

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科
附属子ども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、個人情報への厳重な管理(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.*, 18;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 PCL0 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 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 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カニズム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。