

2009J5002A

厚生労働科学研究費補助金

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 雅俊

平成22(2010)年 5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--- 25
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～----- 40
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--- 44
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----- 50
岩田仲生

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 54

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 64

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
研究代表者 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、200例から500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。

本年度は、ゲノムワイド関連解析により統合失調症のリスク遺伝子として ZNF804A を同定し、この遺伝子のリスク多型が、統合失調症において中間表現型の一つである視覚性記憶の低さと関連することを見出した。また、NIRS では5種類の前頭葉課題時の前頭葉の賦活化を測定することにより、2個の課題において統合失調症にて賦活化の低下が認められた。次にこれらの課題を用いると約80%の感度と特異度にて独立した2つの統合失調症と健常者群を判別することができた。また、Li 増強療法前の SPECT を用いた効果予測因子の検出を試み、Li 有効群では無効群と比較して左前頭前野を中心として脳幹、左後頭葉、小脳の血流が Li 投与前に高いという結果が出た。次に、抗精神病薬未投与の初発統合失調症患者108名に対して、Genome-wide の遺伝子多型を利用し、リスペリドン単剤治療による反応性の関連を検討した。さらに、リスペリドン投与マウスの脳内の mRNA の発現量の計測を行い、前述の薬理遺伝学的アプローチと重複する遺伝子を抽出することで、複数の確度の高い遺伝子を同定することが出来た。さらに、そのうち一つの遺伝子、PDE7B は疾患感受性にも関連することが認められた。統合失調症および健常者において左扁桃体の GM 体積が BDNF と NRG1 のリスクアレルが増えるに従って減少することを見出し、女性において、セロトニン受容体の遺伝子多型と人格傾向のうち新規性追求が関連することを見出し、損害回避に関してはこの遺伝子と養育体験の相互関係を見出した。

このように本研究において、新たな診断・治療法のシーズとなるものを見出すことに成功した。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。

研究分担者

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
岩田仲生 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こることがある。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、新たな脆弱異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・治療法を開発を行うことを目的とする。

そのためには、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画像などの中間表現型と遺伝子解析を組み合わせる解析を行うため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。

遺伝子としては、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出されたZNF804Aについて中間表現型のうち記憶との関連を検討すること、そして、統合失調症の客観的・科学的そして簡便な検査法としてNIRSを用いて検討を行った。

次に中間表現型として脳画像に着目して、高解像度磁気共鳴画像 (MRI) と voxel-based-morphometry法 (VBM法) を用いて、患者群と健常群の脳形態を比較し、複数の統合失調症リスク遺伝子の多型と灰白質 (GM) 体積との関連について検討した。治療抵抗性うつ病に対して、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ており、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、治療抵抗性うつ病に対するLi増強療法の効果予測因子を、Li投与前のSPECTを用いた解析からとLi投与前後のSEPCTを用いた解析から検出することを試みた。

また、統合失調症や気分障害には人格傾向の基盤があると考えられている。数ある人格傾向理論の中でも、先天的な気質と後天的な性格という7次元モデルを提唱したCloningerの理論が注目されている。Cloningerが開発した自己記入式質問紙Temperament and Character Inventory (TCI) では神経伝達物質と遺伝的要因との関連が想定され、特にセロトニンは気質のひとつであるHarm Avoidance (HA) との関連が深いとされている。一方、人格傾向に影響を与える要因として遺伝子多型に加え幼少期の養育体験が考えられる。幼少期における親の養育態度を因る尺度としてはParental Bonding Instrument (PBI) の妥当性が報告されており、PBIの得点とTCIの得点の関連も報告されている。そこで、日本人におけるセロトニン2A受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響を検討した。

リスペリドン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。しかし、その有効性の客観的指標は今のところ見出されておらず、DNA

チップを利用した Genome-wide なアプローチを用いる薬理遺伝学的研究 (いわゆる Pharmacogenomics) を行うことを目的とする。この Pharmacogenomics では、網羅的な解析が可能となる一方、約 100,000 個の遺伝子多型 (特にこの場合、一塩基多型: SNP) を利用するため、多数の有意な SNP が検出される。そこで、2つの異なるアプローチ、1) マウス発現解析、2) 症例対照研究を組み合わせることで、挙がってきた候補遺伝子の確度を上げることを企図した。具体的には、マウス発現解析において、「薬剤反応性は、投与薬剤による遺伝子発現の差異に規定される」との仮説の元、マウスにリスペリドンと生理食塩水を投与し、Frontal Cortex の mRNA の発現の差異を検討、Pharmacogenomics との重複遺伝子を抽出した。そして最終的には、「薬剤反応性規定遺伝子と、疾患感受性規定遺伝子は共通のものである」というさらなる仮説を置き、複数の症例対照サンプルを用い、重複遺伝子の検討を行った。これらの一連の結果を統合することで、確度の高い薬剤反応性規定遺伝子を同定することが可能となると同時に、網羅的関連解析から挙がってきた遺伝子の優先順位をつける方法論を提案した。

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、藤田保健衛生大学附属病院、国立精神・神経医療センター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。遺伝子多型の判定を行うに当たっては主に、Applied Biosystems の TaqMAN 法を用いた。

脳画像解析に関しては、統合失調症における MRI 構造画像と遺伝子多型との関連を検討した。被験者は健常者が 40 名 (男: 女、21: 19、平均年齢、 32.3 ± 6.2 才) と、統合失調症患者が 25 名 (男: 女、17: 8、平均年齢、 38.9 ± 9.4 才) である。統合失調症発症のリスク遺伝子として報告のある、*NRG1* (rs6994992)、*BDNF* (rs6265)、*DISC1* (rs821616)、*COMT* (rs4680)、*RGS4* (rs951436)、*YWHAE* (rs28365859) の多型を調べた (PCR-RFLP 法または Taqman 法)。MRI の撮像は、名大附属病院の 3 テスラ装置 (Siemens、Trio、T1 強調画像、TR/TE=1420/2.6msec、Flip Angle=15°、Matrix=256×256、Voxel size=1×1×1mm) を用いて行った。データ処理は VBM2 を用いて GM 画像の抽出、空間的標準化、modulation 処理、平滑化 (FWHM=8mm) を行った。統計処理では年齢、性別、全脳体積の補正をした上で、2 群の GM 体積を比較した。患者群において健常群よりも有意 (多重比較 FWE<0.05) に体積の減少している領域の GM 体積値を従属変数とし、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った (SPSS、強制投入法、 $p<0.05$)。

リチウムの治療反応性に関する検討における対象は平成 20 年 2 月から平成 21 年 10 月までに国立精神・神経医療センター病院のうつ・ストレスケア病棟に任意入院し、以下の基準を満たす患者とし、文書を用いて説明し、同意を得た患者のみエントリーした。1) DSM-IV にて大うつ病性障害、単一または反復エピソードを満たす、2) 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投与しても改善または寛解が得られていない、3) Li 投与開始前の

HAM-D 合計スコア 9 点以上、4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 69 歳以下、5) Li 治療歴がない、6) 重大な身体合併症がない。Li 投与前に MRI と SEPCT を撮像し、Li の血中濃度を 0.6 以上になるように調整のうえ、2 週間毎に心理学的評価を行い、6 週後に最終的な Li 増強療法の効果判定および投与後の画像として MRI と SPECT を再度撮像した。効果判定については、HAM-D スコアが 50% 以上の減少かつ最終 CGI が 2 点以下の患者を有効とし、それ以外を無効とした。投与前の SPECT を有効群と無効群にわけて SPM2 による群間比較を行った。また、投与前後の SPECT についても有効群と無効群にわけ、投与前と投与後の画像の群間比較を行った。

中間表現型として人格傾向に注目して、セロトニン 2A 受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響について検討した。健常者 1,245 名 (男性 592 名、女性 653 名) を対象とし、平均年齢は 27.8 ± 12.4 歳であった。HTR2A 遺伝子の Single Nucleotide Polymorphism (SNP) のうち、rs6311, rs6313 および rs643627 について Taqman 法を用いて遺伝子型の決定を行った。人格傾向および養育体験の評価には、自己記入式質問紙である TCI および PBI を用いた。本研究の対象となった 1,245 名全員から TCI の回答を得た。TCI および PBI ともに回答が得られたのは 572 名 (男性 346 名、女性 226 名) であった。統計解析として、Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) からの逸脱を確認するためカイ 2 乗適合度検定を行った。有意確率は $p < 0.05$ とし、解析には Haploview software version 4.1. を用いた。TCI 得点と各 SNP の関連を確認するために、TCI 得点を従属変数、各 SNP の Genotype を独立変数として一元配置の分散分析を行った。TCI の独立した 7 次元の変数について Bonferroni の補正を行い、有意確率は $p < 0.007$ とした。有意差がみられた場合には Post hoc analysis を行った。TCI 得点と各 SNP の関連に加え、PBI との関連を確認するため、TCI の Harm Avoidance (HA) 得点を従属変数、各 SNP の Genotype と PBI 得点を独立変数として二元配置分散分析を行った。ここでは PBI の maternal overprotection 得点を使用し、平均値以上を high overprotection、平均値より下を low overprotection とした。有意確率は $p < 0.05$ とした。一元配置および二元配置分散分析は SPSS version 17.0 for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

リスペリドンの治療反応性については、Pharmacogenomics として、DSM-VI-TR によって診断された統合失調症で、これまでに抗精神病薬の投与歴のない患者 108 名を対象として用いた。治療はリスペリドン単剤投与とし、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。Illumina Semtrox Human 1 Genotyping BeadChip を用い、遺伝子型を確定した。関連は、臨床情報 (性、年齢、罹病期間、0 週での PANSS score) と各遺伝子型を独立変数、PANSS 改善率を従属変数として重回帰解析を行った。マウス発現解析においては、21 日間のリスペリドン、生理食塩水を投与した各 3 匹のマウスの Frontal Cortex から、mRNA の発現の差異を Affymetrix Mouse Gene 1.0ST を用いて検討した。解析は t 検定を用いて行った。症例対照研究では、上記の Pharmacogenomics、マウス発現解析で重複した遺伝子について、スクリーニングとして 540 人の日本人統合失調症患者、425 人の正常対照者を用いて検討を行った (JPN1)。そのうち、有意となった遺伝子について、さらに 2 個の追試データセット (JPN2: 日本人サンプル 545 case, 500 control、WTCCC: UK サンプル 479 case 2938 control) を用い追試した。

さらに、これらのデータを用いて、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A と中間表現型である記憶との関連と統合失調症の客観的・科学的そして簡便な検査法として NIRS を用いた検討を行った。

(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も、各研究施設における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うまでもない。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。以下、全体の保有サンプル・データ数（平成 21 年度に収集したサンプル数）というように表記して収集成果を示す。まずゲノムサンプルに関しては統合失調症 621 例（83 例）、気分障害 105 例（12 例）、健常者 330 例（82 例）、その他の精神疾患 84 例（23 例）を収集した。ゲノムサンプルとともに血漿サンプルも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 478 例（83 例）、気分障害 100 例（12 例）、健常者 330 例（82 例）、その他の精神疾患 84 例（23 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 82 例（8 例）、気分障害 33 例（4 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死化したリンパ芽球を、統合失調症 317 例（83 例）、気分障害 70 例（12 例）、健常者 279 例（82 例）、その他の精神疾患 63 例（23 例）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 168 例（35 例）、健常者 336 例（82 例）、推定病前 IQ 検査（JART）を統合失調症 203 例（40 例）、健常者 364 例（82 例）、記憶検査（WMS-R）を統合失調症 180 例（31 例）、健常者 324 例（82 例）、記憶検査（AVLT）を統合失調症 98 例（26 例）、健常者 324 例（82 例）、前頭葉機能検査（WCST）を統合失調症 75 例（22 例）、健常者 184 例（82 例）、注意・集中力検査（CPT）を統合失調症 131 例（33 例）、健常者 324 例（82 例）、言語流暢性（WF）を統合失調症 138 例（28 例）、健常者 324 例（82 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 177 例（64 例）、気分障害 64 例（15 例）、健常者 287 例（82 例）、その他の精神疾患 37 例（13 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り次第に驚愕反応が弱くなる現象）を、統合失調症 139 例（35 例）、気分障害 61 例（12 例）、健常者 277 例（82 例）、その他の精神疾患 30 例（11 例）測定した。脳波については統合失調症 147 例（40 例）、気分障害 49 例（13 例）、健常者 57 例（12 例）、その他の精神疾患 44 例（18 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 190 例（40 例）、気分障害 108 例（20 例）、PANSS を統合失調症 220 例（40 例）のうち複数回検査が 104 例（33 例）、DIEPSS を統合失調症 198 例（40 例）のうち複数回検査が 70 例（20 例）、HAM-D または YMRS を気分障害 71 例（8 例）、そのうち複数回検査が 28 例（4 例）を施行した。

性格検査として、TCI を統合失調症 175 例（66 例）、気分障害 47 例（12 例）、健常者 1477 例（1334 例）、その他の精神疾患 17 例（6 例）に、SPQ を健常者 324 例（82 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 113 例（58 例）、気分障害 12 例（5 例）、健常者 304 例（118 例）、その他の精神疾患 22 例（7 例）であった。これらは遺伝子多型との関連を検討することができる準備が整っている。

中間表現型として脳画像を用いた検討では、統合失調症群では前頭葉、視床、島、扁桃体などを中心とした広範な領域において、健常群よりも GM 体積が有意に減少していた。中でも外側前頭前野、内側前頭前野、島、視床の GM 体積の差は、多重比較補

正後も有意であった。これらの4領域および両側扁桃体のGM体積と遺伝子多型を用いた重回帰分析では、*BDNF*、*COMT*、*YWHAЕ*、*NRG1*において有意な結果が得られた。

リチウムの治療反応性に関しては、12名がエントリーし、うち5名（症状悪化：1名、副作用：2名、同意撤回：1名、プロトコル逸脱：1名）が離脱し、7名がプロトコルを完遂した。有効群は4名（男性2名、女性2名）、無効群は3名（男性1名、女性2名）であった。Li投与前のSPECT画像において、有効群と無効群を比較したところ、図1示すように有効群の方が左前頭前野、脳幹、左後頭葉、小脳の血流が高いという結果が出た ($P \leq 0.05$)。また、図2に示すように、特に左前頭前野で顕著な差を認めた ($P \leq 0.01$)。

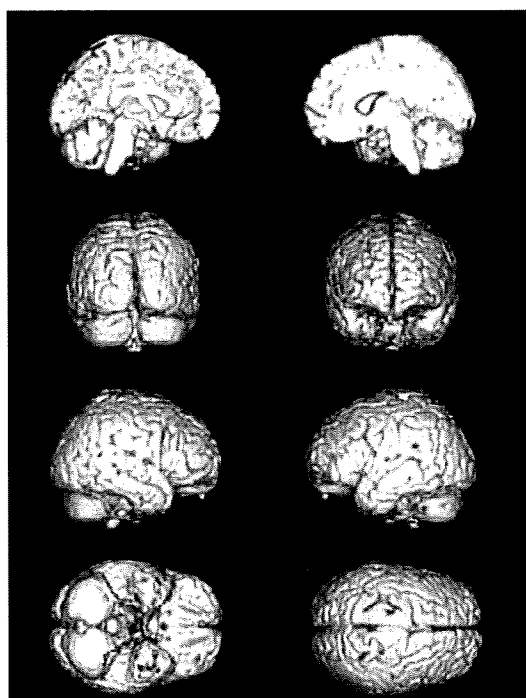


図1 Li投与前に有効群の方が血流が高い部位 ($P \leq 0.05$)

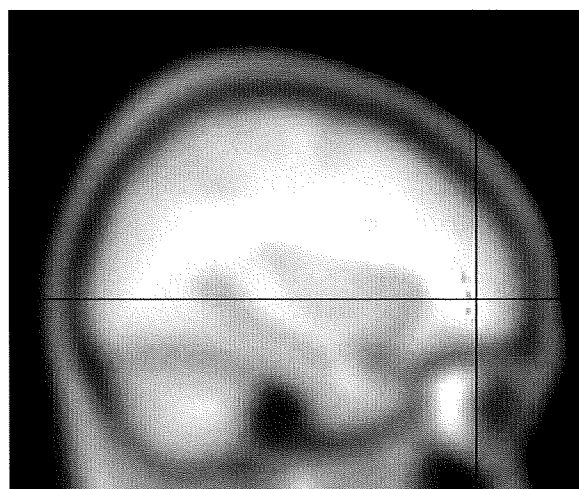


図2 Li有効群において無効群と比較して特に高い血流を示した部位 ($P \leq 0.01$)

一方、Li投与前後のSPECTに関して、有効群と無効群それぞれにおいて投与前と投与後の画像を群間比較したところ、有効群では投与後に左前頭前野、側頭葉、脳幹の血流の増加が見られた。無効群では左前頭前野、側頭葉の血流増加が見られた。

人格傾向に関する検討においては、セロトニン2A受容体 (*HTR2A*) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響を検討した。男性では3つのSNPsにおいて Genotype による TCI 得点の有意な差は見られなかった。女性では rs643627 で NS [$F(2, 645) = 5.975, p = 0.0027$] の得点に有意な差がみられた。Post-hoc analysis の結果、AA群の得点はGG群と比べて有意に高かった [$F(2, 645) = 5.975, p = 0.0018$] が、AA群とAG群、GG群とAG群には有意な差はなかった。二元配置の分散分析では、男性では rs6311 [$F(1, 336) = 12.545, p = 0.0005$] , rs6313 [$F(1, 336) = 12.878, p = 0.0004$] , and rs643627 [$F(1, 335) = 13.229, p = 0.0003$] において、HA得点に対する maternal overprotection の主効果が認められた。しかし、女性では同様の主効果は認められなかった。TCI得点に対する、maternal overprotection と genotype の交互作用に関しては、女性では rs6311 [$F(2, 209) = 3.610, p = 0.029$] と rs6313 [$F(2, 211) = 3.845, p = 0.023$] で交互作用が認められたが、男性では同様の交互作用は認められなかった。リスペリドンの治療反応性に関しては、Pharmacogenomics では、92,935SNPsが、マウス発現解析では12,706遺伝子が検討可能であった。Pharmacogenomics に重みを置き ($P < 5 \times 10^{-4}$)、マウス発現解析 ($P < 0.05$) と重複する

遺伝子は 7 個、逆にマウス発現解析に重みを置き ($P < 1 \times 10^{-4}$)、Pharmacogenomics ($P < 0.05$) と重複する遺伝子は 7 個の計 14 個の遺伝子が、確度の高い遺伝子として検出された (*ATP2B2*, *HS3ST2*, *UNC5C*, *BAG3*, *PDE7B*, *PAICS*, *PTGFRN*, *NR3C2*, *ZBTB20*, *ST6GAL2*, *PIP5K1B*, *EPHA6*, *KCNH5*, *AJAPI*)。これらを症例対照研究の候補遺伝子として関連を検討した結果、*PDE7B* のみがメタ解析で有意であった ($P = 0.0014$)

ZNF804A 遺伝子の rs1344706 多型の T アレルが統合失調症のリスクとなることが 2008 年に統合失調症の世界で初めてのゲノムワイド関連解析にて報告された。我々は、Wechsler Memory Scale-Revised によって測定される言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、そして遅延再生に対する、診断効果、この統合失調症のリスク多型の効果、そして相互作用効果について、113 名の統合失調症患者と 184 名の健常者について 2 元分散解析を行った。その結果、以前から報告されているように統合失調症では健常者と比較してどの記憶のドメインも成績が悪かった ($p < 0.001$)。ZNF804A 遺伝子多型効果そのものはどの記憶のドメインにも認められなかったが、ZNF804A 遺伝子多型と診断の相互作用効果が、視覚性記憶においてのみ認められた ($p = 0.0012$)。そこで、健常者と統合失調症患者を分けてリスク遺伝子多型効果を検討すると、リスクアレルをホモで持つ T/T 多型の統合失調症患者では、G アレルを保有する統合失調症患者と比較して、視覚性記憶の成績が悪かった ($p = 0.018$)。

統合失調症では前頭葉機能障害が認められることがよく知られているが、前頭葉機能課題として、言語流暢性文字、言語流暢性分類、ハノイの塔課題、スタンバーク課題、ストループ課題の 5 つの課題を用いて NIRS にて前頭葉の賦活を統合失調症患者 177 名と健常者 287 名において検討した。その結果、言語流暢性文字とハノイの塔課題において、統合失調症において前頭葉の賦活が弱かった。これらの 5 つの前頭葉課題を行うには約 1 時間かかり、これらの課題のパフォーマンスを用いて統合失調症と健常者の判別率が 78%であった。一方、統合失調症において前頭葉賦活が弱い言語流暢性文字とハノイの塔課題のパフォーマンスと NIRS による前頭葉賦活を組み合わせると統合失調症と健常者の判別解析を行うと判別率

が 75%であった。この二つの課題は、約 20 分で終了するため、前頭葉認知課題における成績だけではなく、その時の NIRS による前頭葉賦活を加えることで短時間で同程度の判別が可能となった。

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。多数のサンプルを収集できたことは非常に大きな成果であったと考えられる。

脳画像研究においては、統合失調症群と健常対照者群の比較で、GM 体積に有意差のある領域が前頭葉を中心として広範に認められた。外側および内側前頭前野における GM 体積の減少は、患者群における作動記憶障害との関連が推察される。扁桃体と島は不安や恐怖を含む情動と知覚のインターフェイスと考えられており、患者群で扁桃体体積の減少が報告されている。また視床は感覚刺激のマルチモーダルな中継点とされ、患者群で見られる知覚過敏などの症状に関わっている可能性がある。遺伝子多型を加えた解析結果では、左扁桃体の GM 体積が *BDNF* と *NRG1* のリスクアレルが増えるに従って減少することが分かった。*BDNF* は海馬や扁桃体において分泌され、*NRG* も神経発達に関与しているとされている。従ってこれらの遺伝子のリスクアレルと GM 体積に関係があったことは、統合失調症の神経発達障害仮説を指示する結果と考えられる。*COMT* が扁桃体と、*YWHAE* が島の GM 体積とそれぞれ正の相関があったが、これらの関係については今後検討する予定である。

SPECT 検査の問題は、絶対値での評価が困難であることや、疾患特異的な所見か状態特異的な所見か評価できないことから、様々な報告間で結果が一致しにくいことである。しかしながら、うつ病の脳血流 SPECT 所見に関する報告を検討すると、前頭葉、側頭葉の血流低下については概ね一致している。

前頭葉については、頭部 MRI において患者での体積低下（約 7%）（Coffey, 1992）、重症度と相関する体積低下（Kumar, 1998）等の報告がある。脳血流では、前頭葉の血流低下、特に右と比較し左の前頭葉での低下が著しいという左右差の報告があり、これは当院で左優位な前頭葉血流低下に一致する。特に注目すべきは、ドーパミン系関連部位で、うつ病の精神運動抑制や抑うつ気分に関与している可能性のある前頭前野背外側部である。うつ病患者における同部位の血流低下（Daniel J, 2005）の報告があり、また病理学的にうつ病で同部位の神経細胞、グリア細胞の減少（Rajkowska, 2001）が報告されている。また、シタロプラムを用いた効果予測因子の研究でも前頭前野との関連が示されている（BrockmannH, 2009）。今回の研究結果でも左前頭前野の血流低下所見が Li の効果予測の指標となる可能性があることが示された。また投与前後の比較検討からは同部位は Li の薬理作用と何らかの関連性を有している可能性がある。その他の側頭葉や小脳、脳幹もうつ病との関連が指摘されている部位であり、今後症例数を増やした大規模な検証が必要である。

性格傾向と遺伝子多型との関連について考察する。TCI 各次元と神経伝達系の遺伝子との関連を検討した複数の研究で、男性と女性では異なる結果が得られているため（Ishii et al., 2007, Kim et al., 2006, Shimizu et al., 2006）、本研究では、TCI 得点との関連を検討する際に男女を分けて統計解析を行った。Cloninger はセロトニンと HA の関連を想定して TCI を作成したが、本研究ではその関連は確認できなかった。また、Cloninger は NS とドーパミンとの関連を想定したが、実際には NS とセロトニンとの関連を示す報告が多いというレビュー論文も発表されており、本研究の結果も NS とドーパミンだけではなく、NS とセロトニンとの関連を示唆している。PBI の maternal overprotection と genotype が HA 得点に与える影響を確認したところ、男性では maternal overprotection が高いと HA が高くなる傾向がみられることから、本研究で遺伝子

型の決定を行った SNP の genotype の相違よりも、母親の養育態度が人格傾向に与える影響が大きいと考えられる。HTR2A の rs6313 に関しては、C allele では mRNA とタンパク質の発現が低いことが確認されている。また、C allele と T allele ではメチレーションに差があるとの報告もあり、エピジェネティックな変化も発現の調整に影響を与える要因のひとつと考えられる。これまでに、rs6313 の TT 群ではストレスフルな環境下では HA 得点が高いという報告が見られる。本研究でも同様の結果が得られており、女性において rs6313 の TT 群では、low overprotection（低ストレス）群は HA 得点が低く、high overprotection（高ストレス）群は HA 得点が高かった。よって rs6313 の T allele は環境の影響をより受けやすいことが示唆される。すなわち rs6313 において、T allele は大脳皮質における受容体の高密度、および mRNA とタンパク質の高い発現と関連し、シナプス後の興奮が高まることで、気質や行動等に、より直接的で強い影響を与えると考えられる。さらにエピジェネティックな変化が発現の調整に影響することから、PBI の low overprotection（低ストレス）群と high overprotection（高ストレス）群で HA 得点が異なるという、遺伝環境相互作用の存在を示唆する結果が得られたものと思われる。

薬理遺伝学的な解析においては、網羅的な薬理遺伝学的アプローチに加え、複数の方法論を組み合わせることにより、より確度の高いリスペリドン治療反応性規定遺伝子を同定することが出来た。そして、その結果は、既存の知見に基づく遺伝子ではないものが同定できた。特に *PDE7B* 遺伝子は、cAMP の分解酵素であり、脳内における分布もドーパミン D1-D3 受容体のそれと一致することが知られている。加えて *PDE7B* は、D1 受容体を活性化すると考えられていることから機能的にも有望である。また、この遺伝子領域は、統合失調症の連鎖解析から有意な領域であることが知られており、前述の機能的な側面に加え、位置的にも統合失調症に対する薬剤反応性・疾患感受性との関連は興味を持たれるところである。我々の用いた方法論は、網羅的であるが故に有意な遺伝子の絞込みが困難な解析に有用なことが示された。生物学的意義も同時に検討することが可能であり、薬剤反応性を高い確率で事前に予測する方法が開発できる可能性が考えることができる。

記憶と遺伝子の関連については、ゲノムワイド関連解析により統合失調症のリスク遺伝子として ZNF804A を同定し、この遺伝子のリスク多型が中間表現型の一つである視覚性記憶の低さと関連することを見出した。このように精神疾患のリスク遺伝子を同定したことは、分子に基づく治療法の開発に今後結び付くと考えられる。一方、ZNF804A 遺伝子の機能については、まだよく知られておらず、今後分子生物学的な研究を進めていく必要がある。また、記憶との関連が見出されたことから、ZNF804A 遺伝子の異常をもつモデルマウスにおいて、記憶障害が認められるかどうかを検討していく必要があると思われる。

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、前頭葉課題と NIRS による前頭葉賦活を組み合わせることで、短時間で統合失調症と健常者の判別ができることを見出された。NIRS による診断技法を確立するため、マニュアル作りを進めて、うつ病などの他の精神疾患との判別解析や他の施設における追試研究を経て、先進医療として普及させるということがこれからの課題となると考えている。今後、さらに他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。

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リサーチリソース・データベースを構築した。これらのデータを用いて、統合失調症の脳構造の異常や認知機能障害と関連する遺伝子多型を同定し、人格傾向への遺伝環境相互作用を検討し、Li の治療反応性を予測する可能性のある SPECT 画像所見を得、抗精神病薬治療反応性を予測する遺伝子を同定し、認知機能テストと NIRS を組み合わせた統合失調症の簡便な判別方法を開発した。

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) Hashimoto R, Fukuda S, Ohi K, Yamaguti K, Nakatomi Y, Yasuda Y, Kamino K, Takeda M, Tajima S, Kuratsune H, Nishizawa Y, Watanabe Y. A functional polymorphism in the Disrupted-in schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. Life Sciences (in press).
- 2) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Takamura H, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Association study of *KIBRA* gene with memory performance in a Japanese population. Genes, Brain and Behavior, in press.
- 3) Ohnuma T, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Okochi T, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H. No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. Schizophr Res. (in press)
- 4) Mori K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Yanagida K, Kodama T, Tatsumi S, Fujii K, Tanimukai H, Hashimoto R, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Funamoto S, Ihara Y, Takeda M. The production ratios of AICD ϵ 51 and A β 42 by intramembrane proteolysis of β APP do not always change in parallel. Psychogeriatrics. (inpress)
- 5) Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T. Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: a three-stage case-control association study. Schizophr Res, (in press).
- 6) Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and

- schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, (in press).
- 7) Schulze T, Alda M, Adli M, Akula N, Arda R, Chillotti C, Cichon S, Czerski P, Zompo M, SDeTera-Wadleigh S, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Hoban R, Iwata N, Kassem L, Kato T, Kittel-Schneider S, Kliwicky S, Kelsoe J, Kusumi I, Laje G, Leckband S, Manchia M, MacQueen G, Masui T, Ozaki N, Perlis R, Pfennig A, Piccardi P, Richardson S, Rouleau G, Reif A, Rybakowski J, Sasse J, Schumacher J, Severino G, Smoller J, Squassina A, Turecki G, Young T, Yoshikawa T, Bauer M, McMahon F. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An Initiative by the NIMH and IGSLI to Study the Genetic Basis of Response to Lithium Treatment, *Neuropsychobiology*, (in press)
 - 8) Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia. *NeuroMolecular Medicine*, (in press).
 - 9) 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. Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology*, (in press).
 - 10) 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 using prefrontal activation during frontal lobe tasks: A near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 117(1):52-60, 2010.
 - 11) Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams H, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen M, O'Donovan M, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N. Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression and genetic case-control association approaches. *Biol. Psychiatry*, 67(3):263-269, 2010.
 - 12) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Baba A, Takeda M, Kunugi H. Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. *Neuroscience Lett*, 468(3):300-302, 2010.
 - 13) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Takamura H, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Yamada K, Numata S, Ikeda M, Tanaka T, Kudo T, Ueno S, Yoshikawa T, Tetsuro Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene and schizophrenia: evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 116:126-132, 2010.
 - 14) Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Currais A, Azechi M, Nakahachi T, Hashimoto R, Takeda M. Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography. *Epilepsy Behav*. 17(1):109-119, 2010.
 - 15) Okuda H, Kuwahara R, Matsuzaki S, Miyata S, Kumamoto N, Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kawamoto K, Hashimoto R, Takeda M, Katayama T, Tohyama M. Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain. *PLoS One*. 19;5(1):e8773, 2010.
 - 16) Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata

- N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Res*, 116(1):61-67, 2010.
- 17) Hikita T, Taya S, Fujino Y, Taneichi-Kuroda S, Ohta K, Tsuboi D, Shinoda T, Kuroda K, Funahashi Y, Uruguchi-Asaki J, Hashimoto R, Kaibuchi K. Proteomic analysis reveals novel binding partners of dysbindin, a schizophrenia-related protein. *J Neurochem*, 110(5):1567-1574, 2009.
- 18) Moriwaki M, Kishi T, Takahashi H, Hashimoto R, Kawashima K, Okochi T, Furukawa O, Fujita K, Takeda M, Iwata N. Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: A replication study. *Neuroscience Res*, 65(3):259-262, 2009.
- 19) Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, Takeda M, Kunugi H. Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes. *Neuroscience Res*, 65(1):113-5, 2009.
- 20) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Tanaka K, Yamamoto A, Hatanaka M, Guo X, Morita Y, Tanida M, Nagai K, Takeda M, Baba A. Depression-like behavior in the forced swimming test in PACAP-deficient mice: amelioration by the atypical antipsychotic risperidone. *J. Neurochem*, 110(2):595-602, 2009.
- 21) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. Association between the dysbindin gene (*DTNBP1*) and cognitive functions in Japanese subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(4):550-6, 2009.
- 22) 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*, 7:1-8, 2009.
- 23) 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*, 10(1): 65-69, 2009.
- 24) 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*, 8(1), 43-52, 2009.
- 25) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Kiribayashi M, Iike N, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Takahashi H, Morihara T, Ishi R, Tagami S, Iwase M, Okochi M, Kamino K, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. TATA Box-Binding Protein gene is associated with risk for schizophrenia, age at onset and prefrontal function. *Genes, Brain and Behavior*, 8(4):473-80, 2009.
- 26) 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*, 109(1-3), 80-85, 2009.
- 27) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. *Neuroscience Lett*, 463(1):60-3, 2009.
- 28) Yanagida K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Kodama T, Nishitomi K, Jiang J, Mori K,

- Tatsumi S, Arai T, Ikeuchi T, Kasuga K, Tokuda T, Kondo M, Ikeda K, Deguchi K, Kazui H, Tanaka T, Morihara T, Hashimoto R, Kudo T, Steiner H, Haass C, Tsuchiya K, Kiyama H, Kuwano R, Takeda M. The 28-amino acid form of an APLP1-derived A β -like peptide is a surrogate marker for A β 42 production in the central nervous system. *EMBO Molecular Medicine*, 1:223-235, 2009.
- 29) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. *J. Neurochem*, 110(2):496-508, 2009.
- 30) Ikezawa, K, Iwase, M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, 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* 108(1-3):93-103, 2009.
- 31) 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*, 379(2), 191-195, 2009.
- 32) 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、精神科における広汎性発達障害日本自閉症協会 評定尺度 (PARS) 思春期・成人期尺度の有用性についての予備的検討、*精神医学*、51(12):1197-1203, 2009. 医学書院.
- 33) 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*、4(3):363-369, 2009.
- 34) Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid Antidepressant Effect of Ketamine Anesthesia During Electroconvulsive Therapy of Treatment-Resistant Depression: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia. *J ECT*. 2009 Nov 19. (Epub ahead of print)
- 35) Okamoto N, Furusawa Y, Sakamoto K, Yamamoto T, Kondo Y, Nagafusa Y, Higuchi T. Major Depression: what caused the crisis? *Lancet*, 375:346, 2010.
- 36) 高橋晶, 伊藤ますみ, 岡崎光俊, 渡辺雅子, 元永悠介, 高木希奈, 長岡寛敦, 岡本長久, 朝田隆 統合失調症の経過中に spike-wave stupor を合併した3例: *精神科治療学*24巻8号、p.987-995、2009.8.
- 37) Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry*, in press
- 38) Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: A three-stage case-control association study. *Schizophr Res*, in press
- 39) Ohnuma T, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Okochi T, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H: No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. *Schizophr Res*, in press
- 40) Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T, Tsunoka T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and

- SSRI response. *Neuropharmacology*, in press
- 41) Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*, in press
- 42) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet*, in press
- 43) Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Mizukami K, Hori T, Shimoda K, Ujike H, Ozaki N, Iijima K, Takemura K, Aoshima H, Someya T: Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophr Res*, in press
- 44) Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, in press
- 45) Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, in press
- 46) Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Itokawa M, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, Arinami T: Association of the HSPG2 Gene with Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 35(5): 1155-64, 2010
- 47) Okumura T, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of functional polymorphisms in neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 61(2): 57-63, 2010
- 48) Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, Kimura H, Iidaka T, Ozaki N: Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 62-69, 2010
- 49) 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* 54 (1):62-5, 2009
- 50) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T: A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. *J Hum Genet* 54 (7):430-2, 2009
- 51) Ueno H, Nishigaki Y, Kong QP, Fuku N, Kojima S, Iwata N, Ozaki N, Tanaka M: Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. *Mitochondrion* 9 (6):385-93, 2009
- 52) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in

- schizophrenia. *Psychiatry Res* 172 (2):128-35, 2009
- 53) Shibata H, Tani A, Chikuhara T, Kikuta R, Sakai M, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the group III metabotropic glutamate receptor genes, GRM4 and GRM7, with schizophrenia. *Psychiatry Res* 167 (1-2):88-96, 2009
- 54) Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: No association between polymorphisms of neuronal oxide synthase 1 gene (NOS1) and schizophrenia in a Japanese population. *Neuromolecular Med* 11 (2):123-7, 2009
- 55) Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 110 (1-3):140-8, 2009
- 56) 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* 109 (1-3):80-5, 2009
- 57) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. *Neurosci Lett* 463 (1):60-3, 2009
- 58) Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi 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, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T: Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 18 (13):2483-94, 2009
- 59) 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* 259 (5):293-7, 2009
- 60) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene with schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 19 (4):217-8, 2009
- 61) Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res* 112 (1-3):72-9, 2009
- 62) 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* 19 (1):6-13, 2009
- 63) Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. HTR2A is Associated with SSRI Response in Major Depressive Disorder in a Japanese Cohort. *Neuromolecular Med*. 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
- 64) Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, Kinoshita Y, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Kishi T, Zaharieva I, Owen MJ,

- O'Donovan MC, Ozaki N, Iwata N. Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 31. [Epub ahead of print]
- 65) Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams HJ, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen MJ, O'Donovan MC, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N. Identification of Novel Candidate Genes for Treatment Response to Risperidone and Susceptibility for Schizophrenia: Integrated Analysis Among Pharmacogenomics, Mouse Expression, and Genetic Case-Control Association Approaches. *Biol Psychiatry*. 67(3):263-269, 2010.
- 66) Okuda A, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Fukuo Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Translin-Associated Factor X Gene (TSNAX) may be Associated with Female major Depressive Disorder in the Japanese Population. *Neuromolecular Med*. 2009 Sep 4. [Epub ahead of print]
- 67) Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology*. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 68) Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Kinoshita Y, Okumura T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet*. 54:629-633, 2009
- 69) Moriwaki M, Kishi T, Takahashi H, Hashimoto R, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Furukawa O, Fujita K, Takeda M, Iwata N. Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. *Neurosci Res*. 2009 Nov;65(3):259-62.
- 70) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. Orphan Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Fluvoxamine Response in Major Depressive Disorder in the Japanese Population. *Neuropsychobiology*. 2009 Jul 2;59(4):234-238. [Epub ahead of print]
- 71) Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):385-91.
- 72) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Ozaki N, Iwata N. Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. *Neuromolecular Med*. 2009;11(2):114-22.
- 73) Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association Between Polymorphisms of Neuronal Oxide Synthase 1 Gene (NOS1) and Schizophrenia in a Japanese Population. *Neuromolecular Med*. 11(2):123-7, 2009
- 74) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population. *Neurosci Res*. 2009 ;64(2):231-4.
- 75) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene with schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Psychiatr Genet*. 19(4):217-8, 2009
- 76) Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T,

- Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33:903-905, 2009
- 77) Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. BDNF is not associated with schizophrenia: Data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res*. 112 (1-3):72-9, 2009
- 78) Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of Group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33:875-879, 2009
- 79) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33:895-898, 2009
- 80) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Ozaki N, Iwata N. CLOCK may Predict the Response to Fluvoxamine Treatment in Japanese Major Depressive Disorder Patients. *Neuromolecular Med*. 2009 ;11:53-57.
- 81) Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: An update. *Schizophr Res*. 110(1-3):140-8, 2009
- 82) 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*. 259 (5):293-7, 2009
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), 2009.
- 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), 2009.
- 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), 2009.
- 4) 中江文、橋本亮太、前田尚吾、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、酒井規広、奥知子、石垣尚一、柴田政彦、武田雅俊、眞下節、統合失調症患者の痛覚閾値、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
- 5) 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、井池直美、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、第五回日本統合

- 失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
- 6) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Matuso J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H. Association analysis of the phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase genes with schizophrenia and cognitive functions. 第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 7) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hashimoto R, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H. Genetic variations of fyn-tyrosine kinase and schizophrenia. 第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 8) 有波忠雄、石黒浩毅、功刀浩、佐々木司、氏家寛、染矢俊幸、渡部雄一郎、橋本亮太、MTHFR 遺伝子多型と統合失調症との関連、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 9) Takamura H, Hashimoto R, Shintani N, Matsuzaki S, Haba R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Hashimoto H, Baba A, Takeda M. Behavioral analysis of mice overexpressing dysbindin-1, a susceptibility gene for schizophrenia. 第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 10) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 11) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、レオニデスカヌエト、数井裕光、福本素由己、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、2ch-NIRS による複数の前頭葉課題試行中の酸化Hb濃度の賦活曲線特性-統合失調症と健常者の比較、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(27), 2010.
 - 12) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. No association between the *Bcl2-interacting killer (BIK)* gene and schizophrenia. 第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(26), 2010.
 - 13) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Louise Verrall、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来のリンパ芽球における、統合失調症関連遺伝子、Dysbindin1、NRG1、の発現、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(26), 2010.
 - 14) 新井誠、糸川昌成、吉川武男、有波忠雄、氏家寛、尾崎紀夫、橋本亮太、功刀浩、笠井清人、橋本謙二、森則夫、岩田仲生、岡崎祐士、宮田敏男、統合失調症の病態におけるカルボニルストレス代謝制御に関する研究、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(26), 2010.
 - 15) 井池直美、橋本亮太、安田由華、大井一高、高村明孝、福本素由己、川崎康、高橋秀俊、岩瀬真生、数井裕光、井村修、武田雅俊、統合失調症患者の論理記憶障害と生活の質に関する検討、第五回日本統合失調症学会、博多、3.26-27(26), 2010.
 - 16) 橋本亮太、座長、Naveed Iqbal 講演会、大阪、3.16, 2010.
 - 17) 池澤浩二、石井良平、岩瀬真生、Leonides Canuet、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、疇地道代、大井一高、福本素由己、高村明孝、安田由華、井池直美、高屋雅彦、数井裕光、橋本亮太、吉峰俊樹、武田雅俊、統合失調症患者の作業記憶課題時におけるガンマ帯域の脳磁場活動変化に関する検討、第32回Fmθ研究会、大阪、2.27, 2010.
 - 18) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Okochi T, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第17回精神行動遺伝学会、大阪、2.11, 2010.
 - 19) 安田由華、橋本亮太、山森英長、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、広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討、第 17 回精神行動遺伝学会、大阪、2. 11, 2010.
- 20) 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、高村明孝、山森英長、疇地道代、池澤浩二、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、山田和男、沼田周助、池田匡志、田中稔久、工藤喬、上野修一、吉川武男、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、*CHI3L1* 遺伝子多型は統合失調症のリスク及び TCI による人格傾向と関連する；日本人患者対照研究及びメタ解析からのエビデンス、第 17 回精神行動遺伝学会、大阪、2. 11, 2010.
- 21) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、高橋秀俊、高村明孝、山森英長、井池直美、数井裕光、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究、第 17 回精神行動遺伝学会、大阪、2. 11, 2010.
- 22) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Louise Verrall、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来のリンパ芽球における、統合失調症関連遺伝子の発現解析、第 17 回精神行動遺伝学会、大阪、2. 11, 2010.
- 23) 橋本亮太、統合失調症の中間表現型を用いた遺伝子解析研究—神経生理機能に着目して—、第 6 回統合失調症研究会、東京、2. 7, 2010.
- 24) 橋本亮太、「第 4 回報告と阪大精神科における統合失調症の臨床と研究」、The 5th meeting Consider the Ability of Discharged Patients”、大阪、2. 2, 2010.
- 25) 青木保典、橋本亮太、武田雅俊、家族関係の困難さから治療開始まで 10 年かかった児童期発症の家族性統合失調の 1 例、第 7 回大阪中央精神科症例検討会、大阪、1. 21, 2009.
- 26) 橋本亮太、統合失調症の中間表現型解析—NIRS による診断法の開発と脆弱性遺伝子 ZNF804A と記憶機能の関連—、平成 21 年度厚生労働科学研究・こころの健康科学研究事業・武田班会議「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」、大阪、1. 12, 2010.
- 27) 橋本亮太、高村明孝、高雄啓三、服部聡子、安田由華、大井一高、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 21 年度 冬の合同班会議」、東京、12. 17-19(19), 2009.
- 28) Ryota Hashimoto, Neurobiology of Mental disorders, Symposium “Glial cells and brain disorders” Invitation Program for Advanced research Institutions in Japan, November 26, 2009, Okazaki, Japan.
- 29) 橋本亮太、統合失調症、宝塚市障害者自立生活支援センター講演会、宝塚、11. 21, 2009.
- 30) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、高村明孝、山森英長、高雄啓三、大和谷厚、遠山正彌、宮川剛、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子と神経可塑性：抗精神病薬の創薬ターゲット分子、第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会、京都、11. 13-15(13), 2009.
- 31) 大井一高、橋本亮太、高村明孝、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、井池直美、紙野晃人、吉田哲彦、疇地道代、池澤浩二、谷向仁、田上真次、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、統合失調症患者における AKT1 遺伝子と注意機能の関連、第 9 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11. 7, 2009.
- 32) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、高橋秀俊、高村明孝、山森英長、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、阪大病院神経科・精神科における「統合失調症専門外来」について、第 9 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11. 7, 2009.
- 33) 橋本亮太、田谷真一郎、武田雅俊、貝淵弘三、精神疾患のプロテオミクス、第 5 回プロテオミクス・構造生物学講演会、東京、11. 2-3(3), 2009.
- 34) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Louise Verrall、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、伊藤彰、統合失調症患者由来のリンパ芽球における、統合失調症関連遺伝子、*Dysbindin1*、*NRG1*、の発現、第 16 回日本未病システム学会、大阪、10. 31-11. 1(10. 31), 2009.
- 35) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、