

3. 疲労病態制御技術の開発

3.2. 疲労病態の治療技術の開発に関する研究

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・倉恒弘彦
鳥取大学医学部生命科学科生体情報学講座・西連寺 剛
熊本大学医学部小児発達学・三池輝久

研究協力者 国立公衆衛生院疫学部・簗輪眞澄、谷畑健生
研究協力者(株)ツムラ 漢方生薬研究所・木戸 敏孝、溝口 和臣、石毛 敦
研究協力者 大阪大学・大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・山口浩二

(1) 要 約:

慢性疲労の治療に目を向けてみると、未だに疲労・疲労感のメカニズムが明らかで無いことより根本的な治療は見つかっておらず、鎮痛・消炎剤や安定剤などを用いた代償的な治療が行われているに過ぎない。そこで、本研究では疲労病態の治療技術の開発を目指して以下の研究を行った。一般医療機関受診患者の疫学調査とリスクファクターの検討、脳内代謝に影響を与える薬剤の慢性疲労症候群(CFS)患者への有効性の検証、CFS患者の脳内代謝異常(セロトニン代謝、ドーパミン代謝、局所脳血流量、アセチルカルニチン代謝など)の検討、アセチル-L-カルニチンの脳内代謝物分析、疲労の回復手法の1つとして用いられている緑茶の成分であるカフェイン、テアニン、アルギニンの作用について動物を用いて科学的検証、疲労モデル動物の確立と疲労治療薬としての漢方薬およびアセチルカルニチンの有用性の科学的検証。

(2)・(3) 目的と方法: (一般医療機関受診患者の疫学調査とリスクファクターの検討、疲労モデル動物の確立と疲労治療薬としての漢方薬およびアセチルカルニチンの有用性の科学的検証については、研究協力者報告書として別記)

脳内代謝に影響を与える薬剤の慢性疲労症候群(CFS)患者への有効性の検証

うつ病患者に対してセロトニン再吸収阻害剤(フルボキサミン:商品名デプロメール)やドーパミン分泌を促すアマンタジン(商品名:シンメトレル)にて治療を行うと疲労/倦怠感の軽減がみられることがあることより、疲労・倦怠感の改善にもこのような薬剤が有効である可能性が考えられる。そこで、大阪大学医学部附属病院に通院しているCFS患者を対象に、フルボキサミンやアマンタジンを投与し、その有効性や副作用について検討した。

CFS患者の脳内代謝異常の検討

疲労感を最終的に認知しているのは脳であることより、慢性疲労を認める代表的な疾患である慢性疲労症候群(CFS)の脳内代謝異常の有無(セロトニン代謝、ドーパミン代謝、局所脳血流量、アセチルカルニチン代謝など)についてポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いて検討した。

アセチル-L-カルニチンの脳内代謝物分析

我々は、血液中のアセチルカルニチンが脳内に取り込まれ利用されていることを見出したことより、その生理学的な意義を明らかにするため[2-¹⁴C]acetyl-L-carnitine (ACM)をマウスに経静脈的に投与し、その脳内代謝産物の解析を試みた。また、神経伝達物質の合成に利用されるアセチル基の脳内への輸送においてアセチルカルニチンに特異性がみられるのか否かを検証するため、最も単純な構造のアセチル基化合物である[2-¹⁴C]acetate (ACT)とACMのマウス脳内における取り込み部位の相違やアセチル基の挙動の違いを比較検討した。

疲労の回復手法の1つとして用いられている緑茶の成分であるカフェイン、テアニン、アルギニンの作用について動物を用いて科学的検証

喫茶養生記(1211年)によると「茶は精神を落ち着かせ、五臓の調和を保ち、身体の疲労を除いて安らかにさせる」とあり、既に鎌倉時代より疲労の回復作用が体験的に知られていた。そこで、ウイスター系雄性ラットに対して緑茶の成分であるカフェイン、テアニン、アルギニンを0.5mgを単独、または3種の混合物を腹腔内に投与し、血中カテコールアミンや血中ケトン体の変化を測定した。

(4)・(5)研究成果と考案:

脳内代謝に影響を与える薬剤の慢性疲労症候群(CFS)患者への有効性の検証

研究成果:フルボキサミンは39例のCFS患者に投与(25mg/日より開始)したところ、頭がボーとする、眠気、吐き気、食欲低下、倦怠感の増悪などの症状が認められ11例が2週間以内に脱落した。2ヶ月間以上服薬可能であった28例について疲労感の軽減、活動用の変化などに対する治療効果を検討したところ、無効13例(46.4%)、やや有効5例(17.9%)、有効8例(28.6%)、著効2例(7.1%)で、有効と著効を合わせた10例(35.7%)で効果が認められた。一方、アマンタジンは22例のCFS患者に200mg/日を投与したところ、3例の症例が思考力・集中力の低下、肩こり、疲労感の増悪、ふらつき感などがみられ脱落した。評価可能症例は19例で、疲労感の軽減、活動用の変化などに対する治療効果を検討では、無効4例(21.1%)、やや有効6例(31.6%)、有効8例(42.1%)、著効2例(5.3%)で、有効と著効を合わせた9例(47.4%)で効果が認められた。アマンタジンは、最近ホ乳病ウイルスに対する抗ウイルス作用が報告されていることより、19例の症例をホ乳病ウイルスに対する抗体やウイルスRNAの有無により2群に分けて検討したところ、抗体陽性例では6/11例(54.5%)で効果がみられたのに対し、抗体陰性例では2/6例(33.3%)で効果がみられたに過ぎず、またRNA陽性例でも4/8例(50.0%)で効果がみられたのに対し、RNA陰性例では1/4例(25.0%)で効果がみられたに過ぎず、ホ乳病ウイルスに対する抗体陽性例・RNA陽性例の有効率が高い傾向がみられ、アマンタジンに関してはドーパミン分泌作用とともに抗ウイルス作用についても考慮する必要があると思われた。考案:セロトニン再吸収阻害剤やドーパミン分泌を促す薬剤が一部の症例では疲労・倦怠感の治療薬となりうる事が確認され、CFS患者においてもセロトニン神経系やドーパミン神経系の異常が関与している可能性が示唆された。

CFS患者の脳内代謝異常の検討

研究成果:スウェーデンのカロリンスカ研究所フディングゲ病院に通院中のCFS患者8名と年齢・性の一致する健常者8例に対してウプサラ大学PETセンターとの共同研究として局所脳血流量やアシルカルニチン代謝について検討を行ったところ、CFS患者群では脳の前頭前野、前帯状回、眼窩前頭野、島皮質、視覚野などの神経細胞の活動性が低下しており、特に前頭前野と前帯状回においては有意にアシルカルニチンの取り込みが低下していることが判明した。また、臨床治療成績の解析結果よりセロトニン代謝やドーパミン代謝の異常が疲労の遷延関連している可能性が考えられたことより、うつ症状のあまりみられないCFS患者に対してL-5-HTPやL-DOPAの脳内への取り込みについてPETを用いて検討を加えたところ、前帯状回(BA24野)と視床においてL-5-HTPの取り込みが低下していることが判明した。この成績は、疲労病態においてもセロトニン代謝の異常が関連していることをしめす世界で初めてのものであり、CFSの治療としてもSSRIが有効であることを検証する極めて重要な所見である。現在、年齢・性の一致した健常者コントロールに対するセロトニン代謝とドーパミン代謝の解析が進行中であり、脳内代謝のどのような変化が慢性疲労と結びついているのかを明らかにすることができると考えている。

アセチル-L-カルニチンの脳内代謝物分析

研究成果:脳内代謝産物の解析より、ACMは神経伝達物質であるグルタミン酸、アスパラギン酸やGABA等の生合成に利用されていることが判明した。また、神経細胞が密に存在する大脳皮質、小脳顆粒層、延髄、視床、海馬、弓状核、乳頭体、膝状体、橋、手綱核、下丘、延髄等の領域では、ACMがACTに比べ有意に取り込みが高いことが明らかになった。ACM投与群では視床内諸核についてもいくつか同定可能であり、大脳皮質では層構造を認め、
、
層に取り込まれているのが観察された。また、脳ホモジネートの分析より酢酸は有機酸分画へ代謝される割合が多く、一方アセチルカルニチンはアミノ酸分画へ代謝される割合が多いことが判明した。考案:脳において酢酸は主にグリア細胞に取り込まれエネルギー基質として利用されているのに対して、アセチルカルニチンはより優先的に神経細胞に取

り込まれ、グルタミン酸等の神経伝達物質合成等に利用されていることが明らかになり、CFS患者において見出した前頭前野と前帯状回におけるアシルカルニチンの取り込み低下は、神経伝達物質の合成の低下を介して臨床症状と関連していることが明らかになった。

疲労の回復手法の1つとして用いられている緑茶の成分であるカフェイン、テアニン、アルギニンの作用について動物を用いて科学的検証

研究成果：カフェイン投与群では血中ドーパミンが対照群に比較して有意に上昇することが明らかになった。ドーパミンの上昇は、A系神経伝達物質として作用し、快感や意欲をもたらしていることが推察される。一方、アルギニン投与群もドーパミンのやや上昇傾向がみられたが、3種混合物投与群ではカフェイン単独投与群に比較してその上昇が低く、カフェインのドーパミンへの影響をテアニンが抑制することが判明した。また、アドレナリンや、ノルアドレナリンも同様の上昇傾向がみられた。一方、疲労の指標物質の1つであるケトン体、3ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸について検討したところ、テアニン及びアルギニン投与群において対照群に比べて減少傾向がみられた。考案：茶には運動性疲労の回復に有効である成分と、精神疲労の回復に効果がみられる成分が含まれており、この相乗作用により疲労回復もたらしていることが推測された。

(6) 引用文献：

なし

(7) 成果の発表

1) 原著論文による発表

A) 国内 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

1. 感染症の新しい展開 - germ theory を超えて - 慢性疲労症候群 (CFS)、倉恒弘彦、近藤一博、生田和良、山西弘一、渡辺恭良、木谷照夫、日本内科学会雑誌 90(12):2431-2437, 2001
2. 慢性疲労症候群の病因・病態、倉恒弘彦、炎症と免疫 9(1):68-74, 2001 .
3. 疲労と未病 - 疲労の分子神経メカニズム、渡辺恭良、倉恒弘彦、医学のあゆみ 198(3):245-251, 2001 .
4. 初診の診断技術：全身倦怠感、倉恒弘彦、Modern Physician . 21(5):537-542, 2001 .
5. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、疲労の科学(井上正康、倉恒弘彦、渡辺恭良編) pp106-118, 2001 .
6. 補中益気湯が有効であった慢性疲労症候群(CFS)の症例、倉恒弘彦、実地医療のためのTHE KAMPO 10:8-9, 2001
7. 小児の慢性疲労症候群(CFS)における生体リズム異常、友田明美、上土井貴子、三池輝久、臨床体温, 19; 13-18, 2001 .
8. 日本人慢性疲労症候群患者における血清中抗DFS70抗体、室 慶直、倉恒弘彦、アレルギーの臨床 20(10):74-78, 2000 .
9. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、日本臨床(別冊)領域別症候群 32:531-534, 2000 .
10. 慢性疲労症候群(CFS)、倉恒弘彦、家庭の医学 平成12年版 :509, 2000 .
11. 全身倦怠感 倉恒弘彦、プライマリケア/主要症候 :157-164, 1999 .
12. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、感染症予防必携 320-322, 1999 .

B) 国外 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

1. Brain regions involved in fatigue sensation: Reduced acetylcarnitine uptake into the brain. Kuratsune, H., Yamaguti, K., Lindh, G., Evengård, B., Hagberg, G., Matsumura K., Iwase M., Onoe H., Takahashi M., Machii T., Kanakura Y., Kitani T., Långström B., Watanabe Y. *Neuroimage* (Submitted, 2002).
2. Acquired activated protein C resistance is associated with the coexistence of anti-prothrombin antibodies and lupus anticoagulant activity in patients with systemic lupus erythematosus. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Kawasaki T., Machii T., Kitani T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Br J Haematol* (in press, 2002).

3. Delaying Brain Mitochondrial Decay and Aging with Mitochondrial Antioxidants and Metabolites. Liu J., Atamna H., Kuratsune H., Ames BN. *Ann New York Acad Sci* 959:133-166, 2002.
4. Evidence of lytic infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-positive gastric carcinoma. Hoshikawa, Y., Satoh, Y., and Sairenji, T. *J. Med. Virol.* 84, 1-9, 2002.
5. Distinct patterns of mitogen-activated protein kinase phosphorylation and Epstein-Barr virus gene expression in Burkitt's lymphoma cell lines *versus* B lymphoblastoid cell lines. Satoh, T., Fukuda, M., and Sairenji, T. *Virus Genes* (in press, 2002).
6. The elevation of natural killer cell activity induced by laughter in a crossover designed. Takahashi K., Yamashita K., Iwase M., Tatsumoto Y., Ue H., Kuratsune H., Shimizu A., Takeda M. *Int J Mol Med* 8(6):645-50, 2001.
7. Anti-prothrombin antibodies combined to lupus anticoagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with SLE. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T., Kitani T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Br J Haematol* 114 (3):647-654, 2001.
8. Prevalence of antibodies to β 2-glycoprotein I, pro-thrombin, protein C, protein S, and annexin V in SLE patients and their relation to thrombotic and thrombocytopenic complications. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Clin Chem.* 47(6):1008-15, 2001.
9. Effect of TGF- β 1 on the cell growth and EBV reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. Fukuda, M., Yanagihara, K., Tajima, M., Kuratsune, H., and Sairenji, T. *Virology* 15;288(1):109-18, 2001.
10. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induces Epstein-Barr virus reactivation via NF- κ B and AP-1 as regulated by protein kinase C and mitogen-activated protein kinase. Gao, X., Ikuta, K., Tajima, M., and Sairenji, T. *Virology* 286, 91-99, 2001.
11. Effect of transforming growth factor- β 1 on the cell growth and Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. Fukuda, M., Ikuta, K., Yanagihara, K., Tajima, M., Kuratsune, H., Kurata, T., and Sairenji, T. *Virology* 288, 109-118, 2001.
12. Spontaneous reduction in Epstein-Barr virus (EBV) DNA copy in EBV-infected epithelial cell lines. Kanamori, M., Murakami, M., Takahashi, T., Kamada, N., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., Kurata, T., and Sairenji, T. *Microbes and Infection* 3, 1085-1091, 2001.
13. A case of exaggerated mosquito-bite hypersensitivity with Epstein-Barr virus positive inflammatory cells in the bite lesion. Ohsawa, T., Morimura, T., Hagari, Y., Kawakami, T., Mihara, M., Hirai, K., Ikuta, K., Murakami, M., Sairenji, T., and Mihara, T. *Acta Derm Venereol* 81, 360-363, 2001.
14. Chronic fatigue and abnormal biological rhythms in school children. Tomoda A, Jhodoi T, Miike T. *JCFS*, 60: 607-612, 2001.
15. Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T. Blackwell Science Ltd *Clinical Physiology* 21, 3, 292-299, 2001.
16. Tumorigenesis of Epstein-Barr virus-positive epithelial cell lines derived from gastric tissues in the SCID mouse. Murakami, M., Hoshikawa, Y., Satoh, Y., Ito, H., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., Kurata, T. and Sairenji, T. *Virology* 277: 20-26, 2000.
17. Differential effects of TPA on cell growth and Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cell lines derived from gastric tissues and B cell line Raji. Kanamori, M., Tajima, M., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Miyazawa, Y., Okinaga, K., Kurata, T. and Sairenji, T. *Virus Genes* 20: 117-25, 2000.
18. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y. and Sairenji, T. *Microbes and Infection* 2: 115-120, 2000.
19. Inhibition of cell growth and Epstein-Barr virus reactivation by CD40 stimulation in Epstein-Barr virus-transformed B cells. Fukuda, M., Satoh, T., Takanashi, M., Hirai, K., Ohnishi, E., and Sairenji, T. *Viral Immunol.* 13: 215-229, 2000.

20. Chronic fatigue syndrome in childhood. Tomoda A, Miike T, et al. *Brain & Dev*, 22: 60-64, 2000.
21. Borna disease virus infection in two family clusters of patients with chronic fatigue syndrome. Nakaya T, Takahashi, H., Nakamura, Y., Kuratsune, H., Kitani, T., Machii T, Yamanishi, K., Ikuta K. *Microbiol Immunol* 43(7):679-689, 1999.
22. Nitric oxide down-regulates Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cell lines. Gao, X., Tajima, M. and Sairenji, T. *Virology* 258: 375-381, 1999.
23. Epstein-Barr virus (EBV) infection and gastric carcinoma. The approach through EBV infected epithelial cell lines. Sairenji, T. *Jpn. J. Infect Dis.* 52: 110-112, 1999.
24. Identification of an alternative form of caspase-9 in human gastric cancer cell lines: a role of a caspase-9 variant in apoptosis resistance. Izawa, M., Mori, T., Satoh, T., Teramachi, A. and Sairenji, T. *Apoptosis* 4: 321-325, 1999.
25. Chronic fatigue syndrome (CFS) in childhood. Tomoda A, Miike T, Yamada E, Ogawa M, Honda H, Moroi T, Ohtani Y, Morishita S. *Brain & Dev*, 21: 51-55, 1999.
26. Effect of long-term melatonin administration on melanin metabolism and skin color in school phobic children and adolescents with sleep disturbance. Tomoda A, Miike T, Iwatani N, Ninomiya T, Mabe H, Kageshita T, Ito S. *Curr Ther Res*, 60: 607-612, 1999.

2) 原著論文以外による発表の内訳

A) 国内 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

1. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、きょうの健康 156(3):133-141,2001
2. 専門医に聞く・慢性疲労症候群、倉恒弘彦、元気生活 79(8):45-49,2001
3. 慢性疲労症候群とは? 倉恒弘彦、働く人の安全と健康 2(4):341-343,2001
4. 睡眠障害、三池輝久、小児科臨床 2001; 54:1268-76.
5. こども達の生活環境と生きる力、三池輝久、学校保健研究、2001; 42:459-64
6. 不登校にまつわる小児の倦怠感、三池輝久、ストレスと臨床 2001; 8:8-12.
7. 眠剤の適応と留意点、上土井貴子、三池輝久、小児看護 986-989 2001
8. 現代の奇病 慢性疲労症候群はこうして治せ、倉恒弘彦、文藝春秋 78(6):378-387, 2000.
9. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、婦人公論 85(8):160-162, 2000
10. ストレスやウイルス感染が原因で発症する慢性疲労症候群、倉恒弘彦、栄養と料理 66(6):79-85,2000.
11. 慢性疲労症候群、こんなときは専門医へ、倉恒弘彦、はつらつ4月号:12-13,2000.
12. わかってきた慢性疲労症候群、倉恒弘彦、きょうの健康 151(10):106-107,2000
13. EBウイルス感染と胃癌、西連寺 剛、臨床と微生物 27: 413-417, 2000.
14. 小児の睡眠障害と疲労感、三池輝久、久日児誌 2000; 104:1~4.
15. 睡眠・身体リズムの乱れ、三池輝久、小児内科 2000; 32:1317-1322.
16. 小児の睡眠障害と慢性疲労、三池輝久、小児科 2001; 42:265-73.
17. 慢性疲労症候群 倉恒弘彦、健 28(4):38-41, 1999.
18. EBウイルスのB細胞内活性化機構、西連寺 剛、臨床と微生物 26: 471-475, 1999.
19. Herpesviruses and Immunity; 西連寺 剛、Edited by Medveczky,P.G., Friedman, H., and Bendinelli, M. Plenum Press, NY and London (書評)ウイルス 49: 86-88, 1999.
20. EBウイルスの潜伏感染と再活性化、西連寺 剛、LIP(倉田 毅、天野富美夫 編集)菜根出版 pp. 140-148, 1999.
21. 生体リズムと不登校(不出社)、三池輝久、川崎晃一編:生体リズムと健康、学会センター関西、大阪、学会出版センター、東京、pp39-64, 1999.
22. よい子のストレスと疲れ、三池輝久、児童心理, 1999; 53:38-43.
23. 不登校状態の実態調査と生活リズムの変調に関する研究(分担研究者 三池輝久)、平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第3/6),20-23, 1999

24. 生体リズムと健康ー生体リズムと不登校、三池輝久ほか、(不出社) 学会センター関西, 39-64, 1999
25. 生体リズムを基本にーふえるフクロウ症候群、三池輝久ほか、食べもの通信社, 31-41, 1999

B) 国外 [発表題名、発表者名、発表誌名等 (雑誌名、巻、号、頁、年 等)]

1. Characterization of EBV-infected epithelial cell lines from gastric cancer bearing tissues. In: Epstein-Barr virus and human cancer. Sairenji, T., Tajima, M., Takasaka, N., Gao, X., Kanamori, M., Murakami, M., Okinaga, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Ito, H., Miyazawa, Y., and Kurata, T. Current Topics in Microbiology and Immunology 258, pp. 185-198. Springer-Verlag (Berlin Heidelberg, New York), 2001.

3) 口頭発表

A) 学会発表 (国内)

1. 第 11 回日本疫学会 (平成 13 年 1 月 25-26 日 : 茨城県)。日本における疲労の実態。簗輪眞澄, 谷畑健生, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫。
2. 第 12 回日本疫学会 (平成 13 年 1 月 24-26 日 : 東京)。外来受診者における疲労についての研究。簗輪眞澄, 谷畑健生, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫。
3. 第 12 回日本疫学会 (平成 13 年 1 月 24-26 日 : 東京)。慢性疲労は鬱状態および睡眠障害と関連があるか。谷畑健生, 簗輪眞澄, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫。
4. 第 6 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会 (2.16-17 : 熊本) (一般・口演) 【 2 -¹⁴ C 】acetyl -L- carnitine と 【 2 -¹⁴ C 】acetate の脳への取込み。山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉讓、木谷照夫、松村潔、渡辺恭良。
5. 第 6 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会 (2.16-17 : 熊本) (一般・口演) 慢性疲労症候群患者リンパ球における 2,5A 合成酵素 (2,5AS) 活性について。生田和史、大西英子、西連寺剛、倉恒弘彦、宗川吉汪、山西弘一、木谷照夫、渡辺恭良。
6. 第 6 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会 (2.16-17 : 熊本) (一般・口演) 慢性疲労は鬱状態および睡眠障害と関連があるか。谷畑健生、簗輪眞澄、倉恒弘彦、松本美富士、木谷照夫。
7. 第 6 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会 (2.16-17 : 熊本) (一般・口演) (シンポジウム) モーションキャプチャシステムを用いた疲労の評価。田島世貴、中村夫左央、松村昭、田中雅彰、渡辺恭良、山口浩二、高橋励、倉恒弘彦、片岡洋祐、梶本修身、三池輝久、友田明美。
8. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究 」班会議 (2.16 ~ 17 : 熊本) 日本における疲労の実態とリスクファクター。簗輪眞澄、谷畑健生、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫。
9. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究 」班会議 (2.16 ~ 17 : 熊本) 慢性疲労症候群の予後及び予後に影響する精神医学的要因について。岡嶋詳二、高橋励、高橋清武、梶本修身、志水彰、倉恒弘彦、山口浩二。
10. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究 」班会議 (2.16 ~ 17 : 熊本) CFS 患者における PET 解析。倉恒弘彦、山口浩二、待井隆志、金倉讓、木谷照夫、Gurdrun Lindh、Birgitta Evengard、Bengt Langstrom、渡辺恭良。
11. 第 78 回 日本生理学会 (3.29 : 同志社大学) (シンポジウム) 慢性疲労症候群の病因・病態。倉恒弘彦。
12. 第 23 回 生物学的精神医学会 (4.11 : 長崎) (口演) PET によるヒトの笑いの神経基盤の解明。岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、横山ちひろ、延澤秀二、吉川悦次、塚田秀夫、竹田真己、山下仰、武田雅俊、山口浩二、倉恒弘彦、志水彰、渡辺恭良。
13. 第 63 回 日本血液学会総会 (4.19-21 : 名古屋) (口演) 抗リン脂質抗体の認識抗原の違いと Venous

- Thromboembolism (VTE) との関連．野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、金倉謙．
14. 公開シンポジウム“疲れ”の科学と処方箋(9.6: ドーンセンター)(特別講演)疲労と病気．倉恒弘彦．
 15. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成13年度第1回班会議(9.7-8: 大阪市立大学)ヒトヘルペスウイルス6の中枢神経系での潜伏感染と慢性疲労症候群との関係．近藤一博、山西弘一、倉恒弘彦．
 16. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成13年度第1回班会議(9.7-8: 大阪市立大学)疲労病態におけるEBウイルス感染と免疫応答異常．西連寺剛、生田和史、下村登規夫、倉恒弘彦、渡辺恭良．
 17. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成13年度第1回班会議(9.7-8: 大阪市立大学)健常人ボランティアにおける疲労負荷のPET研究．田島世貴、山本茂幸、岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、吉川悦次、尾上浩隆、塚田秀夫、横山ちひろ、倉恒弘彦、志水彰、三池輝久、渡辺恭良．
 18. 第12回 日本臨床スポーツ医学会(11.3: 筑波)(ポスター)馬術競技の循環機能への影響、心電図記録による解析．池田卓也、倉恒弘彦．
 19. 第5回慢性疲労症候群研究会(平成12年2月19-20日: 大阪府)日本における疲労の実態とリスクファクター．簗輪眞澄．
 20. 第5回慢性疲労症候群研究会(平成12年2月19-20日: 大阪府)地域における慢性疲労症候群用疲労の有症率およびリスクファクター．谷畑健生、簗輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫．
 21. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(特別講演)慢性疲労症候群(CFS)の病因・病態．倉恒弘彦．
 22. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)[2-¹⁴C]acetyl-L-carnitineのマウスにおける脳内代謝物分析．山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉謙、松村潔、木谷照夫、渡辺恭良．
 23. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)滑動性追従眼球運動を用いた疲労感の定量的測定の試み．高橋勲、岡嶋詳二、倉恒弘彦、山口浩二、志水彰．
 24. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)中枢性疲労の定量化の試み．片岡洋祐、崔翼龍、渡辺恭良、山口浩二、倉恒弘彦．
 25. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群患者血清中におけるインターフェロン(IFN-)について．生田和史、大西英子、西連寺剛、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫．
 26. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群(CFS)患者におけるボルナ病ウイルス(BDV)感染の疫学的検索．朝長啓造、笹尾芙蓉子、渡辺真紀子、小林剛、生田和良、倉恒弘彦．
 27. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)地域における慢性疲労症候群様疲労の有症率およびリスクファクター．谷畑健生、簗輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫．
 28. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)PETによるヒトの笑いに関連した脳内回路の解明．岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、志水彰、倉恒弘彦、渡辺恭良．
 29. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群患者における血清中抗SCS-70抗体．室慶直、倉恒弘彦．
 30. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20: 大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群(CFS)の予後について-第三報-．岡嶋詳二、梶本修身、志水彰、倉恒弘彦、山口浩二．
 31. 第1回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14: 軽井沢)．日本人慢性疲労症候群における主要自己

免疫応答“抗 DFS-70 抗体”室慶直、倉恒弘彦。

32. 第 1 回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14: 軽井沢). モーションキャプチャーシステムを用いた疲労評価. 田島世貴、中村夫左央、倉恒弘彦。
33. 第 1 回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14: 軽井沢). タッチパネルを用いた疲労評価. 梶本修身*、倉恒弘彦。
34. 第 1 回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14: 軽井沢). Dual Task による疲労評価. 高橋励、倉恒弘彦。
35. 第 17 回京阪血液研究会(9.30: 守口市)(口演) 抗リン脂質抗体の認識抗原の違いと血栓合併症との関連. 野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、金倉譲。
36. 第 1 回 Neurobehavior 研究会(11.7: 東京)(特別講演) CFS Research in Japan. 倉恒弘彦。
37. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(ワークショップ) 疲労病の原因は何か-CFS は内分泌/代謝疾患か? 倉恒弘彦。
38. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題)[$2\text{-}^{14}\text{C}$] acetyl-L-carnitine の脳内代謝物分析. 山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉譲、松村潔、木谷照夫、渡辺恭良。
39. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 脳における疲労関連物質のイメージング: ポジトロン標識トレーサを用いたアプローチ. 松村潔、小林茂夫、小林真之、渡辺恭良、M. Bergstrom、B. Langstrom、倉恒弘彦。
40. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 慢性疲労症候群患者血清中における IL-10 及び IL-4 について. 西連寺剛、小山佳久、大西英子、倉田毅、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫。
41. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 慢性疲労症候群(CFS)の予後について 第二報. 岡嶋詳二、梶本修身、志水彰、山口浩二、倉恒弘彦。
42. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 地域および医療機関外来における慢性疲労調査の計画. 簗輪眞澄、倉恒弘彦、木谷照夫。
43. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 慢性疲労症候群患者対照研究実施計画. 簗輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫。
44. 第 4 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28: 名古屋市)(一般演題) 慢性疲労症候群患者に対する断食療法の効果についての検討. 平谷和幸、藤田晃人、甲田光雄、倉恒弘彦。
45. 第 61 回日本血液学会総会(4.19-21: 東京都)(示説) 抗カルジオリピン抗体(aCL)とループスアンチコアグulant(LA)による血小板活性化促進作用. 野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、木谷照夫、金倉譲、網野信行。
46. 第 22 回日本神経科学学会(7.6-8: 大阪府)(シンポジウム) 疲労・疲労感のイメージング. 渡辺恭良、倉恒弘彦、山口浩二、松村潔、Bengt Langstrom。
47. 第 12 回 日本総合病院精神医学会(12.3-4: 佐賀市)(口演) 慢性疲労症候群に対する精神科的治療の効果。
48. 高橋清武、志水彰、岡嶋詳二、山下仰、岩瀬真生、高橋励、梶本修身、武田雅俊、倉恒弘彦。
49. 平成 11 年度疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究班会議(12.6: 東京)(口演) 慢性疲労症候群の病因・病態(仮説) 倉恒弘彦。

B) 学会発表(国外)

1. Uppsala University PET Center Symposium (August 15-19,2001: Sweden)(Oral) PET in the frontier of science, PET studies in CFS. Hirohiko Kuratsune.

2. The 16th WORLD CONGRESS on PSYCHOSOMATIC MEDICINE (August 24-29,2001 : Sweden)(Oral)
Pathogenetic mechanisms potentially involved in the cause of chronic fatigue syndrome, Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake in the brain. Hirohiko Kuratsune.
3. 3rd International Symposium on Molecular Medicine (October 19-21,2000:Hersonissos, Crete, Greece)
(Oral) Brain regions involved with sense of fatigue: Reduced acetylcarnitine uptake with PET into *Brodmann's area 9, 24 and 33* in patients with chronic fatigue syndrome. Hirohiko Kuratsune.
4. Second World Congress on CFS and Related Disorders (September 9-12,1999:Brussels, Belgium) (Oral)
Brain regions responsible for fatigue sense? Reduced acetylcarnitine uptake with PET into Brodman's area 9 and 24 in patients with CFS. Hirohiko Kuratsune.
5. 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience (October 23-28,1999:Miami, FLA, USA) (Oral)
PET imaging of fatigue state in the brains of chronic fatigue syndrome patients. Yasuyoshi Watanabe, Hirohiko Kuratsune, Kouzi Yamaguti, Gudrun Lindh, Birgitta Evengård, Kiyoshi Matsumura, Hirotaka Onoe, Gisela Hagberg, Bengt Långström.

4) 特許等出願等

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし