

201015050A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 堀口 淳

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 堀口 淳

平成23（2011）年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

研究代表者 堀口 淳..... 1

## II. 分担研究報告

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....27

(添付資料1) 試験概要説明会資料

(添付資料2) キックオフミーティング資料

(添付資料3) 研究実施計画書 Ver.1.1

# I . 總括研究報告

## 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する 多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

研究代表者 堀口 淳 島根大学医学部 精神医学教授

### 研究要旨

統合失調症は精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。現在、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流である。しかし、抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の治療抵抗性統合失調症の患者が約20～25%程度存在する。今後、新たな発想からの治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘されている。2005年、漢方薬の抑肝散が認知症周辺症状に対して有効であることが報告され、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。これまで我々は抑肝散の、境界性パーソナリティ障害の衝動性や攻撃性の軽減への有効性、遅発性ジスキネジアへの治療効果、難治性統合失調症の症状改善への有効性をオープン試験で明らかにして報告した。抑肝散は複数の生薬から構成されるため、これらの治療効果を基礎薬理的に解明することは困難であった。しかし、現在、様々な研究機関においてその作用機序の解明のための基礎研究がなされ、抑肝散には神経保護作用がある可能性が示唆されている。そこで本研究においては、統合失調症の治療薬として臨床的にも抑肝散が有用であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを研究目的とする。

プラセボを用いた、全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて抑肝散の有効性を客観的に評価する。本研究には統合失調症の臨床研究の世界的権威である複数の研究者と、ランダム化比較試験のために疫学・生物統計学専門家が参加する。平成22年度にはプロトコルの企画・立案、IRB申請・承認、試験開始、患者エントリーを行い、平成23年度以降は結果収集とデータ解析を行う。

倫理面ではヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守し、臨床試験審査委員会において審査を受け、実施時には同意説明文書を用いて十分な説明と同意を書面で得る。また健康被害等に対する補償のため、臨床研究に関する臨床研究保険に加入する。

本研究の成果が得られれば、漢方薬医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減、頻回の入院や長期入院などの患者とその家族の負担が軽減され、患者の社会復帰の可能性も向上する。また、抗精神病薬の多剤大量処方を抑制し、その適正使用による医療経済的効果は極めて大きい。

## 研究分担者

遠山正彌 大阪大学大学院 神経機能形態学〔解剖学第二〕 教授  
澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕 教授  
大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授  
大門貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師  
名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授  
江副幸子 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師  
森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授  
三辺義雄 金沢大学大学院 脳情報病態学〔精神医学〕 教授  
伊豫雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授  
上野修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授  
宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授

## A. 研究目的

統合失調症は生涯罹患率が約0.8%であり、精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。1950年代に抗精神病薬が開発されて以来、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流となった。さらに近年、新規抗精神病薬が開発されその有効性が期待されていた。しかし、抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の治療抵抗性統合失調症の患者が約20~25%程度存在する。治療抵抗性統合失調症症例には、脳室の拡大や大脳皮質の萎縮などの脳器質変化が強く認められ、その脳器質変化は進行性のものであることが明らかになりつつある。従って、脳器質変化の進行の阻止を目的とした神経保護作用に重点を置いた治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘され始めている。2005年、岩崎らの報告以来、漢方薬の抑肝散が認知症周辺症状に対して有効であることが世界的に注目され、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。我々は抑肝散が、境界性パーソナリティ障害の衝動性や攻撃性の軽減に有効であったこと、遅発性ジスキネジアに治療効果があったこと、難治性統合失調症の症状改善に有効であったことをオープン試験で明らかにして報告してきた。また様々な研究機関においてその作用機序の解明のための基礎研究がなされるようになり、抑肝散には神経保護作用がある可能性が示唆されている。本研究においては、統合失調症の治療薬として臨床的にも抑肝散が有用であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを研究目的とする。このような統合失調症を対象とした臨床研究はこれまでではなく、独創的といえる。

プラセボを用いた、全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて抑肝散の有効性を客観的に評価する。本研究には統合失調症の臨床研究では世界的権威である複数の研究者と、ランダム化比較試験のために疫学・生物統計学専門家が参加する。

本研究の成果が得られれば、漢方薬医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減、頻回の入院や長期入院などの患者とその家族の負担が軽減され、患者の社会復帰の可能性も向上する。また、抗精神病薬の多剤大量処方を抑制し、その適正使用による、医療経済的效果は極めて大きい。

## B. 研究方法

統合失調症の治療抵抗化の問題の根本は、多剤大量に投与されている抗精神病薬によって生じる重篤な副作用が生じることであり、これによって患者のQOLが大きく低下してしまうことである。漢方薬の一つである「抑肝散」は、西洋医学の薬剤では代替できない、QOLや神経保護作用の効能をもつ独特な薬剤であり、過去の研究においても神経保護作用能の改善作用が報告されている。本研究の目標は治療抵抗性統合失調症患者における精神行動障害の改善を目的として、従来の抗精神病薬療法を中心とした統合失調症治療に抑肝散を併用投与する、統合医療の治療効果の臨床的有用性をエビデンスとすることである。

全国多施設共同二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて、抑肝散の可能性を客観的に評価し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信していく。

研究代表施設は島根大学精神医学講座で、事務局も担当する。WEB登録システムの整備と登録センターは大阪大学医学部附属病院未来医療センターにて実施し、試験計画・結果の統計学的分析も担当する。

さらに、過去に行われた再評価試験でのプラセボ製造の経験から株式会社ツムラより実薬ならびにプラセボの供給を受けた。また、漢方の薬効薬理や毒性などの情報提供を受ける必要があるため、株式会社ツムラ ツムラ研究所を協力施設として加えた。

本研究は、森則夫（浜松医科大学）、伊豫雅臣（千葉大学）、三辺義雄（金沢大学）、上野修一

(愛媛大学)をはじめとした、我が国の統合失調症診療のオピニオン・リーダーが中心となり、症例数の多い研究協力施設において実施する。各研究分担者は何れも、我が国の精神医学ひいては統合失調症診療の専門医である。こうした日本を代表する施設、医師により遂行される独創的な結果は、今日の我が国でしかエビデンスを作り得ないものであり、日本発の全く新しい治療法として海外に広く受け入れられる研究となりうる。

## 研究組織

### (1) 組織名：厚労科研費研究 堀口班

研究代表者；

堀口 淳 島根大学 精神医学 教授

研究分担者；

遠山 正彌 大阪大学大学院 神経機能形態学〔解剖学第二〕 教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕 教授  
大阪大学医学部附属病院  
未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

名井 陽 大阪大学医学部附属病院  
未来医療センター 准教授

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院  
未来医療センター 特任講師

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学大学院 脳情報病態学〔精神医学〕 教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

### (2) プロトコール作成委員会

遠山 正彌 大阪大学大学院 神経機能形

態学〔解剖学第二〕 教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕 教授

大阪大学医学部附属病院

未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院

未来医療センター 特任講師

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

### (3) 効果安全性評価専門委員会

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学大学院 脳情報病態学〔精神医学〕 教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

田子 久夫 財団法人磐城済世会舞子浜病院 名誉院長

### (4) 薬剤割付責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

### (5) 統計解析責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

### (6) データマネージメント

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕 教授

大阪大学医学部附属病院

未来医療センター 教授

名井 陽 大阪大学医学部附属病院

未来医療センター 准教授

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院

未来医療センター 特任講師

(7) 参加施設

竹田総合病院、松江青葉病院、こなんホスピタル、三原病院、松田病院、光の丘病院、己斐ヶ丘病院、三次病院、児玉病院、リフレまえた病院、財団新居浜病院、豊岡台病院、牧病院、久米病院、西条道前病院、くろだ病院、堀江病院、秋田病院、富田病院、桜木病院、馬場病院、御荘病院、宇和島病院、聖ヶ丘病院、双岩病院、宮崎若久病院（26施設）

(8) 研究事務局

島根大学医学部 精神医学

(9) WEB登録センター/薬剤管理事務局/データ管理事務局

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター

(10) 大阪大学における医師主導臨床研究実施体制について

本臨床研究の事務局を担当する大阪大学医学部附属病院未来医療センターは、臨床試験部との連携のもとに大阪大学医学部附属病院における臨床研究、企業治験、医師主導治験、及び高度医療の推進・支援業務を行っている。

大阪大学では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令、GCP省令に関する通知を遵守して行うために以下の規程、および手順書を作成し、それらに基づいた治験の実施体制を備えている。

1) 治験事務局関連

- 治験審査委員会規程
- 医師主導治験取扱規程
- 臨床試験部業務分掌規程
- 医師主導治験に係わるモニタリング・監査に関する手順書

2) 治験薬管理業務関連

- 治験薬の管理に関する手順書

3) 自ら治験を実施する者による業務関連

- 医師主導治験取扱規程

4) プロトコール、治験薬概要書、総括報告書等文書作成関連

- 治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
- 治験薬概要書作成に関する手順書

5) モニタリング関連

- 医師主導治験に係わるモニタリング・監査に関する手順書
- モニタリングの実施に関する手順書

6) 効果安全性委員会等の委員会関連

- 効果安全性評価委員会の設置に関する手順書
- 効果安全性評価委員会の審議に関する手順書

7) 安全性情報の管理関連

- 安全性情報の取扱いに関する手順書

8) データマネジメント関連

- データマネジメントに関する標準業務手順書
- 症例登録に関する標準業務手順書

9) 統計解析関連

- 統計解析に関する標準業務手順書

10) 教育/研修関連

- 治験責任医師・分担医師・協力者の指名について
- 臨床試験部が指定する講習会について

11) 記録保存関連

- 記録の保存に関する手順書

- 12) 監査関連
    - 監査の実施に関する手順書
  - 13) 承認フロー
    - SOP 承認フロー
  - 14) その他
    - 治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書
    - 治験調整委員会の業務に関する手順書
    - 説明文書作成に関する手順書
    - 被験者の健康被害補償に関する手順書
- 1) 精神症状評価項目
    - ・ Positive and Negative Syndrome Scale
    - ・ Clinical Global Impressions-Severity
    - ・ Global Assessment of Functioning Scale
  - 2) 錐体外路系副作用評価
    - ・ Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale
  - 3) 血液学的検査・血液生化学的検査・内分泌学的検査・理学検査
  - 4) 副作用の有無
  - (5) 調査予定数：A群、B群とも各60症例
  - (6) 倫理面への配慮
    - 1) ヘルシンキ宣言の遵守
      - 本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。
    - 2) 対象者への不利益・危険性の排除
      - 本試験は治療抵抗性統合失調症の従来型の一般治療に併用して、無作為的に抑肝散を使用するものであり、本研究に参加することにより一般的治療が受けられなくなる等の不利益は生じない。また抑肝散は従来から一般臨床の場において、広く小児に使用されている安全性の確立した薬剤である。
      - しかし、健康被害等に対する補償のため、臨床研究に関する臨床研究保険に加入する。
  - 3) 臨床試験審査委員会による審査・承認
    - 本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験担当医師の適格性等について審査を受ける。試験は臨床試験審査委員会の実施を承認した後に実施する。実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームドコンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。
  - 4) 臨床研究登録制度への登録
    - 「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、本試験が開始し、第1例目の症例が登録さ

## 試験対象者

DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された治療抵抗性症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例で、文書による同意を取得でき、下記の選考基準に合致した症例を対象とする）。

## 選考基準

- (1) 経口投与が可能な症例
- (2) 主要臓器機能が保たれている症例
- (3) 治療の必要な重篤でコントロール困難な合併疾患（心機能、呼吸機能、腎機能など）がないこと
- (4) 年齢20歳以上59歳以下の症例

## 試験デザイン

プラセボとWEB登録方式を用いた、多施設共同・二重盲検無作為化群間比較対照試験

## 試験方法

- (1) 治療法
  - A群：標準的治療に抑肝散を併用投与
  - B群：標準的治療にプラセボ薬を併用投与
- (2) 試験薬の用法用量：7.5g/日、分3食後
- (3) 投与期間：4週間
- (4) 客観的測定項目：下記の項目について、投与前、投与中、投与後に検討する。

れるまでに「大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)」の臨床研究登録システムに本試験を登録する。

### 各年度の研究実施内容

平成22年度：研究実施計画書（プロトコル）の決定、臨床研究の登録、各参加施設の IRB 申請・承認、賠償責任保険へ加入、試験実施、患者エントリー

平成23年度：試験実施、結果収集

平成24年度：試験実施、結果収集と解析、論文提出

### 期待される効果

我が国では、西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の統合医療が発展しつつある。漢方薬が既に広く使用されている中国や韓国においては、西洋医学とは独立した漢方医が独自の医療体系を形成しており、西洋医学との統合医療エビデンスが形成される土壌にはない。

一方我が国においては、保険適応の漢方エキス製剤が多数あり、日常的に西洋医学と併用されていることから、西洋医学と漢方製剤の統合医療のエビデンスを形成出来るのは我が国だけである。今回の研究は、統合医療分野においても、プラセボ薬による二重盲検ランダム化比較試験によって、その有効性を客観的に評価できることを確立することにある。

この研究成果は（１）漢方製剤治療のエビデンス創出法の範となるばかりでなく、西洋医学の粹である抗精神病薬治療の限界を呈している治療抵抗性統合失調症例に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。（２）統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減につながるものである。また、このことは患者とその家族の負担が軽減されるものである。さらに（３）抗精神病薬の濫用を抑制し、その適正使用を推進することは、抗精神病薬によって誘発される副作用の減少にも寄与するものとなり、その医療経済的効果は

極めて大きい。

### C. 研究結果

#### （１）会議開催、施設視察および研究説明

本研究は当初の予定通り進捗している。プラセボを用いた全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験を厳密にかつ円滑に実施するための研究体制を確立するために統合失調症の臨床研究の世界的権威である研究者およびランダム化比較試験のために生物統計学専門家による綿密な打ち合わせとして、プロトコル作成委員会、効果安全性評価専門委員会、研究分担者会議を開催した。

また同時に協力施設選定に当たり個別に施設視察と研究説明を行った。平成22年12月現在、本研究を十分に遂行可能であると判断された協力施設として26施設を選定し登録することが出来た。

#### （２）研究実施計画書（プロトコル）の企画立案

プロトコルの企画立案は、プロトコル作成委員の活発な議論の結果、順調に進み完成に至った。本プロトコルは、IRB 申請後、島根大学医の倫理委員会において同年9月27日に承認された。

本研究に使用するプラセボ製剤も完成し、実薬と共に供給および使用可能となっている。

本研究の登録および割付業務に関して業務実績のある業者選定も完了し、本研究の円滑な遂行が可能なシステムを構築した。現在は本研究のプライマリーエンドポイントとして採用した陽性陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) の評価法の教育指導体制も確立し、すでに各協力医師に教育指導を開始している。さらに「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、平成23年2月3日に UMIN の臨床研究登録システムに本試験を登録した。また薬剤割付体制の確立、賠償責任保険への加入も完了した。

したがって当初の予定通り平成23年3月からの研究開始が可能な状況体制が整った。

## (3) 研究の進捗状況

実施予定医療機関26施設において、臨床試験審査

査委員会等の手続きを経て研究を開始し、2011年

3月16日現在3例を登録した。

## (4) 会議開催状況

| No. | 日 時                         | 会 議 名                                      | 場 所                            |
|-----|-----------------------------|--|--------------------------------|
| 1   | 平成22年<br>6月18日(金)<br>19:00~ | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第1回班会議          | 大阪大学未来医療センター<br>(大阪市)          |
| 2   | 6月26日(土)<br>16:30~17:30     | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第1回試験概要説明会      | 愛媛県県民文化会媛館(媛銀<br>ホール)<br>(松山市) |
| 3   | 7月31日(土)<br>18:30~          | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第2回試験概要説明会      | 品川プリンスホテル(東京)                  |
| 4   | 8月3日(火)<br>18:30~           | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第1回プロトコール作成委員会  | 大阪大学未来医療センター<br>(大阪市)          |
| 5   | 8月6日(金)<br>9:00~            | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ         | 双岩病院<br>(松山市)                  |
| 6   | 8月7日(土)<br>16:30~17:30      | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第1回効果安全性評価専門委員会 | 八重洲倶楽部<br>(東京)                 |
| 7   | 8月25日(水)<br>18:30~19:00     | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第3回試験概要説明会      | ホテルハマツ<br>(会津若松市)              |
| 8   | 8月27日(金)<br>11:00~          | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ         | 医療法人光佑会くろだ病院<br>(愛媛県松前町)       |
| 9   | 9月2日(木)<br>16:00~           | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ         | 牧病院<br>(松山市)                   |
| 10  | 9月3日(金)<br>16:00~           | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ         | 正光会宇和島病院<br>(宇和島市)             |

| No. | 日 時                     | 会 議 名                                  | 場 所                    |
|-----|-------------------------|--|------------------------|
| 11  | 9月9日(木)<br>18:30~       | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 全日空ホテルクレメント高松<br>(高松市) |
| 12  | 9月11日(土)<br>9:00~       | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | リフレまえた病院<br>(岩国市)      |
| 13  | 9月16日(木)<br>17:00~      | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>プロトコール作成委員会 | 仙台国際センター(仙台市)          |
| 14  | 10月1日(金)<br>17:30~18:30 | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>中国地区試験概要説明会 | メルパルク広島<br>(広島市)       |
| 15  | 10月8日(金)<br>14:00~      | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | くじら病院<br>(八幡浜市)        |
| 16  | 10月16日(土)<br>15:00~     | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | リーガロイヤルホテル広島<br>(広島市)  |
| 17  | 10月26日(火)<br>18:00~     | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 島根大学医学部精神医学講座<br>(出雲市) |
| 18  | 10月29日(金)<br>11:00~     | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 西条道前病院<br>(西条市)        |
| 19  | 11月4日(木)<br>18:00~      | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 財団新居浜病院<br>(新居浜市)      |
| 20  | 11月5日(金)<br>16:00~      | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>東北地区試験概要説明会 | 竹田総合病院<br>(会津若松市)      |

| No. | 日 時                         | 会 議 名                                  | 場 所                    |
|-----|-----------------------------|--|------------------------|
| 21  | 11月11日 (木)<br>18:00~        | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>第2回班会議      | 大阪大学医学部銀杏会館<br>(大阪市)   |
| 22  | 11月12日 (金)<br>15:00~        | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 桜木病院<br>(美馬市)          |
| 23  | 11月25日 (木)<br>18:00~        | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 島根大学医学部精神医学講座<br>(出雲市) |
| 24  | 12月11日 (土)<br>11:00~        | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 堀江病院<br>(松山市)          |
| 25  | 平成23年<br>1月6日 (木)<br>18:00~ | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 島根大学医学部精神医学講座<br>(出雲市) |
| 26  | 平成23年<br>1月6日 (木)<br>18:00~ | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | くろだ病院<br>(愛媛県松前町)      |
| 27  | 1月30日 (日)<br>13:30~         | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>キックオフミーティング | メルパルク広島<br>(広島市)       |
| 28  | 2月17日 (木)<br>14:30~         | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>研究打ち合わせ     | 松江青葉病院<br>(松江市)        |
| 29  | 2月19日 (土)<br>16:30~         | 平成22年度厚生労働科研島根大学<br>堀口班<br>キックオフミーティング | ホテル奥道後<br>(松山市)        |

## D. 考 察 / E. 結 論

我が国では、西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の統合医療が発展しつつある。今回の研究は、統合医療分野において、プラセボ薬による二重盲検ランダム化比較試験によって、その有効性を客観的に評価できることを確立することにある。

この研究成果は、漢方製剤治療のエビデンス創出法の範となるばかりでなく、西洋医学の粋である抗精神病薬治療の限界を呈している治療抵抗性統合失調症例に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。また統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減につながり、患者とその家族の負担が軽減されるものである。さらに抗精神病薬の濫用を抑制し、その適正使用を推進することは、抗精神病薬によって誘発される副作用の減少にも寄与するものとなり、その医療経済的効果は極めて大きいといえよう。

平成22年度は、研究実施計画書（プロトコール）の決定、臨床研究の登録、各参加施設のIRB申請・承認、賠償責任保険へ加入、試験実施、患者エントリーを達成課題と設定したが、順調な進捗状況であるといえる。今後、平成23年度は試験実施、結果収集を達成課題と設定し、最終年度の平成24年度においては試験実施、結果収集と解析を完了し、論文提出すること最終課題とする。

## F. 健康危険情報

本項目に該当すべき事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(主任研究者) 堀口 淳

Shinno H, Yamanaka M, Ishikawa I, Danjo S, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010 ; 34 : 252-253

Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia : an open-label study. *Clin Neuropharmacology* 2009 ; 32 : 6-9

Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Nakamura Y, Horiguchi J. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008 ; 32 : 881-885

Shinno H, Kamei M, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008 ; 32 : 1749-1751

Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia : an open-label study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008 ; 32 : 761-764

(分担研究者) 遠山 正彌

Matsuzaki S, Hiratsuka T, Kuwahara R, Katayama T. and Tohyama M., Caspase-4 is partially cleaved by calpain via the impairment of Ca<sup>2+</sup> homeostasis under the ER stress., *Neurochem Int.*, 2010 Jan ; 56(2) : 352- 6

Hiratsuka T, Matsuzaki S, Miyata S, Kinoshita M, Kakehi K, Nishida S, Katayama T. and Tohyama M., Yokukansan inhibits neuronal death during ER stress by regulating the unfolded protein response., *PLoS One.* 2010 Oct 12 ; 5(10) : e13280

- Miyata S, Mori Y, and Tohyama M., PRMT3 is essential for dendritic spine maturation in rat hippocampal neurons., *Brain Res.* 2010 Sep 17; 1352: 11-20
- Shingaki K, Matsuzaki S, Taniguchi M, Kubo T, Fujiwara T, Yamamoto A, Tamura H, Maeda T, Ooi K, Matsumoto K, Shiosaka S, Tohyama M. Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurospisin-induced hyperkeratosis in inflamed skin. *Br J Dermatol.*, 2010 Sep; 163(3): 466-75
- Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Yamada K, Kuwahara R, Kumamoto N, Matsuzaki S, Ito A, Katayama T, and Tohyama M., DISC1 regulates cell-cell adhesion, cell-matrix adhesion and neurite outgrowth., *Mol. Psychiatry.*, 15(8): 778, 798-809. 2010
- Okuda H, Kuwahara R, Matsuzaki S, Miyata S, Kumamoto N, Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kawamoto K, Hashimoto R, Takeda M, Katayama T, Tohyama M., Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain., *PLoS One.* 2010 Jan 19; 5(1): e8773
- Yamada K, Matsuzaki S, Hattori T, Kuwahara R, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Kumamoto N, Yamada K, Yoshikawa T, Katayama T and Tohyama M., Increased stathmin 1 expression in the dentate gyrus causes abnormal axonal arborization., *PLoS One.* 2010 Jan 6; 5(1): e8596
- Katayama T, Hattori T, Yamada K, Matsuzaki S, Tohyama M., The role of the PACAP-PAC1-DISC1 and PACAP-PAC1-stathmin 1 systems in schizophrenia and bipolar disorder: novel treatment mechanisms?., *Pharmacogenomics.*, 2009 Dec; 10(12): 1967-78
- Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T and Tohyama M., Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization 1., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2009 Feb 6; 379(2): 191-5
- Miyoshi K, Kasahara K, Miyazaki I, Shimizu S, Taniguchi M, Matsuzaki S, Tohyama M, and Asanuma M., Pericentrin, a centrosomal protein related to microcephalic primordial dwarfism, is required for olfactory cilia assembly in mice., *FASEB J.*, 2009 Oct; 23(10): 3289-97
- Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T and Mori N., Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 2009 Oct 5; 150B(7): 967-76
- Shimizu S, Matsuzaki S, Hattori T, Kumamoto N, Miyoshi K, Katayama T and Tohyama M., DISC1-kendrin interaction is involved in centrosomal microtubule network formation., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2008 Dec 26; 377(4): 1051-6
- Matsuzaki S and Tohyama M., Regulation of pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP, ADCYAP1: adenylyl cyclase-activating

polypeptide 1) in the treatment of schizophrenia.,  
Expert Opin Ther Targets., 2008 Sep ; 12(9) :  
1097-108

(分担研究者) 澤 芳樹

Imanishi Y, Miyagawa S, Kitagawa-Sakakida S,  
Taketani S, Sekiya N, Sawa Y. Impact of synovial  
membrane-derived stem cell transplantation in a  
rat model of myocardial infarction. J Artif Organs.  
2009 ; 12(3) : 187-93. Epub 2009 Sep 19

Komoda H, Okura H, Lee CM, Sougawa N,  
Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto A,  
Ichinose A, Murakami S, Sawa Y, Matsuyama A.  
Reduction of Neu5GC Xenoantigen on Human  
ADSC/MSCs lead to Them as Safer and More  
Useful Cell Sources for Realizing Various Stem  
Cell Therapies. Tissue Eng Part A. 2009 Oct 28

Sekiya N, Matsumiya G, Miyagawa S, Saito A,  
Shimizu T, Okano T, Kawaguchi N, Matsuura N,  
Sawa Y. Layered implantation of myoblast sheets  
attenuates adverse cardiac remodeling of the in-  
farcted heart. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009  
Oct ; 138(4) : 985-93

Saito S, Matsumiya G, Ueno T, Sakaguchi T,  
Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Bench replace-  
ment of donor aortic valve before orthotopic heart  
transplantation. J Heart Lung Transplant. 2009  
Sep ; 28(9) : 981-3

Shigemura N, Kawamura T, Minami M, Sawabata  
N, Inoue M, Utsumi T, Nakagiri T, Matsumiya G,  
Sawa Y, Okumura M. Successful factor XIII ad-  
ministration for persistent chylothorax after lung  
transplantation for lymphangiomyomatosis.  
Ann Thorac Surg. 2009 Sep ; 88(3) : 1003-6

(分担研究者) 大門 貴志

Kawahara, M., Kubo, A., Daimon, T., Komuta, K.,  
Fujita, Y., Sasaki, Y., Fukushima, M., Furuse, K.,  
Mishima, M. and Mio, T. A phase I study of am-  
rubicin (AMR) and fixed-dose of irinotecan (CPT-  
11) in relapsed small cell lung cancer (SCLC) -  
Japan Multinational Trial Organization (JMTO)  
LC0303. Journal of Thoracic Oncology (in press),  
2010

Tomita, T., Kodaira, T., Matsuo, M., Furutani, K.,  
Tachibana, H., Daimon, T. and Shimizu, H. Heli-  
cal tomotherapy for solitary lung tumor : feasibil-  
ity study and dosimetric evaluation of treatment  
plans. Technology in Cancer Research and Treat-  
ment, 2010, 4 : 407-15

Takebayashi, H., Tsuzuki, K., Oka, H., Fukazawa,  
K., Daimon, T. and Sakagami, M. Clinical avail-  
ability of a self-administered odor questionnaire  
for patients with olfactory disorders. Auris Nasus  
Larynx 2011 Feb ; 38(1) : 65-72

Wakabayashi, K., Tsujino, T., Naito, Y., Ezumi, A.,  
Lee-Kawabata, M., Nakao, S., Goda, A., Sakata,  
Y., Yamamoto, K., Daimon, T. and Masuyama, T.  
Administration of angiotensin-converting enzyme  
inhibitors is associated with slow progression of  
mild aortic stenosis in Japanese patients. Heart  
and Vessels (in press), 2010

Uwa, N., Kataoka T., Torii, I., Sato, A., Nishigami,  
T., Song, M., Daimon, T., Saeki, N., Sagawa, K.,  
Mouri, T., Terada, T., Sakagami, M. and Tsu-  
jimura, T. CD44 expression is related to poor  
prognosis of hypopharyngeal squamous cell carci-  
noma. Acta Oto-Laryngologica (in press), 2010

Akahori, H., Tsujino, T., Naito, Y., Matsumoto,  
M., Lee-Kawabata, M., Ohyanagi, M., Mitsuno,

M., Miyamoto, Y., Daimon, T., Hao, H., Hirota, S. and Masuyama, T. (2010). Intraleaflet hemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *European Heart Journal* (in press), 2010

Daimon, T., Zohar, S. and O'Quigley, J. Posterior maximization and averaging for Bayesian working model choice in the continual reassessment method. *Statistics in Medicine* (in press), 2010

Daimon, T. Bayesian sample size calculations for a non-inferiority test of two proportions in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, 2008, 29; 507-516

Daimon, T. Predictive checking for Bayesian interim analyses in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* 2008, 29; 740-750

Fuwa, N., Kodaira, T., Furutani, K., Tachibana, H., Nakamura, T., Nakahara, R., Tomoda, T., Inokuchi, H. and Daimon, T. Intraarterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: Analysis of therapeutic results in 134 cases. *British Journal of Cancer* 2008, 98; 1039-1045

(分担研究者) 名井 陽

Yamasaki N, Hirao M, Nanno K, Sugiyasu K, Tamai N, Hashimoto N, Yoshikawa H, Myoui A. A comparative assessment of synthetic ceramic bone substitutes with different composition and microstructure in rabbit femoral condyle model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009 Nov; 91(2): 788-98

Morioka K, Tanikawa C, Ochi K, Daigo Y, Katagiri T, Kawano H, Kawaguchi H, Myoui A, Yoshikawa H, Naka N, Araki N, Kudawara I,

Ieguchi M, Nakamura K, Nakamura Y, Matsuda K. Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma. *Cancer Sci*. 2009 Jul; 100(7): 1227-33

Tamura D, Hiraga T, Myoui A, Yoshikawa H, Yoneda T. Cadherin-11-mediated interactions with bone marrow stromal/osteoblastic cells support selective colonization of breast cancer cells in bone. *Int J Oncol*. 2008 Jul; 33(1): 17-24

(分担研究者) 江副 幸子

Miyagawa S, Matsumiya G, Funatsu T, Yoshitatsu M, Sekiya N, Fukui S, Hoashi T, Hori M, Yoshikawa H, Kanakura Y, Ishikawa J, Aozasa K, Kawaguchi N, Matsuura N, Myoui A, Matsuyama A, Ezoe S, Iida H, Matsuda H, Sawa Y. Combined autologous cellular cardiomyoplasty using skeletal myoblasts and bone marrow cells for human ischemic cardiomyopathy with left ventricular assist system implantation: Report of a case. *Surg Today*. 2009, 39: 133-136

Fukushima K, Matsumura I, Ezoe S, Tokunaga M, Yasumi M, Satoh Y, Shibayama H, Tanaka H, Iwama A, Kanakura Y. FIP1L1-PDGFRalpha imposes eosinophil lineage commitment on hematopoietic stem/progenitor cells. *J Biol Chem*. 2009, 284: 7719-32

Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Ezoe S, Fukushima K, Tokunaga M, Yasumi M, Shibayama H, Mizuki M, Era T, Okuda T, Kanakura Y. AML1/RUNX1 works as a negative regulator of c-Mpl in hematopoietic stem cells. *J Biol Chem*. 2008, 283: 30045-30056

Ichii M, Oritani K, Yokota T, Nishida M, Takahashi I, Shirogane T, Ezoe S, Saitoh N, Tanigawa R, Kincade PW, Kanakura Y. Regulation of human

B lymphopoiesis by the transforming growth factor-beta superfamily in a newly established coculture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment. *Exp Hematol.* 2008 ; 36 : 587-957

(分担研究者) 森 則夫

Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Suda S, Matsuzaki H, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Brain serotonin and dopamine transporter densities in autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2010. Jan, 67(1) : 59-68

Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N. Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009 ; 150 B : 967-76

Wakuda T, Matsuzaki H, Suzuki K, Iwata Y, Shimura C, Suda S, Iwata K, Yamamoto S, Sugihara G, Tsuchiya KJ, Ueki T, Nakamura K, Nakahara D, Takei N, Mori N. Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS One* 2008 ; 3(11) : e3648

Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Suda S, Thanseem I, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Koizumi K, Higashida H,

Takei N, Yoshikawa T, Mori N. Genetic analyses of roundabout (ROBO) axon guidance receptors in autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Gene.* 2008 ; 147B (7) : 1019-27

Iwata Y, Suzuki K, Wakuda T, Seki N, Thanseem I, Matsuzaki H, Mamiya T, Ueki T, Mikawa S, Sasaki T, Suda S, Yamamoto S, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nakamura K, Sato K, Takei N, Hashimoto K, Mori N. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia. *PLoS ONE* 2008 ; 3 (5) : e2283

(分担研究者) 三辺 義雄

Higashida H, Lopatina O, Yoshihara T, Pichugina YA, Soumarokov AA, Munesue T, Minabe Y, Kikuchi M, Ono Y, Korshunova N, Salmina AB. Oxytocin signal and social behavior : comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice *Journal of Neuroendocrinology*, 22 : 373-379, 2010

Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Ayyappan A, Yamada K, Hayashi K, Asaka T, Hong-Xiang Liu, Duo Jin, Koizumi K, Mohammad Saharul Islam, Jian-Jun Huang, Wen-jie Ma, Uh-Hyun Kim, Sun-Jun Kim, Keunwan Park, Dongsup Kim, Kikuchi M, Ono Y, Nakatani H, Suda S, Miyachi T, Hirai H, Alla Salmina, Yu A. Pichugina, Andrei A. Soumarokov, Takei N, Mori N, Tsujii M, Sugiyama T, Yagi K, Yamagishi M, Sasaki T, Yamasue H, Kato N, Hashimoto R, Taniike M, Hayashi Y, Hamada J, Suzuki S, Ooi A, Noda M, Kamiyama Y, Mizuho A. Kido, Olga Lopatina, Hashii M, Sarwat Amina, Fabio Malavasi, Eric J. Huang, Jiasheng Zhang, Shimizu N, Yoshikawa T, Matsushima A, Minabe Y, Higashida H. Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls *Neuroscience Research*, 67 : 181-191, 2010

Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Yoshimura Y, Remijn Gerard B, Nagao K, Munesue T, Iiyama K, Tsubokawa T, Haruta Y, Inoue Y, Watanabe K, Hashimoto T, Higashida H, Minabe Y, Neurovascularcoupling in the human somatosensory cortex: a single trial study *Neuroreport*, 21 : 1106-1110, 2010

(分担研究者) 伊豫 雅臣

Tanibuchi Y, Shimagami M, Fukami G, Sekine Y, Iyo M, Hashimoto K. A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Sep-Oct ; 32(5) : 559. e 1 - 3. Epub 2010 Jan 21

Niitsu T, Shirayama Y, Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M. Fluvoxamine improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1 ; 34(7) : 1345-6. Epub 2010 Jun 19

Shiina A, Shirayama Y, Niitsu T, Hashimoto T, Yoshida T, Hasegawa T, Haraguchi T, Kanahara N, Shiraishi T, Fujisaki M, Fukami G, Nakazato M, Iyo M, Hashimoto K. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2010 Jun 24 ; 9 : 27

Tanibuchi Y, Wu J, Toyohara J, Fujita Y, Iyo M, Hashimoto K. Characterization of [(3)H]CHIBA-1001 binding to alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain from rat, monkey, and human. *Brain Res*. 2010 Aug 12 ; 1348 : 200-8. Epub 2010 Jun 9

Shirayama Y, Obata T, Matsuzawa D, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, Ikehira H, Hashimoto K, Iyo M. Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with the neurocognitive

deficits in schizophrenia: A preliminary study. *Neuroimage*. 2010 Feb 1 ; 49(3) : 2783-90. Epub 2009 Oct 19

Kanahara N, Shimizu E, Ohgake S, Fujita Y, Kohno M, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M. Glycine and D : -serine, but not D : -cycloserine, attenuate prepulse inhibition deficits induced by NMDA receptor antagonist MK-801. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jun ; 198(3) : 363-74. Epub 2008 Apr 24

(分担研究者) 上野 修一

Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*. 117, 83-91, 2010

Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 12, 243-247, 2010

Kashibayashi T, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Shimizu H, Toyota Y, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Ueno S, Tanimukai S. Transition of Distinctive Symptoms of Semantic Dementia during Longitudinal Clinical Observation. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29, 224-32, 2010

Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 35, 53-9, 2011