

201334004A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(精神疾患関係分野)

MRI を用いた気分障害の診断補助法に
ついての実用化研究
(課題番号：H25－精神－実用化（精神）－一般－002)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笠井 清登（東京大学）

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(精神疾患関係分野)

MRI を用いた気分障害の診断補助法に
ついての実用化研究
(課題番号：H25－精神－実用化（精神）－一般－002)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笠井 清登 (東京大学)

平成26 (2014) 年3月

目 次

I. 総括研究報告	
MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究	1
笠井 清登	
II. 分担研究報告	
1. MRI を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報や NIRS 計測との相補的利用法の開発	
笠井 清登	7
2. 気分障害の Imaging genetics	
橋本 亮太	11
3. 安静時fMRIを用いた診断アルゴリズム作成	
飯高 哲也	16
4. 多施設間共同研究における安静時機能的MRIの撮像解析技術開発	
花川 隆	20
5. 気分障害補助診断法としてのMRIについての NIRSをモデルとした実用化システム開発研究	
福田 正人	24
6. MRIプロトコル作成、放射線医学的読影、品質管理、診断アルゴリズム作成	
國松 聡	32
7. 気分障害のImaging genetic	34
中村 元昭	
8. 構造MRIプロトコル作成、品質管理、診断アルゴリズム作成、 診断ソフトウェア作成	36
山下 典生	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

I . 総括研究報告書

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

研究代表者 笠井 清登
東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化の先行例であるが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、異なるサイトでの MRI データの比較検討を経て、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、偶発的所見への対応などの倫理関係、データの品質管理定量化プログラムの開発、統一した臨床指標の整備などを行ったうえで、全参加施設の合意の上で、研究体制を構築し、データ収集を進めるとともに、疾患判別法の開発にも着手した。今年度のこうした取り組みは、次年度以降本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤となると考えられる。

このたびの取り組みは、今後広がるであろう精神医学分野におけるバイオマーカーの多施設共同研究のモデルとしても資するものと考えられる。ひいては、精神疾患診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

分担研究者

笠井 清登	東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授
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科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
飯高 哲也	名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授
花川 隆	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部 部長
福田正人	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授
國松 聡	東京大学医学部附属病院 放射線医学 准教授
中村 元昭	横浜市立大学、神奈川県立精神医療センター、昭和大学 客員研究員
山下 典生	岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 助教

A. 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI（resting-state

fMRI [rs-fMRI]）および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査とし

て実用化することを目的とする。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、したがって当事者や家族が理解し納得しやすいような臨床検査を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィ（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であった脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にも独創的な取り組みとなると考えられる。

さらに、時間解像度に優れた NIRS や、素因情報を与えるゲノムデータとの相補的組み合わせによる診断精度の向上にも取り組む。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害（大うつ病性障害、双極性障害）および統合失調症の rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえで MRI 検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連の MRI 脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を

共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患の MRI 脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI 画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～⑥を行った。①MRI 撮像条件や取得する臨床指標などを共通化する必要があるため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。②すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。③試験撮像およびその品質管理を施行した。④多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。⑤今年度中までに撮像されたデータを用いて、疾患判別法の開発に着手した。⑥時間解像度に優れた NIRS との相補的利用可能性を検討するとともに、実用化で先行している NIRS の例を参考に、MRI での診断補助法の実用化への道筋を検討した。

C. 研究結果

①プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造 MRIT1 強調画像は、ADNI プロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2 \text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。また rs-fMRI については、もともと施設間で開閉目の指示が異なっていたが、脳プロの protocols に合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設が ADNI ファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、研究代表者の笠井や分担研究者の中村を中心として、全研究者が頻回に集まって、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施

設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断には SCID-I/P (DSM-IV-TR のための構造化面接-患者用版) を、健常対照群のスクリーニングには SCID-I/NP (DSM-IV-TR のための構造化面接-非患者用版) もしくは M. I. N. I. (精神疾患簡易構造化面接法) を用いることとした。抑うつ状態の評価には GRID-HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度には YMRS (ヤング躁病評価尺度)、機能の評価には GAF (機能の全体的評定)、知的機能の評価には JART (Japanese Adult Reading Test) を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI 検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

②倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。また、分担研究者の國松を中心に、MRI 読影による偶発的所見への対応の倫理的整備を行った。

③テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。分担研究者の山下を中心に、画像品質管理の定量化プログラムを開発した。分担研究者の花川を中心に、異なるサイトで撮像された健常者データの比較検討を行った。特に rs-fMRI の画像は、ベンダー間の相違があり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

④データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整

を含め、データベース構築を開始した。分担研究者の橋本により大阪大学で撮像した rs-fMRI 画像を NCNP の花川に送り、データベース構築上の課題を同一し、解決を図った。

⑤疾患判別法の開発

分担研究者の飯高を中心として、rs-fMRI による、機械学習理論を応用した判別法の開発に着手した。また、分担研究者の山下を中心として、構造 MRI を用いた、個々人の局所脳体積絶対値の抽出アルゴリズムの開発を進めた。

⑥NIRS との相補的利用の可能性の検討

分担研究者の福田を中心に、構造 MRI/rs-fMRI の高空間分解能と NIRS の高時間分解能を相補的に組み合わせた補助診断法の開発へ向けた検討を開始するとともに、NIRS が保険適応となった先例をもとに、MRI による補助診断法を先進医療や保険適応検査として実用化する上でのフローチャートや課題を特定した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。また、このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、データ収集、データベース化、疾患判別法の開発などに着手した。今後は本格的にデータ収集をすすめ、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。NIRS やゲノム情報との相補的利用の可能性についても研究を加速化させる予定である。

検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化

することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 健康危険情報 : なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai K**: Potential biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)
- 2) Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, **Kasai K**: Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)
- 3) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, **Kasai K**: Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. *Frontiers in Schizophrenia*, 14:4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsy.2013.00145.)
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, **Hanakawa T**, Inoue Y, Tagaya H: Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. *J Affect Disord* 151(2):775-9, 2013.
- 8) Omata K, **Hanakawa T**, Morimoto M, Honda M: Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG-fMRI study. *PlosOne* 8(6): e66869, 2013.
- 9) Takizawa R, **Fukuda M**, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- 10) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, **Fukuda M**, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]
- 11) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- 12) Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, **Kunimatsu A**, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Neuroimage Clin*. 2014;4:481-7.

- 13) Ameniya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K.
Cerebral Hemodynamic Impairment: Assessment with Resting-State Functional MR Imaging. Radiology. 2014;270:548-55.
- 14) Hayakawa YK, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Aoki S.
Anterior Cingulate Abnormality as a Neural Correlate of Mismatch Negativity in Schizophrenia. Neuropsychobiology. 2013;68:197-204.
- 15) Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R. Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94115.
- 16) Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R. Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr;9(4):520-8.
- 17) Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. Med Phys. 41(2):022302, 2014. 2.

H. 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。

Ⅱ. 分担研究報告書

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

分担研究課題：MRI を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報やNIRS 計測との相補的利用法の開発

研究分担者 笠井 清登

東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化されているが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、倫理関係、テストスキャンと品質管理、データベース構築に関して、全参加施設の合意の上で、研究計画を策定した。

このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。また本研究においては、今後本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤として、意義深いものであると考える。ひいては、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

A 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI（resting-state fMRI [rs-fMRI]）および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリ

スクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、したがって当事者や家族が理解し納得しやすいような臨床検査を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であっ

た脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にみても独創的な取り組みとなると考えられる。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)および統合失調症のrs-fMRIおよびT1強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえでMRI検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連のMRI脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じうる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患のMRI脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～④を行った。①MRI撮像条件や取得する臨床指標などを共通化する必要があるため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。②すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。③試験撮像およびその品質管理を施行した。④多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。

C. 研究結果

①プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造MRIT1強調画像は、ADNIプロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2\text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。またrs-fMRIについては、もともと施設間

で開閉眼の指示が異なっていたが、脳プロのプロトコルに合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設がADNIファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断にはSCID-I/P(DSM-IV-TRのための構造化面接-患者用版)を、健常対照群のスクリーニングにはSCID-I/NP(DSM-IV-TRのための構造化面接-非患者用版)もしくはM.I.N.I.(精神疾患簡易構造化面接法)を用いることとした。抑うつ状態の評価にはGRID-HAMD(ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度にはYMRS(ヤング躁病評価尺度)、機能の評価にはGAF(機能の全体的評定)、知的機能の評価にはJART(Japanese Adult Reading Test)を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

②倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。

③テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。特にrs-fMRIの画像は、ベンダー間の相違が顕著であり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読

影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

④データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整を含め、データベース構築を開始した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、今後は本格的にデータ収集をすすめ、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chou P-H, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, **Kasai K**: Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 49:63-69, 2014 Mar. (DOI : 10.1016/j.pnpbp.2013.11.009.)
- 2) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai**

K: Potential biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)

- 3) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, **Kasai K**: Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 150(2-3):459-67, 2013 Nov. (DOI : 10.1016/j.schres.2013.08.026.)
- 4) Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, **Kasai K**: Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *NeuroImage* 85 Pt 1:527-34, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.08.021.)
- 5) Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, **Kasai K**: A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage* 83:158-73, 2013 Dec. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043.)
- 6) Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, **Kasai K**, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 85 Pt 1: 498-507, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126.)
- 7) Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, **Kasai K**: Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage* 85 Pt 1:518-526, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050.)
- 8) Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, **Kasai K**: Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared

spectroscopy. **Neuroimage** 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)

- 9) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, **Kasai K**: Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. **Frontiers in Schizophrenia**, 14;4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsy.2013.00145.)

2. 学会発表

- 1) 里村嘉弘、滝沢龍、小池進介、木下晃秀、榊原英輔、西村幸香、**笠井清登**: 近赤外線スペクトロスコピーを用いて計測した語流暢性課題中の前頭前皮質の賦活反応性と主観的QOLとの関連. 第17回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013年11月23日. (ポスター)
- 2) 山岸美香、櫻田華子、里村嘉弘、滝沢龍、成松裕美、岡村由美子、清水希美子、西村幸香、近藤伸介、**笠井清登**: うつ症状を呈する精神疾患患者の特徴. 第17回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013年11月23日. (ポスター)
- 3) 櫻田華子、山岸美香、里村嘉弘、滝沢龍、成松裕美、岡村由美子、清水希美子、西村幸香、近藤伸介、**笠井清登**: 大うつ病性障害患者へのJART25実施の有用性. 第17回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013年11月23日. (ポスター)
- 4) **笠井清登**: 精神疾患のトランスレータブル脳画像・生理指標. 第43回日本臨床神経生理学会学術大会、高知、2013年11月8日. (教育講演)

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。

MRIを用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：気分障害の Imaging genetics

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

近年のうつ病の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。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未だ確立しておらず、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用なバイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能的 MRI (resting-state fMRI [rs-fMRI]) および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

うつ病・双極性障害・統合失調症の患者について、MRI 検査を行うとともに、その背景を明らかにするために遺伝子データ収集を行い、その結果にもとづいて MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う。

本研究は診療場面での実用化を目指すため、多施設において共通化した MRI プロトコルと臨床指標が必要となる。今までは、各施設で独自のプロトコルや臨床指標を使っていたため、共通化することが困難であるという問題点があった。初年度、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていた MRI プロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通の MRI プロトコルと臨床指標を作成した。その内容に関しては、研究代表者がまとめたものとして、報告する。

また、サンプル収集を中心とする分担施設と解析を中心とする分担施設が共同して研究を推進する体制となっており、大阪大学では気分障害 12 例と年齢・性別のマッチした健常者 24 例の rs-fMRI データを分担施設である国立精神・経医療研究センターに送付した。解析結果は、国立精神・経医療研究センターより、報告される予定である。

現在、共通のプロトコルと臨床指標を用いて、データ収集を精力的に進めている。このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

A. 研究目的

近年のうつ病をはじめとする気分障害の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。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。気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来

双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、オールジャパン体制の連携によりどの施設でも施行可能となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資する MRI 検

査法の実用化を目的とする。

B. 研究方法

うつ病、双極性障害、統合失調症、健常者について、3次元脳構造画像、rs-fMRIの撮像を行い、ゲノムサンプルを収集した。

3次元脳構造画像とrs-fMRIのプロトコルを持ち寄って、議論を重ねて、共通プロトコルの作成を行った。臨床指標についても、プロトコルを持ち寄って、議論を重ね共通指標を作成した。

(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。

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を行った。その結果、現在保有しているサンプル数は、気分障害12例、統合失調症70例、健常者130例である。これらに関しては、三次元脳構造画像、rs-fMRI画像、ゲノムサンプルのすべてがそろっている。この中から、気分障害12例と年齢・性別がマッチした健常者24例のrs-fMRI画像データを、国立精神・神経医療研究センターに送付し、解析法の開発に用いている。

臨床指標に関しては、SCID、HAMD、YMRS、エジンバラ利き手尺度、SES、JART、GAF、スタンフォード眠気スケールなどを共通化指標として用いることを、会議において決定し、各臨床指標を記載する様式も作成した。具体的な内容については、研究代表者からまとめとして報告する予定である。

D. 考察

今まで、精神医学研究においては、各施設での検査方法や臨床評価方法が異なるため、大規模な多施設共同研究は難しかった。よって、今回、本邦の脳画像研究の中核的な研究機関が集まって、方法論の統一を行ったことは、画期的であると言える。今後、共通化した方法論を用いた成果が得られることにより、実用化に近づくことができると考えられる。

E. 結論

我々は、共通化したMRIプロトコルと臨床指標の作成を行った。まだ、十分な成果は得られていないが、残り2年間継続して研究を行うことによって得られると考えられる診断補助法は、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-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Wickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified in GWAS of the postmortem brain tissues from patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 568(2014):12-16, 2014. 3
 - 6) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Horiguchi M, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism of the GTP cyclohydrolase I gene predicts attention performance. *Neurosci Lett*, 566(2014):46-49, 2014. 3
 - 7) Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(3):234-41, 2014. 3
 - 8) 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.*, 111(7):2638-43, 2014. 2
 - 9) 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*, 12:34(7):2514-23, 2014. 2
 - 10) 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*, 68(1):83-4, 2014. 1
 - 11) 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. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014 Winter;28(1):61-7. 2014. 1
 - 12) 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*, 17:443-453, 2014. 1
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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 PCLO gene. *PLoS One*, 8(10): e76960, 2013. 10

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 α 2-chimaerin regulates spine morphogenesis during development to establish normal hippocampus-dependent learning in adulthood, Neuroscience 2013, 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 Genetics poster, 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 CNNM2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. 21st World Congress of Psychiatric Genetics poster, 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 Genetics poster, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. poster
 - 7) **橋本亮太**, 三浦健一郎、霊長類におけるゲノムによる脳機能の多様性の解明-精神疾患とその中間表現型に着目して-、平成 25 年度新分野創成センターブレインサイエンス研究分野プロジェクト成果発表会、岡崎、3.28, 2014. 口演
 - 8) **橋本亮太**, 治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦-認知機能障害を克服できるのか?-、シンポジウム 4 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(15), 2014. 招待講演
 - 9) 三浦健一郎、**橋本亮太**、藤本美智子、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、眼球運動特徴を用いた統合失調症と健常群の鑑別、第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14), 2014. ポスター
 - 10) Yamamori H, **Hashimoto R**, Fujita Y, Numata S, Ysuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma D-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14), 2014. ポスター
 - 11) Ohi K, **Hashimoto R**, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Weinberger DR, Takeda M. Genetic Risk Variants of Schizophrenia Associated with Left Superior Temporal Gyrus Volume. 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14), 2014. ポスター
 - 12) 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、孤発性自閉症スペクトラム障害のトリオにおけるエクソーム解析による de novo 変異の同定、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第二回研究班会議、東京、3.8, 2013. 口頭
 - 13) **橋本亮太**、こころの病気ってどんなの?、大阪大学 21 世紀懐徳堂 i-spot 講座 (2013 年度後期) 「ココロを科学する」シリーズ、2.18, 2014 講演
 - 14) **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しなき挑戦、統合失調症 Web Evening Seminar、大阪、1.23, 2014 講演
 - 15) **橋本亮太**、山森英長、大井一高、安田由華、梅田知美、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 Neurogranin 遺伝子 (NRGN) の機能解析、第 10 回 NDDC-JSG 会議、大阪、1.21, 2014. 口頭
 - 16) **橋本亮太**、治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦: 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
 - 17) 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
 - 18) **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、京都、

11. 29-30(30), 2013
- 19) **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
- 20) **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
- 21) **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
- 22) **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しなき挑戦：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
- 23) 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
- 24) 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 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
- 25) 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、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
- 26) 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
- 27) **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
- 28) **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.

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。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：安静時 fMRI を用いた診断アルゴリズム作成

研究分担者 飯高 哲也
名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授

研究要旨

精神疾患の臨床診断は、いまだ症候論的な疾患分類の域に留まっており、中枢神経系の生物学的要因に基づいた効果的な診断法の発見と開発が強く望まれている。脳の非侵襲的計測法である機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging: fMRI）は、このような精神疾患のバイオマーカー候補として注目されている。本研究では安静時に撮像された fMRI の時系列データを元に、各脳領域間の活動の相関マトリクスを作成した。さらに得られたマトリクスのパターン認識により、患者と健常者を効果的に判別する手法を開発することが目的である。このために行列計算ソフトウェアである、Matlab に導入されている Support Vector Machine を用いた判別方法を考案した。日本人の精神疾患脳画像データベースは未整備なため、米国における他施設共同研究データベースからデータを取得した。640 名の被験者から得られた安静時 fMRI と臨床所見データを用いて、本手法により自閉症患者と健常者の判別を行った。その結果は、精度 57%、感度 56%、特異度 58%であった。本手法を用いれば多数例の脳画像をデータ駆動的に処理し、その判別を効率的に行うことが可能である。本ソフトウェアは開発途上であり、今後さらに精度を高めるとともに、統計処理方法や他の機械学習アルゴリズムの導入を行う予定である。

A. 研究目的

今世紀の脳科学の目的は、未だ十分な診断・治療方法のないうつ病、自閉症、統合失調症などを含む精神疾患の克服である。このために患者群と健常者群の脳画像データは極めて重要な試料であり、その効果的な解析手法の考案が求められている。現時点でも世界中の研究者が、独自のデータ解析方法を開発・発表している。

また欧米の脳科学領域では、大規模・多施設共同研究が行われるようになっている。これにより多数例（1000 例以上）の実験データを、インターネット上で公開するプロジェクトが進んでいる。ここで公開されるデータは脳画像、臨床所見、遺伝子データなどで、いずれも完全に匿名化され研究者が自由に利用できる体制が整っている。このようなデータ共有の目的は、研究者個人の自由な発想と独自の技術により、データ駆動型科学を通じて 21 世紀における脳科学の発展を促すことである。

機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）は、非侵襲的に脳の機能的情報を得ることができる医療用画像技術である。本手法は基本的に、神経細胞の興奮に伴う脳内の血流量の変化を画像化したものである。一般的には脳活動が亢進すると、画像上の信号コントラストが増加する方向に働く。MRI は被曝がなく同一被験者において何回でも撮像することが可能なことから、本研究目的に最もふさわしい手法と考えられる。大規模データベースから多数例の健常者と患者の脳画像データを取得し、さまざまな解析手法を試みることで、精神疾患のバイオマーカーを探る研究が世界中で進んでいる。

将来的にはわが国でも、気分障害の大規模脳画像データベースが構築される予定である。本研究の目的は第一に、その効果的な解析手法を考案することである。効果的とはすなわち、画像データを元に高い精度で患者と健常者を分類することを意味している。このために安静時にとられた fMRI データを用い、脳内