

D. 考察

COMT 遺伝子の Val/Met 多型と BDNF 遺伝子の Val/Met 多型に関して遺伝子多型を決定した。この遺伝子多型と脳構造との関連と診断への応用に関しては、総括報告書に詳しく述べるのでここでは言及しない。

次に、中間表現型として認知機能、脳画像、神経生理機能、遺伝子発現、運動機能などが重要視されていることから、性格傾向、運動機能、新たな脳画像評価法である DTI、そして遺伝子発現に関して検討を行った。

性格傾向に関して、統合失調症患者では、新奇性追求、報酬依存、自己志向、協調性が低く、損害回避と自己超越性が高いことを見出した。他の民族においても同様の結果が報告されていることから、診断技法として役立つ可能性が高い。しかし、これだけでは十分ではないことから、遺伝子多型や脳画像などと組み合わせることが今後必要と考えられる。

運動機能に注目して我々は新規の指運動試験をにおいて統合失調症にて異常が認められることを明らかとした。また、従来より統合失調症にて障害が認められる記憶機能のうち遅延再生を組み合わせると、統合失調症の診断に役立つことを示した。まだ、サンプル数が少ないことから、今後、大規模なサンプルで確認する必要がある。また、他の精神神経疾患と鑑別可能であるかどうかについても今後の課題である。

最近注目されている脳画像解析法である DTI においても統合失調症における FA の低下を部位特異的に我々は見出した。

この FA の低下は trait と考えられることから、遺伝子多型などの他の因子と組み合わせることにより診断に有用となるかもしれない。

一方、遺伝子発現において、PDE1L5 の血中の mRNA レベルを検討した。服薬していない統合失調症患者では、発現レベルの異常が認められたものの、抗精神病薬治療によりその異常が認められなくなるため、抗精神病薬治療の影響をうけると考えられる。よって、PDE1L5 の遺伝子発現レベルは統合失調症の trait ではなく state を反映していると考えられた。State を反映することから、診断に有用であるとは考えにくい。他の遺伝子発現に関しては、trait であるか state であるかについての見当はまだ不明であるため、今後の検討が必要であると思われる。

E. 結論

我々は、遺伝子解析を行い、COMT 遺伝子多型と脳構造を用いて統合失調症の診断に役立つことを示した。さらに、性格傾向、運動機能、新たな脳画像評価法である DTI、そして遺伝子発現について、統合失調症における異常を検討し、性格傾向、運動機能、DTI が、統合失調症の診断に役立つ可能性があることを見出した。これらの成果と遺伝子多型や脳画像を組み合わせることで解析を行うことにより、本研究班が目的とする統合失調症の客観的診断法が確立し、国民の健康・福祉・医療に貢献することができると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aidaralieva NJ, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda JJ, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M. Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J Hum Genet.* 2008 in press.
2. Ikeda, M, Takahashi, N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Iwata N, Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large-sample. *Schizophr Res* (in press)
3. Numata S, Ueno S, Iga J, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Sano A, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Ohmori T. No association between the NDE1 gene and schizophrenia in the Japanese Population. *Schizophr Res* (in press)
4. Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *The World Journal of Biological Psychiatry* (in press)
5. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H. Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI), *Psychiatry Res* (in press).
6. Numata S, Shu-ichi Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression and association analysis of TGFBR2 gene in schizophrenia, *J Psychiatric research* (in press)
7. Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test, *Psychiatry Research* (in press).
8. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Saitoh O, Okabe S, Kunugi H. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Psychiatry Res*, 158:251-255, 2008.
9. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the Breakpoint Cluster Region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32:204-208,

- 2008.
10. Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M. Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of s3 cleavage of notch-1, *Mol Cell Biol*, 28(1):165-176, 2008.
 11. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia, *Mol Psychiatry*, 12:1026-1032, 2007.
 12. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects, *Neurosci Lett*, 428(1):17-20, 2007.
 13. Murotani T, Ishizuka T, Hattori S, Hashimoto R, Matsuzaki S, Yamatodani A. High dopamine turnover in the brains of Sandy mice. *Neurosci Lett*. 421(1):47-51, 2007.
 14. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi, *Behavioural Brain Research*, 180(1):69-76, 2007.
 15. Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N. Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Neuroscience Res*, 59(1):23-28, 2007.
 16. Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154(2):133-145, 2007.
 17. Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia, *Neurosci Lett*, 415:28-33, 2007.
 18. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, 2007.

- Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, 16:15-23, 2007.
19. Hashimoto R, Tankou S, Takeda M, Sawa A. Postsynaptic density: A key convergent site for schizophrenia susceptibility factors and possible target for drug development. *Drugs Today (Barc)*. 43(9):645-654, 2007.
20. Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M. A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats, *Neurosci Lett*, 412:195-200, 2007.
21. 橋本亮太、統合失調症の病因論. Congress Reports: Psychiatry Today, 11 from WFSBP, p8-11, 2007.
22. 橋本亮太、指定発言：中間表現型と遺伝子、講演紹介 第6回 Schizophrenia 研究会、臨床精神薬理, 10(12), 2362-2372, 2007.
23. 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) と統合失調症, 分子精神医学, 7(4), 347-356, 2007.
24. 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) の分子機能, *Schizophrenia Frontier*, 8(3):169-174, 2007.
25. 武田雅俊、紙野晃人、田中稔久、工藤喬、大河内正康、田上真次、森原剛史、橋本亮太、谷向仁、Ramon Cacabelos, アルツハイマー病のゲノミックス, *Cognition and Dementia*, 6(Suppl.) 2007.
26. 橋本亮太、大井一高、安田由華、吉田哲彦、武田雅俊、中間表現型としての脳画像解析の現状と展望, 7(3):214-221, 分子精神医学, 2007.
27. 橋本亮太、武田雅俊、リチウムの神経保護作用. キーワード精神第4版, 230-231, 2007. 先端医学社
28. 橋本亮太、武田雅俊、DTNBP1. キーワード精神第4版, 200-201, 2007.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Translational Research for Schizophrenia, 4th Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Shonan, Japan, November 1-4(3), 2007.
- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. Genetic variations in the dysbindin gene are associated with human memory performance, IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(15,16), 2007.
- 3) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Sugai F, Takeda M. Two cases of spinocerebellar ataxia that

- follows a psychotic disorder, IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
- 4) Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Yasuda Y, Yoshida T, Ohi K, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Hashimoto R, Takeda M. Lack of aging effect on prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response in patients with schizophrenia. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(15,16), 2007.
 - 5) Yanagida K, Nishitomi K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Oguri T, Jiang J, Mori K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Selective Notch signaling assay aimed at A β production inhibitor screening. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
 - 6) Nakayama T, Okochi M, Tagami S, Yanagida K, Nishitomi K, Oguri T, Jiang J, Mori K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Selective Notch signaling assay aimed at A β production inhibitor screening. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
 - 7) Iijima Y, Noguchi H, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Kunugi H. Association between BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) and cognitive function, XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, USA, October, 7-11(8), 2007.
 - 8) Ikeda M, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Ozaki N, Iwata N, Large-sample replication study of NRG1 with schizophrenia, New York, USA, October, 7-11(10), 2007.
 - 9) Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Yasuda Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association of the SNARE Complex Genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) with Schizophrenia in the Japanese Population, New York, USA, October, 7-11(9), 2007.
 - 10) Kimura R, Kudo T, Kamino K, Hashimoto R, Takeda M. THE DYRK1A GENE, ENCODED IN CHROMOSOME 21 DOWN SYNDROME CRITICAL REGION, BRIDGES BETWEEN B-AMYLOID PRODUCTION AND TAU PHOSPHORYLATION IN ALZHEIMER DISEASE, New York, USA, October, 7-11(10), 2007.
 - 11) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Matsuda T, Ago Y, Kakuda M, Baba A, EVIDENCE THAT THE PACAP GENE CONTRIBUTES TO THE RISK OF

- SCHIZOPHRENIA, 8th International Symposium for VIP, PACAP and Related Peptides, Manchester, USA, September 3 - 8, 2007.
- 12) Takahashi N, Ikeda M, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Buxbaum J, Iwata N, Ozaki N, FAILURE TO REPLICATE THE ASSOCIATION BETWEEN NRG1 AND SCHZOPHRENIA USING JAPANESE LARGE-SAMPLE. NY Psychiatric Genetics Summer Forum, New York, June 27, 2007.
 - 13) Hashimoto R, Symposium: Pathogenesis of schizophrenia, dysbindin and pathogenesis of schizophrenia, 2nd International Congress of Biological Psychiatry, Santiago, Chili, April 17-21(17), 2007.
 - 14) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、石塚智子、熊本奈都子、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子DISC1による統合失調症の病態解明研究、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
 - 15) Kazutaka Ohi, Ryota Hashimoto, Yuka Yasuda, Fuminobu Sugai, Masako Kiribayashi, Naomi Iike, Tetuhiko Yoshida, Hidetoshi Takahashi, Ryohei Ishii, Masao Iwase, Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda, A possible association with CAG repeats length in the TATA-binding protein gene in Japanese patients with schizophrenia, a correlation of age at onset for schizophrenia, 第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(15), 2008.
 - 16) 井池直美、橋本亮太、吉田哲彦、桐林雅子、大井一高、安田由華、高橋秀俊、疇地道代、池澤浩二、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の認知機能の特性に関する予備的な検討、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(15), 2008.
 - 17) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、吉田哲彦、大井一高、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢貴行、井池直美、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚刺激に対する驚愕性瞬目反射の制御機構の障害について、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
 - 18) 糸川昌成、小幡菜々子、新井誠、野原泉、羽賀誠一、豊田倫子、山田和男、古川愛造、曾良一郎、橋本亮太、氏家寛、吉川武男、統合失調症における DISC1 遺伝子の稀な変異の解析、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
 - 19) 漆原幸雄、橋本亮太、武田雅俊、高齢発症の統合失調症にセロクエルが著効した一例、第4回大阪中央精神科症例検討会、大阪、1.17, 2008.
 - 20) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、熊本奈都子、石塚智子、安田由華、武田雅俊、遠山正彌、大和

- 谷厚、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態研究、統合脳5領域「平成19年度 冬の合同班会議」, 東京, 12.22-24(24), 2007.
- 21) 池田匡志、高橋長秀、齋藤真一、Branko Aleksic、渡部雄一郎、布川綾子、山之内芳雄、木下葉子、北島剛司、岸太郎、川島邦裕、**橋本亮太**、氏家寛、稲田俊也、染矢俊幸、武田雅俊、尾崎紀夫、岩田仲生、日本人統合失調症患者とNRG1の関連解析、日本精神・行動遺伝医学会, 小平, 11.17, 2007.
- 22) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、吉田 哲彦、大井一高、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢貴行、井池直美、**橋本亮太**、武田雅俊、統合失調症の驚愕性瞬目反射の prepulse inhibition 解析に対して interstimulus-intervals における反応が及ぼす影響について、第37回日本臨床神経生理学会, 栃木, 11.21-23(21), 2007.
- 23) 池澤浩二、岩瀬真生、石井良平、疇地道代、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、レオニデスカヌエト、吉田哲彦、数井裕光、井池直美、大井一高、安田由華、**橋本亮太**、武田雅俊、近赤外線スペクトロスコープを用いた統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、第7回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 11.3, 2007.
- 24) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、吉田 哲彦、大井一高、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢貴行、井池直美、**橋本亮太**、武田雅俊、大うつ病性障害患者における聴覚性驚愕刺激による瞬目反射の prepulse inhibition 及び habituation に対して塩酸セルトラリンが及ぼす影響についての予備的検討、第17回臨床精神神経薬理学会、大阪, 10.3-5(5), 2007.
- 25) **橋本亮太**、功刀浩、馬場明道、PACAP 遺伝子は統合失調症と関連する、第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(11), 2007.
- 26) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kunugi H, Saitoh Osamu, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Natsuko Kumamoto, TOHYAMA M. Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression, 第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(11), 2007.
- 27) 桑原隆亮、松崎伸介、奥田洋明、河本圭介、**橋本亮太**、遠山正彌、統合失調症関連因子 Dysbindin の解析、第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(10), 2007.
- 28) **橋本亮太**、神経ペプチドである PACAP と統合失調症の関連：脳構造、記憶、抗精神病薬を用いた統合的解析、統合脳5領域「平成19年度 夏

- の合同班会議」、札幌、8. 21-24(21), 2007.
- 29) 大井一高、橋本亮太、徳永博正、安田由華、谷向仁、武田雅俊、自己臭妄想に対してOlanzapine Zydysを用いたBPDの1例、第3回大阪北部精神科症例検討会、7. 25, 2007.
- 30) 橋本亮太、大井一高、井池直美、安田由華、武田雅俊、大阪大学における統合失調症外来について、第3回大阪北部精神科症例検討会、7. 25, 2007.
- 31) 大井一高、橋本亮太、安田由華、須貝文宣、武田雅俊、精神障害に続発した遺伝性脊髄小脳変性症の2例、第101回近畿精神神経学会、7. 21, 2007.
- 32) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、石塚智子、熊本奈都子、武田雅俊、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子であるDISC1欠損マウスにおける異常行動、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7. 11-13(11), 2007.
- 33) 池田匡志、高橋長秀、齋藤真一、Aleksic Branko、渡部雄一郎、布川綾子、山之内芳雄、北島剛司、木下葉子、岸太郎、川島邦裕、橋本亮太、氏家寛、稲田俊也、染矢俊幸、尾崎紀夫、岩田仲生、NRG1と統合失調症の大規模サンプルを用いた遺伝子関連解析、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7. 11-13(11), 2007.
- 34) 高橋秀俊、橋本亮太、岩瀬真生、石井良平、大井一高、井池直美、栗本龍、池澤浩二、疇地道代、武田雅俊、統合失調症における聴覚性驚愕刺激に対する瞬目反射の prepulse inhibition及びhabituationの解析、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7. 11-13(12), 2007.
- 35) 池澤浩二、岩瀬真生、石井良平、疇地道代、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、カヌエトレオニデス、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7. 11-13(12), 2007.
- 36) 橋本亮太、沼川忠広、大西隆、熊丸絵美、矢ヶ崎有希、石本哲也、森健之、根本清貴、安達直樹、泉愛子、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口隆口、神谷篤、小菅麻子、巽雅彦、上島国利、澤明、功刀浩、DISC1遺伝子 Ser704Cys 機能多型はうつ病のリスク、ヒトの脳構造、神経細胞保護に影響を与える、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7. 11-13(13), 2007.
- 37) 疇地道代、岩瀬真生、石井良平、池澤浩二、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、レオニデスカヌエト、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRSを用いた気分障害の前頭葉機能と局所脳血液量変化の検討、第29回日本生物学的精

- 神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(13), 2007.
- 38) Shusuke Numata, Shu-ichi Ueno, Jun-ichi Iga, Song Hongwei, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Hiroshi Kunugi, Mitsuo Itakura, Tetsuro Ohmori, TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia, 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(13), 2007.
- 39) 橋本亮太、井池直美、大井一高、安田由華、武田雅俊、第二世代抗精神病薬と認知機能との関連についてーリスペリドンと他剤との比較ー、第 3 回大阪中央精神科症例検討会、大阪、7.5, 2007.
- 40) 大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、関山隆史、疇地道代、池澤浩二、大西友佑子、栗本龍、鎌形英一郎、谷向仁、田上真次、森原剛史、小笠原將之、徳永博正、大河内正康、沼田周助、池田匡志、上野修一、福永知子、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田伸生、尾崎紀夫、武田雅俊、日本人における統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 の関連研究、第 7 回臨床脳神経科学会、大阪、6.30, 2007.
- 41) 室谷知孝、石塚智子、服部聡子、橋本亮太、松崎伸介、大和谷厚、Dysbindin 欠損マウスにおける神経伝達物質の神経化学的検討、
- 42) 第 111 回日本薬理学会近畿部会、名古屋、6.15, 2007.
- 43) 橋本亮太、中間表現型と遺伝子、第 6 回 Schizophrenia 研究会、高知、5.19, 2007. 橋本亮太、安田由華、大井一高、井池直美、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の病態解明研究、第 103 回日本精神神経学会総会、高知、5.17-19(17), 2007.
- 44) 安田由華、紙野晃人、中川隆史、竹内直子、橋本亮太、武田雅俊、両側側頭葉の血流低下を認めた、自傷他害の激しいアスペルガー障害にリスペリドンが著効した一症例、第 103 回日本精神神経学会総会、高知、5.17-19(19), 2007.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
2. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 4. その他
該当なし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aidaraliev NJ, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, <u>Hashimoto R</u> , Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda JI, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M.	Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers	J Hum Genet			2008 in press
Ikeda, M, Takahashi, N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, <u>Hashimoto R</u> , Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Twata N	Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large-sample	Schizophr Res			in press
Numata S, Ueno S, Iga J, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Sano A, Ohi K, <u>Hashimoto R</u> , Takeda M, Ohmori T.	No association between the NDE1 gene and schizophrenia in the Japanese Population	Schizophr Res			in press
<u>Hashimoto R</u> , Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T.	Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging	The World Journal of Biological Psychiatry			in press
Hori H, Noguchi H, <u>Hashimoto R</u> , Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H.	Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and	Psychiatry Res			in press

	Character Inventory (TCI)				
Numata S, Shu-ichi Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, <u>Hashimoto R</u> , Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T.	Gene expression and association analysis of TGFBR2 gene in schizophrenia	J Psychiatric research			in press
Midorikawa A, <u>Hashimoto R</u> , Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K.	Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test	Psychiatry Research			in press
Hori H, Noguchi H, <u>Hashimoto R</u> , Saitoh O, Okabe S, Kunugi H.	IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia	Psychiatry Res	158	251-255	2008
Masui T, <u>Hashimoto R</u> , Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T.	A possible association between missense polymorphism of the Breakpoint Cluster Region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry	32	204-208	2008
Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, <u>Hashimoto R</u> , Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M.	Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of s3 cleavage of notch-1	Mol Cell Biol	28(1)	165-176	2008
Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S,	Pituitary adenylate	Mol Psychiatry	12	1026-1032	2007

Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A.	cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia.				
Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H.	Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi	Behavioural Brain Research	180(1)	69-76	2007
Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M.	A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats	Neurosci Lett	412	195-200	2007
Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda	The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between (beta)-amyloid production and tau phosphorylation	Hum Mol Genet	16	15-23	2007

M.	in Alzheimer disease				
Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H.	Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging	Psychiatry Research: Neuroimaging	154(2)	133-145	2007
Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T.	Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia	Neurosci Lett	415	28-33	2007
<u>Hashimoto R</u> , Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H.	A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects	Neurosci lett	428(1)	17-20	2007
Murotani T, Ishizuka T, Hattori S, <u>Hashimoto R</u> , Matsuzaki S, Yamatodani A.	High dopamine turnover in the brains of Sandy micc A.	Neurosci Lett	421(1)	47-51	2007
Kunugi H, Tanaka M, Hori H, <u>Hashimoto R</u> , Saitoh O, Hironaka N.	Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia	Neuroscience Res	59(1)	23-28	2007

Hashimoto R, Tankou S, Takeda M, Sawa A.	Postsynaptic density: A key convergent site for schizophrenia susceptibility factors and possible target for drug development	Drugs Today (Barc)	43 (9)	645-654	2007
Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H.	Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus	J Neural Transm	113	1337-1346	2006
Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tani H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O.	Susceptibility genes for schizophrenia	Psychiatry Clin Neurosci	60	S4-S10	2006
Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H.	Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and ERK signaling	Hum Mol Genet	15	3024-3033	2006
Hiroki M, Kajimura N, Uema	Effect of	J Neurophysiol	397	25-29	2006

T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H.	Benzodiazepine Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and Paco2 to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep				
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H.	Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia	Schizophr Res	86	138-146	2006
Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M, 15. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M.	Hyperactivation of Midbrain Dopaminergic System in Schizophrenia could be attributed to the Down-regulation of Dysbindin	Biochem Biophys Res Commun	345	904-909	2006
Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Ohmori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N,	Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene	J Neural Transm	113	1569-1573	2006

Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O.	and schizophrenia in a Japanese population				
Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR.	Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease	Proc Natl Acad Sci U S A	103(17)	6747-6752	2006
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T.	A possible association between -116C/G single nucleotide polymorphism of XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder	Int J Neuropsychopharmacol	9(1)	83-88	2006
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group.	Lithium response and Val66Met polymorphism of the BDNF gene in Japanese patients with bipolar disorder	Psychiatr Genet	16(2)	49-50	2006
Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii, R, Ishigami W, Kajimoto O, Yamashita K, Hashimoto R, Shimizu A, Takeda M.	Discrepancy of performance among working memory related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics except working memory which could	Psychiatry Clin Neurosci	60	312-318	2006

	interfere with task execution				
Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H.	The Val66Met polymorphism of the BDNF gene affects age-related brain morphology	Neurosci Lett	397(1-2)	25-29	2006
Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, Iijima Y, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T, Kunugi H.	A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity	Mol Psychiatry	11	695-703	2006
Tanaka K, Shintani N, Hashimoto H, Kawagishi N, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Kunugi H, Yamamoto A, Kawaguchi C, Shimada T, Baba A.	Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in Adcyap1-deficient mice	J Neurosci	26(19)	5091-5097	2006
Ando T, Komaki G, Naruo T, Okabe K, Takii M, Kawai K, Konjiki F, Takei M, Oka T, Takeuchi K, Masuda A, Ozaki N, Suematsu H, Denda K, Kurokawa N, Itakura K, Yamaguchi C, Kono M, Suzuki T, Nakai Y, Nishizono-Maher A, Koide M, Murakami K, Nagamine K, Tomita Y, Ookuma K, Tomita K, Tonai E, Ooshima A, Ishikawa T, Ichimaru Y.	Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	18:14 1B(8)	929-934	2006

Ando T, Hashiro M, Noda K, Adachi J, Hosoya R, Kamide R, Ishikawa T, Komaki G.	Development and validation of the psychosomatic scale for atopic dermatitis in adults	J Dermatol	33(7)	439-50	2006
Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G.	Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia	Neuroimage	32(3)	1472-82	2006
Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H.	The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder	Biological Psychiatry	57	1097-1102	2005
Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H.	Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders	J Neural Transm	112	303-307	2005
Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T.	The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT	Neuroimage	28(4)	1014-21	2005
Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H.	Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls	Neurosci Lett	382	269-74	2005
Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M,	Cerebral white matter blood flow is	J Appl Physiol	10	1846-54	2005

Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama	constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study				
Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T.	Relationship between XBP1 genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI	Neurosci Lett	391(1-2)	7-10	2005
Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada M, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hashimoto R, Fukuzako H, Yagi T.	Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and beta gene clusters	Gene	349	1-14	2005
Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T.	Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder	Neuroreport	16(9)	927-3 1	2005
Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H,	The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder	Neurogenetics	6(3)	127-3 3	2005
Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G.	Empathy and Judging Other's Pain: An fMRI Study of Alexithymia in press	Cerebral cortex			

橋本亮太、安田由華、大井一高、武田雅俊、..	気分安定薬の作用メカニズム	こころの科学	131	47-52	2007
山田久美子, 辻裕美子, 廣瀬一浩, 石川俊男, 小牧元.	更年期女性患者へのヨガ療法の試み	心身医学	46 巻 9 号	840-8 41	2006
守口善也, 前田基成, 小牧元.	大規模サンプルを用いた,アレキシサイミアに対する年齢の影響の検討	心身医学	46 巻 6 号	599	2006
安藤哲也, 成尾鉄朗, 岡部憲二郎, 瀧井正人, 河合啓介, 武井美智子, 岡孝和, 竹内香織, 板倉康太郎, 山口力, 河野政樹, 増田彰則, 石川俊男, 庄子雅保, 近喰ふじ子, 小牧元.	摂食障害の罹患感受性におけるグレリン遺伝子多型の役割とそのメカニズムの解析	心身医学	46 巻 6 号	549	2006
安藤哲也, 小牧元.	肥満・摂食障害の分子機構 摂食障害の罹患感受性における食欲・体重調節物質の役割-グレリン遺伝子多型の解析	心身医学	46 巻 6 号	484	2006
守口善也, 前田基成, 小牧元.	情動形成とその異常の脳内機構 情動と心身相関の Black Box に迫る 情動認知の障害(アレキシサイミア)と他者理解に関する脳機能画像研究	心身医学	46 巻 6 号	469	2006
安藤哲也, 小牧元.	【神経性食欲不振症の今日の問題点】 摂食障害の遺伝子解析	ホルモンと臨床	54 巻 4 号	343-3 51	2006
可知悠子, 前田基成, 笹井	摂食障害患者におけ	心身医学	46 巻	215-	2006