

平成25年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

統合的遺伝子解析システムを用いたヒト発達障害研究
分担研究課題：広汎性発達障害の遺伝子解析による病態解明研究

研究分担者 橋本 亮太

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所
附属子どものこころの分子統御機構研究センター 准教授

研究要旨

広汎性発達障害は、自閉性障害やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害を指し、環境因子と遺伝因子による多因子疾患と考えられている。広汎性発達障害の一卵性双生児の一致率は60～90%、遺伝率が90%とされており、統合失調症などの他の精神疾患と比較して、遺伝因子の関与が非常に大きい。今までに、いくつかの遺伝子が広汎性発達障害の原因遺伝子として報告されている。最近、広汎性発達障害において、De novo(新規)のCNV (copy number variation: コピー数変異) やSNV(single nucleotide variant)が、その原因となっていることが報告されている。そこで、本研究においては、孤発例の広汎性発達障害患者30例について、De novoのSNVの検討を行う。広汎性発達障害患者30例について、エクソーム解析を行い、次に両親のゲノムサンプルも用いてde novoの検証を行ったところ、de novoのSNVが見出された。今後、これらのde novoのSNVについて、サンガーシーケンスにより、確認を行う必要があるが、日本人広汎性発達障害患者においてde novoのSNVの報告はなく、このSNVの病的意義については、今後の検討を必要とするが、広汎性発達障害の病態の解明に役立つ知見であると考えられる。

A. 研究目的

広汎性発達障害は、自閉性障害やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害を指し、環境因子と遺伝因子による多因子疾患と考えられている。広汎性発達障害の一卵性双生児の一致率は60～90%、遺伝率が90%とされており、統合失調症などの他の精神疾患と比較して、遺伝因子の関与が非常に大きい。

広汎性発達障害の家系研究より、いくつかの候補遺伝子が見出されている。neuroligin3/4(NLGN3/4)遺伝子もその一つである。このうちNLGN3(Arg451Cys)遺伝子の変異はNLGN3タンパク質のプロセッシングを障害することが知られている。また、NLGN4遺伝子の1186insT変異はアミノ酸が欠損した未熟なNLGN4遺伝子を作る。Neuroliginは、興奮性シナプスであるグルタミン酸や、抑制性のGABA系シナプスを編成する上で必須の、後シナプスに存在する細胞接着分子とシナプス前-neurexin(NRXN)と結合し、軸索と連絡する際の機能的前シナプス構造を形成する契機となる。neurexin1(NRXN1)遺伝子の変異も広汎性発達障害患者から発見された。さらに、新規のコピー数多型解析により広汎性発達障害患者のNRXN1-containing遺伝子の領域に欠失が認められた。NRXN1とNLGNの結合体はシナプスを発達させる。また、NLGN3遺伝子の変異はNRXN

との結合を阻害する。NLGNは、同じく広汎性発達障害と関連するSHANK3と結合する。SHANKタンパク質は、シナプス形成と樹状突起の成熟に關与する。SHANK3遺伝子を含む遺伝子部位の欠失・転座やSHANK3遺伝子の新規の変異が広汎性発達障害で見出されている。

家族研究ではMorrowらが広汎性発達障害とsodium/hydrogen exchanger 9(NHE9)遺伝子の変異との関連を報告している。NHE9遺伝子は、膜のイオン流入を制御する分子の一つである。一方、広汎性発達障害の一つであるRett症候群は、女性患者の80%において、methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) 遺伝子のde novo変異が認められる。MeCP2はメチル化CpGジヌクレオチドと結合する翻訳抑制体であり、通常はヒストンジアセチラーゼ1やクロマチンの抑制に關与するタンパク質を誘導する。

今まではこのような家系研究がおこなわれてきたが、近年、広汎性発達障害の孤発例においてde novoのSNVがその発症の原因となっていることが示唆されている。海外の研究グループは、200例の孤発例広汎性発達障害とその両親のエクソーム解析を行い、その結果、多数のde novoのSNVを見出した。その上、少数ではあるがPOGZなどの遺伝子においては、複数の家族においてde novoのmutationが見出され、新

た原因遺伝子として注目を浴びている。

本年度は、孤発性の広汎性発達障害とその両親のサンプルを用いて de novo の SNV の探索を行った。

B. 研究方法

広汎性発達障害患者 30 例とその両親 60 例において、主任研究者の松本研究室にてエクソームシーケンスを行った。具体的には、SureSelect Human All Exon Kit Ver.4 (51 Mb) (Agilent 社) でエクソームキャプチャーし、HiSeq2000 (Illumina 社) 101 bp ペアエンドリード解析を行った。得られたシーケンスデータは、Novoalign、GATK プログラムを用いて解析し、Annovar プログラムで機能情報 (dbSNP、遺伝子名、SNP functions (missense、nonsense 変異等)、ポジション、アミノ酸置換等) を付与した。コールされてきた全バリエーションは (スプライスサイト \pm 2)、以下のように絞り込んだ。Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP) に登録が無いもの、Exome Sequencing Project (ESP、欧米のエクソームシーケンスデータベース) に登録が無いもの <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>、松本研究室で既に蓄積されている In-house データベースに登録が無いもの。そして、最後に、両親のデータを用いて、de novo であることを検証した。本研究は、大阪大学倫理審査委員会と横浜市立大学倫理審査委員会の承認に基づいて行われた。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいままでのない。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。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

広汎性発達障害 30 例中、25 例において、de novo の SNV が見出された。25 例における de novo の SNV の合計は、55 であり、一例あたりの平均値は、2.2 であった。55 個の SNV のうち、segmental duplication にある SNV が 3 つあり、これらの信頼性は低いと考えられた。この 3 つを除いた 52 個の SNV のうち、9 個が synonymous であり、機能的な変異である可能性が低いと考えられたが、残りの 43 個については、ナンセンス変異を 3 つ含んでおり、機能的な変異であることが期待された。

D. 考察

広汎性発達障害患者の De novo の SNV の検索を行い、30 例中、25 例において SNV が認められ、一例あたりの数は 2.2 個であった。日本人における広汎性発達障害の de novo の SNV についての検討は未だなされておらず、評価できる結果である。但し、これらの SNV はサンガーシーケンス等によって、確認を行わなければ、真の SNV とは言えず、今後、確認作業を行うことが必須である。さらに、今回見出された SNV 候補の中で、重複したものは認められなかった。単独の家族において認められる場合には、疾患との関連におけるエビデンスが弱く、注意すべき点であると考えられる。その一方で、今回見出された遺伝子のうち、一つが海外の研究において見出された遺伝子と一致するものであった。複数の de novo 変異が見つかることは、偶然とは考えにくく、広汎性発達障害の遺伝子と考えられる。今後、さらなる検討により広汎性発達障害の病態解明につながることを期待される。

E. 結論

我々は、ヒト発達障害研究に不可欠な発達障害患者を精神医療現場で診療しつつ、研究への同意を取得し、研究参加していただくシステムの構築に成功している。そして、孤発性の広汎性発達障害において、de novo の SNV の検討を行った。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) Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 2) Haba R, Shintani N, Onaka Y, Kanoh T, Wang H, Takenaga R, Hayata A, Hirai H, Nagata K, Nakamura M, Kasai A, Hashimoto R, Nagayasu K, Nakazawa T, Hashimoto H, Baba A. Central CRTH2, a second prostaglandin D2 receptor, mediates emotional impairment in the lipopolysaccharide and tumor-induced sickness behavior model. *The Journal of Neuroscience* (in press)
- 3) Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 4) Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silvermama M, Kimura N, Satoa M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama T, Tanaka T, Okochi M, Tagami , Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Kabata-Yamagichi Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M. Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid beta accumulation modifier. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (in press)
- 5) Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- 6) Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Relationship between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 7) Nakai K, Nakae A, Hashimoto R, Mashimo T, Hosokawa K. Antinociceptive effects of mirtazapine, pregabalin, and gabapentin after chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. *Journal of Orofacial Pain* (in press)
- 8) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Ichikawa T, Nohara I, Arai M, Obata N, Toriumi K, Kobori A, Niizato K, Ooshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 9) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
- 10) Toriumi K, Kondo M, Nagai T, Hashimoto R, Ohi K, Song Z, Tanaka J, Mouri A, Koseki T, Yamamori H, Furukawa-Hibi Y, Mamiya T, Fukushima T, Takeda M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. Deletion of SHATI/NAT8L increases dopamine D1 receptor on the cell surface in the nucleus accumbens, accelerating methamphetamine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol, Neuropsychopharmacol.* 17:443-453, 2014.1
- 11) Watanabe Y, Iijima Y, Egawa J, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Sasaki T, Ozaki N, Hashimoto R, Shibuya M, Igeta H, Someya T. Replication in a Japanese population that a MIR30E gene variation is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*, 150(2-3):596-7, 2013.11
- 12) Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in

- treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett*, 556(2013):37-41, 2013.11
- 13) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *Journal of Human Genetics*, 58(10):700-5, 2013.10
 - 14) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt S.J, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, **Hashimoto R**, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N, Yoneda H. Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 162(7):679-86, 2013.10
 - 15) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1):40, 2013.10
 - 16) Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, **Hashimoto R**, Nishizawa D, Ikeda K, Miyamoto Y, Ozaki N, Nabeshima T, Nitta A. Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCL0 gene. *PLoS One*, 8(10): e76960, 2013.10
 - 17) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Nakatani N, Kamino K, Takeda M. How to diagnose the 22q11.2 deletion syndrome in patients with schizophrenia: a case report. *Annals of General Psychiatry*, 12(1):29, 2013.9
 - 18) Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, **Hashimoto R**, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(10):1864-70, 2013.9
 - 19) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, **Hashimoto R**, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5(CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet*, 23(4):179-180, 2013.8
 - 20) **Hashimoto R**, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Dickinson D, Aleksic B, Iwase M, Kazui H, Ozaki N, Weinberger DR, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 170(6):683-684, 2013.6
 - 21) Manchia M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Aubry J.M., Backlund L, Banzato C, Baune B, Bellivier F, Bengeser S, Biernacka J, Brichant-Petitjean C, Bui E, Calkin C, Cheng A, Chillotti C, Cichon S, Clark S, Czerski P, Dantas C, Zompo M, DePaulo J, Detera-Wadleigh S, Etain B, Falkai P, Frisen L, Frye M, Fullerton J, Gard S, Garnham J, Goes F, Grof P, Gruber O, **Hashimoto R**, Hauser J, Heilbronner U, Hobann R, Hou L, Jamain S, Kahn J, Kassem L, Kato T, Kelsoe J, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, Kuo P, Kusumi I, Laje G, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband S, Jaaramillo C, Maj M, Malafosse A, Martinsson L, Masui T, Mitchell P, Mondimore F, Monteleone P, Nallet A, Neuner M, Novak T, O'Donovan C, Osby U, Ozaki N, Perlis R, Pfennig A, Potash J, Reich-Erkelenz D, Reif A, Reininghaus E, Richardson S, Rouleau G, Rybakowski J, Schalling M, Schofield P, Schubert O, Schweizer B, Seemuller F, Grigoriou-Serbanescu M, Severino G, Seymour L, Slaney C, Smoller J, Squassina A, Stamm T, Steele J, Stopkova P, Tighe S, Tortorella A, Turecki G, Wray N, Wright A, Zandi P, Zilles D, Bauer M, Rietschel M, McMahon F, Schulze T, Alda M. Assessment of Response to Lithium maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report, *PLoS One*, 8(6): e65636, 2013.6
 - 22) 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, Ujike 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*. 39(3):720-8, 2013.5
 - 23) Umeda-Yano S, **Hashimoto R**, Yamamori H, Okada T, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. The regulation of gene expression involved in TGF-

signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. *Schizophr Res*, 146(1-3):273-8, 2013.5

2. 学会発表

- 1) **Hashimoto R**, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Kasai K, Ozaki N, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of superior frontal volumes in schizophrenia. 2013 American College of Neuropharmacology(ACNP), Florida,U.S.A., 12.8-12(11),2013. Poster
- 2) Iwata R, Ohi K, Matsukawa H, Kobayashi Y, Masuda A, Mizuno H, Iwama M, Goto D, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, **Hashimoto R**, Itohara S, Iwasato T. RacGAP 2-chimaerin regulates spine morphogenesis during development to establish normal hippocampus-dependent learning in adulthood, *Neuroscience2013*, San Diego, 11.9-13(9), 2013. Poster
- 3) Miki K, **Hashimoto R**, Shi K, Yukioka M. Treatment of Fibromyalgia and Chronic pain syndrome Using Neurotrophin (a preparation containing a non-protein extract isolated from the inflamed cutaneous tissue of rabbits inoculated with vaccinia virus). ACR/ARHP Annual Meeting 2013, San Diego, U.S.A. 10.25-30(28),2013. Poster
- 4) **Hashimoto R**, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Dickinson D, Ozaki N, Weinberger DR, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia, 21st World Congress of Psychiatric Geneticsposter, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. Poster
- 5) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the CNM2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. 21st World Congress of Psychiatric Geneticsposter, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. Poster
- 6) Saito T, Ikeda M, Kondo K, Okahisa Y, Hishimoto A, Ohnuma T, Hirose Y, **Hashimoto R**, Ozaki N, Iwata N, Pharmacogenomic study for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. 21st World Congress of Psychiatric Geneticsposter, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. poster
- 7) **Hashimoto R**, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ikeda M, Iwata N, Takeda M. The Japanese Human Brain Phenotype Consortium: Intermediate phenotype studies in neuropsychiatric diseases. Japanese-German Neuroscience Research Network Focusing on Psychosis Session, The 3rd Japanese ? German University Presidents ' Conference 2013(HeKKSaGOn Presidents ' Conference), Gottingen, Germany, 9.12-13(13),2012. Oral
- 8) Fukunaga M, **Hashimoto R**, Watanabe Y, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Takeda M. Altered frontal brain resting state networks in schizophrenia -A resting state fMRI study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(24), 2013 . poster
- 9) Yamamori H, **Hashimoto R**, Umeda-Yano S, Weickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(24), 2013. poster
- 10) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt S, Tsutsumi A, Kikuyama H, Moritani M, **Hashimoto R**, Sasaki T, Takeda M, Koh J, Iwata N, Yoneda H. Genome-wide association study of atypical psychosis. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(25), 2013. oral
- 11) Kitazawa M, Ohnuma T, takebayashi Y, Aleksic B, Ikeda M, **Hashimoto R**, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H. No association found between the genes situated at 6p22.1 HIST1H2BJ, PRSS16, and PGBD1 in Japanese patients diagnosed with schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(25), 2013. poster
- 12) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fujimoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impacts of the genome-wide association mega-analysis supported variants on brain morphology in schizophrenia; a comprehensive VBM analysis. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(26),

2013. oral
- 13) Saito T, Ikeda M, Kondo K, Okahisa Y, Hiishimoto A, Ohnuma T, Hirose Y, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N. Pharmacogenomic study(PGx) for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(26), 2013. poster
 - 14) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fukumoto M, Fujimoto M, Takeda M. Impaired cognitive flexibility in Japanese patients with Autism Spectrum Disorders in the Wisconsin Card Sorting Test. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(26), 2013. poster
 - 15) Iwase M, Azechi M, Takahashi H, Aoki Y, Ikeda S, Hata M, Ishii R, Kazui H, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Yamamori H. Tissue oxygen index of NIRS forehead signals during performing frontal lobe tasks in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(26), 2013. poster
 - 16) Iwase M, Azechi M, Takahashi H, Aoki Y, Ikeda S, Hata M, Ishii R, Kazui H, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Yasuda Y, Hashimoto R. Forehead NIRS signals during Sternberg's task in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(26), 2013. poster
 - 17) Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Yahata N, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(27), 2013. poster
 - 18) Fujimoto M, Hashimoto R, Miura K, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Takeda M. Eye movement abnormalities in patients with schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(27), 2013. poster
 - 19) Hashimoto R. Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ikeda M, Iwata N, Takeda M. The Japanese Human Brain Phenotype Consortium: Intermediate phenotype studies in schizophrenia. Symposium 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(27), 2013. invited speaker
 - 20) Nakai K, Nakae A, Hashimoto R, Mashimo T, Hosokawa K. Effects of intrathecal administration of atypical antipsychotics in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Euroanaesthesia 2013, Barcelona, Spain. 6.1-4(2), 2013. Poster
 - 21) Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging of substantia nigra and locus ceruleus in patients with schizophrenia and healthy subjects. 2013 American society of neuroradiology ASNR 51st Annual Meeting & The Foundation of the ASNR, Symposium, San Diego, U.S.A., 5.18-23(22), 2013. Poster
 - 22) **橋本亮太**, 統合失調症患者専門外来と治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦、統合失調症 Web Evening Seminar、大阪、1.23, 2014 講演
 - 23) **橋本亮太**, 治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？、大日本住友製薬 Q's 研究所講演会「統合失調症を再考する」、徳島、1.17, 2014 講演
 - 24) 三木健司、史賢林、**橋本亮太**、行岡正雄、リウマチ類縁疾患と線維筋痛症、第 28 回日本臨床リウマチ学会、千葉、11.30-12.1, 2013 教育講演
 - 25) **橋本亮太**, 座長、ワークショップ4「クロザピンの臨床」、第 26 回日本総合病院精神医学会総会、11.29-30(30),2013
 - 26) **橋本亮太**, 治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦：臨床現場から最先端研究まで大分県 Clozapine 講演会、大分、11.22, 2013 講演
 - 27) **橋本亮太**, 司会、第四回脳表現型の分子メカニズム研究会、博多、11.16-17,2013
 - 28) **橋本亮太**, 慢性疼痛の診断と治療：精神医学的見地から、第 3 回 宮城運動器の痛みを考える会、仙台、2013.11.14 招待講演
 - 29) **橋本亮太**, 山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会 <CNP+NP> 合同シンポジウム 2「難治性病態の打開に向けて～統合失調症～」、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、

- 10.24-26(25),2013. 招待講演
- 30) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、下寺信次、**橋本亮太**、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、治療抵抗性統合失調症のバイオマーカー、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会 < CNP+NP > 合同シンポジウム2「難治性病態の打開に向けて～統合失調症～」、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、10.24-26(25),2013. 招待講演
- 31) 山森英長、**橋本亮太**、石間環、岸フク子、安田由華、大井一高、藤本美智子、伊藤彰、橋本謙二、武田雅俊、クロザピン治療を受けた治療抵抗性統合失調症患者血漿中の mature BDNF と MMP-9 の濃度の検討合同薬理 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター
- 32) 大井一高、**橋本亮太**、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、福永雅喜、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メカ解析による遺伝子多型の脳構造への影響：包括的 VBM 解析、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター
- 33) 宇野恭介、徐承姫、松村祥平、大井一高、**橋本亮太**、西澤大輔、池田和隆、酒井規雄、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美、精神疾患に関連する PCL0 SNP rs13438494 の分子生物学的検討第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター
- 34) **橋本亮太**、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム、国立病院機構琉球病院「琉球セミナー」、沖縄、10.23,2013 招待講演
- 35) **橋本亮太**、司会、ポスターセッション P5、第54回日本児童青年精神医学会総会、札幌、10.10-12(10),2013.
- 36) **橋本亮太**、慢性疼痛患者における精神疾患のインパクト -診断から治療まで-、保存的治療を考える会 滋賀、10.5,2013. 招待講演
- 37) **橋本亮太**、線維筋痛症は精神疾患か？シンポジウム1「線維筋痛症の中核群をさぐる」日本線維筋痛症学会第5回学術集会、横浜、10.5-6(5),2013. 招待講演
- 38) **橋本亮太**、座長、「痛みの認知行動療法の基本-うつ病治療の痛みへの展開-」日本線維筋痛症学会第5回学術集会教育セミナー2(ランチョンセミナー)横浜、10.5-6(5),2013.
- 39) 安田由華、**橋本亮太**、大井一高、山森英長、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害を合併した統合失調症のパーソナルゲノム解析、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第一回研究班会議、東京、8.3,2013. 口頭
- 40) **橋本亮太**、座長、総合討議-クロザリル治療の5つのポイント、クロザリルワークショップ、大阪、6.28,2013
- 41) **橋本亮太**、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、統合失調症の病態解明研究に必要な疾患概念と定義、理事会企画シンポジウム「統合失調症の分子病態と治療：原因解明と治療法開発の戦略とは」、Neuro 2013、京都 6.20-23(20),2013. 招待講演
- 42) **橋本亮太**、オーガナイザー 理事会企画シンポジウム 統合失調症の分子病態と治療：原因解明と治療法開発の戦略とは Neuro 2013、京都 6.20-23(20),2013.
- 43) 安田由華、**橋本亮太**、大井一高、山森英長、福本素由己、藤本美智子、武田雅俊、日本人の成人自閉症スペクトラム障害患者における WCST を用いた認知の柔軟性の障害の検討、Neuro 2013、京都 6.20-23(20),2013. ポスター
- 44) 梅田知美、**橋本亮太**、山森英長、安田由華、大井一高、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、神経細胞の分化における統合失調症リスク因子 miR-137 の役割、Neuro 2013、京都 6.20-23(21),2013. ポスター
- 45) 福永雅喜、**橋本亮太**、渡邊嘉之、大井一高、山森英長、藤本美智子、安田由華、武田雅俊、統合失調症における安静時前頭ネットワークの変化 -resting state fMRI 研究、Neuro 2013、京都 6.20-23(21),2013. ポスター
- 46) 宇野恭介、高山佳奈子、徐承姫、大井一高、**橋本亮太**、西澤大輔、池田和隆、酒井規雄、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美、セロトニンおよびドパミントランスポーターを過剰発現させた PC12 および HEK293 細胞において、PCL0 の SNP はモノアミン取り込みを制御する、Neuro 2013、京都 6.20-23(21),2013. ポスター
- 47) Yamamori H, **Hashimoto R**, Umeda-Yano S, Weiker CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from

- schizophrenia. Neuro 2013、京都
6.20-23(21),2013. ポスター
- 48) Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Yahata N, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, **Hashimoto R**, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. Neuro 2013、京都 6.20-23(21),2013. ポスター
- 49) 大井一高、**橋本亮太**、安田由華、根本清貴、大西隆、藤本美智子、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における全ゲノム関連メガ解析による遺伝子多型の脳構造への影響：包括的VBM解析、Neuro 2013、京都 6.20-23(21),2013. ポスター
- 50) 西晃、沼田周助、田嶋敦、木下誠、下寺信次、大井一高、**橋本亮太**、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、MTHFR 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究、Neuro 2013、京都 6.20-23(22),2013. 口頭
- 51) Prosselkov Pavel、**橋本亮太**、大井一高、武田雅俊、系原重美、NTNG パラログによる認知機能サブドメインの分離、Neuro 2013、京都 6.20-23(22),2013. ポスター
- 52) 岩田亮平、大井一高、松川浩、小林祐樹、増田明、水野秀信、岩間瑞穂、後藤大道、安田由華、山森英長、田中三佳、**橋本亮太**、系原重美、岩里琢治、RacGAP 2-chimaerin regulates developmental spine retraction process to establish normal hippocampus-dependent learning, 第六回 MCCS-Asia シンポジウム、京都、6.19(19), 2013. ポスター
- 53) **橋本亮太**、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子、福本素由己、梅田知美、武田雅俊、バイオマーカーはどこまで進歩したか、シンポジウム 第109回日本精神神経学会学術総会、福岡、5.23-25(23), 2013. 招待講演
- 54) 須田万理、**橋本亮太**、山森英長、藤野裕士、全静脈麻酔薬を用いて Electroconvulsive Therapy (ECT) 療法を行った場合の成功因子の後方視的検討、日本麻酔科学会第60回学術集会、札幌、5.23~5.25(24),2013. ポスター
- 55) **橋本亮太**、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」-大阪大学におけるクロザリル使用経験-、第3回治療抵抗性統合失調症治療研究会、名古屋、5.9, 2013. 特別講演
- 56) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、下寺信次、**橋本亮太**、武田雅俊、井本逸勢、大森哲郎、統合失調症における末梢血 DNA メチル化修飾解析研究、第8回日本統合失調症学会、浦河町(北海道)、4.19-20(19),2013. ポスター
- 57) 久島周、アレクシッチ・ブランコ、中村由嘉子、池田匡志、伊東佳人、椎野智子、大河内智、福生泰久、氏家寛、鈴木道雄、稲田俊也、**橋本亮太**、武田雅俊、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与、第8回日本統合失調症学会、浦河町(北海道)、4.19-20(19),2013. 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。