

201450003A (1/2)

厚生労働科学研究委託費  
地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る  
医療の質向上・科学的根拠収集研究事業

自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散の有用性の  
科学的知見の創出に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 宮岡 剛

平成 27(2015)年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人島根大学が実施した平成 26 年度「自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散の有用性の科学的知見の創出に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散の有用性の科学的知見の

創出に関する研究 ..... 3

宮岡 剛

（添付資料1） 試験実施計画書

（添付資料2） キックオフミーティング資料

（添付資料3） 症例記録用紙

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

III. 学会等発表実績 ..... 113

# I. 委託業務成果報告(総括)

## 自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散の有用性の科学的知見の創出に関する研究

業務主任者 宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学准教授

### 研究要旨

自閉症スペクトラム障害は代表的な発達障害で、中核となる症状は、他者や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人交流の質的な障害である。自閉症スペクトラム障害の治療法は未確立で、高い知能を有する患者でも社会生活上の困難をきたすことが多いことが現状である。また、本障害は一般人口の100~150人に1人程度と極めて高頻度な障害である。

現時点では自閉症スペクトラム障害を特異的に改善する薬物は存在しないために、向精神薬を中心とする薬物療法が施行される場合が多い。しかし「無分別な薬物療法は子供を鎮静するだけであり、問題行動は減じるかもしれないが、社会的相互交渉と学習の機会をも奪ってしまうかもしれない」といった指摘がなされてきた。近年、この問題はさらに深刻化しており、発達障害を抱える多くの子供が向精神薬を服用し、その副作用に苦しんでいる事実をマスメディアが大々的に取り上げた。従って、精神科専門医が“子供を薬漬けにしない”“子供を向精神薬の副作用で苦しめない”という発想からの治療薬の開発や治療戦略を早急に確立することは重要な責務である。

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。これまで申請者らも抑肝散の精神神経疾患に対する有用性を報告した(外国語論文13編)。その中でも、特に極く最近、申請者らは自閉症スペクトラム障害の「苛立ち」と「衝動性」などの症状に対する抑肝散の有効性と安全性をオープン試験で明らかにした(BMC Psychiatry, 2012; J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013)。そこで本研究においては、自閉症スペクトラム障害の治療薬として臨床的にも抑肝散が有効かつ安全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用性を客観的に評価する。本研究には自閉症スペクトラム障害の臨床研究において世界的にも著名な複数の研究者と、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26年度にはプロトコルの企画・立案、IRB申請・承認、臨床研究登録を完了し、試験開始、症例エントリーを進めた。平成27年度以降は症例エントリーを継続し、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および臨床研究倫理指針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への加入は完了している。

## 研究分担者

遠山正彌	近畿大学 東洋医学研究所 客員教授
室谷健太	名古屋大学 先端医療臨床研究支援センター 病院助教
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 脳情報病態学〔精神神経医学〕 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
堀口 淳	島根大学医学部 精神医学 教授
山口清次	島根大学医学部 小児科学 教授
江副智子	島根大学 保健管理センター 教授
井上 顕	島根大学医学部 公衆衛生学 准教授
宮田信吾	近畿大学 東洋医学研究所 准教授

## A. 研究目的

自閉症スペクトラム障害は代表的な発達障害であり、中核となる症状は、相手や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人交流の質的な障害である。自閉症スペクトラム障害の治療法は未確立で、高い知能を有する患者でも社会生活上の困難をきたすことが多いことが現状である。また、本障害は一般人口の100～150人に1人程度と極めて高頻度な障害である。また近年、「苛立ち」や「衝動的問題行動」を主訴に精神科での治療を要する症例が急激に増加している。

現時点では自閉症スペクトラム障害で認められる「苛立ち」や「衝動的問題行動」などの症状を特異的に改善する薬物は存在しないが、向精神薬を中心とする薬物療法が心理的介入や教育的介入に対して、補助的であっても重要な役割を果たす場合もある。しかし「無分別な薬物療法は子供を鎮静するだけであり、問題行動は減じるかもしれないが、社会的相互交渉と学習の機会をも奪ってしまうかもしれない」という深刻な問題がしばしば指摘されてきた。しかしながら、昨今、この「無分別な薬物療法」に関する問題はさらに深刻化しており、『“薬漬け”になりたくない～向精神薬をのむ子供～』（NHK クローズアップ現代2012年6月13日放送）などのマスメディアが、自閉症スペクトラム障害などの発達障害を抱える多くの子供たちが向精神薬を服用し、その副作用に苦しんでいる事実を大々的に取り上げたことなどは記憶に新しい。従って、われわれ精神科専門医にとって、“子供を薬漬けにしない”“子供を向精神薬の副作用で苦しめない”という発想からの治療薬開発や治療戦略を確立することは極めて重要な責務であり、また喫緊の課題である。

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。これまで申請者らも抑肝散の精神神経疾患に対する有効性を報告した(外国語論文11編)。

その中でも、特に極く最近、申請者らは自閉症スペクトラム障害の「苛立ち」と「衝動性」などの症状に対する抑肝散の有効性と安全性をオープン試験で明らかにできた(BMC Psychiatry, 2012; J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013)。

さらに申請者らは平成22～24年の期間に「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(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)を完遂し、国内外にその成果を報告した。その成果は既に一流国際医学雑誌に掲載され、国際的にも極めて高く評価されている。

以上のこれまでの臨床研究の結果を踏まえて、本研究においては、自閉症スペクトラム障害の治療薬として臨床的に抑肝散が有効かつ安全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。つまりプラセボを用いた、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用性を客観的に評価する。本研究には自閉症スペクトラム障害の臨床研究において世界的にも著名な複数の研究者と、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。

## B. 研究方法

自閉症スペクトラム障害の薬物治療の問題の根本は、多剤大量に投与されている向精神薬によって重篤な副作用が生じることであり、このために患者の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有する独特な薬剤であり、最近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。本研究の目標は自閉症スペクトラム障害の患者における「苛立ち」「衝動的問題行動」そして「社会適応能力の向上」という精神行動障害と社会機能の改善を目的として、従来の向精神薬療法を服用していない自閉症スペクトラム障害の患者に抑肝散を単独投与する。その結果、統合医療の治療効果と安全性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する。

研究代表施設は島根大学精神医学講座が、登録システムの整備・登録センターなどの事務局を担当する。また島根大学医学部保健管理センターがデータマネージメントを実施し、試験計画・結果の統計学的分析は名古屋大学が担当する。

本研究は、山口清次(島根大学)、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、我が国の自閉症スペクトラム障害診療のオピニオン・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自閉症スペクトラム障害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、現時点では我が国でしかエビデンスを創出できないものであるため、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。また日本発の自閉症スペクトラム障害の治療ガイドライン構築のための貴重なデータベースになるものと期待できる。

#### <研究組織>

研究代表者：

宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授

研究分担者：

遠山正彌 近畿大学 東洋医学研究所 客員教授

室谷健太 名古屋大学 先端医療臨床研究  
支援センター 病院助教

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 脳情報病態学  
〔精神神経医学〕 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

堀口 淳 島根大学医学部 精神医学 教授

山口清次 島根大学医学部 小児科学 教授

江副智子 島根大学 保健管理センター 教授

井上 顕 島根大学医学部 公衆衛生学 准教授

宮田信吾 近畿大学 東洋医学研究所 准教授

#### (1) プロトコール作成委員会

遠山正彌 近畿大学 東洋医学研究所  
客員教授

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 脳情報病態学  
〔精神神経医学〕 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

山口清次 島根大学医学部 小児科学 教授

宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授

#### (2) 効果安全性評価専門委員会

宮田信吾 近畿大学 東洋医学研究所  
准教授

#### (3) 薬剤割付責任者

室谷健太 名古屋大学 先端医療臨床研究支援  
センター 病院助教

#### (4) 統計解析責任者

室谷健太 名古屋大学 先端医療臨床研究支援  
センター 病院助教

#### (5) データマネージメント

江副智子 島根大学 保健管理センター 教授

井上 顕 島根大学医学部 公衆衛生学  
准教授

#### (6) モニタリング責任者

井上 顕 島根大学医学部 公衆衛生学  
准教授

#### (7) 参加施設

島根大学医学部附属病院、愛媛県立子ども療  
育センター、肥前精神医療センター、大阪府



立精神医療センター、大阪府立母子保健総合  
医療センター

(8) 研究事務局

(WEB登録センター／薬剤管理事務局も兼任)

鳥根大学医学部 精神医学

(9) データ管理事務局

鳥根大学 保健管理センター

### <試験対象者>

DSM-5で自閉症スペクトラム障害と診断された症例で精神行動障害を認めそのために日常生活に支障をきたしており、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6歳以上17歳以下の症例

### <試験デザイン>

プラセボとインターネットおよび電子システム登録方式を用いた、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：

1) 試験薬

ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）  
またはプラセボ

2) 投与方法

併用薬は原則として変更しない（内科薬などを含む）。  
但し、風邪薬、抗生剤、整腸剤、睡眠薬など必要となった場合はこの限りではない。

試験薬を1日3回食前または食間に、原則として1回2.5gを経口投与する。

なお、症状等により1日1回朝夕食前または食間への減量も可とする(1回1.25g)。その旨を症例記録用紙に入力する。

2. 投与期間：12週間

3. 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。

I. 精神症状評価項目

- ・ Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale (ABC-I)
- ・ Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)
- ・ Global Assessment of Functioning Scale (GAF)

II. 錐体外路系副作用評価

- ・ Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)

III. 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

IV. 副作用の有無

4. 調査予定数：A群、B群とも各50症例

### <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

本試験は自閉症スペクトラム障害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。

### 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かつ円滑に実施するための研究体制を確立するために自閉症スペクトラム障害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27年2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5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平成26年12月26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担当者も決定し、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Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale (ABC-I)の評価法の教育体制も確立し、すでに各協力医師への教育指導も完了した。さらに「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、平成26年11月17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27年1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5施設において、臨床試験審査委員会等の手続きを経て研究を開始し、平成27年2月25日現在3例を登録した。

(4) 会議等開催状況

No.	日 時	会 議 名	場 所
1	平成26年 5月9日(金) 9:00～	厚生労働科学研究委託費 研究打ち合せ	愛媛県保健福祉部子ども療育 センター
2	5月30日(金) 15:30～	厚生労働科学研究委託費 研究打ち合せ	大阪府立母子保健総合医療 センター
3	6月16日(月) 11:30～	厚生労働科学研究委託費 研究打ち合せ	大阪府立精神医療センター
4	7月16日(水) 15:00～	厚生労働科学研究委託費 研究打ち合せ	肥前精神医療センター
5	12月9日(火) 10:00～	厚生労働科学研究委託費 薬剤割付及び梱包業務	島根大学医学部
6	平成27年 1月25日(日) 10:45～	厚生労働科学研究委託費 キックオフミーティング	ホテルグランヴィア広島

#### 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向精神薬治療による有害事象に苦しむ自閉症スペクトラム障害に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。また自閉症スペクトラムの難治化に伴う医療資源・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。さらに向精神薬の濫用を抑制し、その適正使用を推進することは、向精神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26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、各施設のIRB申請・承認、賠償責任保険への加入、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27年度は試験実施、研究収集を達成課題と設定し、最終年度の平成28年度においては試験実施、結果収集と解析を完了し、論文提出することを最終課題とする。

#### 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

(研究代表者) 宮岡 剛

宮岡 剛：精神神経科領域に対するKampoのエビデンス～治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性に関する臨床研究から～. 医薬ジャーナル51(2): 101-108, 2015

Tsuyoshi Miyaoka, Motohide Furuya, Jun

Horiguchi, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Masaya Tohyama, Norio Mori, Yoshio Minabe, Masaomi Iyo, Shyuichi Ueno, Sachiko Ezoe, Kenta Murotani, Syuzo Hoshino, Haruo Seno: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology* 232(1): 155-164, 2015

Tsuyoshi Miyaoka, Kiminori Kawano, Motohide Furuya, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Kristian Liaury, Erlyn Limoa, Keiko Tsuchie, Michiyo Fukushima, Tomoko Araki, Jun Horiguchi: Efficacy and Safety of Sansoninto in Insomnia with Psychiatric Disorder: An Open-Label Study. *Journal Alternative & Integrative Medicine*. (accept)

Motohide Furuya, Tsuyoshi Miyaoka, Sadayuki Hashioka, Rei Wake, Keiko Tsuchie, Jun Horiguchi: Yokukansan increases serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in Gunn rat. *Journal of Brain Science* 44, 2014

宮岡 剛：治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有効性. *臨床精神薬理* 17(12): 1637-1643, 2014

Kazunori Kawakami, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Motohide Furuya, Kristian Liaury, Jun Horiguchi: The Effects of Aging on Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 69(4): 202-209, 2014

Tomoko Araki, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Kazunori Kawakami, Michiharu Nagahama, Motohide Furuya, Erlyn Limoa, Kristian Liaury, Sadayuki Hashioka, Kenta Murotani and Jun Horiguchi: The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease

patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29(9): 881-889, 2014

Kristian Liaury, Tsuyoshi Miyaoka, Toshiko Tsumori, Motohide Furuya, Sadayuki Hashioka, Rei Wake, Keiko Tsuchie, Michiyo Fukushima, Erlyn Limoa, Andi Jayalangkara Tanra, Jun Horiguchi: Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 3; 50: 184-190, 2014

(分担研究者) 遠山 正彌

Tsuyoshi Miyaoka, Motohide Furuya, Jun Horiguchi, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Masaya Tohyama, Norio Mori, Yoshio Minabe, Masaomi Iyo, Shyuichi Ueno, Sachiko Ezoe, Kenta Murotani, Syuzo Hoshino, Haruo Seno: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology* 232: 155-164, 2015

Tanigawa T, Kanazawa S, Ichibori R, Fujiwara T, Magome T, Shingaki K, Miyata S, Hata Y, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Tohyama M, Yano K, Hosokawa K: (+)-Catechin protects dermal fibroblasts against oxidative stress-induced apoptosis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14(1): 133, 2014

Fujiwara T, Kanazawa S, Ichibori R, Tanigawa T, Magome T, Shingaki K, Miyata S, Tohyama M, Hosokawa K: L-Arginine Stimulates Fibroblast Proliferation through the GPRC6A-ERK1/2 and PI3K/Akt Pathway. *PLoS One* 9(3): e92168, 2014

(分担研究者) 室谷 健太

Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezoe S, Murotani K, Hoshino S, Seno H: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology*: doi 10.1007/s00213-014-3645-8, 2014

Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Liaury K, Hashioka S, Murotani K, Horiguchi J: The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Geriatric Psychiatry*: doi: 10.1002/gps.4074, 2014

(分担研究者) 森 則夫

Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, Toyota T, Nozaki Y, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Miyashita M, Kikuchi M, Kato M, Okada Y, Akamatsu W, Mori N, Owada Y, Itokawa M, Okano H, Yoshikawa T: Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. *J Biol Psychiatry* [Epub ahead of print], 2014

Balan S, Iwayama Y, Maekawa M, Toyota T, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Esaki K, Yamada K, Iwata Y, Suzuki K, Ide M, Ota M, Fukuchi S, Tsujii M, Mori N, Shinkai Y, Yoshikawa T: Exon resequencing of H3K9 methyltransferase complex genes, EHMT1, EHTM2 and WIZ, in Japanese autism subjects. *Mol Autism* 5(1): 49, 2014

- Mundalil Vasu M, Anitha A, Thanseem I, Suzuki K, Yamada K, Takahashi T, Wakuda T, Iwata K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N: Serum microRNA profiles in children with autism. *Mol Autism* 5: 40, 2014
- Shimamoto C, Ohnishi T, Maekawa M, Watanabe A, Ohba H, Arai R, Iwayama Y, Hisano Y, Toyota T, Toyoshima M, Suzuki K, Shirayama Y, Nakamura K, Mori N, Owada Y, Kobayashi T, Yoshikawa T: Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Hum Mol Genet* 23(24): 6495-511, 2014
- Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Vasu MM, Yamada K, Ueki T, Iwayama Y, Toyota T, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Suzuki K, Sugiyama T, Tsujii M, Yoshikawa T, Mori N: Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism. *J Psychiatry Neurosci* 39(5): 294-303, 2014
- Iwata K, Matsuzaki H, Tachibana T, Ohno K, Yoshimura S, Takamura H, Yamada K, Matsuzaki S, Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Tsujii M, Sugiyama T, Katayama T, Mori N: N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking: implications for pathophysiology in autism. *Mol Autism* 5: 33, 2014
- 中村和彦、鈴木勝昭、尾内康臣、辻井正次、森則夫：  
【自閉症の分子基盤】自閉症のPET研究について。  
*分子精神医学* 14 (2) : 88-98, 2014
- (分担研究者) 三辺 義雄
- Duan F, Watanabe K, Yoshimura Y, Kikuchi M, Minabe Y, Aihara K: Relationship between brain network pattern and cognitive performance of children revealed by MEG signals during free viewing of video. *Brain Cogn* 86: 10-16, 2014
- Remijn GB, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Yoshimura Y, Nagao K, Tsubokawa T, Kojima H, Higashida H, Minabe Y: Somatosensory evoked field in response to visuotactile stimulation in 3- to 4-year-old children. *Front Hum Neurosci* 8, 2014
- Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014
- Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y: A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. *Neuroimage* 101: 440-447, 2014
- Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y: Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: Power analysis with child-sized magnetoencephalography. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015/02/19
- Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Nakatani H, Higashida H, Asada M, Oi M, Minabe Y: Broader autism phenotype in mothers predicts social responsiveness in young children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014

(分担研究者) 伊豫 雅臣

Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, Uchimura N, Nishimura R, Shimizu N: Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res* 161(2-3): 421-8, 2015

Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezoe S, Murotani K, Hoshino S, Seno H: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology (Berl)* 232(1): 155-64, 2015

Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M: Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci Lett* 575: 37-41, 2014

Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Yoshimura M, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Sasaki T, Hashimoto T, Hasegawa T, Shiina A, Ishikawa M, Sekine Y, Shiraishi T, Watanabe H, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M: A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 155(1-3): 52-8, 2014

(分担研究者) 上野 修一

河邊憲太郎、堀内史枝、妹尾香苗、近藤静香、竹之内美希、小森憲治郎、上野修一：標準注意検査法がatomoxetine薬物治療による不注意症状の改善を反映しえた成人期注意欠如・多動性障害の一例。臨床精神薬理 17 : 1013-1023, 2014

Kentaro Kawabe, Fumie Horiuchi, Yasunori Oka, Shu-ichi Ueno: The Melatonin Receptor Agonist Ramelteon Effectively Treats Insomnia and Behavioral Symptoms in Autistic Disorder. *Case Reports in Psychiatry* Article ID 561071: 1-5, 2014

永井麻里奈、河邊憲太郎、近藤静香、竹之内美希、堀内史枝、上野修一：愛媛大学医学部附属病院児童青年期精神科医療の現状とその変遷。最新精神医学 19 : 339-346, 2014

(分担研究者) 堀口 淳

Tsuyoshi Miyaoka, Motohide Furuya, Jun Horiguchi, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Masaya Tohyama, Norio Mori, Yoshio Minabe, Masaomi Iyo, Shyuichi Ueno, Sachiko Ezoe, Kenta Murotani, Syuzo Hoshino, Haruo Seno: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology* 232(1): 155-164, 2015

Kazunori Kawakami, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Motohide Furuya, Kristian Liaury, Jun Horiguchi: The Effects of Aging on Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 69(4): 202-209, 2014

Tomoko Araki, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Kazunori Kawakami, Michiharu Nagahama, Motohide Furuya, Erlyn Limoa, Kristian Liaury, Sadayuki Hashioka, Kenta Murotani and Jun Horiguchi: The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29(9): 881-889, 2014

Kristian Liaury, Tsuyoshi Miyaoka, Toshiko

Tsumori, Motohide Furuya, Sadayuki Hashioka, Rei Wake, Keiko Tsuchie, Michiyo Fukushima, Erlyn Limoa, Andi Jayalangkara Tanra, Jun Horiguchi: Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Bio-logical Psychiatry* 3; 50: 184-190, 2014

(分担研究者) 井上 顕

Tadayuki Iida, Ken Inoue, Yasuhiro Ito, Hiroaki Ishikawa, Miwa Kagion, Ryoji Teradaira, Chiho Chikamura, Satoko Ezoe, Hiroshi Yatsuya: Comparison of Urinary Levels of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine between Young Females With and Without Depressive Symptoms during Different Menstrual Phases. *Acta Medica Okayama* (in press)

(分担研究者) 宮田 信吾

Ikeda A, Miyata S, Yokosuka A, Mimaki Y, Ohizumi Y, Degawa M, Nemoto K: Estimation of endoplasmic reticulum stress-inducing ability of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Fundamental Toxicological Sciences* 1(4): 169-172, 2014

Tanigawa T, Kanazawa S, Ichibori R, Fujiwara T, Magome T, Shingaki K, Miyata S, Hata Y, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Tohyama M, Yano K, Hosokawa K: (+)-Catechin protects dermal fibroblasts against oxidative stress-induced apoptosis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14(1): 133, 2014

Fujiwara T, Kanazawa S, Ichibori R, Tanigawa T, Magome T, Shingaki K, Miyata S, Tohyama M, Hosokawa K: L-Arginine Stimulates Fibroblast Proliferation through the GPRC6A-ERK1/2 and

PI3K/Akt Pathway. *PLoS One* 9(3): e92168, 2014

## 2. 学会発表

(研究代表者) 宮岡 剛

宮岡剛：精神神経疾患に対する抑肝散の効果. 第41回日本脳科学会, 福井, 2014. 11. 22-23

Tsuyoshi Miyaoka: Therapeutic effects of Yokukansan on schizophrenia. SPIRITS SEOUL SYMPOSIUM, Seoul, November 8, 2014

宮岡 剛：統合失調症の予防と治癒～体質性黄疸を合併する緊張型統合失調症に関する検討をもとに～. 第55回日本児童青年精神医学会総会, 浜松, 2014. 10. 11-13

Tsuyoshi Miyaoka, Kiminori Kawano, Motohide Furuya, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Kristian Liaury, Erlyn Limoa, Keiko Tsuchie, Tomoko Araki, Jun Horiguchi: Efficacy and safety of Sansoninto in Insomnia with Psychiatric Disorder: An Open-Label Study. 第19回日本神経精神医学会・第14回ICGP合同会議, つくば市, October 1-4, 2014

Tsuyoshi Miyaoka: Efficacy and safety of Yokukansan in Treatment-Resistant Schizophrenia. 第36回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014. 9. 29

Tsuyoshi Miyaoka: Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. Madrid, September 14-18, 2014

(分担研究者) 遠山 正彌

宮田信吾、清水尚子、田中貴士、武田卓、遠山正彌：



オリゴデンドロサイトにおけるストレス応答機構への抑肝散の関与, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会, 神戸, 2015

清水尚子、宮田信吾、田中貴士、松村彬世、川上あゆみ、武田卓、遠山正彌：ストレス応答機構に対する抑肝散の効果, 第90回日本解剖学会近畿支部学術集会, 大阪, 2014

清水尚子、宮田信吾、田中貴士、遠山正彌：抑肝散の抗ストレス作用, 第57回日本神経化学学会大会, 奈良, 2014

宮田信吾、新垣健太、金澤成行、清水尚子、松村彬世、武田卓、遠山正彌：抑肝散に含まれるフェルラ酸による正常ヒト皮膚線維芽細胞におけるERストレスに対する保護効果, 第14回日本抗加齢学会総会, 大阪, 2014

(分担研究者) 室谷 健太

Kenta Murotani: Correlation between DNA copy number and clinicopathological features: Biomarker search using genome-wide analysis of DNA copy number alterations in a phase III study of postoperative adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer (ACTS-CC trial). ESMO 2014 Congress, Madrid, Spain, 2014

Kenta Murotani: A study of limit of human longevity applying extreme value theory to data for oldest old deaths in Japan. XXVIIth International Biometric Conference, Firenze, Italy, 2014

(分担研究者) 森 則夫

島本知英、大西哲生、前川素子、渡邊明子、豊田倫子、豊島学、森則夫、大和田祐二、吉川武男：脳に発現する脂肪酸結合タンパク質遺伝子ファミリーと精神疾患の関連性, 第41回日本脳科学会, 福井市, 2014

Mundalil Vasu M, Anitha A, Thanseem I, Suzuki K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N: Serum MicroRNA Profiling in Children with Autism. International Meeting for Autism Research (IMFAR) 2014, Atlanta, GA, USA, 2014

(分担研究者) 堀口 淳

Tsuyoshi Miyaoka, Kiminori Kawano, Motohide Furuya, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, Kristian Liaury, Erlyn Limoa, Keiko Tsuchie, Tomoko Araki, Jun Horiguchi: Efficacy and safety of Sansoninto in Insomnia with Psychiatric Disorder: An Open-Label Study. 第19回日本神経精神医学会・第14回ICGP合同会議, つくば市, October 1-4, 2014

堀口 淳：故きを温ね、新しきを創る～鳥根の抑肝散研究の歴史と近未来～. 第36回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014. 9. 29

(分担研究者) 井上 顕

Ken Inoue, Tatsushige Fukunaga, Mina Masaki, Tadayuki Iida, Toru Wakatsuki, Tsuyoshi Miyaoka, Sadayuki Hashioka, Rei Wake, Ippei Tanaka, Yoshitsugu Fujita, Haruo Takeshita, Yasuyuki Fujita, Jun Horiguchi, Yuki Okazaki: Epidemiological study of the suicide trend and the life item —Tokyo study—, X International scientific-practical conference, Kazakhstan, 2014

井上 顕、西村幸香、貝谷久宣、正木美奈、原直美、谷井久志、岡崎祐士：自殺の危険の可能性をもつパニック症の特徴に関する検討, 第7回日本不安症学会学術大会, 広島, 2015

井上 顕、藤田委由、宮岡 剛、江副智子、堀口 淳：東日本大震災発生後の経過から自殺動向に関する特徴の考察, 第34回日本社会精神医学会, 富山, 2015

(分担研究者) 宮田 信吾

宮田信吾：基礎医学研究における漢方薬のエビデンス～抑肝散の精神神経症状に対する効果の検討～，第14回愛媛東洋医学カンファレンス，松山，2015

宮田信吾、清水尚子、田中貴士、武田卓、遠山正彌：オリゴデンドロサイトにおけるストレス応答機構への抑肝散の関与，第120回日本解剖学会総会・全国学術集会，神戸，2015

清水尚子、宮田信吾、田中貴士、松村彬世、川上あゆみ、武田卓、遠山正彌：ストレス応答機構に対する抑肝散の効果，第90回日本解剖学会近畿支部学術集会，大阪，2014

宮田信吾：ストレス応答系に対する抑肝散の効果，第41回日本脳科学会，福井，2014

清水尚子、宮田信吾、田中貴士、遠山正彌：抑肝散の抗ストレス作用，第57回日本神経化学会大会，奈良，2014

宮田信吾、新垣健太、金澤成行、清水尚子、松村彬世、武田卓、遠山正彌：抑肝散に含まれるフェルラ酸による正常ヒト皮膚線維芽細胞におけるERストレスに対する保護効果，第14回日本抗加齢学会総会，大阪，2014

## H. 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

特記すべき事項なし

# (添付資料 1)

試験実施計画書

**研究課題：**

**自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散の有効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**

**試験実施計画書**

Ver.1.2 2014/12/26