

- MH, Hartberg CB, Haukvik U, Heister A.H, Hohn D, Kasperaviciute D, Liewald D C.M, Lopez LM, Makkinje R, Matarin M, Naber M, McKay DR, Needham M, Nugent AC, Putz B, Royle NA, Shen L, Sprooten E, Trabzuni D, Van der Marel S, Van Hulzen K, Walton E, Wolf C, Almasy L, Ames D, Arepalli, Assareh A, Bastin M, Brodaty H, Bulayeva K, Carless M, Cichon S, Corvin A, Curran J, Czisch M, De Zubicaray G, Dillman A, Duggirala R, Dyer T, Erk S, Fedko IF, Ferrucci L, Foroud TM, Fox PP, Fukunaga M, Gibbs R, Goring H, Green R, Guelfi M, Hansell N, Hartman CA, Hegenscheid K, Heinz A, Hernandez DF, Heslenfeld DJ, Hoekstra PJ, Holsboer F, Homuth G, Hottenga JJ, Ikeda M, Jack Jr CR, Jenkinson M, Johnson R, Kanai R, Keil M, Kent Jr JW, Kochunov P, Kwok JB, Lawrie SM, Liu X, Longo D, McMahon K, Meisenzahl E, Melle I, Mohnke S, Montgomery G, Mostert J, Muhleisen T, Nalls M, Nichols TE, Nilsson LG, Nothen M, Ohi K, Olvera R, Perez-Iglesias R, Pike G.B., Potkin S, Reinvang I, Reppermund S, Rietschel M, Romanczuk-Seiferth N, Rosen G, Rujescu D, Schnell K, Schofield P, Smith C, Steen V, Sussmann J, Thalamuthu A, Toga A, Traynor B, Troncoso J, Turner J, Hernandez MC, Van 't Ent D, Van der Brug M, Van der Wee N, Van Tol M.J, Veltman D, Wassink T, Westman E, Zielke H, Zonderman A, Ashbrook D, Hager R, Lu L, McMahon F, Morris D, Williams R, Brunner H, Buckner R, Buitelaar J, Cahn W, Calhoun VD, Cavalleri G, Crespo-Facorro B, Dale A, Davies G, Delanty N, Depondt C, Djurovic S, Drevets W, Espeseth T, Gollub R, Ho BC, Hoffmann W, Hosten N, Kahn R, Le Hellard S.L., Meyer-Lindenberg A, Muller-Myhsok B, Nauck M, Nyberg L, Pandolfo M, Penninx B, Roffman J, Sisodiya S, Smoller J, Van Bokhoven H, Van Haren N, Volzke H, Walter H, Weiner M, Wen W, White T, Agartz I, Andreassen O, Blangero J, Boomsma D, Brouwer R, Cannon D, Cookson M, De Geus E, Deary I, Donohoe G, Fernandez G, Fisher S, Francks C, Glahn D, Grabe H, Gruber O, Hardy J, Hashimoto R, Hulshoff Pol H, Jonsson E, Kloszewska I, Lovestone S, Mattay V, Mecocci P, McDonald C, McIntosh A, Ophoff R, Pausova Z, Paus T, Ryten M, Sachdev P, Saykin A, Simmons A, Singleton A, Soininen H, Wardlaw J, Weale M, Weinberger DR, Adams H, Launer L, Seiler S, Schmidt R, Chauhan G, Satizabal C, Becker J, Yanek L, Van der Lee S, Ebling M, Fischl B, Longstreth W, Greve D, Schmidt H, Nyquist P, Vinke L, Van Duijn C, Luting X, Mazoyer B, Bis J, Gudnason V, Seshadri S, Ikram M, the ADNI, the CHARGE, the EPIGEN, the IMAGEN, the SYS, Martin N, Wright M, Schumann M, Franke B, Thompson P, Medland S.E. Common genetic variants influence human subcortical brain structures, *Nature*, 2015 doi: 10.1038/nature14101 (ahead of print)
- 2) Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Takeda M. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 160(1-3):228-9, 2014. 12 doi: 10.1016/j.schres.2014.10.023.
 - 3) Li M, Ohi K, Chen C, He Q, Lu JW, Chen C, Luo XJ, Dong Q, Hashimoto R, Su B. Failure of replicating the association between hippocampal volume and 3 single-nucleotide polymorphisms identified from the European genome-wide association study in Asian populations. *Neurobiology of Aging*, 35(12):2883e.1-2, 2014. 12, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.015.
 - 4) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *NeuroMolecular Medicine*, 16:697-703, 2014. 12 doi 10.1007/s12017-014-8319-5
 - 5) Shintani N, Onaka Y, Hashimoto R, Takamura H, Nagata T, Umeda-Yano S, Mouri A, Mamiya T, Haba R, Matsuzaki S, Katayama T, Yamamori H, Nakazawa T, Nagayasu K, Ago Y, Yagasaki Y, Nabeshima T, Takeda M, Hashimoto H. Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Molecular Brain*, 9:7(1):74, 2014. 10
 - 6) Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Ochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N. Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry*, 4:e472, 2014. 10 doi:10.1038/tp.2014.110
 - 7) Miki K, Hashimoto R, Shi K, Yukioka M, Opioid

- therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty. *Rheumatology*, 53(10):1723-4. 2014. 10 doi:10.1093/rheumatology/keu309
- 8) Iwata R, Ohi K, Kobayashi Y, Masuda A, Masuda A, Iwama M, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, Hashimoto R, Itohara S, Iwasato T. RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Report*, 8(5):1257-64, 2014. 8 doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.047.
- 9) Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, Numata S, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*, 582:93-8, 2014. 10 doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.052.
- 10) Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5):1154-63, 2014. 9 doi: 10.1093/schbul/sbt154
- 11) Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hirai Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Annals of General Psychiatry*, 13:22. 2014. 8 doi: 10.1186/s12991-014-0022-2.
- 12) Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*, 11:9(8):e104619, 2014. 8 doi: 10.1371/journal.pone.0104619
- 13) Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7):534-541, 2014. 7 doi: 10.1111/pcn.12165.
- 14) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Takeda M. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatry*, 22;4(2):42-48, 2014. 6 doi: 10.5498/wjp.v4.i2.42
- 15) Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ikeda K. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 5(2):1000178, 2014. 6 doi: 10.4172/2155-6105.1000178
- 16) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex*, 58C:23-26, 2014. 6 doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.011.
- 17) Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6):456-62, 2014. 6 doi: 10.1111/pcn.12157.
- 18) Dickinson D, Straub RE, Trampush JW, Gao Y, Feng N, Xie B, Shin JH, Lim HK, Ursini G, Bigos KL, Kolachana B, Hashimoto R, Takeda M, Baum GL, Rujescu D, Callicott JH, Hyde TM, Berman KF, Kleinman JE, Weinberger DR. Differential Effects of Common Variants in SCN2A on General Cognitive Ability, Brain Physiology, and messenger RNA Expression in Schizophrenia Cases and Control Individuals. *JAMA Psychiatry*. 1; 71(6):647-56, 2014. 6 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.157.
- 19) Ohgidani M, Kato T.A., Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Scientific Reports* 14: 4: 4957, 2014. 5 doi: 10.1038/srep04957.

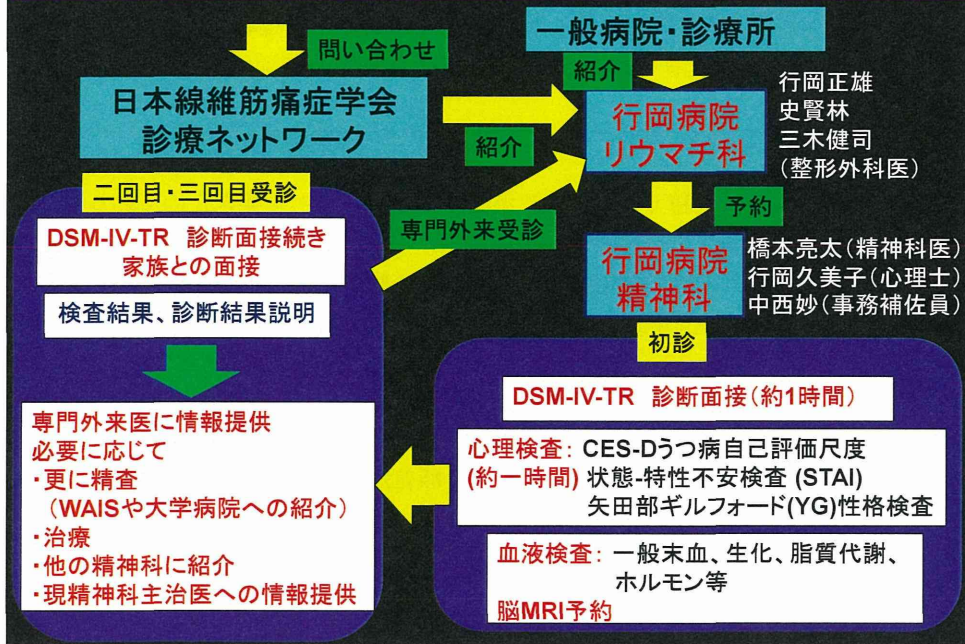
2. 学会発表

- 1) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia; Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. 2014 American College of Neuropharmacology (ACNP), Phoenix, U. S. A., 12. 7-11 (9), 2014. Poster
- 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. Brain-enriched sorting nexin family proteins regulate spine morphogenesis and are associated with risk for schizophrenia. 2014 American College of Neuropharmacology (ACNP), Phoenix, U. S. A., 12. 7-11 (9), 2014. Poster
- 3) Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M. Intermediate phenotype studies in schizophrenia (Current research topics in schizophrenia and future perspectives.) 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6. 22-26 (23), 2014. invited speaker
- 4) Uno K, Nishizawa D, Seol S, Sakai N, Ohi K, Nabeshima T, Hashimoto R, Ozaki N, Ikeda K, Miyamoto Y, Nitta A. PCLO SNP rs13438494 regulates DA and 5-HT uptake, accompanied with splicing efficiency and dependence-like behaviors in genomic association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6. 22-26 (24), 2014. poster
- 5) Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Nagashima M, Hiroshi U, Hashimoto R, Tanaka M, Sugimura H, Ikeda K. Associations of an orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism with nicotine dependence found in genome-wide and following association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6. 22-26 (23), 2014. poster
- 6) 岡右里恵、緒方洋輔、福永雅喜、橋本亮太、花川隆、Resting-state functional connectivity MRI を用いた気分障害患者と健常者の判別精度に対する特徴量抽出手法の影響の検討、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12. 11-13 (12), 2014. ポスター
- 7) 永安一樹、松村憲佑、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、大井一高、橋本亮太、武田雅俊、橋本均、自閉症関連候補遺伝子のハイスループット機能評価系による解析、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12. 11-13 (12), 2014. ポスター
- 8) 岩田亮平、橋本亮太、糸原重美、岩里琢治、RacGAP $\alpha 2$ キメラによる認知能力の発達の調節、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12. 11-13 (12), 2014. ポスター
- 9) 橋本亮太、多施設共同研究体制の構築、第 5 回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京、12. 6-7 (6), 2014. 口演
- 10) 近藤健治、橋本亮太、池田匡志、高橋秀俊、山森英長、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、斉藤竹生、武田雅俊、岩田伸生、統合失調症の GWAS によるプレパルス抑制との共通リスク遺伝子の同定、第 47 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12. 5, 2014. ポスター
- 11) 吉田正俊、三浦健一郎、橋本亮太、藤本美智子、山森英長、安田由華、大井一高、武田雅俊、伊佐正、統合失調症患者の静止画自由視時の視線データはサリエンシー計算論モデルによって説明できる、第 4 回生理研-名大合同シンポジウム、名古屋、11. 22, 2014. ポスター
- 12) 村松憲佑、永安一樹、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、大井一高、橋本亮太、武田雅俊、橋本均、自閉症の疾患特異的候補遺伝子の機能的スクリーニング系の確立、第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、11. 20-22 (22), 2014. 口演
- 13) 橋本亮太、精神疾患の中間表現型研究 (Intermediate phenotype studies in psychiatric disorders)、日本神経精神薬理学会第三回学術奨励賞受賞記念講演、11. 21, 2014. 講演
- 14) 中澤敬信、橋本亮太、永安一樹、安田由華、山森英長、梅田知美、藤本美智子、大井一高、石川充、赤松和土、岡野栄之、武田雅俊、橋本均、iPS 細胞関連技術を用いた統合失調症研究、第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会の合同シンポジウム 1 「iPS 細胞を用いた精神疾患の分子病態研究の現状と展望」名古屋、11. 20-22 (21), 2014. 口演
- 15) 橋本亮太、池田匡志、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、Dickinson D、Aleksic B.、岩瀬真生、数井裕光、尾崎紀夫、Weinberger DR、岩田伸生、武田雅俊、Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia (統合失調

- 症の認知機能障害の全ゲノム関連解析)、第59回日本人類遺伝学会 第21回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014 ポスター
- 16) 森原剛史、佐藤真広、角田達彦、山口由美、赤津裕康、**橋本亮太**、紙野晃人、武田雅俊、疾患感受性のマウス系統間差をトランスクリプトーム解析:アルツハイマー病のA β 蓄積量を規定する遺伝子KLC1Eの同定、第59回日本人類遺伝学会第21回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014 口頭
- 17) **橋本亮太**、住吉チカ、藤野陽生、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、井村修、住吉太幹、武田雅俊、統合失調症患者の認知機能障害の簡易測定法の開発、第14回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014。(講演)
- 18) 藤野陽生、**橋本亮太**、住吉チカ、住吉太幹、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、武田雅俊、井村修、統合失調症患者の社会機能に影響する要因、第14回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014。(口演)
- 19) 三木健司、**橋本亮太**、史賢林、行岡正雄、TKA術後遷延疼痛の実際 米国でのオピオイドの蔓延 (Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty) 第42回日本関節病学会 シンポジウム11「関節手術後の疼痛対策」、東京、11.6-7(7), 2014 シンポジスト・座長 招待講演
- 20) 西澤大輔、笠井慎也、佐藤直美、谷岡書彦、長島誠、氏家寛、**橋本亮太**、田中雅嗣、梶村春彦、池田和隆、ゲノムワイド関連解析によるオレキシン2受容体遺伝子多型 Val1308Ile とニコチン依存との関連の同定 平成26年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、横浜、10.3-4(3), 2014 口頭
- 21) **橋本亮太**、山森英長、梅田知美、藤本美智子、安田由華、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来サンプルを用いた統合失調症の病態解明研究、第11回NDDC-JSG会議、大阪、10.7, 2014 口演
- 22) **橋本亮太**、神経化学が読み解く精神疾患の病態メカニズム、第7回(2014年)神経化学の若手研究者育成セミナー、奈良、9.29-10.1(29), 2014. 口演
- 23) **橋本亮太**、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、イントロダクション (Introduction)、生物精神・神経化学合同シンポジウム テーマ: 朝から生討論: 我が国の発達障害研究はトランスレーショナルとなりうるか? 臨床精神 vs 神経化学、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. 口演
- 24) **橋本亮太**、大井一高、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、ビッグサイエンスに対する挑戦: スモールサイエンスと基礎研究の融合 (The challenge to big science: fusion of small science and basic research) シンポジウム2「多施設共同研究の意義と日本における現状: 欧米に勝つための戦略とは?」第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014.
- 25) 齋藤 竹生、池田匡志、近藤健治、岡久祐子、菱本明豊、大沼徹、廣瀬雄一、**橋本亮太**、尾崎紀夫、岩田仲生、ラモトリギン誘発皮疹に関する薬理遺伝学的研究、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29-1), 2014. 各賞受賞者ポスター
- 26) 近藤健治、**橋本亮太**、池田匡志、高橋秀俊、山森英長、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、齋藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、プレパルス抑制関連遺伝子の探索、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 27) 安田由華、**橋本亮太**、中江文、康紅玲、大井一高、山森英長、藤本美智子、萩平哲、武田雅俊、自閉症スペクトラム症における感覚過敏についての研究 (Sensory profile in subjects with autism spectrum disorders) 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 28) 藤本美智子、**橋本亮太**、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症の生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの開発、An integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. ポスター
- 29) 山森英長、**橋本亮太**、石間環、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、伊藤彰、橋本謙二、武田雅俊、複数のバイオマーカーを用いた気分障害と統合失調症の補助診断方法確立の検討 (Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders and schizophrenia) 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 30) 布川綾子、渡部雄一郎、飯嶋良味、江川純、金子尚史、澁谷雅子、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、栃木衛、功刀浩、糸川昌成、尾崎紀夫、**橋本亮太**、染矢俊幸、TPH2 遺伝子と日本人統合失調症との2段階関連解析、第36回日本生物学的精神医学

- 会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 31) 江川純、飯嶋良味、渡部雄一郎、布川綾子、金子尚史、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、功刀浩、糸川昌成、佐々木司、尾崎紀夫、**橋本亮太**、澁谷雅子、井桁裕文、染矢俊幸、マイクロ RNA30E 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 32) **橋本亮太**、精神疾患とその偏見への挑戦：こころの扉を開き克服するまで、新適塾「脳はおもしろい」第 6 回会合、大阪、9.17, 2014. 講演
- 33) 中澤敬信、**橋本亮太**、橋本均、細胞内タンパク質輸送と統合失調症、生体機能と創薬シンポジウム 2014、大阪、8.28-29(28), 2014. ポスター
- 34) **橋本亮太**、精神疾患分野から-多施設共同研究による倫理的問題点-、ヒトゲノム解析研究倫理審査を考える会、東京、8.3, 2014. 講演
- 35) 安田由華、**橋本亮太**、大井一高、山森英長、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、孤発性自閉症スペクトラム障害のトリオにおけるエクソーム解析による de novo 変異の同定、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第三回研究班会議、東京、7.20, 2014. 口頭
- 36) 三木健司、史賢林、**橋本亮太**、林淳一郎、行岡正雄、小島崇宏、裁判における CRPS 症例の診断書からみた妥当性、第 12 回整形外科痛みを語る会、福岡、6.28-29, 2014. 招待講演
- 37) **橋本亮太**、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？第 110 回日本精神神経学会学術総会、横浜、6.26-28(27), 2014. 口演
- 38) 山森英長、**橋本亮太**、藤本美智子、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、阪大病院でのクロザピンの使用経験と有用性、第 17 回和風会精神医学研究会、大阪 6.8, 2014. 口頭
- 39) **橋本亮太**、精神疾患のバイオマーカー研究—DSM-5 への挑戦—、北里大学精神科教室拡大研究会、4.17, 2014. 招待講演
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
出願番号：特願 2014-182369 発明者：**橋本亮太**、三浦健一郎、藤本美智子、発明の名称：精神疾患判定装置、及び、精神疾患判定方法、出願人：国立大学法人大阪大学、出願日：2014/9/8
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

線維筋痛症の精神医学的評価を含む診療システムの構築



慢性疼痛専門外来受診患者の精神医学的特徴

精神科医療 受診歴	受診中	受診歴あり	受診歴なし
	108名 (31.1%)	88名 (25.4%)	151名 (43.5%)

向精神薬 服薬	服薬中	服薬なし
	197名 (56.8%)	150名 (43.2%)

精神医学的診断 (DSM-IV-TR)					平均1.46 診断数
正常 範囲内	精神障害 診断数1	精神障害 診断数2	精神障害 診断数3	精神障害 診断数4以上	
17名 (5.4%)	211名 (58.2%)	94名 (28.5%)	17名 (5.4%)	8名 (2.5%)	

ミクログリアに関する動物モデル基礎研究

分担研究者 津田 誠 九州大学大学院薬学研究院 教授

連携研究者 井上 和秀 九州大学理事（副学長）

研究要旨

我々は神経障害性疼痛の病態に脊髄ミクログリアが深く関与することを突き止めており、広く慢性疼痛の病態基盤に中枢のミクログリアが関与する可能性を想定している。本研究では、慢性疼痛の発症維持における心理社会的ストレスの影響とグリア細胞の変化を慢性疼痛モデル動物にて検討し、ミクログリアを介する脳内病態基盤を解明する。本年度は、精神異常動物モデルにおける慢性疼痛の変化を明らかにするため、発達障害モデルである幼弱期隔離飼育マウスを用いて検討を行った。その結果、集団飼育マウスに比べて、隔離飼育マウスではより強いアロディニアが発症することが明らかとなった。しかし、隔離飼育により、急性疼痛試験における痛み応答性には変化が認められなかった。すなわち、隔離飼育によって、神経障害性疼痛が選択的に強まることが示唆された。今後は、神経障害性疼痛の悪化が精神異常全般に認められる現象であるのか否か、さらに脳内ミクログリアの機能制御を実現する遺伝子導入技術等の開発を進める。

A. 研究目的

慢性疼痛の患者は、様々な診療科を受診するが、客観的な評価・診断法はいまだ存在しない。標準的な治療も未開発で、経験に基づき治療されているのが現状であり、客観的に病態を鑑別し重症度を評価できる診断評価ツールの開発は厚生労働行政上急務である。本研究グループでは、慢性疼痛患者の臨床的な知見を集積しており、特に精神心理学的・社会的側面に関する研究を国内外に発信し、心理社会的因子の影響や精神疾患の高頻度での合併を予備的に見だしている。

我々は、難治性慢性疼痛の神経障害性疼痛のモデル動物を用いて、中枢神経系のグリア細胞での機能変化を中心に基礎研究を行ってきた。その成果として、脊髄後角において、グリア細胞の一種であるミクログリア細胞特異的に P2X4 受容体（細胞外 ATP で活性化する興奮性イオンチャネル）が過剰発現し、その活性化で放出された因子が脊髄後角ニューロンを異常に興奮させて痛みを誘発することを発見した（Nature 2003; Nature 2005）。その後、ミクログリア選択的なシグナル分子や転写因子等を特定して P2X4 受容体発現機構を明らかにし（J Neurosci 2008; PNAS 2009; EMBO J 2011; Cell Rep 2012 など）、神経障害性疼痛の新しい発症メカニズムを示してきた。現在、新規 P2X4 受容体拮抗薬の産学官連携開発研究が進行中である。

この研究成果を基盤として、慢性疼痛病態における共通メカニズムとして中枢のミクログリアが役割を担っている可能性を想定している。そこで本研究では、慢性疼痛の発症維持における心理社会的ストレスの影響と、そ

れによるグリア細胞の変化を慢性疼痛モデル動物にて研究し、ミクログリアを介する慢性疼痛病態基盤を解明する。

B. 研究方法

実験には、C57BL/6J マウスを使用した。

幼弱期隔離飼育マウスの作成は、出生後 21 日経過した C57BL/6 マウスを個別に飼育した（幼弱期隔離飼育群）。その際に、ケージの周囲を不透明な板（グレーの塩ビ板）等を使って視覚的に周囲と遮蔽した。集団飼育マウスは母親マウスと 3~4 匹の子マウスと一緒に飼育した。この後 5~6 週間飼育したマウスを神経障害性疼痛試験や急性疼痛試験に使用した。

神経障害性疼痛モデルは、脊髄神経の損傷により作成した。2%エスカイン麻酔下、マウスをうつ伏せに置き、腰骨の突起より L5 の位置を確認した後、背側正中線よりもやや損傷側の皮膚を正中線に沿って切開した。さらに筋膜を切開し、開胸器で視野を広げた後、L5 横突起の上部の筋肉を剥離し、横突起を確認した。その後、ドリルを用いて L5 横突起の根元付近に穴を開け、神経を損傷させないように穏やかにこれを除去した。除去した L5 横突起の直下に L4 脊髄神経が確認できるので、これを切断した。筋膜および皮膚を 3-0 絹糸で縫合し、0.5 mg/ml ゲンタシンで消毒した後、ノベクタンスプレーで傷口を保護し、同濃度のゲンタシンを 0.1 ml 腹腔内投与した。

アロディニアの測定法は、von Frey フィラメントを用いた Up and down 法により行った。動物をメッシュケージ上の暗所個室に入れ、30 分から 1 時間順化させた。そ

の後、床下面よりフィラメントをマウスの足底部に接触させ、フィラメントが湾曲するまで力を加えた。フィラメントの湾曲状態を3秒間保持し、脚を素早く退ける、足を舐めるといった痛み行動の有無を確認した。沈静していない動物には、落ち着くまでフィラメントを接触させなかった。von Frey フィラメントは刺激強度の異なる6本のフィラメント[2.44 (0.04 g)~4.31 (2.0 g)]を用いた。数回の試行の後、下記計算式を用いて50%閾値を算出した。また、最も太い4.31 (2.0 g) のフィラメントにも応答しない動物については、その閾値を一律2.0 gとした。

50%閾値 (Paw withdrawal threshold: gram)

$$= 10^{(X_f + (k \times 0.279)) / 10000}$$

X_f : 最後に用いたフィラメントの値

k : フィラメントの反応性で決定される値

急性疼痛の試験には、Tail-flick テスト、Hot-plate テスト、Formalin テストを用いた。Tail-flick テストは、Tail Flick Unit (Ugo Basile 社) を用いて、50V に設定した radiant heat をマウスの尻尾に照射し、マウスが尻尾を退けるまでの時間を測定した。Hot plate テストでは、マウスを熱板 (45, 49, 52 °C) 上に置き、ジャンプする、足裏を舐めるといった疼痛反応を起こすまでの時間を測定した。最大60秒まで測定した。Formalin テストでは、マウスをガラス製ケージの中に入れ、15分程度順応させた後、足底部に5% formaldehyde を20 μL 投与した。その後、5分間ごとに区切り、合計60分間の舐める、噛むといったマウス痛み行動合計時間を測定した。

C. 研究結果

幼弱期隔離飼育マウスおよび集団飼育マウス (コントロール) の末梢神経を損傷させ、神経障害性疼痛モデルを作成し、その後のアロディニアの推移を測定した。集団飼育マウスでは、以前に報告した結果と同様に、von Frey フィラメントに対する反応閾値の低下、すなわちアロディニアが発症した。その集団飼育マウスの反応閾値に比べて、幼弱期隔離飼育マウスでは反応閾値の有意な低下、すなわちアロディニアの悪化が認められた。その悪化は、発症期に顕著であり、悪化した状態が長期間持続した。

隔離飼育により、通常の痛覚応答性が変化するか否かを評価するために、隔離および集団飼育マウスを用いて数種類の急性疼痛試験 (Tail-flick テスト、Hot-plate テスト、Formalin テスト) を行った。Tail-flick テストにおいて、幼弱期隔離飼育マウスでは radiant heat によりマウスが尻尾を退けるまでの時間は約4秒程度であり、集団飼育マウスの値とほぼ同程度であった。また、

Hot-plate テストにおいても両群間に変化は認められなかった。Formalin テストにおいては、集団飼育マウスではこれまでの結果と同様に、化学的侵害刺激による第一相 (投与直後から10分間程度) と組織炎症に由来する第二相 (投与後10~60分程度) の疼痛行動が出現した。幼弱期隔離飼育マウスでは、疼痛行動の出現パターンや程度に有意な変化は認められなかった。

D. 考察

本年度の研究においては、幼弱期隔離飼育マウスを用いた実験系の確立、およびその幼弱期の社会的ストレスが成体時での神経障害による疼痛や侵害刺激による疼痛にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした。その結果、幼弱期隔離飼育マウスでは、集団飼育コントロールマウスに比べて、神経障害性疼痛の発症が悪化している可能性が示唆された。しかしながら、急性の侵害刺激負荷による疼痛行動には変化が認められなかった。この結果は、幼弱期隔離ストレスが、通常の痛覚伝達経路ではなく、むしろ神経障害後に起こる慢性疼痛に関連した変化に影響を与えていることが予想される。今後は、幼弱期隔離マウスでの神経障害性疼痛の悪化が、精神異常全般に認められる現象であるのかを追究するため、他の精神異常モデルで検証し、さらにそのメカニズムとしてミクログリアの役割を明らかにするために、必要な研究技術 (脳ミクログリア *in vivo* イメージングや高効率遺伝子導入技術など) の開発も進める。

E. 結論

本研究では、心理社会的ストレスモデルのひとつである幼弱期隔離飼育マウスで神経障害性疼痛の悪化が認められた。今後、心理社会的ストレスによる慢性疼痛の悪化メカニズムを研究することで、慢性疼痛症の精神医学的な側面を解明することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akagi T, Matsumura Y, Yasui M, Minami E, Inoue H, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Mizumura K, **Tsuda M**, Kiyama H, **Inoue K**: Interferon regulatory factor 8 expressed in microglia contributes to tactile allodynia induced by repeated cold stress in rodents. *J Pharmacol Sci* 126(2): 172-176 (2014).

2. 学会発表

- 1) **津田 誠**, **井上和秀**: 脊髄グリア細胞からの研究アプローチ. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会 (シンポジスト, スポットライトスピーカー)

2014. 10. 9, 鹿児島)
- 2) **Tsuda M**, Masuda T, **Inoue K**: Microglial purinoceptors and chronic pain. Purines2014 (シンポジスト, 2014. 7. 25, Bonn, Germany)
 - 3) **Tsuda M**, Masuda T, **Inoue K**: Non-cell-autonomous modulation of neuropathic pain by microglia. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (シンポジスト, 2014. 7. 17, Cape town, South Africa)
 - 4) **津田 誠**: グリア細胞から見た神経障害性疼痛メカニズム. 第55回日本神経学会学術大会 (ランチョンセミナー, 2014. 5. 22, 福岡)
 - 5) **津田 誠**: 神経障害性疼痛-ミクログリアを中心とした病態メカニズム-. 第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (イブニングセミナー, 2014. 4. 18, 京都)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

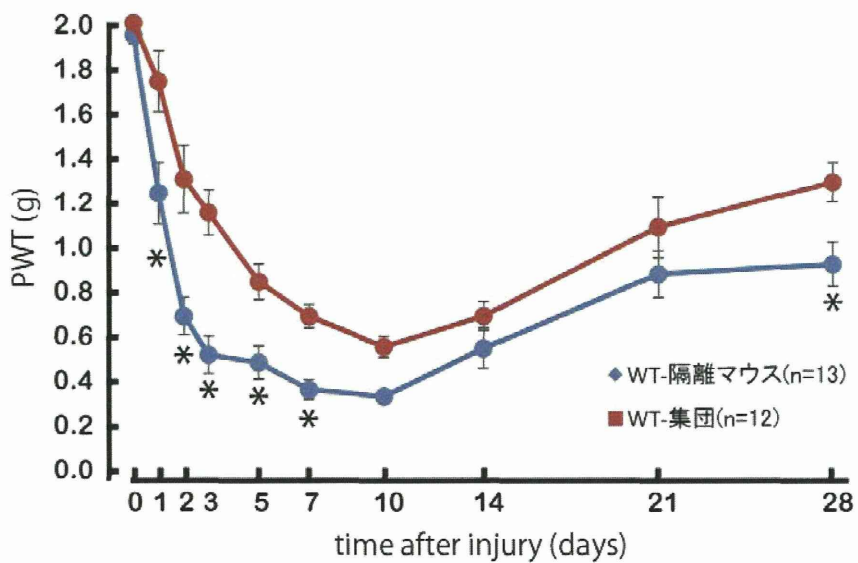
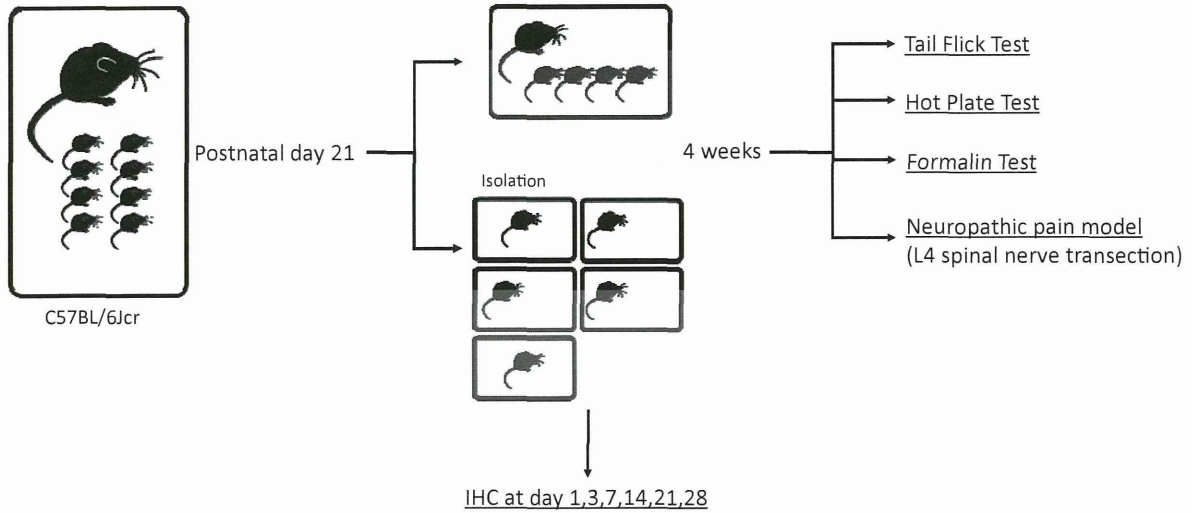
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

(研究協力者)

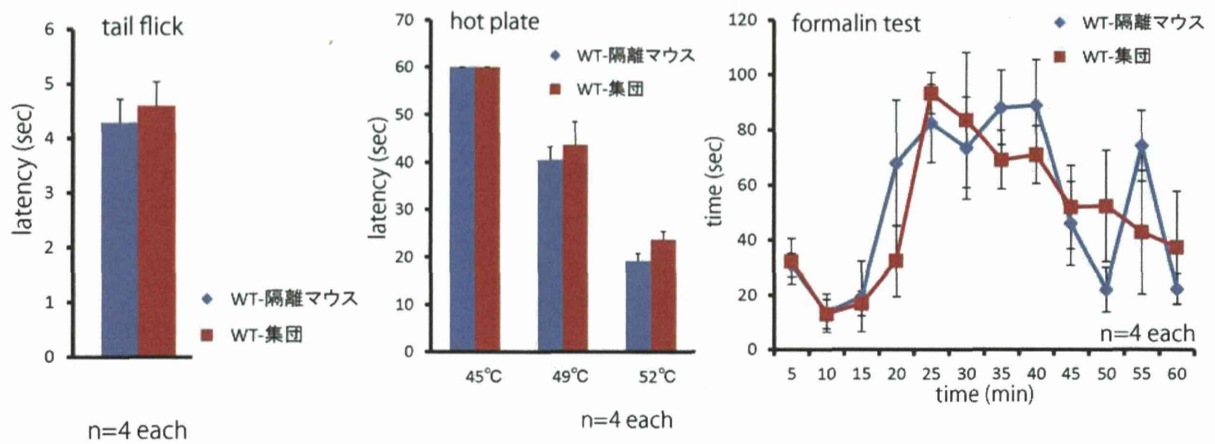
齊藤 秀俊 九州大学大学院薬学研究院
准教授

発達障害モデル動物の中枢内ミクログリアの異常を捉え、その異常がもたらすシナプスの形成・維持・剪定における変化、さらに疼痛を慢性化へ導くメカニズムを明らかにする。

幼弱期隔離実験



神経障害性疼痛モデルマウスを作成し、機械刺激に対する逃避閾値を測定したところ、隔離マウスでは神経障害後初期にみられる逃避閾値の低下が集団飼育群よりも有意に促進しており痛みをより強く感じていることが示唆された。



定常状態において熱刺激による急性痛への脊髓反射(tail flick test)、上位中枢を介した痛覚に対する逃避行動(hot plate test)、急性の炎症性疼痛 (formalin test 第2相) では両群間に有意な差は認められない。

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目 「慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ」
 機関名 国立大学法人九州大学

学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
I 総論：A. 痛みの一 般的性質（定義，分類）： 2. 病因による分類： c 非器質的疼痛（心因 痛）	細井昌子	メカニズムから読み解 く 痛みの臨床テキス ト，南江堂，22-28	2015	国内
解説 II. 腰痛のプラク ティス 7 心身医学的治 療 1) 心身医学的治療の 基本方針	細井昌子， 安野広三	痛みの Science&Practice, 4. 腰痛のサイエンス， 199-200	2014	国内
特集 心身症関連疾患に 対する心理的アプローチ と薬物療法 慢性疼痛に 対する心理的アプローチ と薬物療法	岩城理恵， 細井昌子	医学と薬学，第71巻 第9号，pp. 1497-1506	2014	国内
特集／最新の腰痛・膝関 節痛の診療 各科領域の 腰痛症の診療 心療内科 における腰痛症の診療	柴田舞欧， 細井昌子	月刊 臨床と研究，第 91巻 第11号，pp. 27- 34	2014	国内
Direct induction of ramified microglia- like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease.	Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S	Scientific Reports, 4, 4957	2014	国外

BDNF induces sustained intracellular Ca ²⁺ elevation through the upregulation of surface TRPC3 channels in rodent microglia.	Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, Ohgidani M, Sagata N, Horikawa H, Yamauchi Y, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Inoue R, Kanba S, Monji A	Journal of Biological Chemistry, 289(26), 18549-18555	2014	国外
精神免疫学から観た身体疾患と精神疾患の生物学的共通基盤.	早川宏平, 加藤隆弘, 神庭重信	精神科治療学, 29, 171-178	2014	国内
脳・文化・無意識—ミクログリア仮説から鑑みたエディプスコンプレックスの発生論（試論）—	加藤隆弘	こころと文化, 13(2), 116-127	2014	国内
Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty	Miki K, Hashimoto R, Shi K, Yukioka M	Rheumatology, 53(10):1723-1724	2014	国外
Interferon regulatory factor 8 expressed in microglia contributes to tactile allodynia induced by repeated cold stress in rodents.	Akagi T, Matsumura Y, Yasui M, Minami E, Inoue H, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Mizumura K, Tsuda M, Kiyama H, Inoue K	J Pharmacol Sci 126(2):172-176	2014	国外
Involvement of the chemokine CCL3 and the purinoceptor P2X7 in the spinal cord in paclitaxel-induced mechanical allodynia	Ochi-ishi R, Nagata K, Inoue T, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K	Mol Pain 10:53 doi:10.1186/1744-8069-10-53	2014	国外
神経障害性疼痛	津田 誠, 松下克之, 井上和秀	日本薬理学雑誌 143, 215-216	2014	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

IV. 研究成果の刊行物・別刷

メカニズムから読み解く

痛みの 臨床テキスト

編集 小川節郎

南江堂

A. 痛みの一般的性質 (定義, 分類)

2. 病因による分類

C 非器質的疼痛 (心因痛)

細井昌子

非器質的疼痛は心因性疼痛 (心因痛) という名前でよばれてきたが, 実際には島皮質や前部帯状回といった痛みの情動的評価を行う脳部位に, 環境やそれに反応した身体の情報収束体験される「心理社会的ストレスに反応した機能的痛み」や「社会的痛み」とよぶこともできる。治療的対話で安定した治療関係を築き, 患者自らが心理社会的ストレス反応である痛みに対し, 主体的な対処が可能となるよう援助する心身医学的アプローチが有用である。

1 痛みのメカニズム

a 痛みの基礎理論と臨床理論: 心理的ストレスの認知能力の影響

本項では末梢の器質的病変を合併しない機能的な痛み体験を非器質的疼痛として表現することにしているが, これは理論的には心因性疼痛 (心因痛) といわれてきた概念である¹⁾。しかし臨床的には, 不快情動が生じるときには呼吸が浅くなり呼気時間が短縮し, 副交感神経機能が抑制され交感神経系優位となる。また, 自律神経系も同時に作動するため, 末梢血管や筋肉の収縮が起こる。したがって, 末梢循環不全に伴う機能的疼痛が発生することになり, 不快情動体験の増大と合併して個人の痛覚耐性も低下することで, 「耐えられないほどの痛み」として理論的な心因痛が体験される。しかし, この場合は機能的な身体的疼痛も合併しているため, 心因痛という表現で診断すると医療コミュニケーションに問題が発生することが多い。正確には, 「心理社会的ストレスに反応した機能的痛み」と表現されるものであり, 特殊な人にもみ生じる現象というよりも, 人間一般に生じる身体反応と考えられる。図1に関連痛における収束と, 理論的な心因痛における不快情動を識別する脳部位である島皮質や前部帯状回における情報の収束についての仮説を示した。

しかし, 不快情動を自身で同定する能力が低下 (感情同定困難) し, 感情を伝達する能力が不足 (感情伝達困難) していると, 心理社会的ストレスが自身の心身反応に影響を与えていることを認知できないことがある。そのため器質的疾患が存在するのではないかという問題にばかり注目してドクターショッピングすることになり, 臨床的な問題に進展することがある。上記の感情同定困難や感情伝達困難の因子は, 感情以外のことが現実生活に影響を及ぼしていると考えられる傾向である外的志向という因子とともに, 心身症になりやすいパーソナリティである失感情症 (alexithymia) として観察されている心理特性である。失感情症傾向と痛みは, 日本人でもっとも多い愁訴である腰痛を含むさまざまな痛み疾患や, 一般住民における慢性痛愁訴と関連している²⁾ことが示唆されている。

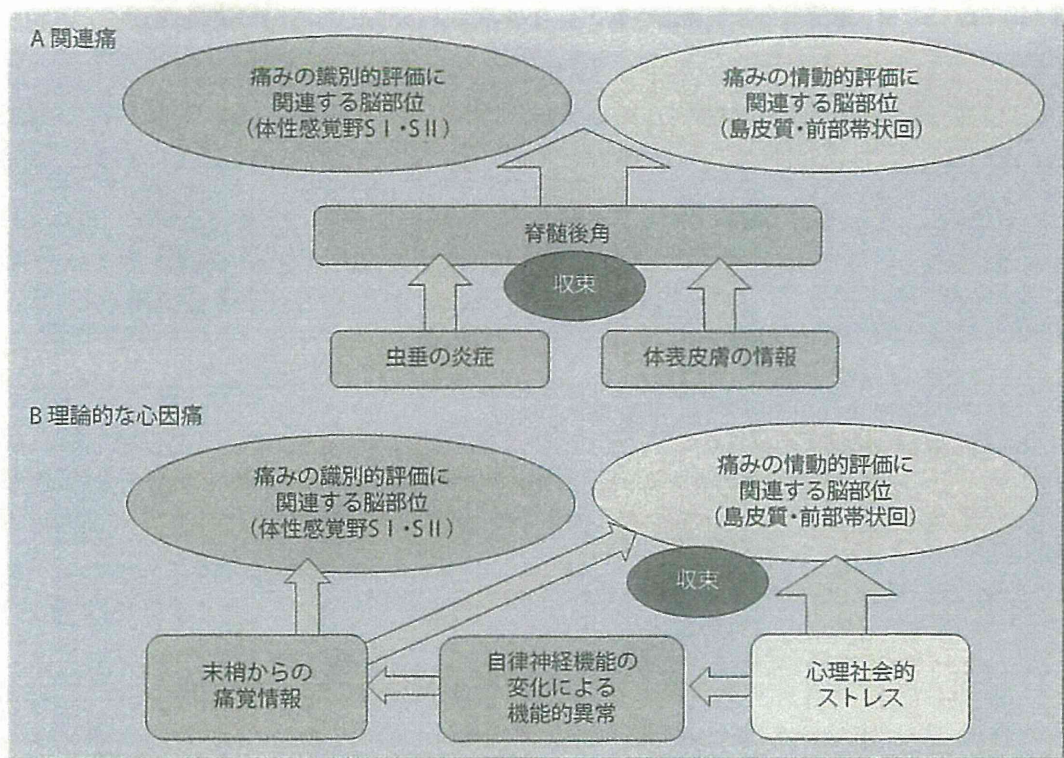


図1 関連痛と理論的な心因痛における収束現象についての仮説

b 理論的な心因痛に関連する病態の発生機序と社会的痛み

侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛では、末梢の局所や連結する痛覚伝導路の一次ニューロンや二次ニューロンなどにおいて異常が生じ、その刺激が脳に伝えられ不快な感覚・情動体験である痛み体験が起こっている。しかし理論的な心因痛では末梢からの入力を認めず、心理社会的ストレスにより脳内において痛覚の不快情動体験に関与する脳部位が刺激され、痛み体験が起こっていると考えられている。虫垂炎の際に最初に心窩部痛が発生するが、これは内臓からの痛覚線維と皮膚からの痛覚線維が脊髄後角で一緒になり（「収束」という現象として生理学では表現される）、脳へ求心性インパルスとして中継されるため、脳が内臓の異常を皮膚に痛みがあると判断し、原因のある内臓部位（虫垂）から遠く離れた心窩部の体表の皮膚の痛みとして感じるためである（関連痛）。この場合は収束部位が脊髄後角であるが、理論的な心因痛も、収束部位を島皮質や前部帯状回といった不快情動に関連する脳部位とする関連痛のような現象ともいえる。

近年の研究では、末梢の侵害刺激がなくても、社会的疎外感、不公平、死別、社会的比較における劣等感といった社会的ストレスにより、痛覚の不快情動成分に関与している背側前部帯状回や島皮質前部といった脳部位が身体的疼痛のときと同様に活性化することが報告され、社会的痛み（social pain）とよばれるようになってきている³⁾。社会的痛みは実験的に、Cyberballというシステムを用い、パソコン上で3人のボール投げゲーム中に社会的疎外環境を設定した際に健常者でも観察される不快情動体験として研究されている。

小児や思春期にみられる痛みとしては、比較的健康な身体において、社会的疎外環境による社会的痛みや、心理社会的ストレスに伴う頭痛や腹痛などの機能的異常による痛みが観察される。成人になると、心理社会的ストレスの多くは家庭や職場での慢性的なストレ

表 1 ■ ICD-10 F45.4 持続性身体表現性疼痛障害 (persistent somatoform pain disorder)

主な愁訴は、頑固で激しく苦しい痛みであり、それは生理的過程や身体的障害によっては完全には説明できない。痛みは、主要な原因として影響を及ぼしていると十分に結論できる情緒的葛藤や心理的社会的問題に関連して生じる。結果的には、個人的であれ、医療的なものであれ、援助を受けたり注意を引いたりすることが著明に増える。

うつ病性障害や統合失調症の経過中に生じる心因性起源と推定できる痛みをここに含めてはならない。筋緊張性頭痛や片頭痛などの精神-生理学的メカニズムが知られているか推論できるものに起因するが、しかしなお心因性の原因も関与していると考えられている痛みは、F54「他に分類される障害あるいは疾患に関連した心理的あるいは行動的要因」に ICD-10 の他のコード (たとえば片頭痛 G43.-) を加えてコードすべきである。

(含) 精神痛 (psychalgia)

心因性背部痛あるいは頭痛

身体表現性疼痛障害

【鑑別診断】最もよく出会う問題は、この障害を、器質的に引き起こされた痛みの演技的修飾から鑑別することである。器質的な痛みはあるが、まだ明確な身体的診断にいたっていない患者は、おそれたり憤慨したりしやすく、結果として注意を引こうとする行動をとることがある。さまざまな疼痛は身体化障害ではふつうであるが、他の愁訴より持続的ではないか、あるいは優勢ではない。

(除) 特定不能の背部痛 (M54.9)

特定不能の (急性/慢性) 疼痛 (R52.-)

緊張性頭痛 (G44.2)

[F45.4 持続性身体表現性疼痛障害, ICD-10 精神および行動の障害: 臨床記述と診断ガイドライン (新訂版), 融 道男, ほか (監訳), 医学書院, 東京, pp177, 2008]

スが背景にあり、ストレスにより交感神経系の過緊張や過剰適応・強迫性を起こし、同じ姿勢の持続による筋肉痛や関節痛が生じていることが多い。これらの機能的な一過性の痛みや素因をもとに発症した何らかの器質的疼痛に、社会的痛みが合併し、痛みの不快情動が増大していると考えられる。元々の器質的・機能的疼痛で通常表出されるよりも過度と思われるような悲観的な痛みの認知 (痛みの破局化: pain catastrophizing) や、疼痛の存在を周囲に示す行動 (疼痛行動) が生じることもあるので、苦痛 (感覚体験) に加え痛みの苦悩 (情動体験) も臨床的な治療対象となってくる。

以上のように、心因痛は分類上理論的には存在するが、臨床的な痛みは多少とも存在する器質的・機能的疼痛に社会的痛みが合併している状態であることが多い。

c ■ 診断名の変化

国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) では、定義化された持続性身体表現性疼痛障害 (F45.4) という診断名があり (表 1)⁴⁾、痛みを主訴とする臨床群を分類している⁴⁾。わが国の保険診療では、ICD-10 に基づいた診療報酬のシステムが採用されているが、入院診療の際でも持続性身体表現性疼痛障害に対しては必要な身体検査が行える診療体系となっている。不要な身体検査は避けるべきであるが、持続性身体表現性疼痛障害と診断されていても、病状の変化を疑う際に適切な検査を行うことは、悪性腫瘍などの器質的疾患の早期発見のためにも重要である。

アメリカ精神医学会の診断基準である DSM では、心因性疼痛と以前より表記されてきた概念は歴史的に名前を変えてきている。DSM-III で心因性疼痛障害 (psychogenic pain disorder) とされていた概念が、その後の DSM-IV では身体表現性疼痛障害 (somatoform pain

表 2 ■ DSM-V 300.82 身体症状症 (somatic symptom disorder)

診断典型例

身体症状や健康に関する心配に完全にとらわれているその度合いは、妥当だと思われる域をはるかに超え、臨床的に著しい苦痛または機能の障害を引き起こし、明らかに臨床的関心を必要とするほどである。身体検査で陰性だったにもかかわらず、そのとらわれは深刻で広範かつ持続的であり、現実的な再保証の言葉によっても解消されないうえに、現実の健康リスクともまったく釣り合っていない。健康問題に生活が振り回され、生活リズムにも、家庭にも、仕事にも深刻な支障をきたしている。頻繁に医師の診察を受けるが、ただもどかしさを感じるだけである。満足のいく答えも、建設的な解決策も、誰も示してくれないからである。

[アレン・フランセス：300.82 身体症状症, DSM-5 精神疾患診断のエッセンス DSM-5 の上手な使い方, 大野 裕, ほか (訳), 金剛出版, 東京, pp216-220, 2014]

表 3 ■ DSM-V 臨床的関与の対象となることのある状態

■対人関係の問題

V61.9 精神疾患または一般身体疾患に関連した対人関係の問題

V61.10 配偶者との関係の問題

V61.20 親子関係の問題

V61.80 同胞との関係の問題

V62.81 特定不能の対人関係の問題

■虐待またはネグレクトに関連した問題

V61.21 小児の身体的虐待 (995.54), 小児の性的虐待 (995.53), 小児のネグレクト (995.52)

V61.12 成人の身体的虐待 (配偶者によるものである場合)

V62.83 成人の身体的虐待 (配偶者以外の者による場合, 995.81)

V61.12 成人の性的虐待 (配偶者によるものである場合)

V62.83 成人の性的虐待 (配偶者以外の者による場合)

■その他の問題

313.82 同一性の問題 V62.2 職業上の問題 V62.3 学業上の問題

V62.4 異文化受容に関する問題 V62.82 死別反応 V62.89 人生の局面の問題

[アレン・フランセス：臨床的関与の対象となることのある状態 (ただし精神疾患ではないもの), DSM-5 精神疾患診断のエッセンス DSM-5 の上手な使い方, 大野 裕, ほか (訳), 金剛出版, 東京, pp234-237, 2014]

disorder) となり, DSM-IV-TR では疼痛性障害 (pain disorder) と変わり, 2013 年に出版された DSM-V では身体症状症 (somatic symptom disorder, 表 2⁵⁾) と痛み以外のさまざまな症状も合併した症候群として分類されるようになってきている⁵⁾。これは, DSM-IV の疼痛性障害, 身体化障害, 心気症, 鑑別不能型身体表現性障害を含んだ広い概念であり, 臨床的に疼痛を主として訴えていても, 多くは他の身体症状を合併している臨床現象を総括して表記する際には有用である。しかし身体症状症については, この診断名を多用するとまだ診断されていない悪性疾患やその他の器質的疾患の診断についての注目が低下する可能性がある⁶⁾ので, 表 3⁶⁾に示した臨床的関与の対象となることのある状態について注目し記載しながら, 各症例における具体的な心理社会的因子との関連について検証していく作業を行い, 慎重に診断を進めていく必要がある。