

令和 6 年 4 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07476

研究課題名（和文）オキシトシン-GABAパスウェイに着目した最難治統合失調症の病態解析

研究課題名（英文）Analysis of the oxytocin and GABA pathway in refractory schizophrenia

研究代表者

金原 信久（Kanahara, Nobuhisa）

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・講師

研究者番号：70507350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：治療抵抗性統合失調症（TRS）のドパミン信号に関わる分子をコードする遺伝子群の多型関連解析を実施した。SLC6A3遺伝子のrs3456450の分布がTRS群は非TRS/健常者群と異なった。COMT遺伝子の多型と組合せるとTRS群は“低ドパミン”状態の遺伝子型が頻度として高いことを見出した。GABA信号の指標である皮質抑制CSPに関するメタ解析を実施し、clozapineは他の抗精神病薬と異なりCSPを有意に延長させることが示した。TRS患者のサブタイプ（早発型と後発型）別のclozapineの反応性の検証で1年後のCGI-Cで早発型に比し後発型はより大きな反応を示すことを見出しつつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRSに対するclozapineの反応性に関して、ドパミン系信号に関わる可能性、またclozapineがGABA信号を強化させることを示唆する。このことはclozapineの作用機序に関する理解を進めるものである。また臨床的にclozapineは後発型TRSにより効果が期待される可能性がある。後発型TRSの多くはドパミン過感受性との関連が推定されることから、ドパミン過感受性形成状態はclozapineによる反応性と関係することが示唆される。これらは臨床的にclozapineの適応や導入時期の判断に有用となる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We performed a genetic association analysis of dopamine-related genes of patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). The results showed that the distribution of rs3456450 on SLC6A3 gene differed between the TRS and non-TRS/healthy control groups. An additional analysis combining rs3456450 and a functional SNP of COMT (rs4680) suggested a higher percentage of the TRS patients with the genotype combination of “low-dopamine state” compared to the non-TRS patients. In addition, we conducted a systematic review and meta-analysis of the effects of disease stage and antipsychotic medication on cortical silent period (CSP). The results showed that only clozapine significantly prolonged the CSP whereas other medications and disease stage did not seem to affect the CSP. Lastly, the multi-site retrospective study examining the efficacy of clozapine on TRS patients suggested that patients with the late-onset TRS could represent larger response to those with the early-onset TRS.

研究分野：精神医学

キーワード：ドパミントランスポーター GABA クロザピン ドパミン過感受性

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の3割の患者が治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) とされている。この患者群に対して clozapine (CLZ) は有効性が確立された唯一の抗精神病薬である。しかしながら CLZ の適応ある患者に対してその導入は世界的に進んでいないとされている。この背景として CLZ による無顆粒球症等に重篤な副作用の危険性、またそれに伴う煩雑な血液モニタリングに対する負担感が指摘されて久しい。近年では CLZ を導入しても十分な改善が得られない CLZ 抵抗性患者の存在も臨床的な課題となっている。よって CLZ の有効性を予測できる指標が見出されれば、CLZ の普及はより進み、TRS 患者の予後も向上することが期待される。

我々は以前 TRS 患者に対して電気生理学的指標である皮質抑制 (cortical silent period: CSP) が CLZ 治療中の患者では、非 CLZ 抗精神病薬治療中の患者や健常者に比して有意に延長することを報告した[Miyazawa ら, 2021]。CSP は中枢の GABA 神経の指標とされており、CSP の延長は GABA 信号の強化を示唆する所見である。しかしながら CSP の延長所見の臨床的な意義は不明である。

また我々は TRS 患者では血中の oxytocin (OXT) 濃度が低下し、それは精神症状と負相関を示す可能性があることを見出した[Nakata ら, 2021; Kanahara ら, 2022]。幼少期の脳の成長過程の GABA 神経の機能発現に OXT は深く関与することが知られている。よって我々は CLZ 治療における GABA 神経と OXT の意義に着目した。これらを検証することで、TRS 患者の病態の理解が深まるかもしれないと考えた。

TRS 患者は経過や病態の異種性が高いと指摘されてきたが、本研究開始の時期に、TRS はその経過から少なくとも2つのサブタイプ (初期治療から反応不良な早発型 TRS と、初期治療で良好な薬物反応を示していた者が、再発と共に TRS 化して行く後発型 TRS) に分類する考えが登場した[Kane ら, 2019]。そのためこれまでの TRS に関する知見が早発型・後発型のどちらサブタイプにより強く該当するか整理する必要性が高まった。そこで以下の研究から着手することとした。

2. 研究の目的

(1) ドパミン関連遺伝子の関連解析:

PET 研究で非 TRS 患者のドパミン合成能は健常者に比して亢進しているが、TRS 患者では健常者と同程度とされている[Demjaha ら, 2014]。このことからドパミンサイクルにおいても TRS 患者と非 TRS 患者は異なる可能性がある。ドパミンの合成・代謝・再取り込み及びドパミン D2 受容体の機能的 SNP の分布を検証することを目的とした。

(2) 皮質抑制 (CSP) の系統的レビューとメタ解析:

CSP は中枢 GABA 神経活動の電気生理学的指標である。統合失調症患者で CSP の異常は報告があるが、その方向性は報告間で一致しておらず、CSP 異常の臨床的意義は不明である。本研究では先行報告の系統的レビューを実施し、特に病期 (初発エピソードと治療導入後) と抗精神病薬の種類2つの因子の CSP への影響をメタ解析した。

(3) 治療抵抗性統合失調症サブタイプと clozapine 反応性に関する多施設共同後方視研究

CLZ は TRS への有効性が確立された唯一の抗精神病薬である。適応のある患者に対して十分普及していない現状が指摘されて久しい。そのために CLZ による効果が期待される臨床指標を見出すことは重要な課題である。近年 TRS 患者を経過から早発型と後発型の2つのサブタイプに分類する考え方が登場している[Kane ら, 2019]、特に後発型はドパミン過感受性と関連が指摘されている。よってこれらは治療抵抗性統合失調症の病態の異種性を反映している可能性がある。今回サブタイプ別の CLZ 反応性を検討することにより、CLZ 反応性に関わる臨床指標を検証した。

3. 研究の方法

(1) ドパミン関連遺伝子の関連解析:

TRS 患者 435 名、非 TRS 患者 539 名、健常者 489 名を対象に、以下の8つの遺伝子多型を調べた: tyrosine hydroxylase 遺伝子 (TH) 上の rs10770141 (G824A: 5'-UTR) と rs6356 (Val81Met: Exon3)、dopamine D2 receptor 遺伝子 (DRD2/ANKK1) 上の rs1800497 (Taq1A: Exon1) と rs6275 (A939G: Exon7)、catechol-O-methyltransferase 遺伝子 (COMT) 上の rs4680 (Val158Met: Exon3)、dopamine transporter 遺伝子 (SLC6A3) 上の rs3756450 (A>G: 5'-UTR)、rs420422 (G>A: Intron3)、40-bp VNTR (3'-UTR)。SNP は全て ABI PRISM7300 real-time PCR system を用いて TaqMan 法で同定した。40-bp VNTR はサーマルサイクラーで増幅した後、PCR 産物を 2% agarose gel で電気泳動し、7-repeat (330 bp)、8-repeat (370 bp)、9-repeat (410 bp)、10-repeat (450 bp)、11-repeat (490 bp) のいずれかに判定を行った。

(2) 皮質抑制 (CSP) の系統的レビューとメタ解析:

1996年1月から2020年12月までに出版された報告を対象として、PubMed/Medline と Embase Psychiatry にアクセスし検索した。検索ワードとして“motor cortex OR TMS AND psychiatry OR schizophrenia”と“cortical silent period AND schizophrenia”を用いた。候補論文を精査し、特に A. 病期 (対象患者のデータを未治療初発エピソード (drug-naïve first-episode psychosis: FEP) 群と抗精神病薬治療群) 別、B. 抗精神病薬の種類 (抗精神病薬治療中患者のデータを CLZ 群、olanzapine/quetiapine 群、その他群) 別に収集した。

メタ解析は Review-Manager ver. 5.4.により CSP (平均±標準偏差) を患者群-健常者群の群間比較を実施した。

(3) 治療抵抗性統合失調症サブタイプと clozapine 反応性に関する多施設共同後方視研究:

本研究は計 12 の医療機関による多施設共同後方視研究である。各症例につき TRS の基準を満たした時期、臨床的経過に基づく TRS サブタイプ、CLZ 導入年齢、ドパミン過感受性精神病 (DSP) の有無等を診療録から抽出した。CLZ の反応性は 1 年度の GAF と CGI-C で評価している。本研究は千葉大学附属病院倫理審査委員会にて承認を得て、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則して実施中である。研究実施医療機関及び研究協力病院ホームページあるいは外来・病棟掲示板で対象者に告知し、オプトアウト形式による同意確認を行っている。

4. 研究成果

(1) ドパミン関連遺伝子の関連解析:

多型分布として、rs3756450 (SLC6A3) は TRS/非 TRS/健常者の 3 群間で有意差を認めた。残渣分析の結果、TRS 群で A アレル、非 TRS で G アレルが有意に多かった。40-bp VNTR は健常者群で 10-repeat のホモ接合子が多い一方で、TRS 群ではそれ以外のヘテロ接合子が多かった。それ以外の SNP に群間差は認めなかった。

シナプス間隙のドパミン量により直接的に影響を与えると推定される、rs4680 (COMT) と rs3756450 (SLC6A3) の組合せ解析を実施した。Rs4680 GG (ValVal) と rs3756450 AA はそれぞれタンパクレベルで高い活性の報告があることから、本研究でこの組合せを“低ドパミン”型と定義した。その結果 3 群間で有意差を認め、非 TRS 群では、TRS・健常者群に比し“低ドパミン”型者の比率が有意に少なかった (=TRS 群では非 TRS 群に比し、“低ドパミン”型者の比率が多かった)。

CGI-S や薬剤歴に関する情報が収集可能な患者を対象に、rs4680 と rs3756450 の遺伝子型の臨床像に対する影響を検証したところ、rs3756450 単独解析及び rs4680 と rs3756450 の組合せた解析で、非 TRS 患者群では“低ドパミン”型者 (rs3756450 単独では AA、rs4680/rs3756450 組合せでは GG/AA) は有意に少なかった。TRS 群及び健常群では“低ドパミン”型者とその他者で差は無かった。

本研究結果は、TRS 患者と非 TRS 患者において、SLC6A3 の機能的多型 (5'-UTR の rs3756450 と 3'-UTR の 40 bp VNTR) の分布が異なることを示している。ドパミンの代謝 (COMT) と再取り込み (SLC6A3) に着目すると、低ドパミン状態と推定される遺伝子型 (=タンパク活性が高い (あるいは低くない) と推定される rs4680 GG+rs3756450 AA) が TRS 群で非 TRS 群よりも多いという結果であった。このことは TRS 患者群ではシナプス間隙でドパミンが少ない状態にあることと関係している可能性があると考えられた。一方臨床像との関連を解析した結果、非 TRS 患者群において“低ドパミン”型者の頻度が少ないことは、同群で抗精神病薬が奏功することと関連する可能性が推定された。

(2) 皮質抑制 (CSP) の系統的レビューとメタ解析:

系統的レビューでは 723 報がヒットした。タイトルと抄録の確認プロセスにより、組入れ条件と除外条件をパスした 28 報がメタ解析の候補となった。これらの論文の精査によって A. 病期別の解析は 17 報、B. 抗精神病薬の解析は 9 報が解析の対象となった。

A. 病期別の解析

4 報 (FEP 群 n=51; 健常者群 n=93) が対象となった FEP 患者群では、CSP は健常者群と差を認めなかった (-17.01 [95% CI: -59.49, 25.47]) (異種性 I²=94%)

17 報 (治療群 n=418; 健常者群 n=438) が対象となった抗精神病薬治療患者群でも健常者群と差を認めなかった (8.49 [95% CI: -5.46, 22.43]) (異種性 I²=89%)

B. 抗精神病薬別の解析

6 報 (clozapine 群 n=60; 健常者群 n=155) が対象となった clozapine 患者群では、CSP は健常者に比し有意に延長していた (46.31 [95% CI: 10.30, 82.31]) (異種性 I²=93%)

6 報 (olanzapine/quetiapine 群 n=126; 健常者群 n=182) が対象となった olanzapine/quetiapine 患者群では、CSP は健常者群と差を認めなかった (-7.21 [-26.10, 11.68]) (異種性 I²=78%)

5 報 (その他群 n=78; 健常者群 n=152) が対象となったその他の抗精神病薬患者群でも健常者群と差を認めなかった (-17.62 [95% CI: -39.89, 4.64]) (異種性 I²=74%)

本研究では CSP が病期による影響よりも抗精神病薬の種類による影響を受ける可能性が示唆さ

れる結果となった。特に CLZ は CSP が延長することが明らかとなり、GABA 神経系の強化作用と関連している可能性が考察される。しかし全体的に報告数が少なく、またいずれの報告も被験者数が小さいことから、本メタ解析も小サンプルサイズとなったため、結果の解釈に注意が必要ではある。

(3) 治療抵抗性統合失調症サブタイプと clozapine 反応性に関する多施設共同後方視研究:
現在まで計 140 名の情報を収集したところで、現在進行中である。現時点で有効な評価症例は早発型 32 名、後発型 102 名である。CLZ 導入後 1 年後の平均 CGI-C は早発型で 5.4、後発型で 5.8 であり、後発型が有意に良好であった ($p=0.04$)。GAF に差を認めなかった。

現在の結果からは、後発型の方が早発型よりも CLZ の反応性が良好である可能性がある。後発型には DSP と判定される患者が多いことから、DSP タイプの患者には CLZ に良好な反応を示す可能性が示唆されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masumo Y, Kanahara N, Kogure M, Yamasaki F, Nakata Y, Iyo M,	4. 巻 38
2. 論文標題 Dopamine supersensitivity psychosis and delay of clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int Clin Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 102-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/yic.0000000000000442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanahara N, Kimura H, Kinoshita T, Iyo M, Takekita Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of Asenapine in Drug-resistant Psychotic Patients with Dopamine Supersensitivity Psychosis: Two Cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Psychopharmacol Neurosci	6. 最初と最後の頁 197-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9758/cpn.2023.21.1.197.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kogure M, Kanahara N, Kimura M, Hanaoka S, Hirano H, Iyo M	4. 巻 42
2. 論文標題 Long-Term Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotic in Schizophrenia Patients With and Without Dopamine Supersensitivity Psychosis: A 6-Year Retrospective Comparative Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 357-364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JCP.0000000000001564.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久, 伊豫雅臣	4. 巻 26
2. 論文標題 遅発性ジスキネジアの病態仮説	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久, 伊豫雅臣	4. 巻 42
2. 論文標題 バルベナジンの基礎	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 413-418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久, 伊豫雅臣	4. 巻 52
2. 論文標題 遅発性ジスキネジアの新しい治療	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 433-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金原信久	4. 巻 65
2. 論文標題 治療抵抗性統合失調症の臨床研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa A, Kanahara N, Nakata Y, Kodama S, Kimura H, Kimura A, Oda Y, Watanabe H, Iyo M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Clozapine Prolongs Cortical Silent Period in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychopharmacol Bull	6. 最初と最後の頁 20-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakata Y, Kanahara N, Kimura A, Niitsu T, Komatsu H, Oda Y, Nakamura M, Ishikawa M, Hasegawa T, Kamata Y, Yamauchi A, Inazumi K, Kimura H, Shiko Y, Kawasaki Y, Iyo M.	4. 巻 138
2. 論文標題 Oxytocin system dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: Alterations of blood oxytocin levels and effect of a genetic variant of OXTR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Psychiatr Res	6. 最初と最後の頁 219-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kogure M, Kanahara N, Miyazawa A, Oishi K, Nakata Y, Oda Y, Iyo M.	4. 巻 71
2. 論文標題 Interacting Roles of COMT and GAD1 Genes in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia: a Genetic Association Study of Schizophrenia Patients and Healthy Controls	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci	6. 最初と最後の頁 2575-2582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-021-01866-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanahara N, Yamanaka H, Shiko Y, Kawasaki Y, Iyo M.	4. 巻 319
2. 論文標題 The effects of cumulative antipsychotic dose on brain structures in patients with schizophrenia: Observational study of multiple CT scans over a long-term clinical course	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Res Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psy.chresns.2021.111422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa A, Kanahara N, Kogure M, Otsuka I, Okazaki S, Watanabe Y, Yamasaki F, Nakata Y, Oda Y, Hishimoto A, Iyo M.	4. 巻 49
2. 論文標題 A preliminary genetic association study of GAD1 and GABAB receptor genes in patients with treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep	6. 最初と最後の頁 2015-2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-021-07019-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa A, Kanahara N, Shiko Y, Ozawa Y, Kawasaki Y, Komatsu H, Masumo Y, Nakata Y, Iyo M.	4. 巻 -
2. 論文標題 The cortical silent period in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis focusing on disease stage and antipsychotic medication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金原信久
2. 発表標題 遅発性症候群としての遅発性ジスキネジアの課題: 精神症状との関係
3. 学会等名 第32回日本臨床精神神経薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金原信久
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症患者の診断とドパミン過感受性精神病
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金原信久、仲田祐介、伊豫雅臣、大迫鑑頭、鈴木均、木村大、渡部芳徳、比留間真由美、井手本啓太、田村真樹、太田喜代光、吉田泰介、山中浩嗣、青木勉、斎賀孝久、野々村司、横山大輔
2. 発表標題 ドパミン過感受性精神病を含む治療抵抗性統合失調症患者を対象とする長半減期型非定型抗精神病薬とクロザピンの有効性の検証: 多施設共同観察研究
3. 学会等名 第40回千葉精神科集談会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮澤惇宏、増茂悠人、小暮正信、山崎史暁、仲田祐介、金原信久、伊豫雅臣
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症における γ -アミノ酪酸 (GABA) 神経系異常の探索
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金原信久、山中浩嗣、仕子優樹、川崎洋平、伊豫雅臣
2. 発表標題 統合失調症患者における抗精神病薬の脳構造への影響：古い頭部CT画像を用いた縦断研究
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小暮正信、金原信久、木村允、花岡晋平、平野弘美、仲田祐介、伊豫雅臣
2. 発表標題 統合失調症患者における抗精神病薬持続性注射剤 (LAI) による長期治療の効果に関わる検討
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増茂悠人、金原信久、小暮正信、山崎史暁、仲田祐介、伊豫雅臣
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン導入遅延と治療効果の関連に関する検討
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	伊藤 文晃 (Ito Fumiaki) (10535157)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	
研究 分担者	仲田 祐介 (Nakata Yusuke) (40836962)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------