

書で 200-400mg/日とされている維持量より高用量を必要とした。

#### D. 考察

当院における治療抵抗性統合失調症患者において、高用量の clozapine を必要とした理由の一つとして、日本において clozapine を処方された治療抵抗性統合失調症患者の平均的な症状レベルよりもより重症な患者であったことが考えられる (PANSS 合計 [123.9 vs 108.3]、陽性尺度 [30.7 vs 26.1]、陰性尺度 [30.9 vs 28.5]、総合精神病理尺度 [62.3 vs 53.7]、[本研究の PANSS 平均値 vs 厚生労働省科学研究三國班資料の PANSS 平均値])。しかも、その大部分の患者は clozapine を処方できる治療抵抗性統合失調症の反応性不良の条件である 2 剤を試されているだけでなく、それ以上の種類の抗精神病薬を試されてきておりそれでも症状が改善せずより重症であることから、高用量を必要としたと考えられる。

Clozapine は副作用を最小限にするため漸増するように用法・用量が規定されており、原則は前薬中止後に単剤投与すべきとされている。しかし、臨床に必要な場合は、前薬を 4 週間まで併用することは可能とされている。よって切り替え方法として、前薬中止後の切り替え法とクロスタイトレーション法がある。前薬中止後の切り替え法の場合には、切り替え前に漸減して最後に中止切り替えを行う場合と、漸減なしで中止切り替えを行う場合がある。前薬中止後に開始する利点は、単剤治療を行うことにより副作用が最小限になることが期待されることである。そして欠点は、前薬を中止することによる症状悪化が起こる可能性があることである。一方、クロスタイトレーション法においては薬の効果や副作用の判断が困難となり、副作用が起こりやすい可能性があることが欠点であるが、前薬の中止による悪化が最小限に抑えられるという利点があると思われる。よって、前薬の効果が全く認められない場合には、クロスタイトレーションの利点は全くないため前薬中止切り替え法を用いるべきであるが、効果が認められる場合には、それぞれの利点と欠点を合わせもって判断する必要がある。当院では、先に述べたように clozapine 治療を開始する前に様々な薬剤を調整する試みを行なっていることから、前薬の効果が全く認められないという症例は全くなくかなりの改善が認められた症例もあり、利点と欠点とを勘案して行う必要があった。

初期の 2 症例においては clozapine が当院にて使用可能となる前に入院治療を行なっていたため、非定型抗精神病薬単剤治療では改善せず、定型抗精神病薬を含めた多剤併用大量療法にて CPZ 換算約

4000mg/日程度で隔離を解除し退院できるぐらいまで改善していた。そこで、clozapine が使用可能となり家族と相談した結果、さらなる改善を期待して clozapine 治療を導入することになった。推奨されている前薬の中止による切り替えを目指して、まずはゆっくりと減量を行ったところ、予期したことであるが症状が徐々に悪化し退院どころか CPZ 換算で 2500mg/日程度で隔離の再開を余儀なくされ、これ以上精神症状が悪化すると服薬すらできない状態となることが予想されたため、クロスタイトレーションにて切り替えを行った。この 2 例のうちの 1 例は、当院で治療する前と比較すると clozapine の効果は認められたが退院できるレベルになく、多剤大量療法の方が明らかに効果的であり、clozapine を中止して元の多剤大量療法に切り替えて症状が再び改善して退院した。このような経験より、clozapine を含む非定型抗精神病薬単剤治療で十分な改善が認められない患者についてはただそのまま悪い状態で見守るのではなく多剤大量療法をトライする意義があると考えている。

特筆すべきは、20 症例中 5 例に多飲水が認められたが、clozapine の治療によりすべての症例で改善したことである。多飲水の認められた 5 症例のうち、低ナトリウム血症をきたした症例は 4 症例であった。低ナトリウム血症を来さなかった症例 7 は、開放中に何度も大量の飲水をしては嘔吐を繰り返し、一日の体重変化の最大値は 3.2Kg であった。飲水の注意をスタッフが行うと暴力を振るったため、隔離するに至った。隔離後も飲水要求が強かったが、clozapine を導入し 100mg/日を超えた頃から (10 日程度)、切迫した飲水要求が消失し落ち着いてきたため、開放観察に切り替え、スタッフが時に飲水の注意を行うことで多飲水がコントロールできた。本症例は後に好中球減少により残念ながら clozapine の中止にいたり、症状悪化し、再び隔離に至った。その後、多剤併用療法と mECT を行うことにより、退院し外来通院している。症例 10 においては、低ナトリウム血症 (最低値 131mEq/l) があり、一日の体重変化の最大値は 4.8Kg であった。精神症状が重度であり保護室への隔離を必要とし、飲水制限を行うとトイレの水を飲んでいた。この症例については「水を飲め」という幻聴があったが、clozapine 600mg/日で一ヶ月経過した 3 ヶ月目ぐらより徐々に改善し、退院後は特に飲水制限をする必要もなく、多飲水も低ナトリウム血症も改善したままである。症例 17 は、重度の幻聴があるが興奮や暴力行為はなかったため隔離せずに治療を行っていた。低ナトリウム血症 (最低値 131mEq/l) があり、一日の体重変化の最大値は 3.7Kg であった。clozapine 開始後 10 日程度 (100mg/日を超えたあた

り)より、低ナトリウム血症が改善し、水分制限など行うことなく、そのまま退院し現在は外来通院中である。症例8は、入院前に一日4リットルほどの水を飲む多飲水であり、低ナトリウム血症(最低値132mEq/l)であった。clozapineを開始し、飲水要求が徐々にコントロールできるようになり、退院後も家で一日2リットルと決められた範囲内の飲水を守ることができ、低ナトリウム血症も改善している。症例6は、低ナトリウム血症(最低値125mEq/l)があり、一日の体重変化の最大値は5.0Kgであり、最も重症であった。多飲水と暴力行為があったため、保護室への隔離を必要としたが、clozapineを開始し多飲水と精神症状も改善し、現在、外来通院中である。本症例は、clozapine導入前からてんかんを合併していたためCarbamazepineを服用しており、Carbamazepineを中止後に低ナトリウム血症が改善したため、薬剤性のSIADH(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)であった可能性もある。clozapineはけいれん閾値を低下させることもあるため、薬剤のコントロールが難しかった本症例については、また別の機会に詳細な症例報告を行う予定である。よく知られていることであるが多飲水に対し高いエビデンスのある治療法は存在せず、入院治療においてはやむなく隔離を行うことが少なくない。しかし、clozapineが多飲水に有効であったという報告もいくつもあり、今回の報告は日本人においてもclozapineが多飲水に効果的である可能性を示唆するものであると思われる。

Clozapine治療に非反応または悪化、もしくは副作用で中止に至った患者については、clozapine治療の経験が長い国のガイドライン・アルゴリズムにおいても明確なエビデンスはないものの、抗精神病薬の併用やmECTが示されている。

すでに治療抵抗性統合失調症であることが判明してしかもclozapineの効果が乏しいまたは副作用で中止した症例において、敢えてそれよりも効果があるとはされていない治療薬の単剤治療を長期の入院において行う意義は少ないと誰もが思うであろう。すなわち、抗精神病薬の単剤治療において数週間かけて評価を行うという一般的に推奨されているdelayed-onset hypothesisに基づいた治療方法を、20種類以上ある定型抗精神病薬のすべてにおいて、入院にて行うと治療効果の判定に何年もの期間を要するため、それは非現実的であることは言うまでもない。

よって明確なエビデンスはないものの経験に基づいて定型抗精神病薬を含めた多剤大量療法やmECTによる治療を入院プログラムにて行っており、その結果、clozapine治療を中止した患者はそれから数ヶ月以内に退院し、外来通院が可能となっ

ている。なお、多剤大量療法を行なった患者(例えばCPZ換算にて4000mg/日程度)は抗精神病薬単剤の治療効果が認められないだけでなく、錐体外路症状や過鎮静などの副作用も全く認められないことがほとんどであるという事実が存在した。これは、抗精神病薬の特異的な治療効果がその患者に認められないと理解するよりも、抗精神病薬自体が患者の脳において非特異的にほとんど働いていないということを示唆する。すなわち、抗精神病薬を大量に処方しても脳内においては効果においても副作用においても僅かな影響しか現れていない可能性がある。その理由としては、抗精神病薬の吸収、代謝、脳移行、受容体占拠効率など様々なレベルにおける個人差が関与していると思われる。今後、このような患者の薬物動態を血中濃度や脳内濃度等を測定するような研究を行うことにより明らかになるとと思われる。前述したように当院における統合失調症入院プログラムにおいてclozapineを用いた患者は一般における患者より重症と考えられることから、そのさらに一部にはこのような特殊な患者が存在することも予想される。本稿を読んで抗精神病薬の多剤大量療法を推奨しているように誤解をされる読者もおられるかもしれない。抗精神病薬の多剤大量療法は、抗精神病薬の単剤治療やclozapineによる治療を行った上で、それでも十分な改善の認められない特殊な患者にのみ行なっている特殊な治療であること、そしてこの治療によって初めて症状が改善する患者が存在することも言及しておく必要があるだろう。

## E. 結論

我々は、統合失調症専門外来・入院プログラムにおいて、地域の精神科医療機関と連携し、治療抵抗性統合失調症の診断治療のネットワークとデータベースのシステムの構築を行った。今後、統合失調症専門外来・入院プログラムを発展させることにより、治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略を充実させていくことができると思われる。

このように本研究は、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. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto

- M, Yamamori H, Ujiike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. (in press )e-pub ahead of print 2012
- 2) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012
  - 3) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012
  - 4) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):456-64, 2012
  - 5) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012
  - 6) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujiike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One*, 7(5):e36836, 2012
  - 7) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujiike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 38(3):552-560, 2012
  - 8) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012
  - 9) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198(1):7-11, 2012
  - 10) Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, Takeda M. A promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. *Neurosci Lett*, 513(3):204-208, 2012
  - 11) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Ohi Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of Prepulse Inhibition to Temperament and Character in Healthy Japanese subjects. *Neuroscience Research* 72(2):187-193, 2012
  - 12) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. *PLoS One*, 7(1):e29780, 2012
  - 13) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011
  - 14) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of

- schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011
- 15) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: A magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res*. 71(3):235-43, 2011
  - 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(9):1921-1931, 2011
  - 17) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia, *J Hum Genet*, 56(7):478-83, 2011
  - 18) Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Mohri I, Ito A, Taniike M, Takeda M. Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 2(1):9, 2011
  - 19) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 129:80-84, 2011
  - 20) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene, *Neurosci Lett*, 495:216-220, 2011
  - 21) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M. The SIGMARI gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1309-1315, 2011
  - 22) Kobayashi K, Umeda-Yano S, Yamamori H, Takeda M, Suzuki H, Hashimoto R. Correlated Alterations in Serotonergic and Dopaminergic Modulations at the Hippocampal Mossy Fiber Synapse in Mice Lacking Dysbindin. *PLoS One*, 23:6(3):e18113, 2011
  - 23) Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Kishi T, Okumura T, Fukuo Y, Williams HJ, Hamshere ML, Ivanov D, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Ujike H, Takeda M, Craddock N, Kaibuchi K, Owen MJ, Ozaki N, O'Donovan MC, Iwata N. Genome-Wide Association Study of Schizophrenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*, 69(5):472-478, 2011
  - 24) Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Iwase M, Morihara T, Tagami S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Ikeda Y, Uchida E, Tanaka T, Kudo T, Hashimoto R, Takeda M. Different Characteristics of Cognitive Impairment in Elderly Schizophrenia and Alzheimer's Disease in the Mild Cognitive Impairment Stage, *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011:1:20-30, 2011
  - 25) Nihonmatsu-Kikuchi N, Hashimoto R, Hattori S, Matsuzaki S, Shinozaki T, Miura H, Ohta S, Tohyama M, Takeda M, Tatebayashi Y. Reduced rate of neural differentiation in the dentate gyrus of adult dysbindin null (sandy) mouse. *PLoS One*, 18:6(1):e15886, 2011
  - 26) Takeda M, Martinez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Hashimoto R, Cacabelos R. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 64(6):592-607, 2010. 12
  - 27) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 153B(8):1459-1464, 2010
  - 28) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama

- H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(4):302-308, 2010
- 29) 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. *World J Biol Psychiatry*, 11(7):852-857. 2010
- 30) 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 Med*, 12(3):243-247. 2010
- 31) 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*, 47(5):831-837. 2010
- 32) 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  $\epsilon$ 51 and A $\beta$ 42 by intramembrane proteolysis of  $\beta$ APP do not always change in parallel. *Psychogeriatrics*, 10(3):117-123, 2010
- 33) Koide T, Aleksic B, Ito Y, Usui H, Yoshimi A, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene (DPYSL2) with schizophrenia in Japanese subjects. *J Hum Genet*. 55(7):469-472. 2010
- 34) Takeda M, Hashimoto R, Kudo T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Sadick G, Tanaka T. Laughter and humor as complementary and alternative medicines to dementia patients. *BMC Complement Altern Med*, 10(1):28, 2010
- 35) 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*, 118(1-3):300-302, 2010
- 36) Fukuda S, Hashimoto R, 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 Sci*, 86(19-20):722-725, 2010
- 37) 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*, 118(1-3):113-117, 2010
- 38) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上學、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、臨床精神薬理 15:1841-1855, 2012.
2. 学会発表
- 1) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
- 2) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
- 3) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th

- CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
- 4) Hashimoto H, Takano-Hayata A, Shintani N, Hashimoto R, Takeda M, Baba A. Psychiatric Implications of Pituitary Adenylate Cyclaseactivating Polypeptide (PACAP)-Dependent Stress Responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
  - 5) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
  - 6) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
  - 7) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of Schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. poster
  - 8) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. Poster
  - 9) Koide T, Alesksic B, Yoshimi A, KUshima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Hiroshi U, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(11), 2011. poster
  - 10) Takeda M, Yamamori H, Hashimoto R. Risk Genes of Cognitive Impairment of Schizophrenia. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
  - 11) Yamamori H, Hashimoto R, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M, Expression Array of Lymphoblasts from Schizophrenic Patients. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
  - 12) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011. invited speaker
  - 13) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 14) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
  - 15) Koide T, Aleksic B, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 16) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of prepulse inhibition to opersonality dimensions in Japanese patients with wchizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
  - 17) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Ikeuchi T, Morihara T, Hashimoto R, Tanimukai H, Kazui

- H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Decrease in major amyloid beta species may trigger amyloidogenesis in vivo. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
- 18) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, and Takeda M. Dysbindin and Pathophysiology of Schizophrenia. 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, Seoul, Korea, 2.11-12(12), 2011. invited speaker
- 19) Takeda M, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Hashimoto R. Translational Research for Schizophrenia-Genes, Intermediate Phenotypes and Neurobiology. 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, Seoul, Korea, 2.11-12(12), 2011. Invited speaker
- 20) Hashimoto H, Meltzer HY, Hashimoto R, Jayathilake K, Takano-Hayata A, Ogata K, Shintani N, Takeda M, Baba A. Possible implication of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in schizophrenia: regulation of spine formation and genetic association. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, 12.5-9(7), 2010. poster
- 21) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, 12.5-9(7), 2010, poster
- 22) Nakae A, Hashimoto R, Maeda S, Oku T, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Sakai N, Sakaue G, Ishigaki S, Kamide H, Hagihira S, Takeda M, Shibata M, Mashimo T, Pain sensitivity changes in patients with schizophrenia, Neuroscience 2010, San Diego, 11.13-17(16) 2010, poster
- 23) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Aoki Y, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near infrared spectroscopy (NIRS) activation curves of oxyhemoglobin during frontal lobe tasks in schizophrenia. Neuroscience 2010, San Diego, 11.13-17(16) 2010, poster
- 24) Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okouchi O, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams H, 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. The 18th International Society of Psychiatric Genetics (ISPG). Athens, Greece, 10.3-7.2010, poster
- 25) Hashimoto R, Takeda M, Schizophrenia and Dysbindin, a Susceptibility Gene, The 25th Anniversary Conference, Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, 10.1, 2010. Oral
- 26) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M, Translational Research For Schizophrenia: Genes, Intermediate Phenotypes, and Function. 11th Australasian Schizophrenia Conference, Sydney, Australia, 9.22-24, 2010. invited speaker
- 27) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Kurimoto R, Kazui K, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Frontal lobe dysfunction and regional hemodynamic changes in major depression: A near infrared spectroscopy study. ICCN2010, Kobe .Japan.10.28-11.1(31).2010, poster
- 28) Azechi M, Iwase M, Ishii R, Ikezawa K, Canuet L, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Fukumoto M, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel NIRS activation curves of oxyhemoglobin during frontal lobe tasks in schizophrenia, ICCN2010, Kobe . Japan. 10.28-11.1(29).2010, poster
- 29) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M,

- Takahashi H, Yamamori H, Ishii R, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(11), 2010. poster
- 30) Yamamori H, Hashimoto R, Takamura H, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. Dysbindin1 and NRG genes expressions in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(13), 2010. poster
- 31) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis, 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(12), 2010. poster
- 32) Yasuda Y, Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(13), 2010. poster
- 33) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near infrared spectroscopy (NIRS) activation timing curves of oxyhemoglobin during frontal tasks in schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(12), 2010. poster
- 34) Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Azechi M, Currais A, Nakahachi T, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Hashimoto R, Takeda M. Cortical dysfunction during visual working memory in schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy: A magnetoencephalography study. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4.10-14(11), 2010. Poster
- 35) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. 口演
- 36) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p 250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
- 37) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに関与する遺伝子発現を制御する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
- 38) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
- 39) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例のの転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18),2012. ポスター
- 40) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their



- startle responses. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 41) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー— Research strategy for identifying ASD genes—、第 34 回日本生物学的精神医学会、第 11 回アジア太平洋神経化学会大会・第 55 回日本神経化学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
- 42) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症と NRG1 遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRG1 gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 43) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析—Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain—、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 44) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに参与する遺伝子発現を制御する—The Regulation of gene expression involved in TGF- $\beta$  signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 45) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究—Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population—、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 46) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下：2チャンネルNIRSによる研究—Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A two-channel NIRS study—第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 47) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム：バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 48) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 49) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 50) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7),2012. 口演
- 51) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 52) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 53) 橋本亮太、山森 英長、安田 由華、福本 素由己、大井 一高、梅田 知美、岡田 武也、武田雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演

- 54) 橋本亮太、大井 一高、安田 由華、山森 英長、福本素由己、梅田 知美、岡田 武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
- 55) 大井 一高、橋本亮太、安田 由華、根本 清貴、大西隆5、福本 素由己、山森 英長、岩瀬 真生、数井 裕光、武田雅俊、統合失調症における全ゲノム関連解析による NRG1 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
- 56) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10, 2012. 講演
- 57) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤主人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール (双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準) の信頼性の検討、第 31 回リチウム研究会、東京、4.14, 2012. 講演
- 58) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Translational research in schizophrenia using research bioresources and databases in the Japanese Human Brain Phenotype Consortium. 第 2 回日独 6 大学学長会議、京都、3.30, 2012. 講演
- 59) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. The genome wide supported NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a voxel-based morphometry study, a gene-based case-control study and gene expression analysis. 第 7 回日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 60) 山森英長、橋本亮太、岡田武也、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討、第 7 回日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 61) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 7 回日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 62) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 7 回日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 63) 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、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症における Sternberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第 7 回日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 64) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武、武田雅俊、分子・脳機能・精神疾患を結ぶ新しいアプローチ-ヒト脳表現型コンソーシアム、京都大学霊長類研究所共同利用研究会、愛知、3.2, 2012、口頭
- 65) Banno TK M, Aleksic B, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Inada T, Hashimoto R, Suzuki M, Ujike, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: A case-control association study of the neuropilin and tolloid -like 1 gene (NETO1) with schizophrenia in the Japanese population. 第 3 回 NAGOYA グローバルリトリート、愛知、2.25-26, 2011
- 66) 井上頌子、竹上学、小野聡、高垣佳史、山田貴之、松井浩子、上田要一、大石雅子、三輪芳弘、橋本亮太、武田雅俊、黒川信夫、クロザピン適正使用における薬剤師の役割、第 33 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、大阪、1.21-22, 2012. ポスター
- 67) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、梅田-矢野知美、毛利育子、伊藤彰、谷池雅子、武田雅俊、自閉症スペクトラム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 44 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2011. ポスター
- 68) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第 52 回日本児童青年精神医学会、徳島、11.12(11), 2011. ポスター
- 69) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、Canuet Leonides、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、

- 山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、Sternberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第 41 回日本臨床神経生理学学会学術大会、静岡、11.10-12(12)、2011、ポスター
- 70) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及び統合失調症のリスクに関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27)、2011. ポスター
- 71) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27)、2011. ポスター
- 72) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 73) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 74) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 75) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27)、2011. ポスター
- 76) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 77) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：肝機能異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 78) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：好中球減少症について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 79) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27)、2011. ポスター
- 80) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：多飲水について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 81) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28)、2011. ポスター
- 82) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのク

- ロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 83) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. 口頭
- 84) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 85) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 86) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 87) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 88) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症とブレパルス抑制と関連する、第 34 回日本神経科学大会こころの脳科学、横浜、9.14-17(17), 2011. ポスター
- 89) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 90) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 91) Branko Aleksic, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimia A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 92) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第 109 回近畿精神神経学会、滋賀、8.6, 2011. 口頭
- 93) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 94) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、統合失調症と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比較検討、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(19), 2011. ポスター
- 95) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 96) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 97) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、梅田矢

- 野知美、山森英長、大河内智、岩瀬真生、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、遺伝子の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連-Association of the ZNF804A genotype with schizotypal personality trait-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. 口頭
- 98) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 99) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化: VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRG1 gene: A voxel-based morphometry study. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 100) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、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-Study of Remission in Schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 101) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 102) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連-Prepulse inhibition and its relationship to personality dimensions in patients with schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 103) 中江文、橋本亮太、奥知子、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か〜統合失調症患者と健常者の痛みの感じ方の違い〜、慢性疼痛学会、東京、2.25-26(26), 2011. 口頭
- 104) 山路國弘、橋本亮太、大井一高、福本素由己、安田由華、山森英長、武田雅俊、6 種類の第二世代抗精神病薬をブラインドで投与して、プロナンセリンが最も有効であることが客観的に示された一例、第 108 回近畿精神神経学会、京都、2.19.2011. 口頭
- 105) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、武田雅俊、神経損傷後のうつ病に対してパロキセチンが奏功した一例、第 11 回阪神不安気分障害研究会、大阪、2.17.2011. 口頭
- 106) 橋本亮太、精神科の立場から、第 2 回阪大臨床遺伝セミナー、大阪、2.16, 2011. 講演
- 107) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、大阪大学における統合失調症専門外来の取り組み 〜ロナセンを用いた統合失調症の治療を含めて〜、第三回鳥取 SGA 研究会、2.5, 2011. 招待講演
- 108) 橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、統合失調症の中間表現型の全ゲノム関連解析、第 4 回 NDDC-JSG 会議、大阪、12.13, 2010. 口頭
- 109) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Loise 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 43 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.3, 2010. 口頭
- 110) 田上真次、大河内正康、柳田寛太、児玉高志、森康治、藤井加奈、谷向仁、橋本亮太、森原剛史、田中稔久、工藤喬、武田雅俊、AB42 産生を阻害する  $\gamma$  セレクターゼ修飾薬は Notch シグナルに影響を及ぼすか? 第 43 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.3, 2010. 口頭
- 111) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者の痛みの感受性、平成 22 年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』岡崎、12.2-3(2), 2010. 口頭
- 112) 森康治、大河内正康、田上真次、中山泰亮、柳田寛太、児玉高志、辰巳真一、藤井加奈、谷向仁、森原剛史、橋本亮太、田中稔久、工藤喬、船本聡、井原

- 康夫、武田雅俊、 $\epsilon$  切断からみた  $\gamma$  セレクターゼ修飾薬の作用点、第 29 回日本認知症学会学術集会、名古屋、11.5-7, 2010. 口頭
- 113) 柳田寛太、大河内正康、田上真次、児玉高志、森康治、辰巳真一、中山泰亮、田中稔久、橋本亮太、森原剛史、工藤喬、武田雅俊、APLP2 は Presenilin1 FAD mutant によって BAPP や APLP1 とは異なる切断をうける、第 29 回日本認知症学会学術集会、名古屋、11.5-7, 2010. 口頭
- 114) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel NIRS activation curves of oxyhemoglobin during frontal lobe tasks in schizophrenia. The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 10.28-11.1, 2010. 口頭
- 115) Azechi M, Iwase M, Ishii R, Ikezawa K, Canuet L, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahashi T, Iike N, Fukumoto M, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Frontal lobe dysfunction and regional hemodynamic changes in major depression: A near infrared spectroscopy study, The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 10.28-11.1, 2010. 口頭
- 116) 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、群馬、第 51 回日本児童青年精神医学会、10.28-30(29), 2010. ポスター
- 117) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者における痛覚感受性の変化、第 3 回日本運動器疼痛研究会、名古屋、10.27-28(27), 2010. 口頭
- 118) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型コンソーシアムについて、第一回脳表現型の分子メカニズム研究会、大阪、10.23, 2010. 口頭
- 119) 大西浩史、草苺伸也、大井一高、橋本亮太、村田考啓、丸山登士、林由里子、高雄啓三、宮川剛、大川克也、齊藤泰之、村田陽二、武田雅俊、的崎尚、CD47-SIRP?系の機能とヒト遺伝子多型、第一回脳表現型の分子メカニズム研究会、大阪、10.23, 2010. 口頭
- 120) 橋本均、橋本亮太、新谷紀人、早田敦子、武田雅俊、馬場明道、精神疾患の発症に関わる遺伝子×環境相互作用の解析：神経ペプチド PACAP 欠損マウスからの知見、第一回脳表現型の分子メカニズム研究会、大阪、10.23, 2010. 口頭
- 121) 中澤敬信、橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、武田雅俊、山本雅、神経細胞の形態を制御する RhoGAP 分子と統合失調症との関連性の解析、第一回脳表現型の分子メカニズム研究会、大阪、10.23, 2010. 口頭
- 122) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型解析—その現状と展望。第 32 回日本生物学的精神医学会。福岡。10.7-9(9), 2010. シンポジウム
- 123) 池田匡志、Branko Aleksic、稲田俊也、鈴木道雄、橋本亮太、氏家寛、武田雅俊、Nick Craddock、貝淵弘三、Mike Owen、尾崎紀夫、Michael C O' Donovan、岩田仲生、日本人統合失調症の Genome-wide 関連解析。第 32 回日本生物学的精神医学会。福岡。10.7-9(8), 2010. 口頭
- 124) 大沼徹、柴田展人、馬場元、大井一高、安田由華、中村由嘉子、大河内智、内藤宏、橋本亮太、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、新井平伊、日本人統合失調症患者におけるグリシンおよびセリン関連遺伝子の症例対照研究。第 32 回日本生物学的精神医学会。福岡。10.7-9(8), 2010. ポスター
- 125) 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 と NRG1 の発現解析。第 32 回日本生物学的精神医学会。福岡。10.7-9(8), 2010. ポスター
- 126) 椎野智子、アレクシッチ ブランコ、久島周、伊藤圭人、中村由嘉子、氏家寛、鈴木道雄、稲田俊也、橋本亮太、武田雅俊、岩田仲生、尾崎紀夫、KREMEN1 および DKK1 を候補遺伝子とした日本人統合失調症の関連研究。第 32 回日本生物学的精神医学会。福岡。10.7-9(8), 2010. ポスター
- 127) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、池澤浩二、疇地道代、岩瀬真生、数井裕光、笠井清登、武田雅俊、SIGMARI 遺伝子の Gln2Pro 多型は統合失調症のリスク及び前頭前皮質

- の賦活化と関連する. 第 32 回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 128) 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 32 回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9). 2010. ポスター
- 129) 福本素由己, 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 山森英長, 井池直美, 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 32 回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 130) Yanagida K. Okouchi M. Tagami S. Nakayama T. Kodama T. Nishitomi K. Jiang J. Mori K. Tatsumi S. Kazui H. Tanaka T. Morihara T. Hashimoto R. Kudo T. Takeda M. Levels of the surrogate marker for  $A\beta 42$  (i. e.,  $APL1\beta$ ) in CSF of sporadic Alzheimer disease patients increase before the onset of its clinical symptoms, Neuro2010、神戸、9. 2-4(2), 2010. 口頭
- 131) Yamamori H. Hashimoto R. Takamura H. Verrall L. Yasuda Y. Ohi K. Fukumoto M. Ito A. Takeda M. Dysbindin1 and NRG1 genes expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. Neuro2010、神戸、9. 2-4(3), 2010
- 132) 山森英長, 橋本亮太, 高村明孝, Verrall Louise, 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, Neuro2010、神戸、9. 2-4(3), 2010. ポスター
- 133) Kobayashi K, Takamura H, Takeda M, Suzuki H, Hashimoto R, Correlated changes in serotonergic and dopaminergic synaptic modulations in mice lacking the schizophrenia susceptibility gene dysbindin, Neuro2010、神戸、9. 2-4(3), 2010. 口頭
- 134) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Y Aoki, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near infrared spectroscopy activation curves of oxyhemoglobin during frontal tasks in schizophrenia, Neuro2010、神戸、9. 2-4(3), 2010. ポスター
- 135) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Takamura H, Fukumoto M, Iike N, 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. 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ、札幌、7. 26-29(29), 2010. ポスター
- 136) 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 山森英長, 岩瀬真生, 数井裕光, 高雄啓三, 宮川剛, 武田雅俊, ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明: ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 夏のワークショップ、札幌、7. 26-29(29), 2010. ポスター
- 137) 中澤敬信, 橋本亮太, 武田雅俊, 岡部繁男, 山本雅, p250GAP と TCGAP は神経細胞形態を制御し統合失調症と関連する、包括脳ネットワーク 夏のワークショップ、札幌、7. 26-29(29), 2010. ポスター
- 138) 橋本亮太, 山森英長, 梅田知美, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 武田雅俊, 統合失調症患者由来リンパ芽球をもちいた抗精神病薬の作用解析、第 3 回 NDDC-JSG 会議、大阪、6. 29, 2010. 口頭
- 139) 橋本亮太, 三木健司, 史賢林, 行岡正雄, 武田雅俊, 線維筋痛症の症状形成に関与する要因の解明と治療反応性に基づいた亜型分類、線維筋痛症の発症要因の解明及び治療システムの確立と評価に関する研究班会議、大阪、6. 24, 2010. 口頭
- 140) 池澤浩二, 石井良平, 岩瀬真生, Canuet Leonides, 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, 山森英長, 高屋雅彦, 数井裕光, 橋本亮太, 吉峰俊樹, 武田雅俊, 統合失調症における安静開閉眼時の律動脳磁場活動変化に関する検討、第 13 回和風会精神医学研究会、6. 6, 2010. 口頭
- 141) 橋本亮太, 大井一高, 安田由華, 福本素由己, 岩瀬真生, 井池直美, 疇地道代, 池澤浩二, 高屋雅彦, 高橋秀俊, 石井良平, 数井裕光, 岩田伸生, 武田雅俊, 統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A 遺伝子のリスク多型は統合失調症の記憶機能と関連する、第 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(22), 2010. 口頭
- 142) 安田由華, 橋本亮太, 山森英長, 大井一高, 福本素由己, 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 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(21), 2010. ポスター

143) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、井池直美、山森英長、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、田中稔久、工藤喬、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における TCI によるパーソナリティー傾向：日本人患者対照研究及びメタ解析からのエビデンス、第 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(20), 2010. ポスター

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。



治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕 クロザピン血中濃度測定方法の確立と血中濃度に与える因子

分担研究者 古郡規雄（弘前大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・准教授）

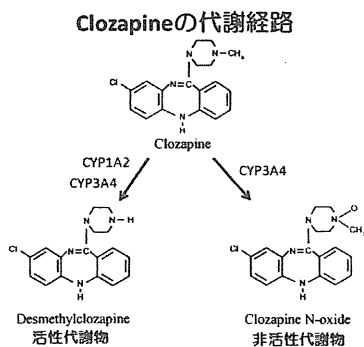
### 研究要旨

クロザピンの血中濃度測定はまだ、本邦では確立されていない。HPLC を用いてクロザピンおよび N-脱メチル体の血漿中濃度測定方法を開発した。十分な測定感度、測定範囲および再現性が確認できた。実際にクロザピンを服用している患者 3 名の血漿濃度を測定したが、妨害ピークも認められず、良好な測定が可能であった。本研究により、本邦でのクロザピン使用の安全性の確立と薬物動態研究が促進される基盤が確立した。

さらにさらに、喫煙がクロザピンの血中濃度に与える影響について報告した論文をレビューした。喫煙するとクロザピンの血中濃度は 60% になり、平均補正係数（補正投与量）は 1.5 倍である。逆にクロザピン喫煙中の患者が喫煙を中断すると、患者のクロザピンの平均血漿濃度は一週間後には 1.5 から 2 倍に上昇することが予想される。禁煙によりクロザピンの血漿薬物濃度が上昇し、中毒症状が惹起される可能性が高いことに留意するべきである。

#### A. 研究目的

クロザピンは、主に代謝酵素チトクローム P450（CYP1A2、3A4）で代謝される。



クロザピン 25mg を単回投与後の血漿中濃度は、未変化体が最も高く、代謝物としては N-脱メチル体及び N-オキシド体が認められた。N-脱メチル体及び N-オキシド体の AUC<sub>0-24</sub> は、

それぞれ未変化体の 32% 及び 9% であった。N-脱メチル体のドパミン D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体親和性は未変化体と同程度であり、N-オキシド体は極めて低かった。外国人統合失調症患者を対象として薬物相互作用を検討した結果、クロザピン単独投与時と比較して、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンと併用投与時の血漿中クロザピンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍及び 2.8 倍に上昇した。消失半減期はフルボキサミンの併用により 15.5 時間から 28.7 時間に延長した。また、CYP3A4 誘導能を有するカルバマゼピンとの併用により、クロザピンの血漿中濃度は 32~64% 減少した。

いくつかの報告から、至適血漿濃度として約 350-400ng/ml が推奨されている。一

方、血中濃度が 1000 ng/mL を超えると中枢神経系への副作用（混乱 confusion、せん妄、全般発作）が強まる。血中濃度が 4000 から 10000 ng/mL の急性の過量投与の症例では、副作用として傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、けいれんなど中枢神経系副作用、流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常などの自律神経症状、低血圧、虚脱、頻脈、不整脈などの循環器系副作用、嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全などの呼吸器系副作用が報告されている。

タバコ喫煙の際含まれる物質、特に多環芳香族炭化水素（polycyclic aromatic hydrocarbons）は代謝誘導剤であるが、これらの物質やその代謝物は薬物代謝において重要な cytochromeP450(CYP)アイソザイム 1A2 と、十分解明していないが UDP-グルクロン酸転移酵素を誘導すると考えられている。

したがって、血中濃度をモニターしながら投与量を設定（therapeutic Drug monitoring; TDM）することが重要であるが、クロザピンの血中濃度測定はまだ、本邦では確立されていない。

## B. 研究方法

①過去の文献やスウェーデンカロリンスカ研究所臨床薬理学教室での TDM の手法を参考に、クロザピンおよび N-脱メチル体の測定方法を開発した。

## Clozapine + 活性代謝物同時測定法の開発 (HPLC-UV検出法)

### ■ 分析装置

Shimadzu LC-10ADVP high-pressure pumps  
Shimadzu CTO-10AVP column oven  
Shimadzu Workstation LC solution chromatography integrator

### ■ 測定条件

Column: C<sub>18</sub> STR ODS-II (4.6 mm I.D. x 150 mm, 5 μm)  
Detector: UV (254 nm)  
Column temp.: 40 °C  
Mobile Phase: 0.05 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 65: AcCN 35: Acetic acid 1  
Flow rate: 0.8 mL/min

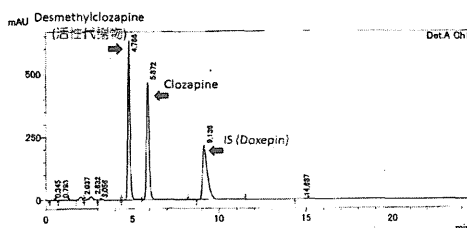
本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。本研究に対して同意の得られたクロザピンで治療中の統合失調症患者 3 名から採血を行い、血漿薬物濃度を測定した。

②文献的にクロザピンにおける喫煙の影響を検討した。

## C. 研究結果

①内部標準物質として doxepine を用い、一般的な液体—液体抽出を用いた。抽出時間は約 1.5 時間であった。以下に代表的なクロマトグラムを示す。クロザピン、N 脱メチル体、内部標準物質の検出時間はそれぞれ 5.8 分、4.7 分、9.1 分であった。測定範囲は 5 ng/ml～5000 ng/ml であった。再現性、感度、正確性ともに許容範囲であった。クロザピン服用中の統合失調症患者の血中濃度を以下に示す。妨害ピークも認めず、良好なクロマトグラムが得られ、測定に問題がなかった。

## Clozapine + 活性代謝物同時測定法の開発



### Clozapine服用患者を対象とした測定結果

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	F	M	M
Clozapine dose administered (mg)	200	300	400
Clozapine (ng/mL)	81.4	586.6	469.8
Desmethyloclozapine (ng/mL)	46.3	283.1	246.4
Desmethyloclozapine/Clozapine ratio (%)	56.8	48.2	52.5

②いくつかのケースレポートは、クロザピンにて治療中の患者が喫煙を中断した結果、血漿濃度が上昇し、混乱 confusion、強直間代発作、昏迷、昏睡、誤嚥性肺炎が生じたと報告している。

喫煙中断後のクロザピン中毒に関するケースレポートでは、喫煙の誘導効果が消失するのに少なくとも 2~4 週間を要することが示唆されている。喫煙するとクロザピンの血中濃度は 60% になり、平均補正係数（補正投与量）は 1.5 倍である。

薬物	文献	補正係数
クロザピン	Haringら 1898	1.7
	Haringら 1898	1.2
	Hasegawaら 1993	1.4
	Skoghら 1999	1.6
	Dettingら 2000	2
	Meyerら 2001	1.8
	Palegoら 2002	1.5
	Zullinoら 2002	2
	Van der Weideら 2003	2.4
	Rostami-Hodjeganら 2004	1.5
平均*		1.53

\*平均値は症例数で重みづけをして求めた

仮にクロザピン喫煙中の患者が喫煙を中断すると、患者のクロザピンの平均血漿濃度は一週間後には 1.5 から 2 倍に上昇するであろう。同様に、もししばらく非喫煙環境にいた患者が一日に 1 パック以上の喫煙を始めたとすれば、臨床家はクロザピンの投与量を 4 週にわたり 1.5 から 2 倍増加させる必要があるだろう。但し 1.5 倍という値はおおよその推定値であり、副作用の確認とクロザピン濃

度を測定するのが賢明であると報告している。性差もクロザピンの代謝に影響していることが示唆されている。報告は少ないものの、平均的な女性の非喫煙者の場合、クロザピンの投与量を低く（おおよそ 300mg/日）、また、平均的な男性のヘビースモーカーは投与量を多くする（おおよそ 600mg/日）必要があり、男性の非喫煙者と女性の喫煙者はこれらの間の投与量が必要であるという報告がみられる。もともと、これらは平均的な結果であり特定の個人に当てはめるべきではない。

### D. 考察

3 名ともクロザピンおよび N-脱メチル体の測定が可能であった。測定限界は常用量では十分であり、過量投与にも対応可能であった。さらに必要血漿量も 0.1ml まで節約することが可能な測定方法であった。しかしながら、doxepine を内部標準物質に使用しているため、doxepine 投与中の患者の検体は測定ができない。本測定方法を用いれば、薬物動態研究や血漿薬物濃度と臨床反応（治療効果や副作用）などが飛躍的に推進されるものと考えられた。

近年、多くの人禁煙を試みるようになり、あるいは病院で禁煙の方針をとるようになり、クロザピンのような CYP1A2 により代謝される薬物に対する喫煙・禁煙の臨床的影響を検証することは今後も重要であると考えられる。特にクロザピンは禁煙により血漿薬物濃度が上昇し、中毒症状が惹起される可能性が高いことに留意するべきである。

### E. 結論

クロザピンおよび N-脱メチル体の測定方法を開発した。臨床用量での測定に十分に耐えるものであった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 65: 109-11.

Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Yoshizawa K, Kaneko S. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 573-6.

Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Inoue Y, Kaneko S. Association between plasma paroxetine concentration and changes in BDNF levels in patients with major depression disorder. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 194-200.

Kitagawa E, Yasui-Furukori N, Tsushima T, Kaneko S, Fukuda I. Depression increases the length of hospitalization for patients undergoing thoracic surgery: a preliminary study. *Psychosomatics* 2011; 52: 428-32.

Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Comparing the influence of dopamine D2 polymorphisms and plasma drug concentrations

on clinical response to risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 633-7

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 21.

Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, Yasui-Furukori N, Kaneko S. Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 20

Sugawara N, Sasaki A, Yasui-Furukori N, Kakehata S, Umeda T, Numba A, Makaji S, Shinkawa H, Kaneko S. Hearing impairment and mental correlates among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 27.

Kaneda A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2011; 135: 321-325.

Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Inoue Y, Suzuki A, Otani K, Kaneko S. Inverse correlation between clinical response to paroxetine and plasma drug concentration in patients with major depressive disorders. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 602-608.