

の精神運動抑制や抑うつ気分に関与している可能性のある前頭前野背外側部である。うつ病患者における同部位の血流低下(Daniel J, 2005)の報告があり、また病理学的にうつ病で同部位の神経細胞、グリア細胞の減少(Rajkowska, 2001)が報告されている。今回の結果でも、同部位の血流低下を認めており、うつ状態を反映している可能性が高い。

辺縁系はemotional circuitry (limbic-thalamic-cortical circuits)の一部であり、うつ病において重要な部位と考えられている。画像的には、頭部MRIにおいて罹病期間に比例して海馬の体積減少(Shah, 1998) (Sheline, 1999)が報告されている。海馬など体積の少ない部位におけるSPECT所見は体積に影響を受けやすく、体積減少により二次的に血流低下を示す可能性がある。血流低下か体積減少か不明であるが、海馬における画像的異常を当院でも認めたことは従来の報告と合致している。当院では左のみで左右差を認めたが、前頭葉と同様側頭葉でも左優位の血流低下の報告がある。また、辺縁系に含まれる扁桃体は、うつ病において重要な部位の一つである。うつ病患者の頭部MRIにおいて、扁桃体の非対称性の増大(Mervaala, 2000)、扁桃体の減少(Bremner, 2000)、PETにおいて重症度に比例して扁桃体の血流・代謝の増加(Abercrombie, 1996)等の報告がある。治療抵抗性うつ病(drug free)のSPECTにおいては、海馬-扁桃体の血流増加(Hornig, 1997)が報告されている。このように扁桃体はうつ病において重症度、治療抵抗性などに関係する可能性のある部位であるが、今回の検討では扁桃体の異常は指摘できなかった。今後治療抵抗性うつ病患者のみを対象として絞ることで異常所見が得られる可能性が高い部位であると考えられる。

基底核に関しては、うつ病患者の頭部MRIにおいて尾状核の減少(Krishnan, 1993; Parashos, 1998)、高齢発症の患者における尾状核の減少(Greenwald, 1997)、年齢が高齢ほど被殻の体積が減少(Husain, 1991)等の報告がある。当院においても、エピソード期間が長いほど尾状核血流が低下しており、これまでの報告と一致するが、発症年齢の関与は否定できないため、今後の検討が必要である。

今後、リチウム増強療法が有効であった治療抵抗性うつ病の一群に条件を絞ることで、より疾患特異的な評価が可能になると思われる。

E. 結論

後方視的にうつ病患者のSPECT所見を検討したところ、前頭葉や側頭葉等に血流の低下をみとめ、これまでの報告と概ね合致していた。さらに罹病期間との相関では海馬や前頭前野、エピソード期間との相関では前頭前野や尾状核との関連が示され、各個人別に状態別のSPECTを比較した研究でも同様の部位に変化が認められた。さらにECT前のSPECTから効果予測因子を検討した研究では海馬との関連性が示唆された。文献的にもこれらの部位の異常はうつ病の病態に重要であるので、本研究の対象となるうつ病のサブグループ（治療抵抗性でリチウム増強療法が有効など）で特に注目して検討したい。現在エントリーを順次受け付け、研究を進めているところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡本長久：難治性うつ病への対応：医学の歩み 219、955-962, 2006
- 2) 岡本長久：うつ病の薬物療法-最新の知見を踏まえて-：調剤と情報 686-691, 2006
- 3) 岡本長久、野田隆政：期待される新規抗うつ薬と併用療法：エビデンスに基づく難治性うつ病の治療。新興医学出版社、82-104, 2006
- 4) 野田隆政、岡本長久：電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy;ECT)：エビデンスに基づく難治性うつ病の治療。新興医学出版社、82-104, 2006
- 5) 功刀浩、柳沢ひろみ、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、橋本亮太、中林哲夫、岡本長久、大森まゆ、沢村香苗、斎藤治、樋口輝彦、廣中直行：統合失調症とうつ病におけるプレパルスインヒビションと関連指標。予備的報告：精神医学 49、2007
- 6) 岡本長久：電気けいれん療法：AERA M O O K『新版 職場のうつ』、朝日新聞社、2007.5.
- 7) 岡本長久：Star*D 研究から得られるもの：精神科治療学 23 卷 2007.3.
- 8) 岡本長久、佐藤真由美、中井哲慈：ケタミンと電気けいれん療法の併用による難治性うつ病の治療：depression frontier 2008.10.
- 9) 佐藤真由美、岡本長久：抗うつ薬と電気けいれん療法の併用療法 (Combination Therapy of

Electroconvulsive Therapy and Antidepressants)：臨床精神薬理第 12 巻第 02 号、2009.2.

- 10) 岡本長久：うつ病 Q&A、p.122-145
- 11) 岡本長久：躁うつ病治療の実際：躁うつ病はここまで分った、日本評論者、p.89-120
- 12) 松田太郎、長房裕子、坂本広太、岡本長久：双極性障害の心理療法：心療内科第 12 巻第 3 号、p.192-202、2008.5.
- 13) 長房裕子、岡本長久：うつ病～難治性うつ病の治療戦略～：Medicament News 第 1958 号、2008.10.
- 14) 長房裕子、岡本長久、樋口輝彦：うつ病と不安障害の併存：Medical Tribune、2008.11.6.

2. 学会発表

- 1) Nagahisa Okamoto : An MRI study of neurodevelopmental risk factors for psychosis: a relationship between discordant birth weight and morphological brain development in healthy monozygotic twins, 5th International Early Psychosis Association conference, 6October.2006, Birmingham, England
- 2) 岡本長久：「成人期に出会う広汎性発達障害」、2007 年度政策医療ネットワーク精神疾患研修会、2007 年 2 月 9 日、東京
- 3) 岡本長久：「双極性障害治療の実際」、NPO 不安・抑うつ臨床研究会主催第 13 回都民講演会、2007 年 2 月 3 日、東京
- 4) 野田隆政、澤田由紀子、岡本長久、齋藤治、樋口輝彦：「修正型電気けいれん療法 (mECT) マニュアル、クリニカルパスの作成およびその効果の検討」、第 102 回日本精神神経学会総会、2006 年 5 月 11 日、福岡
- 5) 堀弘明、沢村香苗、岡本長久、大森まゆ、樋口輝彦、功刀浩：「外來うつ病、一般成人におけるストレスと DEX/CRH テスト」、生物学的精神医学会、2007 年 7 月、札幌
- 6) 市川亮、坂本広太、牧安紀、元永悠介、佐藤真由美、岡本長久：「ビデオを用いた修正型電気痙攣療法の説明を行って～患者の mECT のイメージの評価」、第 103 回日本精神神経学会総会、2007 年 5 月、高知
- 7) 岡本長久、佐藤真由美、坂本広太、長房裕子、

- 森崎洋平、伊藤暢厚、中井哲滋：「うつ病における修正型電気けいれん療法の術中麻酔薬の差異の検討～ケタミン麻酔およびプロポホル麻酔とのオープン試験による比較～」、第103回日本精神神経学会総会、2007年5月、高知
- 8) 長房裕子、佐藤真由美、山下典生、森崎洋平、伊藤暢厚、坂本広太、岡本長久：「うつ病における疾患特異的 SPECT 所見の検討」、第103回日本精神神経学会総会、2007年5月、高知
- 9) 堀弘明、沢村香苗、岡本長久、大森まゆ、樋口輝彦、功刀浩：「外来うつ病、一般成人におけるストレスと DEX/CRH テスト」、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、2007年7月12日、札幌
- 10) 市川 亮 坂本広太 佐藤真由美 岡本長久 樋口輝彦：「SSRI 誘発性重症・遷延型セロトニン症候群に mECT が奏効した一例」、東京精神医学会 2007年6月13日、東京
- 11) 牧安紀、市川亮、元永悠介、坂本広太、岡本長久、佐藤真由美、樋口輝彦：「診断に難渋した遷延性抑うつ状態の一例」、東京精神医学会 2007年6月13日、東京
- 12) 長房裕子、山下典生、佐藤真由美、坂本広太、岡本長久：「うつ病における SPECT 所見の検討～罹病期間との関連～」、第49回日本心身医学会総会、2008年6月13日、札幌
- 13) 松田太郎 長房裕子 坂本広太 岡本長久：「セロトニン症候群に m-ECT が奏効した二例」、第49回日本心身医学会総会、2008年6月13日、札幌
- 14) 築詰健次郎、岡本長久、松田太郎、長房裕子、坂本広太、樋口輝彦：「精神疾患による昏迷状態と鑑別が困難であった症候性疾患の3症例」、第49回日本心身医学会総会、2008年6月13日、札幌
- 15) 堀弘明、沢村香苗、橋倉都、尾関祐二、岡本長久、大森まゆ、寺田純雄、樋口輝彦、功刀浩：「DEX/CRH テストにおける過抑制とストレスとの関連」、第27回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2008年6月21日、箱根
- 16) 岡本長久：「職場におけるうつ」、こころの研究科学研究促進事業 市民公開講座講演、2008年10月19日、大阪
- 17) 岡本長久：「ECTの未来と展望～ケタミンを用いた難治性うつ病のECT」多摩精神科治療懇話会、2009年1月23日、東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。