

足挙上回数の増加が認められたラットを慢性痛モデルラットとして曝露実験に使用した。

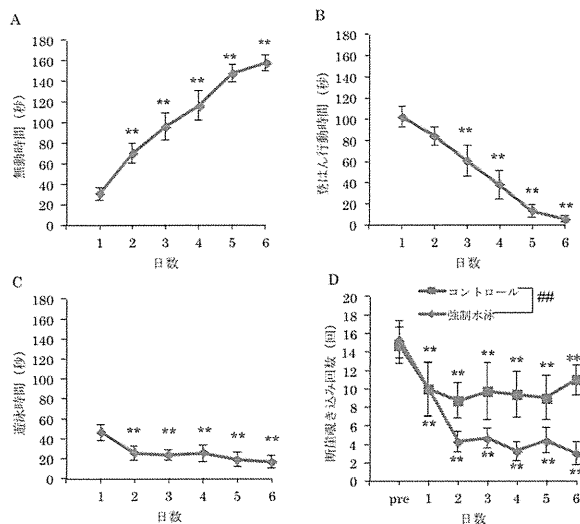


図 4. ラットに強制水泳を 6 日間連続負荷させたときの効果。(A) 無動時間 (秒)、(B) 登はん行動時間 (秒)、(C) 遊泳時間 (秒) の経時変化。A-C の横軸は経過日数であり、縦軸はそれぞれの行動時間を示している (n=8: 平均値±標準誤差)。** p<0.01 vs. 1 日目 (repeated measures one-way ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc test)。(D) 連続強制水泳負荷の対緩和ストレス行動への影響。横軸は経過日数であり、縦軸は断崖覗き込み回数 (平均値±標準誤差)。** p<0.01 vs. pre 値。### p<0.01 vs. コントロール (repeated measures two-way ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc test)。

3-2. 抑うつモデル動物の情動行動

3-2-1. 連続強制水泳負荷ラット

我々は以前に、強制水泳をラットに連続負荷することで、意欲の低下、絶望心理などの抑うつ状態を引き起こすことを証明している (Mizoguchi et al., 2011)。そこで、本実験でも本法により抑うつモデルラットを作成す

るため FST を 6 日間行った。1 日目の強制水泳試験では、無動時間 30.9 ± 5.9 秒、登はん行動時間は 102.4 ± 9.6 秒、遊泳時間は 21.4 ± 7.5 秒であった。FST を連日行くと、無動時間は経時的に増加し、2-6 日の無動時間は 1 日目と比較して有意に増加した [図 4A, $F_{(5, 35)}=26.10$, $p<0.001$ by repeated measures one-way ANOVA]。一方、登はん行動時間は経時的に減少し、FST 開始 3 日以降において 1 日目と比較して有意に減少した [図 4B, $F_{(5, 35)}=21.92$, $p<0.001$ by repeated measures one-way ANOVA]。遊泳時間についても 2 日目以降、有意な短縮を示した [図 4C, $F_{(5, 35)}=2.87$, $p<0.05$ by repeated measures one-way ANOVA]。

3-2-2. 連続強制水泳負荷ラットのストレス抵抗性

FST が緩和ストレスに対する行動に与える影響を検討するため、高架式断崖試験を行った。その結果を図 4D に示す。強制水泳ストレスを負荷していないコントロール群の断崖覗き込み回数は試験回数に伴い減少した。特に、1-6 日目の覗き込み回数は pre 値と比較して有意に減少した。一方、連続強制水泳ラット群の断崖覗き込み回数は、コントロール群と比較して、さらに減少した。特に、2-6 日目の覗き込み回数は pre 値と比較して有意に減少した [図 4D, FST: $F_{(1, 13)}=5.86$, $p<0.05$; day: $F_{(6, 78)}=12.31$, $p<0.01$; FST×day: $F_{(6, 78)}=3.04$, $p<0.05$ by repeated measures two-way ANOVA]。なお、両群間の pre 値に有意な差はなかった ($p>0.05$ by t test)。

3-3. 低温曝露による血中 NA 濃度の変化

3-3-1. 健常ラットにおける血中 NA 濃度への低温曝露の影響

健常ラットの血中 NA 濃度への低温曝露の

影響について検討した。初めに、図1のスケジュールで採血操作を行うことがラットにストレスを与えないことを確かめるため、恒温下で7回の繰り返し採血を行い血中NA濃度の変化をみた。結果として図5に示すとおり、血中NA濃度に有意な変化はみられなかった [F_(6,12)=0.56, p>0.05 by repeated measures one-way ANOVA] ことから、採血操作そのものは血中NA濃度に影響を与えないことが分かった。

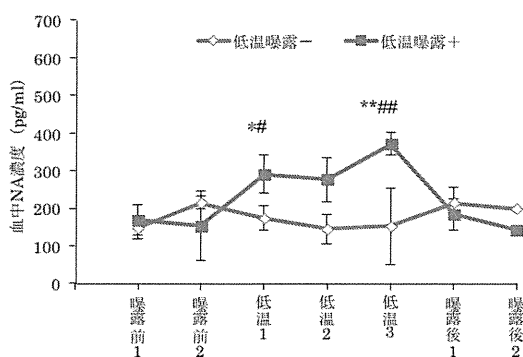


図5. 健常ラットの血中NA濃度に対する低温曝露と採血の影響。健常ラットに対して、低温曝露を行った群 (■: n=7) と低温曝露を行っていない群 (◇: n=3) の血中NA濃度を示す。横軸は採血のタイミングであり、縦軸は血中NA濃度 (pg/ml) (平均値±標準誤差)。*p<0.05 **p<0.01 vs. 曝露前1。#p<0.05 ##p<0.01 vs. 曝露前2 (repeated measures one-way ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc test)。

一方、健常ラットを低温曝露して図1のスケジュールで繰り返し採血したところ、血中NA濃度は恒温下のNA値に対して有意に増加した [F_(6,36)=3.62, p<0.05 by repeated measures one-way ANOVA]。また、曝露前の値と比較すると、低温曝露1回目から有意に大きく、この変化は曝露中継続した。曝露を終

了すると速やかに元の値に戻った。これらのことから、低温曝露は健常ラットの血中NA濃度を増加させることが明らかとなった。

3-3-2. 慢性痛及び抑うつモデル動物における血中NA濃度への低温曝露の影響

図1のスケジュールで低温曝露を行った時の慢性痛および抑うつモデル動物の血中NA濃度の変化について検討した。結果を図6に示す。低温曝露により、CCI群 (n=9) の血中NA濃度は有意に増加した [図6A, F_(6,48)=2.65, p<0.05 by repeated one-way ANOVA]。特に、低温曝露1回目に高値を示し、その後時間の経過とともに低下する傾向を示した。個体毎の変化を分析すると、安静時のNA値の5倍以上の変化を示した例が2例あったが、一方では1.5倍程度の変化しか示さない個体も5例あり、個体差が大きいことが分かった。いずれにしても、低温曝露1回目で高い値を示す傾向は健常ラットで観察された動態 (図5) とは明らかに異なっていた。

一方、SNL群 (n=8) の血中NA濃度はCCI群 (図6A) ならびに健常群 (図5) と異なり、低温環境に曝露しても明らかな変化を示さなかった [図6B, F_(6,42)=0.98, p>0.05 by repeated measures one-way ANOVA]。

同様に、FST群 (n=8) の血中NA濃度は、低温曝露中に増加する傾向はみられるが有意に変化しなかった [図6C, F_(6,42)=1.61, p>0.05 by repeated measures one-way ANOVA]。

以上のことから、SNLモデルとFSTモデルは健常ラットと異なり、低温曝露をしても血中NA濃度は増加しないことが示された。一方CCIモデルは、低温曝露による血中NA濃度の増加が健常動物よりも早期に出現することが明らかとなった。

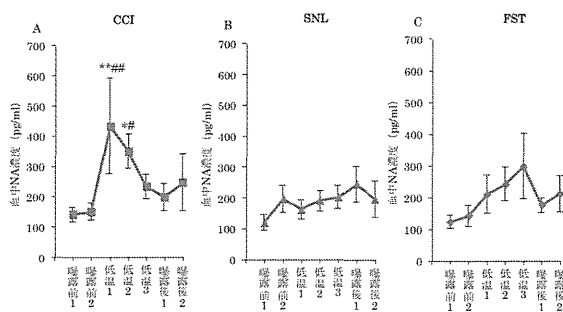


図 6. 慢性痛及び抑うつモデルラットの血中 NA 濃度に低温曝露が与える影響。横軸は採血の時間経過であり、縦軸は血中 NA 濃度 (pg/ml) である (平均値±標準誤差)。(A) CCI 群 (n=9) の血中 NA 濃度の変化。低温曝露で有意な血中 NA 濃度の変化がみられた (p=0.0026)。(B) SNL 群 (n=8) の血中 NA 濃度の変化。低温曝露で有意な変化はみられなかった (p=0.2434)。(C) FST 群 (n=8) の血中 NA 濃度の変化。低温曝露で血中 NA 濃度の有意な変化はみられなかった (p=0.0857)。*p<0.05 **p<0.01 vs. 曝露前 1。#p<0.05 ##p<0.01 vs. 曝露前 2 (repeated measures one-way ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc test)。

D. 考察

図 5 と図 6 に示した結果を比較すると明らかのように、慢性痛モデル (CCI モデル, SNL モデル) と抑うつモデルの低温曝露前の血中 NA 濃度は対照群ラットと違いが無かった。このことは、これら 3 種類の疾患モデル動物の安静時の交感神経活動は健常動物と変わらないことを示している。当教室の佐藤らは、CCI モデルラットの血中 NA 濃度を術後 3 週間にわたり繰り返し測定し、血中 NA 濃度は CCI 術後 1 週間以内に一過性に上昇するが、その後は術前値レベルに戻り術後 3 週間は変化しないことを示した (Jin et al., 2008)。本研究で

得られた結果 -CCI 術後 10-14 日目の血中 NA 濃度が対照群と変わらなかった- は、これと矛盾しない。一方、本研究の結果では、これらの疾患モデル動物の低温曝露時の血中 NA 濃度の動態は、健常ラットのそれと大きく異なっていた。すなわち、CCI モデルでは健常ラットと同様に低温曝露によって血中 NA 濃度の上昇がみられたが、その変化のパターンは明らかに異なっていた。一方、SNL モデルと抑うつモデルでは低温曝露中、血中 NA 濃度に変化がみられなかった。これらの結果から、慢性痛モデルや抑うつモデルでは環境ストレス (低温曝露) に対する交感神経系の反応性が健常動物とは異なっていることが明らかとなった。

図 6 に示すとおり、CCI モデルに対して低温曝露を行うと、低温曝露の開始直後に血中 NA 濃度が最高値となり、その後は時間経過とともに曝露前レベルにまで低下した。特に CCI モデル 2 例でこの変化が大きく、一方で小さな変化しか示さない例も 5 例あり、NA 反応に個体間のばらつきが見られた。当教室の舟久保 (Funakubo et al., 2010) らは、CCI モデルラット (11 例) に 7°C の低温曝露を行うと全例で同程度に機械痛覚過敏が増強することを報告していることから、本研究での低温曝露でも CCI モデル動物の痛覚過敏は全例で同程度に増強しているものと推察される。よって、低温曝露中の血中 NA 濃度の変化の個体間のばらつきは低温曝露で生じた痛みの大小とは無関係であり、低温曝露に対する交感神経系の反応性が個体毎に異なっていることを示唆する。この個体差の原因は今回の実験結果からは明らかではないが、少なくとも低温ストレスに対して強く急激な交感神経反応を示す CCI モデルが存在することは明らかとなった。我々の過去の研究により、低温曝露

時の CCI モデルの足底皮膚温は術側が非術側よりも大きく低下することが分かっている (Sato et al., 2000)。また、Wakisaka (1991) らは、CCI 術後の患肢の皮膚温と皮膚血管周囲の NA 含有神経線維 (交感神経線維) の数との相関を調べたところ、皮膚温が低い例で線維数が少ないことを報告している。これらの結果を総合すると、CCI モデルでは損傷肢の交感神経線維の数が減少することで末梢血管の脱交感神経性過敏 (denervation supersensitivity) が生まれ、低温ストレスにより交感神経末端から放出された NA のみならず副腎髄質から放出されたカテコラミン (アドレナリン, NA) に対して局所血管の過剰な反応 (すなわち強い血管収縮) が引き起こされたと思われる。また、神経損傷後には C 線維痛み受容器に発現したカテコラミン受容器が NA (Sato and Perl, 1991) あるいはアドレナリン (O'Halloran and Perl, 1997) に血管系を介さずに直接反応し、疼痛を誘発するようになることも分かっており、これらのメカニズムが重なって患肢の痛覚過敏の増強を引き起こしているものと考えられる。

SNL モデルラットでは、CCI モデルや健常ラットと異なり、低温曝露を行っても血中 NA 濃度に明らかな変化が見られなかった。この結果から SNL モデルでは低温ストレスに対する交感神経系の反応性が障害されていることが示唆される。SNL モデルラットでは、圧受容器反射が抑制されているとの報告がある (Gemmes et al., 2009) が、交感神経系のストレス反応性が障害されていることを示唆する報告はこれまでにない。当教室の過去の報告 (Funakubo et al., 2010) によれば、SNL モデルラット (10 例) に 7°C の低温曝露を行うと全例で機械痛覚過敏が増強する。この結果から本研究の低温曝露においても SNL モデ

ルの痛覚過敏は全例で増強しているものと推察されることから、低温曝露に対する交感神経系の反応性と痛覚過敏の増強とは無関係であるものと思われる。我々は予備実験で、SNL モデルラットの安静時の足底皮膚温は SNL 術前 (健常時) に比べて両側肢ともに高いが、低温曝露したときの足底皮膚温の低下の程度は両側肢ともに健常時よりも大きくなることを見つけている。これらの結果から、SNL モデルでは、安静時には交感神経活動の抑制によって末梢血管が虚脱し皮膚温が高いが、低温曝露時には全身性に生じたカテコラミンに対する supersensitivity メカニズムにより、NA 以外の、おそらく副腎髄質から放出されるアドレナリンによって末梢に強い血管収縮が引き起こされて痛覚過敏が増強したものと考えられる。SNL モデルラットでは、損傷部位より遠位の脊髄神経内の交感神経線維が約 50%減少するとの報告 (Lee et al., 1998) があり、この変化により CCI モデルと同様に、末梢血管や C 線維痛み受容器で supersensitivity メカニズムが形成されている可能性が高い。SNL モデルの血中アドレナリンの動態については、いまだ明らかになっておらず、今後の研究課題である。

4 週間の拘束ストレス (Chronic mild stress: CMS) により作製した抑うつモデルラットでは、安静時の腰部交感神経活動が増大しているとの報告がある (Grippio et al., 2008)。しかしながら、本研究で作製した抑うつモデルの低温曝露前の血中 NA 濃度は対照群ラットと違いがなかった。このことは、FST による抑うつモデル動物の安静時の交感神経活動は健常動物と変わらないものと考えられる。両者の研究結果の違いは、抑うつモデルの作製方法の違いによるものと考えられるが、本研究では局所の交感神経活動ではなく全身

の交感神経活動の指標である血中 NA 濃度を測定していることが異なっている。本研究では、さらに抑うつモデルラットでは、健常ラットと異なり、低温曝露を行っても血中 NA 濃度に明らかな変化が無いことを明らかにした。この結果から抑うつモデルでは低温ストレスに対する交感神経系の反応性が障害されていることが示唆される。Grippo (2008) によれば、CMS モデルでは薬物投与で急激に血圧低下させた時の交感神経興奮の程度が健常ラットと比較して減弱している。よって、本研究の抑うつモデルの血中 NA 濃度(すなわち全身の交感神経活動)が低温曝露時に増加しなかったのは、CMS モデルと同様にストレス時の交感神経の興奮メカニズムが障害されている可能性が高い。

E. 結論

本研究により、慢性痛モデルと抑うつモデルの気温低下に対する交感神経活動の反応性が健常動物と異なっていることが明らかとなった。また、同じ神経障害性疼痛モデルでも、神経の損傷部位の違いから交感神経系の反応性に差がみられることも分かった。慢性痛や抑うつ病態時には中枢神経を介した交感神経機能の変容が生まれ、これが気象変化に起因する疾患の症状発現や症状悪化の重要なリスク要因となっていることが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Funakubo M, Sato J, Honda T, Mizumura K: The inner ear is involved in the aggravation of nociceptive behavior induced by lowering barometric pressure of nerve injured rats. *European Journal of Pain* (2010) 14(1): 32-39.
- 2) Mizoguchi H, Fukaya K, Mori R, Itoh M, Funakubo M, Sato J: Lowering barometric pressure aggravates depression-like behavior in rats. *Behavioural Brain Research* (2011) 218(1): 190-193.
- 3) Ohmichi Y, Sato J, Ohmichi M, Sakurai H, Yoshimoto T, Morimoto A, Hashimoto T, Eguchi K, Nishihara M, Arai YC P, Ohishi H, Asamoto K, Ushida T, Nakano T, Kumazawa T: Two-week cast immobilization induced chronic widespread hyperalgesia in rats. *European Journal of Pain* (2011) DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.09.009.
- 4) Sakurai H, Sato J, Yoshimoto T, Ohmichi Y, Morimoto A, Arai K, Ushida T: Examination of subjective sensations and vasomotor reaction to environmental temperature changes in chronic pain patients with impaired cold sensation. *Pain Research* (2011) 26: 11-18.
- 5) Funakubo M, Sato J, Obata K, Mizumura K: The rate and magnitude of atmospheric pressure change that aggravate pain-related behavior of nerve injured rats. *International Journal of Biometeorology* (2011) 55(3): 319-326.
- 6) Sato J, Itano Y, Funakubo M, Mizoguchi H, Itoh M, Mori R: Low barometric pressure aggravates neuropathic pain in guinea pigs. *Neuroscience Letters* (2011) DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.030.

- 7) 佐藤 純：天気変化と痛み. Anesthesia Network (2011) 15(1): 32-34.
- 8) 佐藤 純, 溝口博之, 深谷佳乃子:天候変化と気分障害. 日本生気象学会雑誌 (2011) 48(1): 3-7.
- 9) Morimoto A, Winaga H, Sakurai H, Ohmichi M, Yoshimoto T, Ohmichi Y, Matsui T, Ushida T, Okada T, Sato J: Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. Neuroscience Letters (2012) DOI: 10.1016/j.neulet.2012.11.009.
- 別講義) 2011.9.
- 6) 佐藤 純：痛みと自律神経系. シンポジウム4「しびれ・痛みと自律神経障害」第65回日本自律神経学会総会2012.10.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
「人体の雰囲気気圧を昇圧する方法及びその装置」佐藤純, 櫻井博紀, 齋藤愛子 特願2010-148903 2010.
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

2. 学会発表 (招待講演のみ)

- 1) 佐藤 純：痛みと天気と自律神経. 第2回兵庫県痛みを考える会 (招待講演) 2011.4.
- 2) 佐藤 純：基礎研究と臨床の相互理解によるトランスレーショナル・ペインリサーチ. 日本ペインクリニック学会第45回大会, シンポジウム “これからのわが国の痛みの治療を考える” (シンポジスト) 2011.7.
- 3) 佐藤 純：ストレスと痛み, 天候と痛み. 日本ペインクリニック学会第45回大会 (教育講演) 2011.7.
- 4) 佐藤 純：慢性痛のトランスレーショナル・リサーチ -天気痛のメカニズムを動物実験で探る-ヒューマンサイエンス振興財団 将来動向調査勉強会 (招待講演) 2011.9.
- 5) 佐藤 純：自律神経と疼痛. 平成23年度前期 神戸大学大学院医学研究科 がんプロフェッショナル養成プラン講義 (特

厚生科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
（総合）分担研究報告書

難治性疼痛の実態解明と対応策の開発に関する研究
ヒトにおける慢性疼痛の認知メカニズムの解明

研究分担者 橋本 亮太 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学
連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御機構研究センター 准教授

研究要旨

統合失調症は、体の危険信号としての痛みすら十分に感じず非常に重篤な状況に陥るという臨床報告が見られるが、そのメカニズムは明らかになっていない。統合失調症の患者は痛みに関心であるケースが見られ、痛み注意到意を常に集中させている慢性疼痛患者とは対極の臨床症状を呈す。よって統合失調症患者の痛覚研究は慢性疼痛メカニズムの解明に繋がると考えられる。本研究では統合失調症患者にPhasicな実験的痛みを与えその痛覚閾値、痛覚耐性閾値を測定し、その痛みの表出を解析し、Tonicな痛み刺激を与えその主観的痛みを解析した。その結果、統合失調症患者では熱刺激に対する痛覚閾値、痛覚耐性閾値の有意な低下を認め、その痛みの性質の回答で「熱く焼けるような痛み」との回答が健常者に比し有意に低かった。さらに、健康被験者ではPhasicな痛みよりTonicな痛みの方を強く表出するのに対し、約3分の1の患者でTonicな痛みの表出がむしろ弱いという結果となった。これらは、統合失調症患者の痛みという感覚を獲得する過程での健康被験者との違いと、痛み伝達もしくは脳内修飾過程の異常が原因の一つとして考えられる。今後さらにサンプル数を拡大し、脳波やイメージング研究を通してそのメカニズムの検討を続けたいと考えている。

A. 研究目的

統合失調症患者は重症腹膜炎でも痛みを訴えないなど体の危険信号としての痛みすら感じず生命の危険にさらされるという臨床報告が散見される。統合失調症患者の痛み感受性の変化を実験的痛みで行った研究は存在するがいずれも小規模であり、その原因については注意機能・認知機能との関連を示唆する報告があるが未だ明らかになっていない。

実験的痛みには Phasic /Tonic な痛みがあるが、Phasic Pain は主に Adelta 線維を通した伝わり、Tonic pain にはそれに加え C 線維を通した伝わりが関与する。

今回我々は、実験的痛み刺激に対する疼痛閾値、疼痛耐性閾値、さらにその痛みをどのようにとらえるかについて、統合失調症患者群、健康被験者群において比較し、その違いを検討した。

B. 研究方法

DSM-IV によって精神科医が診断した統合失調症患者 96 名、健常者 123 名（持続刺激研究に患者 46 名、健康被験者 20 名）に文書で同意を得た後、熱刺激（Pathway:Medoc. Co. Ltd. イスラエル）により暖かさを感じた温度（Warm Detection Threshold:WDT）、暖かさが痛さになった温度（Heat Pain Threshold:HPT）、熱くて痛くて我慢できない温度（Heat Tolerance:HT）

の測定を行った。さらに、最も痛かった刺激に対しその痛みと不快感の程度を visual analogue scale (VAS) で測定し、感じ方について McGill Pain Questionnaire を用いた検討を行った。患者の症状として PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) での評価を精神科医によって行った。さらに、15 秒間の持続する熱刺激を 5 つの温度（40 度、42 度、44 度、46 度、48 度）でランダムにそれぞれ 3 回ずつ行い、主観的痛み評価の推移を持続的痛み評価装置（CoVAS : Medoc. Co. Ltd. イスラエル）で被験者に評価を促した。CoVAS で 80/100 の評価となった温度以上の刺激は中断した。痛み評定は 15 秒間の中で最も高い評定を解析に使用した。Phasic Pain の強さは HT の VAS 評定を、Tonic Pain の強さは各刺激温度の評定で HT に近い温度のものとした。

患者の症状として PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) での評価を精神科医によって行った。統計は JMP9. 01 を用い、Student-t 検定、相関解析はペアワイズ法で行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、精神疾患患者を対象とした研究である。被験者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報への厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、本研究は、大阪大学倫理審査委員会において承

認を受けている。

本研究の説明を行う過程やで、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。研究参加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る。治療中の患者様に関しては、研究参加を依頼す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、その依頼は行わない。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

熱刺激で WDT は統合失調症患者において有意に高値 ($P=0.00789$) を呈した。HPT は有意差を認めなかった。HT は患者の方が有意に低値であった。 ($P=0.0043$)。VAS については痛みの強さ (Intensity) 不快感 (Unpleasantness) とともに有意差を認めなかった。質問票の回答では「熱くて焼けるような痛み」のスコアが患者で有意に低値 ($p<0.05$) 「かじり続けられるような痛み」、「割れるような痛み」のスコアがともに患者で高値であった ($P<0.01$)。

測定値と患者の症状との関係では、WDT、HPT はいずれも相関は認めなかった。HT と陰性症状、評点 4 以上の陰性症状に逆相関を認めた。 ($P<0.05$) すなわち、陰性症状の得点が高いほど HT は低いという結果であった。また、陽性症状の得点と「かじり続けられるような痛み」「割れるような痛み」に相関を認めた ($P<0.05$)。持続刺激を行った被験者のうち、CoVAS の操作方法が理解できなかった患者 2 名、データの取り出しのテクニカルエラーで 1 名除外とし、患者 44 名、健康被験者 19 名で解析を行った。持続刺激を行った被験者群間で HT は有意差を認めなかった。HT における VAS については痛みの強さ (Intensity) 不快感 (Unpleasantness) とともに有意差を認めなかった。主観的痛みの強さの差を表す Tonic Pain Intensity-Phasic Pain Intensity は、患者群で有意に低かった ($P<0.05$)。

測定値と患者の症状との関係では、リンデンマイヤーの因子分析による陰性症状の得点と Phasic Pain と Tonic Pain の評定の差に負の相関を認めた ($P<0.05$)。すなわち、陰性症状の得点が高いほど健康被験者の持つ特徴 Tonic Pain > Phasic Pain とは逆の傾向になるという結果であった。

D. 考察

統合失調症患者の感覚閾値は健常者とは異なる。今回、WDT が高かったにもかかわらず痛み閾値は健常者と変わらないという結果であった。さらに痛み耐性閾値はむしろ低いという結果であった。これは予想とは異なる結果であった。さらに、今回の研究で統合失調症患者は同じ刺激に対する痛みの感じ方が異なることが明らかになった。健常者は熱い刺激に対し熱いという回答に必ず高得点を入れる。統合失調症患者は、熱い刺激に対し同じくらい割れるような、かじられるような刺激と感じている。さらに、特に陰性症状の得点の高い患者で HT が低いという結果が得られ、その痛みが我慢できるかどうかについては統合失調症の症状そのものの状況が関与する可能性が示唆された。Tonic Pain については、今回、約 3 分の 1 の患者については痛覚耐性閾値の主観的痛み評定 (VAS) より、同じ温度刺激の Tonic Pain の主観的痛み評定が低いことが観察された。これは、今回協力いただいた健康被験者ではほぼ全例 Tonic Pain に対する痛み評定の方が高いことを考えると興味深い結果である。また、PANSS のリンデンマイヤーの因子分析の陰性症状の得点とその変化に相関を見いだせる事より、症状との関連は否定できない。さらに、HT が極端に低い患者は Tonic Pain に対する刺激にも、VAS80/100 を超えて中断するケースが 44 名中 17 名もおり、健康被験者 19 名中 5 人に比して多い結果となった。これは同じ統合失調症という病気の中にも痛覚感受性が異なる群が存在することが示唆される。臨床の現場においても、数は少ないが、頑固な痛みで苦しんでペインクリニックを受診する統合失調症患者も存在する。統合失調症の中にも相異なる臨床症状 (慢性疼痛患者と痛み感受性の低い患者) を呈することが明らかになったのは、統合失調症の中にも異なる遺伝学的背景を持つことに矛盾しない。

E. 結論

統合失調症患者は実験的熱刺激による痛みに対して痛覚閾値の上昇を認めず、痛覚耐性閾値の低下を認めた。その痛みに対するとらえ方も健常人との違いが明らかになった。これまでの電気刺激における結果と同様、同じ刺激に対するとらえ方が患者と健常者と異なることが明らかとなった。そのメカニズムを決定づける決め手となる変化を捉えるに至っていないが、今回、統合失調症の症状評価との相関解析により、特に陰性症状との関連が示唆される。より臨床の状況に近い

tonic pain に対する感受性の違いが明らかになったが、そのメカニズムを決定づける決め手となる変化を捉えるに至っていないが、今後サンプル数を増やし、脳イメージングや脳波を用いた侵害受容の解析を施行していくことにより、新たな知見が明らかになるものと考えられる。痛みは主観的な感覚であり、その慢性化メカニズムを明らかにするのは困難であるが、健常者と異なる感覚を持った統合失調症患者の痛覚研究を通じて慢性疼痛のメカニズムが明らかになれば、新たな治療の開発に繋がり多くの苦しむ患者の福音となりうると思われる。このように本研究は、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) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5(CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet* (in press)
- 2) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
- 3) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. e-pub
- 4) Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of schizophrenic females from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Psychiatry Clin Neurosci*, 66(7):611-7, 2012. 12
- 5) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012. 11
- 6) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012. 11
- 7) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4): 456-64, 2012. 6
- 8) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012. 6
- 9) Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137(1-3):246-50, 2012. 5
- 10) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H,

- Itokawa Ma, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research*, 137:264-266, 2012.5
- 11) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujiike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One*, 7(5):e36836, 2012.5
- 12) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujiike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 38(3):552-560, 2012.5
- 13) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012.4
- 14) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198(1):7-11, 2012.6
- 15) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. *PLoS One*, 7(1):e29780, 2012.1
- 16) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.12 (epub)
- 17) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.9 (epub)
- 18) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: A magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res*. 71(3):235-43, 2011.11
- 19) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H and Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(9):1921-1931, 2011.8
- 20) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia, *J Hum Genet*, 56(7):478-83, 2011.7
- 21) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T,

- Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 129:80-84, 2011. 6
- 22) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M. The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry*, 35:1309-1315, 2011. 4
2. 学会発表
- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Kaibuchi K, Kasai K, Sasaki T, JIRAS (Japanese Genetics Initiative for Replicating Association of Schizophrenia). An Association Analysis of the Cardiomyopathy-Associated 5 (CMYA5) Gene With Schizophrenia In A Japanese Population. 20th World Congress of Psychiatric Genetics, 10.14-18 (17), 2012. Germany. Poster
- 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
- 3) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
- 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
- 5) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、池田市医師会学術講演会、大阪、12.19, 2012. 招待講演
- 6) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、岐阜、12.13, 2012 特別講演
- 7) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、金沢、11.22, 2012. 特別講演
- 8) 橋本亮太、疼痛症状のある精神疾患-その鑑別と合併-、第五回日本運動器疼痛学会 シンポジウム、東京有明、11.18, 2012. 招待講演
- 9) 橋本亮太、中間表現型を用いたヒト脳病態ゲノム解析、公開シンポジウム：第三期のニホンザルバイオリソースプロジェクトーさらなる発展を目指してーナショナルバイオリソースプロジェクトー第三期を迎えて：NBRの将来展望、東京、11.9, 2012. 招待講演
- 10) 橋本亮太、痛み医療における精神疾患を誰が診るのか？シンポジウム「痛みの医療における質問票を用いた評価法の有用性と限界」、日本臨床麻酔学会第32回大会、郡山、11.1-3(2), 2012. 招待講演
- 11) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、

10. 18-20(19), 2012. 口演
- 12) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10. 18-20(19), 2012. ポスター
- 13) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10. 18-20(19), 2012. ポスター
- 14) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2 チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10. 18-20(19), 2012. ポスター
- 15) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例のの転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10. 18-20(18), 2012. ポスター
- 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9. 28-30(29), 2012. ポスター
- 17) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー - Research strategy for identifying ASD genes -、第 34 回日本生物学的精神医学会、第 11 回アジア太平洋神経化学会大会・第 55 回日本神経化学会大会合同シンポジウム、神戸、9. 28-10. 2(30), 2012. 口演
- 18) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、統合失調症と NRGN 遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRGN gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9. 28-30(30), 2012. 口演
- 19) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析-Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9. 28-30(30), 2012. ポスター
- 20) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する -The Regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9. 28-30(29), 2012. ポスター
- 21) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究 - Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population -、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9. 28-30(30), 2012. ポスター
- 22) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下：2 チャンネル NIRS による研究 -Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A

- two-channel NIRS study-第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 23) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム: バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 24) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: 中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 25) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 26) 橋本亮太、「FM における精神疾患-治療構造の構築法と鑑別診断-」、日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会、長崎、9.15-16(16).2012. 講演
- 27) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum (2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
- 28) 橋本亮太、うつ病: モノアミン仮説から神経栄養因子仮説へ-新しい治療とより早い診断を目指した神経科学の最前線-、第九回日本うつ病学会総会モーニングセミナー 1、東京、7.27-28(28), 2012.
- 29) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 30) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明: ヒト脳表現型コンソーシアムについて、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 31) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演
- 32) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
- 33) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆 5、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における全ゲノム関連解析による NRGN 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
- 34) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10, 2012. 講演
- 35) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール (双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準) の信頼性の検討、第 31 回リチウム研究会、東京、4.14, 2012. 講演
- 36) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23, 24), 2011. poster

- 37) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
- 38) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of Schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. poster
- 39) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. Poster
- 40) Takeda M, Yamamori H, Hashimoto R. Risk Genes of Cognitive Impairment of Schizophrenia. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
- 41) Yamamori H, Hashimoto R, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M, Expression Array of Lymphoblasts from Schizophrenic Patients. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
- 42) Nakae A, Hashimoto R, Sakai N, Hagihira S, Shibata M, Mashimo T. Pain in patients with schizophrenia- Difference between electrical and heat stimulation -Euroanaesthesia 2011, Amsterdam, Holland, 6.10-14(13), 2011, poster
- 43) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011. invited speaker
- 44) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 45) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
- 46) 松浦由加子、藤野陽生、橋本亮太、井村修、統合失調症患者の姿勢不安定性とその要因の検討、2011年度日本リハビリテーション心理学会学術大会、大阪、12.9, 2011. 口頭
- 47) 橋本亮太、分子・脳機能・精神疾患を結ぶ新しいアプローチ-ヒト脳表現型コンソーシアム、慶應義塾大学医学部生理学教室セミナー、東京、11.22, 2011, 講演
- 48) 橋本亮太、ヒト脳表現型コンソーシアムについて、第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京、11.19, 2011. 口頭
- 49) 橋本亮太、「統合失調症の包括的臨床研究」- 遺伝子解析から治療抵抗性統合失調症の治療まで-、クロザリルミーティング 岡山、岡山、11.1, 2011. 特別講演
- 50) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及

- び統合失調症のリスクに関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 51) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 52) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 53) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 54) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 55) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 56) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 57) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：肝機能異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 58) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：好中球減少症について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 59) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 60) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：多飲水について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 61) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41

- 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 62) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 63) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. 口頭
- 64) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 65) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 66) 橋本亮太、統合失調症の包括的臨床研究：遺伝子解析から治療抵抗性統合失調症の治療まで、クロザリルミーティング、大阪、10.18, 2011. 特別講演
- 67) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 68) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 69) 山路國弘、橋本亮太、大井一高、福本素由己、安田由華、山森英長、統合失調症入院プログラムによってプロナンセリンが最も有効であることが客観的に示された一例、DS フォーラム 2011、神戸、9.18.2011. ポスター
- 70) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症とプレパルス抑制と関連する、第 34 回日本神経科学大会こころの脳科学、横浜、9.14-17(17), 2011. ポスター
- 71) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 72) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 73) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 74) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The

- Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 75) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、杉岡大輝、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、湯澤公子、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス回避機構の研究、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 76) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 77) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡邊琢夫、山本博、糸川昌成、カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究-Research on pathophysiology of the schizophrenia associated with idiopathic carbonyl stress-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 78) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 79) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化: VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRGN gene: A voxel-based morphometry study. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 80) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、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-Study of Remission in Schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 81) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 82) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連-Prepulse inhibition and its relationship to personality dimensions in patients with schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 83) 太田深秀、石川正憲、佐藤典子、中田安浩、根本清隆、大西隆、守口善也、橋本亮太、功刀浩、Voxel based morphometry を用いた統合失調症と健常人の判別分析-Discriminant analysis between schizophrenia patients and healthy subjects using MRI、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 84) 橋本亮太、統合失調症における中間表現型の

研究、コロキウム、大阪、5.24, 2011. 口頭

- 85) 中江文、橋本亮太、奥知子、酒井規広、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か～統合失調症患者研究を通じた痛みの考察～、日本麻酔科学会第58回学術集会、神戸、5.19-21(21).2011. 口頭
- 86) 橋本亮太、大阪大学における統合失調症専門外来・入院プログラムの取り組み、第13回新潟臨床精神薬理フォーラム、新潟、5.17, 2011. 招待講演
- 87) 中江文、橋本亮太、奥知子、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か～統合失調症患者と健常者の痛みの感じ方の違い～、第40回日本慢性疼痛学会、東京、2月24-25日(25日)、2011、口演

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
（総合）分担研究報告書

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

研究分担者 齋藤 洋一 大阪大学産学連携本部脳神経制御外科 特任教授

研究要旨

一次運動野に対する継続的反复経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛の除痛効果と安全性の検証を7施設で70例、平成23年11月までに登録した。平成24年度は解析と論文投稿を行い、現在、国際誌Painで印刷中である。結果としては、本刺激はシャム刺激に対して有意な短期の除痛効果が疼痛尺度、マギル疼痛質問表で認められ、有意な持越し効果は認めなかった。患者満足度(PGIC)はintervention中、本刺激はシャム刺激に対して有意に高いが、2週間の中止で、元の状態に戻ってしまう。ベックうつ評価(BDI)は有意な変化がなかった。またSF-MPQ2の翻訳版の作成をおこない、翻訳の妥当性を検討した。Pain Resに掲載された。2連発磁気刺激による反复経頭蓋磁気刺激による除痛効果メカニズムの検討では、皮質内促通が低下している難治性疼痛患者において、反复経頭蓋磁気刺激による除痛効果が見られ、皮質内促通が改善するデータが得られた。現在、国際誌Painにrevision中である。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは、薬剤が無効で、うつ病になって自殺に至るケースも多い。痛みをコントロールすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となる。大脳一次運動野電気刺激療法は侵襲的治療である。また有効率などの報告でも約50%前後でその有効性のメカニズムには不明な点が多い。最近、非侵襲手法である反复的経頭蓋磁気刺激(rTMS)による大脳一次運動野刺激が可能となり、大阪大学医学部附属病院で、単回rTMSによる難治性神経因性疼痛に対する100例以上の臨床研究を施行したところ、安全性には問題はなく、一時的な有効性(1日程度)を示した。そこで今回、継続的rTMSの治療効果を多施設共同研究(7施設)で検証した。

除痛メカニズム解析のために磁気刺激2連発刺激での皮質興奮性の変化の検討を行った。

B. 研究方法

1. 多施設共同研究のプロトコールとして2週間の連日rTMS(5Hz、500回、安静時運動閾値の90%)を施行し、有効性と安全性を検証した。患者はシャム刺激と本刺激を2週間以上インターバル開けて、クロスオーバー試験を受けた。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づき各施設の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

1. 多施設共同研究に関する7施設で倫理委員会での承認取得。臨床研究としてUMIN登録を行った(UMIN-CTR R000003048)。各施設での承認取得後、順に症例をエントリーし、目標の70例のエントリーが終了した。

結果として61例(男性39例、女性22例)が臨床研究を終えることができた。エントリーの81%が中枢性脳卒中後疼痛であった。rTMSによる問題となる有害事象はなかった。rTMS前後の短期効果では終了直後、60分後ともに疼痛尺度、マギル疼痛質問表ともに本刺激で有意な短期の除痛効果が見られた。有意な除痛効果(10%以上のスコア変化)がみられた割合は20%であった。2週間の一連の治療中、PGICにおいて効果の持越しが見られたが、有意差はなかった。疼痛尺度、マギル疼痛質問表、PGICにおいて治療後2週間で、有意な持越し効果は見られなかった。ベックうつ評価では有意な変化がなかった。有効因子解析では、有意差はないが、男性、60歳以下、レンズ核病変で、治療反応性が良い傾向が見られた。本結果はPainに印刷中である。

現在使用しているマギル疼痛質問表は、国際的に認められたものではない。平成24年九州大学医学部 細井先生のグループからSF-36と同様の手続きで作成された翻訳版がJPainに発行された。それも参考にして、マギル疼痛質問表IIの翻訳版を作成し、Pain Resに掲載された。本質問表はより神経障害性疼痛の評価に適したものであると考えられる。

2 連発刺激による皮質興奮性の検討では、皮質内促進の低下している症例で、rTMS施行すると皮質内促進の改善と除痛効果が認められた。PAINにrevision中である。

D. 考察

本多施設共同研究は連日刺激による有意な短期の除痛効果を示した最初の前向き試験である。今回の報告は規模が最大で、難治性神経因性疼痛に限っているのが特徴である。今

回の除痛効果の検討では、過去の報告と比べて、有効性がマイルドであるが、理由としては高齢者が多く、脳卒中後疼痛が多いのが原因と考えている。除痛効果のメカニズムとしては、運動野を刺激することで、脳内の疼痛認知機構が変化すると推測されるが、より詳細な検討をしていきたい。

これまで適切な神経障害性疼痛を評価できる質問表がなかった。今後、マギル疼痛質問表IIの翻訳版を用いた研究を予定している。rTMS治療のresponderとnon-responderの違いの一因として、皮質内促進の低下の有無が示唆された。今後、より詳細に検討し、両者の違いについて検討する予定である。

E. 結論

多施設共同研究に関しては、目標の70例の登録があった。rTMSが難治性神経障害性疼痛に有意な除痛効果が示された。

rTMS治療のresponderである一因として、皮質内促進の低下が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Morris S, Shibata M, Yoshimine T: Differential efficacy of electrical motor cortex stimulation and lesioning of the dorsal root entry zone for continuous versus paroxysmal pain after brachial plexus avulsion. *Neurosurgery* 2011 68:1252-8
- 2) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms.