

200833027A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく
新しい診断法・治療法の開発に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 武田 雅俊

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究———— 1

武田雅俊

II. 分担研究報告

1. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究—— 21
橋本亮太

2. 治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムの効果の予測因子に関する研究
～脳画像検査を用いた予測因子の検討～————— 33
岡本長久

3. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究—— 39
尾崎紀夫

4. 抗精神病薬リスペリドンの治療反応性を規定する遺伝子変異同定に関する研究————— 45
岩田仲生

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 50

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 57

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究
主任研究者 武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、近赤外分光法、脳磁図等による脳機能異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テストの障害などである。

本研究ではゲノム付の中間表現型データの収集が最も重要な点となるが、本年度は統合失調症と健常者において、認知機能、性格検査、脳画像として3次元構造画像や拡散テンソル画像、神経生理学的指標としてプレパルス抑制テストと近赤外分光法を用いた前頭葉賦活について、100例から300例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学で協力して収集した。これは計画を上回るものであり、大きな成果をあげたと考えられる。また、これらを用いた成果がいくつか出てきている。

治療法の開発には、分子標的となる脆弱性遺伝子の同定が不可欠であるが、日本人において新たな脆弱性遺伝子であるCHI3L1を見出した。さらに中間表現型との関連を検討し、TCIにて測定した性格傾向の自己超越性が関与していることを見出した。また、右海馬および島の灰白質体積とCOMT遺伝子な相関を見出した。このように、統合失調症との関連だけではなく、収集した中間表現型との関連を見出しており、今後これらの遺伝子の機能に基づく創薬に結び付けたいと考えている。

診断法の開発のために、本研究班では、1) 統合失調症の寛解を予測する因子、2) 統合失調症のリスペリドンによる治療反応性、3) うつ病のECTによる治療反応性の予測を行った。本年度は、Andreasenらが提唱した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。予測因子として、統合失調症の中間表現型である認知機能、神経生理機能、性格傾向そして発症年齢などの臨床的な因子を用いた。その結果、TCIの協調性の純粋な良心のみが、寛解の予測に役立つことを見出した（感度74.1%、特異度63.0%、判別率67.1%）。リスペリドンの治療反応性については、ドパミン受容体・そのシグナル伝達経路・セロトニン受容体に関連する遺伝子との関連を検討し、ドパミンD2受容体およびAKT1が関連することを見いだした。これらの治験が集積すればバイオマーカーとしての遺伝子型を用いて最適薬物の選択を可能にするものと期待される。うつ病におけるECTの治療反応性におけるSPECT上の効果予測因子の検出を試みたところ、有効群の方が海馬の血流が高いことが示唆された。この結果を生かして、次年度はリチウムの治療反応性について報告する予定である。

このように本研究は、当初の予定よりも早いペースで進んでおり、まだ予備的であるが、新たな診断・治療法のシーズとなるものが見出されている。中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

分担研究者

橋本亮太 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授
岡本長久 国立精神・神経センター病院 精神科医長
尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
岩田伸生 藤田保健衛生大学医学部 教授

A. 研究目的

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。

抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起ることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、高次認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図等における異常などがある。中間表現型は客観的・科学的診断技法の候補であると考えられるが、単独では感度・特異度の点で十分ではない。しかし、これらの中間表現型は神経生物学的なメカニズムが異なると考えられることから、組み合わせることによって、精神疾患における客観的・科学的診断技法を確立することが期待される。よって、医療行政上、大変有意義であると考えられる。

また中間表現型と遺伝子多型の関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子を見出すことが期待される。これらの脆弱性遺伝子の機能解析から統合失調症とうつ病の新規の治療ターゲット分子を同定することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。このように本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

Risperidone (RIS) は代表的な第二世代抗精神病薬の一つであり、従来の定型抗精神病薬に比べ、効

果に優れ副作用が少ないとされる。この有効性はドパミン D2 受容体以外の神経伝達物質受容体への効果が一因と推定されている。本年度の研究では、RIS の親和性プロファイルを考慮し、いくつかの候補遺伝子についてそれらの遺伝子型が RIS 治療反応性を予測することが可能か否かを検討した。

また、大うつ病性障害は、抑うつ・意欲低下に加え、時に不安、焦燥感、自殺念慮などが出現し、まれに致死的となることがある。初回の抗うつ薬に反応しない患者は 40-50%、作用機序の異なる 2 つ以上の抗うつ薬を十分量十分期間使用しても、抑うつ気分、意欲低下が遷延する例が 10-20% 存在する。後者は治療抵抗性うつ病と言われている。

わが国での治療抵抗性うつ病に対する薬物治療の選択肢としては、他の効うつ薬への変更や併用、他の薬物を追加する増強療法があるが、現在強いエビデンスを持つ治療戦略はリチウムおよび甲状腺ホルモン (T3) による増強療法である。リチウム増強療法の反応率は 50-70% と言われており、三環系抗うつ薬 (TCA) だけでなく最近を選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) との併用によるエビデンスも蓄積されつつある。しかし、血中濃度の増加に伴い、手指振戦、口渇などの副作用が増加し、甲状腺ホルモンとリチウムの増強療法を比較した場合、その効果に大きな差を認めないが、副作用はリチウムの方が多いという報告もある。このため、治療抵抗性うつ病患者に対するリチウム増強療法を、より副作用を少なく効果的に用いるためには、その効果に関する予測因子の解明が望まれるが、それに関する報告は現時点では不十分である。

大うつ病性障害の脳画像所見について、脳 CT 所見では側脳室の拡大が、脳 MRI では特に皮質下白質の異常が指摘されている。また脳血流 SPECT では左半球の前頭葉や帯状回、側頭葉での血流低下とうつ状態との関連が指摘されている。これらの画像所見と精神症状との関連が解明されているとはいえないが、治療と脳画像所見との関連についてはいくつかの報告がある。Torence らは双極性障害患者の治療予測因子を様々な脳画像所見から検討した。また Gregory らは双極性障害の患者に対してリチウムを 4 週間投与したところ、三次元 MRI を用い大脳灰白質量の増加を認めたと報告している。このように、治療効果を予測し判定するのに画像検査が有用である可能性が示唆され、今後の気分障害に対する治療戦略への画像検査の貢献が期待される。そこで、

本研究では、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムによる増強療法の効果の予測因子を、頭部 MRI や脳血流 SPECT を用いて検討することを目的とした。

これらの研究を遂行するためには、統合失調症、気分障害、健常者において、脳MRI画像や認知機能検査データなどの中間表現型と遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像と遺伝子解析を組み合わせた解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学付属病院、国立精神神経センター武蔵病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、各施設の関連スタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。

被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的にMRI撮像(3D構造画像、拡散テンソル画像)と認知機能検査バッテリー(知能指数:WAIS-IIIまたはWAIS-R:Wechsler Adult Intelligence Scale-IIIまたはRevised、推定病前知能検査:JART:Japanese Adult Reading Test、記憶検査:WMS-R:Wechsler Memory Scale-Revised、AVLT:The Auditory-Verbal Learning Test、前頭葉機能検査:WCST:Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査:Continuous performance test:CPT、言語流暢性:WF:Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法:NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI:Temperament and Character Inventory、SPQ:Schizotypal personality Questionnaire)を行ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ芽球化を行った。臨床的評価としては、SCID(Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale:陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS(Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAMD(Hamilton Rating Scale for Depression:ハミルトン鬱病評価尺度)またはYMRS(Young Mania Rating

Scale:ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。また、治療効果の新しい評価法であるAndreasenが2005年に提唱したremission(寛解)についての検討も行った。さらに既存のDNAサンプル(統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者、その他の精神疾患)を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。

本年度は、Chitinase-3-like 1(CHI3L1)遺伝子、BDNF(rs6265)、COMT(rs4680)、YWHAH(rs28365859)、RGS4(rs951436)、DISC1(rs821616)、NRG1(rs6994992)の6SNPsの遺伝子型と統合失調症との関連そして中間表現型との関連について検討した。その中でも脳MRI画像との関連については、健常者が40名(男:女、21:19、平均年齢、32.3±6.2才)と、統合失調症患者が13名(男:女、10:3、平均年齢、36.1±9.0才)において行った。矢状断T1強調画像の撮像は、名大附属病院の3テスラ装置(Siemens、Trio)を用いて行った。撮像パラメーターはTR/TE=1420/2.6msec、Flip Angle=15°、Matrix=256×256、Slices=160、Voxel size=1×1×1mmであった。データ処理はSPM5とVBM5を用い、GM画像を抽出した後にMNI座標軸に標準化した。さらにmodulation処理と平滑化(FWHM=8mm)を行った。統計処理はSPM5のtwo-sample t-testを用い、2群のGM体積を全脳で比較した。統計閾値は多重比較であるFDRで有意水準が5%未満、cluster sizeは100 voxelsとした。さらに統合失調症群において健常者群よりも有意にGM体積が減少している領域の中で、特に従来から疾患との関連性が指摘されている部位のGM体積を抽出した。GM体積を従属変数とし各遺伝子のリスクアレル数を独立変数とした重回帰分析を行い(強制投入法、p<0.05)、GM体積の変化が各候補遺伝子のリスクアレル数と有意な関係があるかどうかを検討した。

リスペリドンの治療反応性については、DSM-IV-TRによって診断された統合失調症患者177名において検討した。うちこれまでに抗精神病薬の投与歴のない患者108名、事前に定型抗精神病薬の投与を受けており、そこからリスペリドンに置換したものが69名。治療は抗精神病薬としての単剤投与とし、0週及び8週での症状評価をPANSSで行った。その他の副作用情報も同時に取得した。候補遺伝子として、ドパミン関連遺伝子(ドパミン受容体遺伝子(DRD1-DRD5)、AKT1、GSK3遺伝子)、セロトニン関連遺伝子(HTR1A、HTR1B、

HTR1D, HTR2A, HTR2C, HTR6, HTR7) 内の30の遺伝子多型をタイプした。対象として抗精神病薬投与歴のない120例の統合失調症患者をRIS単剤治療において8週間の治療反応性をPANSSによって評価した。統計解析として他の予測因子(発症年齢・性別・未治療期間・当初の精神症状)を加味した重回帰分析を行うことにより、どの遺伝子型が治療反応性を予測するかを検定した。抗精神病薬の治療反応性予測因子としてはこれまでの臨床報告から、発症年齢・未治療期間・性別・初診時の症状の程度などが関連すると考えられており、これらの要因も同時に解析する目的で多重重回帰解析を用いて行った。

国立精神・神経センター病院うつ・ストレスケア病棟に平成14年度から平成18年度の5年間に入院し、ICD-10にてうつ病エピソードまたは反復性うつ病性障害の診断基準を満たす患者で、血流SPECTを撮像した患者105人(男性37名・女性68名)を対象とした。脳血流SPECT撮像時の平均年齢は55.78歳、初発からの経過期間は平均6.56年、今回のエピソード期間は平均1.13年であった。使用薬物量は、抗うつ薬がIMP換算で平均153.8mg、抗精神病薬がHPD換算で平均1.31mg、抗不安薬・睡眠薬がDZP換算で平均8.37mgであった。

SPECT所見を当院で作成したノーマルデータベースと比較し、年齢別に各部位の血流について検討した。また診療録をもとに、脳血流SPECT所見と臨床像(罹病期間、エピソード期間)との関連を調べた。

尚、SPECTのトレーサーとしては^{99m}Tc-ECDを用いた。画像統計処理は、eZIS処理によって得た機種間差補正後のSPECT画像を使用し、SPM2による群間比較を行った。尚、より解析精度をあげるため年齢層別に分けて行った。

遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied BiosystemsのTaqMAN法を用いた。本研究は、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性

がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいくまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院(医療保護入院や措置入院)している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。まずゲノムサンプルに関しては統合失調症約1700例、気分障害約400例、健常者約1400例を収集した。ゲノムサンプルとともに血漿サンプルもほぼすべてのサンプルで収集している。血中のRNAサンプルについては、統合失調症395例、気分障害88例、健常者248例を収集した。RNAサンプルは脳の病態を直接反映している可能性が高いとは言えないが、簡便に採取することが可能なため、生物学的マーカーとして期待される。そこで、治療の前後など複数回のサンプリングを行っているものが、統合失調症74例、気分障害29例である。また、この血液サンプルのうち、EBウィルスを用いて株化し不活化したリンパ芽球を、統合失調症362例、気分障害81例、健常者225例を収集した。認知機能に関しては、知能指数(WAIS-IIIまたはWAIS-R)を統合失調症133例、健常者254例、推定病前IQ検査(JART)を統合失調症163例(34例)、健常者242例、記憶検査(WMS-R)を統合失調症149例、健常者242例、記憶検査(AVLT)を統合失調症72例、健常者242例、前頭葉機能検査(WCST)を統合失調症111例、健常者259例、注意・集中力検査(CPT)を統合失調症139例、健常

者 371 例、言語流暢性 (WF) を統合失調症 110 例、健常者 242 例の検査を行った。

神経生理機能においては、脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて、4 種類の前頭葉課題遂行時の局所脳血液量を、統合失調症 104 例、気分障害 49 例、健常者 223 例において測定した。また、驚愕反応テストとして、prepulse inhibition (PPI: 強い刺激の直前に微弱な刺激を先行させると驚愕反応が抑制される現象) と habituation (HAB: 馴化: 強い刺激を繰り返すことにより慣れが起こり次第に驚愕反応が弱くなる現象) を、統合失調症 111 例、気分障害 53 例、健常者 215 例を測定した。脳波については統合失調症 107 例、気分障害 36 例、健常者 45 例、脳磁図については、統合失調症 55 例、健常者 45 例の測定を行った。

臨床的な評価である SCID に関しては、認知機能、生理機能、脳画像のデータのある大阪大学でリクルートした健常者全例において、SCID-NP (non-patient) version を施行して健常者であることを確認している。患者群に関しては、SCID を統合失調症 272 例、気分障害 88 例、PANSS を統合失調症 180 例のうち複数回検査が 71 例、DIEPSS を統合失調症 148 例のうち複数回検査が 50 例、HAMD または YMRS を気分障害 63 例、そのうち複数回検査が 24 例を施行した。

性格検査として、TCI を統合失調症 129 例 (37 例)、気分障害 35 例 (8 例)、健常者 232 例 (79 例)、その他の精神疾患 11 例 (6 例) に、SPQ を健常者 232 例 (79 例) に行った。

最後に脳画像検査として、脳 MRI 画像撮像を行い、3D 構造画像と拡散テンソル画像のデータを得た。これらの画像のうち、構造的に粗大な異常がなく、SPM5 で解析するためのデータ処理を行うことができたものが、統合失調症 68 例、気分障害 7 例、健常者 226 例であった。

客観的診断法の開発として、統合失調症の寛解とリスペリドンへの治療反応性について検討を行った。2005年にAndreasenらが、PANSSの妄想、概念の統合障害、幻覚による行動などの8項目について3点以下が6ヶ月以上続くという、期間を初めて導入した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。寛解と非寛解 (PANSSの8項目が4点以上) が確認され、かつ上記の中間表現型の測定を行った寛解34名と非寛解78名において、中間表現型と臨床的因子のうちで有意差の認められ

るものを抽出した ($P < 0.05$)。その結果、記憶: WMS-Rの図形記憶、視覚性記憶、注意集中力、知能: JARTとWAIS-IIIの言語性IQ、性格傾向: TCIの報酬依存の愛着、自己志向の自己責任、協調性の純粋な良心、臨床的変数: 教育年数、入院回数、抗精神病薬量、PANSS、GAF、JSQs (QOL尺度) にて有意差が認められた。そのうち、現在の症状レベルと相関する項目を除外するために、PANSSの5因子との関連を検討した。その結果、WMS-Rの視覚性記憶、TCIの協調性の純粋な良心、入院回数、抗精神病薬量以外の項目は除外された。入院回数と抗精神病薬量は、治療がうまくいって寛解した結果である可能性が考えられ、統合失調症の発症時にはない指標であるため、次の解析には含めなかった。そこで、残ったWMS-Rの視覚性記憶、TCIの協調性の純粋な良心を予測因子として寛解の予測を回帰分析すると、TCIの協調性の純粋な良心のみが有意な予測因子であった (TCIの協調性の純粋な良心: 標準化係数 (ベータ) 0.287, $p=0.025$, WMS-Rの視覚性記憶: 標準化係数 (ベータ) 0.126, $p=0.319$, $R^2=0.114$, モデルの有意確率 $P=0.028$)。次に、ステップワイズの判別分析を行うとTCIの協調性の純粋な良心: C5 ($F=6.55$, $P=0.013$)、WMS-Rの視覚性記憶範囲 ($F < 3.84$, 棄却) となり、この解析法においてもTCIの協調性の純粋な良心のみが予測因子として有効であることがわかった。最後に、TCIの協調性の純粋な良心による寛解の感度は74.1%、特異度は63.0%であり、判別率は67.1%であった。

次に、リスペリドンの治療反応性については、DRD2の-241A>GとTaqIA、AKT1のAKT1-SNP1とAKT1-SNP5が有意な予測因子である可能性が示された。DRD2についての結果を下に示す。この寄与率は6.9%となっており、ベースラインの症状重症度が3.3%であることを考えると十分有用な予測因子の一つであると考えられた。AKT/GSK3 cascadeの遺伝子群ではAKT1-SNP5の寄与率が6.0%であり、これもベースラインの症状重症度5.3%よりも高い予測因子として同定された。

統合失調症新たな治療法開発のための研究として、その脆弱性遺伝子と中間表現型の関連を検討した。その結果、CHI3L1遺伝子が統合失調症と関連し、その関連するSNPが性格傾向であるTCIと関連することを見出した。TCIとの関連においては、統合失調症で頻度の少ないCアレルを持つ者が、自己超越性 (診断効果: $P=3.4 \times 10^{-5}$, 遺伝子効果:

$P=3.0 \times 10^{-3}$, 相互関係: $P=0.25$) で低値を示した。本研究より、日本人においても CHI3L1 遺伝子多型が統合失調症に関与していること、さらに、CHI3L1 遺伝子が統合失調症で偏りの認められる性格傾向に関連していることが示唆された。

また、脳MRI 構造画像との関連解析を行った結果、COMT 遺伝子と右海馬および島体積との関連が認められた。すなわち、統合失調症で健常者よりも GM 体積が有意に減少していた領域は、前頭葉、側頭葉、後頭葉、海馬、島、基底核などに分布していた。CTL 群で SCH 群より有意に大脳 GM 体積が減少している領域は、今回の解析では認められなかった。次いで海馬、島、前頭極、内側前頭葉などの GM 体積を用いて、リスクアレル数を含めた重回帰分析を行った。その結果では、右海馬および島の GM 体積と COMT(rs4680) のリスクアレル数に有意 ($p < 0.05$) な相関があった。それらの標準化 β 係数は右海馬で 0.275、島で -0.251 であった。

うつ病患者における脳血流について以下のような検討を行った。うつ病患者における各年齢層における脳血流低下部位には特に違いが認められなかった。次に、うつ病罹病期間の長さと同側眼窩前頭野や左海馬の血流低下が負の相関を示し、エピソード期間と基底核(両側尾状核頭部)の血流低下が脳血流低下が負の相関を示した。最後に、ECT 治療後寛解した群(有効群)と寛解に至らなかった群(無効群)とに群わけし、ECT 前に撮像した SPECT を比較検討したところ、有効群では ECT 前に無効群よりも右海馬の血流が高いことが示唆された。

D. 考察

我々は、統合失調症の中間表現型として、MRI 撮像(3D 構造画像、拡散テンソル画像)と認知機能検査バッテリー(知能指数: WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査: WCST: Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査: Continuous performance test: CPT、言語流暢性: WF: Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法: NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI: Temperament and Character Inventory、SPQ: Schizotypal personality Questionnaire)を行ってきた。その同じ被験者において、ゲノムサンプル、血漿、血中 RNA、

リンパ芽球を収集し、中間表現型と遺伝子との関連を検討した。その結果、様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働く CHI3L1 遺伝子が統合失調症と関連することを、日本人の大きなサンプルサイズで確認した。その次に、本研究計画でもっとも重要な遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより性格傾向である自己超越性とこの遺伝子の統合失調症の罹患リスク多型が関連することを見出した。自己超越性は、統合失調症の妄想に関連するものと考えられることから、大変興味深い知見と考えられる。今後は、その脳におけるメカニズムを検討するために、脳構造画像とこのリスク多型との関連を調べていく必要があると考えられる。

脳構造画像と遺伝子との関連解析については、COMT 遺伝子と海馬体積の関連が認められた。統合失調症患者では脳内の広範な領域で、GM 体積の有意な減少が認められた。中でも認知機能に関連する海馬の体積は患者群で減少しており、さらに COMT 多型によっても調節されていることが示された。また自律神経系や情動などに関連するとされている島の体積も群間差が有意であり、さらに COMT 多型の影響を受けていた。これらの結果は統合失調症の発達障害仮説を支持する所見ではあるが、COMT 遺伝子が GM 体積に影響を与える機序については不明である。また GM 体積の変化は発症要因として働くだけでなく、発症後の治療経過や予後からも影響を受けると考えられる。

もう一つのテーマである中間表現型によって客観的科学的診断法を開発することに関しては、Andreasen らが提唱した寛解についての検討を行った。前年度に、日本において統合失調症の寛解の割合を調査したところ、諸外国における 15-20% 程度という報告とほぼ一致する 17% となったため、我々の運用方法が妥当であると考え、本年度は、寛解を予測する中間表現型を検討した。その結果、TCI の協調性の純粋な良心が予測因子として見出された。TCI の協調性の純粋な良心は、「たとえ多くの古くからの友人たちの信頼を失うとしても、自分が金持ちや有名になるためには合法的なことなら何でもする」(いいえ)、「ビジネスで成功するために不正直になる必要はない」(はい)、「たとえ他人が自分に不公平に接するときさえ、自分がその人を不公平に扱っているなら、こころの平和は持てない」(はい)、「破ってしまえば結局は苦しまずに

はいられない、生きていく上での原理があることを知っている」(はい)、「公正とか誠実というような原理は、私の人生のある面においては、ほとんど役に立たない」(いいえ)、「何が正しく、何が間違っているかについての宗教的あるいは道徳的原理は、ビジネスの上での決定に大きな影響を及ぼすとは思わない」(いいえ)、「たとえ、その人が重要でないか、悪い人間にみえたりしても、誰もが尊敬や尊敬をもって扱われるべきである」(はい)、「物事が正しいかまちがっているかは、単に考え方の問題だ」(いいえ)、「不誠実というのは、もしそれがばれたら、問題を引き起こすだけだ」(いいえ)という項目からなる。これらは、以前から知られている統合失調症患者の生真面目という側面と一致すると考えられる。一方、まったく生真面目ではない患者もいることもよく知られており、このような性格傾向が寛解の予測因子となることはある意味予測された結果ともいえる。この生真面目な性格というものは、おそらく医師患者関係にプラスの面で作用し、その結果、服薬コンプライアンスを向上させると考えられるが、その点については、今後さらなる研究が必要と考えられる。

次に、リスペリドンの治療反応性については、これまで仮説上統合失調症と関連する遺伝子群を検討した。この中でドパミン D2 受容体とそのシグナル伝達経路で特に神経伸張などに関連する AKT1 遺伝子の両遺伝子での遺伝子多型と治療反応性を予測しうる可能性が示された。これはファーマコジェネティックスの方法論は従来の仮説上の統計モデルに当てはめて反応性を予測する手法とは大きく異なり、決定論的にその結果を予測する方法が開発できる可能性を示したと考えることができる。昨今のゲノム研究での技術革新から簡便・安価に全ゲノム上で遺伝子多型をタイプすることが可能となっている。次年度以降は網羅的解析を行うことにより事前仮説によらない遺伝子多型でのより正確な予測法の確立を目指す。またこの方法によりこれまでの仮説からは発見できなかった新規の抗精神病薬治療標的分子の同定も期待できる。

うつ病の ECT 治療前後における SPECT 画像の比較において、有効群では ECT 前に無効群よりも右海馬の血流が高いことが示唆された。これは、右海馬の活性がもともと高いことが、治療に反応しやすいことを意味し、うつ病で障害を受けていると考えられている海馬の障害の程度が軽いと治療に反応しや

すいというように解釈できる。

今後、これらの中間表現型同士または遺伝子多型を組み合わせることにより、新たな科学的客観的診断法を確立できるものと考えられる。さらに、遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子の発見につながるのではないかと考えられる。

E. 結論

我々は、精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発のために必要なりサーチリソース・データベースを当初の計画より早いペースで構築している。

治療法開発のための病態解明研究においては、日本人において新たな脆弱性遺伝子である CH13L1 を見出し、その中間表現型として自己超越性が関与していることを示唆した。また、COMT 遺伝子多型と海馬体積が関連することを示した。

一方、客観的科学的診断法の開発において、寛解に関しては、純粋な良心が関連しているという結果を得た。さらに、リスペリドンの治療反応性については、抗精神病薬治療反応性を予測する方法をファーマコジェネティックスは高い確度で提供しうる可能性が示され、DRD2 と AKT1 の遺伝子多型がリスペリドン治療反応性を予測することを明確にした。その上、うつ病における ECT 前の SPECT から効果予測因子を検討した研究では海馬との関連性が示唆された。

これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, Tokunaga

- H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Ueno S, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. *Schizophr Res* (in press)
- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *The World Journal of Biological Psychiatry* (in press)
 - 3) Ikezawa, K, Iwase, M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yuka Yasuda, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study *Schizophr Res* (in press)
 - 4) Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T, Tohyama M. Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization *Biochem Biophys Res Commun* (in press)
 - 5) Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T. Effect of the BDNF and the ApoE polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease, *Genes, Brain and Behavior* (in press)
 - 6) 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)
 - 7) Takao K, Toyama K, Nakanishi K, Hattori S, Takamura H, Takeda M, Miyakawa T, Hashimoto R. Impaired long-term memory retention and working memory in *sdv* mutant mice with a deletion in *Dtnbp1*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Mol Brain*, 1(1):11, 2008.
 - 8) Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Ohi K, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Yoshida T, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Japanese patients with schizophrenia. *Neuroscience Res*, 62(3), 187-197, 2008.
 - 9) Ohi K, Hashimoto R, Sugai F, Yasuda Y, Tagami S, Takamura H, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Sakoda S, Takeda M. Difficulty identifying spinocerebellar ataxia 17 from preceding psychiatric symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62(5), 625, 2008.
 - 10) Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association between Tagging SNPs of SNARE Complex Genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and Schizophrenia in a Japanese Population. *Am J Med Genet*. 147B(7):1327-1331, 2008.
 - 11) Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa M, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saitsu H, Sasonkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N. Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia. *J Hum Genet*, 53(10):914-919, 2008.
 - 12) Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R. Behavioral abnormalities and dopamine reductions in *sdv* mutant mice with a deletion in *Dtnbp1*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 373(2):298-302, 2008.
 - 13) Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T. Dose Dependent Effect

- of the Val66Met Polymorphism of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene on Memory-Related Hippocampal Activity. *Neuroscience Res*, 61(4):360-367, 2008.
- 14) 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*, 160(2):175-183, 2008.
- 15) 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 Res*, 159:281-289, 2008.
- 16) Aidaraliev NJ, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, 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*, 53(4):296-302, 2008.
- 17) Numata S, Shu-ichi Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia. *J Psychiatric research*, 42(6):425-432, 2008.
- 18) 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*, 99(1-3):367-369, 2008.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 安田由華、橋本亮太、富岡孝仁、大井一高、福本素己、武田雅俊、成熟拒否のため9歳から体重増加が停止した12歳の神経性無食欲症の女兒に多重構造化入院システムが奏効した一例、精神科治療学、第24巻3号(2009年3月発行)
- 23) 長谷川千洋、吉田哲彦、橋本亮太、井池直美、喜多村由里、岩瀬真生、数井裕光、博野信次、山鳥重、武田雅俊、統合失調症における文章記憶の検討、精神医学、50(9):865-872, 2008.
- 24) 関山隆史、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、高橋清武、池澤浩二、栗本龍、疇地道代、浦永栄子、CanuetLeonides、石井良平、橋本亮太、武田雅俊、慢性期統合失調症患者における情動顔および中性顔の認知の特徴、その社会機能との関連、精神医学、50(4):337-344, 2008.
- 25) 伊藤明美、安西信雄、橋本亮太、大森まゆ、継続的チームアプローチにより退院が実現した長期在院慢性期統合失調症患者の一例、精神科、12(3):240-244, 2008.
- 26) 橋本亮太、精神疾患のトランスレーショナルリサーチ、Translational research in mental disorder、神経化学、47(4):348-352, 2008
- 27) 石井良平、高橋秀俊、池澤浩二、岩瀬真生、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症の病態研究の最先端、臨床精神医学、37(10):1305-1314, 2008.
- 28) 岡本長久：難治性うつ病への対応：医学の歩み 219、955-962, 2006
- 29) 岡本長久：うつ病の薬物療法-最新の知見を踏まえて-：調剤と情報 686-691, 2006

- 30) 岡本長久、野田隆政:期待される新規抗うつ薬と併用療法:エビデンスに基づく難治性うつ病の治療. 新興医学出版社、82-104, 2006
- 31) 野田隆政、岡本長久:電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy;ECT):エビデンスに基づく難治性うつ病の治療. 新興医学出版社、82-104, 2006
- 32) 功刀浩、柳沢ひろみ、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、橋本亮太、中林哲夫、岡本長久、大森まゆ、沢村香苗、斎藤治、樋口輝彦、廣中直行:統合失調症とうつ病におけるプレパルスインヒビションと関連指標. 予備的報告:精神医学 49、2007
- 33) 岡本長久:電気けいれん療法:AERA MOOK『新版 職場のうつ』、朝日新聞社、2007. 5.
- 34) 岡本長久:Star*D 研究から得られるもの:精神科治療学 23 巻 2007. 3.
- 35) 岡本長久、佐藤真由美、中井哲慈:ケタミンと電気けいれん療法の併用による難治性うつ病の治療:depression frontier 2008. 10.
- 36) 佐藤真由美、岡本長久:抗うつ薬と電気けいれん療法の併用療法 (Combination Therapy of Electroconvulsive Therapy and Antidepressants):臨床精神薬理第 12 巻第 02 号、2009. 2.
- 37) 岡本長久:うつ病 Q&A、p. 122-145
- 38) 岡本長久:躁うつ病治療の実際:躁うつ病はここまで分った、日本評論者、p. 89-120
- 39) 松田太郎、長房裕子、坂本広太、岡本長久:双極性障害の心理療法:心療内科第 12 巻第 3 号、p. 192-202、2008. 5.
- 40) 長房裕子、岡本長久:うつ病~難治性うつ病の治療戦略~:Medicament News 第 1958 号、2008. 10.
- 41) 長房裕子、岡本長久、樋口輝彦:うつ病と不安障害の併存:Medical Tribune、2008. 11. 6.
- 42) Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N: Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder. Schizophr Res 100 (1-3):334-41 (2008)
- 43) Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. Mol Brain 1 (1):6 (2008)
- 44) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Tsuneki H, Kawasaki Y, Zhou SY, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. Neurosci Lett 435 34-39 (2008)
- 45) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The association of genotypic combination of the DRD3 and BDNF polymorphisms on the adhesion interthalamica and medial temporal lobe structures. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 (5):1236-42 (2008)
- 46) Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N: An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population. Neuroreport 19 (4):471-473 (2008)
- 47) Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. Schizophr Res 101 (1-3):9-16 (2008)
- 48) Ohtsuki T, Horiuchi Y, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. Neurosci Lett 435 (3):194-197 (2008)

- 49) Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (2):239-40 (2008)
- 50) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (1):54-8 (2008)
- 51) Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T: Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 13 (4):429-41 (2008)
- 52) Kotaka T, Ujike H, Morita Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association study between casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1139 43-8 (2008)
- 53) Kishimoto M, Ujike H, Okahisa Y, Kotaka T, Takaki M, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Frizzled 3 gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct* 4 37 (2008)
- 54) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* 63 (2):191-196 (2008)
- 55) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res* 62 (4):211-5 (2008)
- 56) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of tagging SNPs in alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA4 and CHRNB2) with schizophrenia in the Japanese population. *J Neural Transm* 115 (10):1457-61 (2008)
- 57) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci* 1139 63-9 (2008)
- 58) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci* 1139 70-82 (2008)
- 59) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Prostate apoptosis response 4 gene is not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci* 1139 83-8 (2008)
- 60) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N: No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B (4):531-4 (2008)
- 61) Kinoshita Y, Ikeda M, Ujike H, Kitajima T, Yamanouchi Y, Aleksic B, Kishi T, Kawashima K, Ohkouchi T, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Iwata N: Association study of the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) and

- methamphetamine-use disorder in a Japanese population. *Ann N Y Acad Sci* 1139:57-62 (2008)
- 62) Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T: Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B (5):557-64 (2008)
- 63) Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N: Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neurosci Lett* 435 (2):95-8 (2008)
- 64) Ito Y, Yamada S, Takahashi N, Saito S, Yoshimi A, Inada T, Noda Y, Ozaki N: No association between the protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) gene and schizophrenia in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B (7):1013-8 (2008)
- 65) Ito Y, Nakamura Y, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Iwata N, Inada T, Ozaki N: A genetic association study of the FXYP domain containing ion transport regulator 6 (FXYP6) gene, encoding phosphohippolin, in susceptibility to schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett* 438 (1):70-5 (2008)
- 66) Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T: Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics* 18 (4):317-323 (2008)
- 67) Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S, O'Donovan MC, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics* 9 (10):1437-43 (2008)
- 68) 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* 101 (1-3):1-8 (2008)
- 69) Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uraguchi-Asaki J, Toyo-oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H, Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N: Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 17 (20):3212-22 (2008)
- 70) Deng X, Sagata N, Takeuchi N, Tanaka M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes SLC1A4, SLC1A5 and the glycine transporter genes SLC6A5, SLC6A9 with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 8:58 (2008)
- 71) Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Saito S, Inada T, Iwata N, Ozaki N: No association between the oligodendrocyte-related gene PLP1 and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet* 53 (9):863-6 (2008)
- 72) Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (3):392-6 (2008)
- 73) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 74) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N,

- Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet.* 2009;54(1):62-5. Epub 2009 Jan 9.
- 75) Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N. Use of questionnaire infeasibility in order to detect cognitive disorders: example of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in psychiatry settings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb;63(1):23-9.
- 76) Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2009 Feb;19(1):6-13.
- 77) Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 78) Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Thanseem I, Anitha A, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Takei N, Iyo M, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:49-56.
- 79) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:63-9.
- 80) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:70-82.
- 81) O'Donovan MC, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Adolfsson R, Osby U, Terenius L, Jönsson EG, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin AP, Rujescu D, Gejman PV, Kirov G, Craddock N, Williams NM, Owen MJ. Analysis of 10 independent samples provides evidence for association between schizophrenia and a SNP flanking fibroblast growth factor receptor 2. *Mol Psychiatry.* 2009 Jan;14(1):30-6. Epub 2008 Sep 23.
- 82) Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain.* 2008 Sep 10;1(1):6.
- 83) Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa M, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya

- T, Arinami T. Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2008 Oct;18(5):255-6.
- 84) O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration, Gejman PV, Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008 Jul 30. [Epub ahead of print]
- 85) Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K. Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Jun 2. [Epub ahead of print]
- 86) Nitta M, Narita T, Umeda K, Hattori M, Naitoh H, Iwata N. Influence of negative cognition on the parental bonding instrument (PBI) in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis.* 2008 Mar;196(3):244-6.
- 87) Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Mar;65(3):345-55.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Takeda M. Dysbindin and drug development for schizophrenia. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (1st), 2008.
 - 2) Azechi M, Iwase M, Ikezawa K, Takahashi H, Canuet L, Kurimoto R, Nakahachi T, Ishii R, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects on prefrontal activation measures using NIRS during frontal lobe tasks. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (31st), 2008.
 - 3) Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Kurimoto R, Ishii R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. IMPAIRED PREPULSE INHIBITION OF ACOUSTIC STARTLE RESPONSE IN JAPANESE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, January 31st - February 1st (1st), 2008.
 - 4) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Takeda M, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP): A new risk factor for neuropsychiatric disorders. The 47th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Scottsdale, Arizona, USA, December 7-11(10), 2008
 - 5) Hashimoto R. Symposium. Dysbindin: pathological clue for developing schizophrenia. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
 - 6) Iwata N, Hashimoto R. Symposium Chair. Gene to behavior pathway in schizophrenia:

- Progress in schizophrenia research in Japan (CREST), XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
- 7) Hashimoto R, Masui T, Koyama T, Takeda M. Symposium. Studying candidate genes of lithium response in the Japanese population. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 8) Serretti A, Hashimoto R. Chair. Oral Session: Endophenotype, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 9) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Takamura H, Fukumoto M, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Takahashi H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. A genetic variation of the KIBRA gene is associated with memory performance in Japanese healthy subjects, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(13), 2008.
 - 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Tanaka T, Kudo T, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Promoter Variant in the Chitinase-3-Like 1 (CHI3L1) gene is associated with Risk for Schizophrenia and Personality Traits, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 11) Takamura H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. A genetic variation of the AKT1 gene is associated with attentional performance between patients with schizophrenia and controls. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.
 - 12) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Takeda M, Baba A, PACAP Signaling: A promising drug target for neuropsychological disorders, Ehrlich II - 2nd World Conference on Magic Bullets, Nürnberg, Germany, October 3-5(4), 2008.
 - 13) Hashimoto R, Ohnishi T, Imaging genetics: combination of genetic factors for schizophrenia and brain MRI findings, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, 9. 11-13(11), 2008.
 - 14) Ishii R, Kurimoto R, Canuet L, Ikezawa K, Azechi M, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M. Clinical application of MEG in psychiatric disorders. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, 9. 11-13(11), 2008.
 - 15) 木村宏明、橋本亮太、武田雅俊、アリピプラゾールが有効であった難治性統合失調症の一例、第104回近畿精神神経学会、大阪、2. 14, 2009.
 - 16) 橋本亮太、安田由華、大井一高、吉田哲彦、福本素由己、高村明孝、高橋秀俊、井池直美、工藤喬、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の未病と予防「統合失調症未病と広汎性発達障害との類似点と相違点」、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1. 30-31(31), 2009.
 - 17) 岩瀬真生、石井良平、高橋秀俊、疇地道代、池澤浩二、Canuet Leonides、栗本龍、中鉢貴行、橋本亮太、安田由華、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の軽症化「生理的マーカーによる軽症化の検出は可能か？」日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1. 30-31(31), 2009.
 - 18) 数井裕光、木藤友実子、高屋雅彦、徳永博正、安田由華、橋本亮太、岩瀬真生、石井良平、森原剛史、田上真次、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、シンポジウム：高齢化する統合失調症への対応「高齢統合失調症と認知症—認知機能障害の観点からの鑑別—」、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1. 30-31(30),

- 2009.
- 19) 大井一高、橋本亮太、安田由華、高村明孝、高橋秀俊、岩瀬真生、紙野晃人、数井裕光、沼田周助、上野修一、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、CHI3L1 遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 20) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、高橋秀俊、山森英長、高村明孝、井池直美、畦地道代、池澤浩二、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 21) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、Canuet Leonides、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、高屋雅彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における安静閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 22) 高橋秀俊、岩瀬真生、レオニデスカヌエト、安田由華、大井一高、福本素由己、井池直美、池澤浩二、疇地道代、栗本龍、中鉢貴行、石井良平、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、健常者における聴覚性驚愕反射の Prepulse Inhibition と Schizotypal Personality との関連について、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 23) 長谷川千洋、吉田哲彦、橋本亮太、井池直美、喜多村由里、岩瀬真生、数井裕光、博野信次、山鳥重、武田雅俊、WMS-R 論理記憶課題における統合失調症の文章記憶の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 24) 疇地道代、岩瀬真生、池澤浩二、Canuet Leonides、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、石井良平、福本素由己、井池直美、大井一高、安田由華、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた統合失調症患者と健常対象者との正判別率、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 25) 池澤浩二、岩瀬真生、疇地道代、石井良平、大井一高、安田由華、井池直美、栗本龍、Canuet Leonides、高橋秀俊、中鉢貴行、橋本亮太、武田雅俊近赤外線スペクトロスコピー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流量変化の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 26) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、Canuet Leonides、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、数井裕光、福本素由己、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRS による組織酸素化指標を用いた統合失調症の前頭低活性の検討、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 27) 栗本龍、石井良平、池澤浩二、Canuet Leonides、岩瀬真生、疇地道代、高橋秀俊、中鉢貴行、福本素由己、大井一高、井池直美、安田由華、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症における記憶課題時の脳磁場活動の変化、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 28) 関山隆史、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、高橋清武、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、Canuet Leonides、吉田哲彦、橋本亮太、石井良平、武田雅俊、慢性統合失調症患者における情動顔および中性顔の認知の特徴、その社会機能との関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.
 - 29) 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、高村明孝、大井一高、安田由華、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ディスプレイン欠損マウスの行動解析、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
 - 30) 安田由華、橋本亮太、大井一高、高村明孝、福本素由己、高橋秀俊、吉田哲彦、井池直美、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KIBRA 遺伝子の遺伝子多型と日本人統合失調症患者における記憶の関連について、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
 - 31) 高雄啓三、遠山桂子、中西和男、服部聡子、高村明孝、武田雅俊、宮川剛、橋本亮太、Impaired long-term memory retention and working memory in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbpl, a susceptibility gene

- for schizophrenia, 日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 32) 高村明孝、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、高橋秀俊、吉田哲彦、井池直美、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子 AKT1 と注意機能の関連、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 33) 高屋雅彦、木藤友実子、和田民樹、安田由華、橋本亮太、徳永博正、数井裕光、武田雅俊、統合失調症疑いの患者に正常圧水頭症が合併した症例、日本統合失調症学会第 4 回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 34) 橋本亮太、田谷真一郎、武田雅俊、貝淵弘三、統合失調症脆弱性遺伝子 dysbindin とその機能-プロテオミクス技術を用いた検討-、第 4 回プロテオミクス・構造生物学講演会、岡崎、1.30-31(30), 2009.
- 35) 橋本亮太、統合失調症の病態と前頭葉機能、第 18 回神経科学の基礎と臨床、大阪、12.13, 2008.
- 36) 橋本亮太、高雄啓三、服部聡子、安田由華、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、山森英長、功刀浩、宮川剛、武田雅俊、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 20 年度 冬の合同班会議」、東京、12.12-14(14), 2008.
- 37) 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、福本素由己、疇地道代、池澤浩二、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、沼田周助、池田匡志、上野修一、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、CHI3L1 遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2008.
- 38) 功刀浩、藤井崇、橋本亮太、朝田隆、巽雅彦、上島国利、樋口輝彦、代謝型グルタミン酸受容体遺伝子とうつ病の発症脆弱性・治療反応性との関連、第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2008.
- 39) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、レオニデスカヌエト、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、岩瀬真生、大井一高、安田由華、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における開閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、第 38 回日本臨床神経生理学学会、神戸、11.12-11.14(13), 2008.
- 40) スクリーニングとしての PARS の疾患鑑別能力についての予備的検討、安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、高村明孝、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、第 49 回日本児童青年精神医学会総会、広島、11.5-7(7), 2008.
- 41) Hashimoto R, Translational research in mental disorder. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Toyama, Japan, September 11-13(11), 2008.
- 42) Hashimoto R, Takeda M, Identification of susceptibility genes for schizophrenia using intermediate phenotype. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Toyama, Japan, September 11-13(12), 2008.
- 43) 安田由華、橋本亮太、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、桐林雅子、吉田哲彦、高橋秀俊、森原剛史、田上信次、大河内正康、田中稔久、工藤喬、紙野晃人、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KIBRA 遺伝子の遺伝子多型は日本人の健常者の記憶に関連する、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(13), 2008.
- 44) 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、喜多村祐里、疇地道代、池澤浩二、鎌形英一郎、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、大沼徹、沼田周助、池田匡志、上野修一、福永知子、田中稔久、工藤喬、新井平伊、大森哲郎、岩田仲生、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 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(11), 2008.
- 45) 窪田杏子、熊本奈都子、松崎伸介、橋本亮太、遠山正彌、統合失調症関連遺伝子 Dysbindin の機能解析、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(11), 2008.
- 46) 中山泰亮、大河内正康、田上真次、児玉高志、柳田寛太、姜経緯、森康治、辰巳真一、森原

- 剛史、橋本亮太、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、gamma セクレターゼ阻害薬の Wnt シグナル抑制作用に Presenilin は関与しない、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、9.11-13(12)、2008.
- 47) 池澤浩二、石井良平、栗本龍、レオニデスカヌエト、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、岩瀬真生、大井一高、安田由華、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者における閉眼時の律動脳磁場活動の変化に関する検討、第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、9.11-13 (13)、2008.
- 48) 疇地道代、岩瀬真生、石井良平、池澤浩二、レオニデスカヌエト、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、福本素由乙、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRS 測定による前頭葉課題施行中の前頭野賦活を指標とした統合失調症と健常者の判別分析、第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、9.11-13 (13)、2008.
- 49) 福本素由己、橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、統合失調症初発エピソードを呈し早期に薬物療法を開始しトレーニング再開するまでに回復したプロスポーツ選手の一例、第 6 回日本スポーツ精神医学会総会・学術集会、大阪、9.6-7(7)、2008.
- 50) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、熊本奈都子、安田由華、大井一高、高村明孝、福本素由己、井池直美、石塚智子、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ディスパ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 20 年度 夏の合同班会議」、札幌、8.7-10(9)、2008.
- 51) 橋本亮太、安田由華、武田雅俊、学齢期の子ども『精神障害』への支援、特別支援教育セミナー in 関西 2008、大阪、8.4-5(5)、2008.
- 52) 福本素由己、橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、クエチアピン内服により服薬コンプライアンスが向上し陽性症状が改善した統合失調症の一例、第 103 回近畿精神神経学会学会、大阪、7.19、2008.
- 53) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、河本恵介、山田浩平、桑原隆亮、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ディスパインジンによる統合失調症の病態研究、第 31 回日本神経科学学会、東京、7.9-11、2008.
- 54) 大井一高、橋本亮太、安田由華、桐林雅子、井池直美、吉田哲彦、畦地道代、池澤浩二、高橋秀俊、田上信次、森原剛史、大河内正康、田中稔久、工藤喬、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症と TATA-binding protein 遺伝子における CAG 反復配列の関連の可能性、第 31 回日本神経科学学会、東京、7.9-11(11)、2008.
- 55) 大井一高、橋本亮太、安田由華、桐林雅子、井池直美、吉田哲彦、疇地道代、池澤浩二、高橋秀俊、森原剛史、石井良平、田上真次、岩瀬真生、大河内正康、紙野晃人、数井裕光、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、TBP 遺伝子における CAG リピート長と統合失調症発症のリスクおよび前頭葉機能との関連、第 8 回臨床脳神経科学学会、大阪、6.21、2008.
- 56) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、大井一高、福本素由乙、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プレバルス・インヒビションの障害について、第 8 回臨床脳神経科学学会、大阪、6.21、2008.
- 57) 池澤浩二、岩瀬真生、石井良平、疇地道代、大井一高、安田由華、井池直美、レオニデスカヌエト、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、吉田哲彦、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、近赤外線スペクトロスコピー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流量変化の検討、第 8 回臨床脳神経科学学会、大阪、6.21、2008.
- 58) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスパインジンによる統合失調症の病態解明研究、第 104 回日本精神神経学会総会、東京、5.29-31(30)、2008.
- 59) 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、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、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、日