

201446022A

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究事業  
(障害者対策総合研究開発事業(精神障害分野))

ポリジェニック脳神経画像解析による  
統合失調症の早期診断法の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 橋本 亮太

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）））による委託業務として、国立大学法人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長 片山泰一が実施した平成26年度「ポリジェニック脳神経画像解析による統合失調症の早期診断法の開発」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告書（総括） .....	1
ポリジェニック脳神経画像解析による統合失調症の早期診断法の開発 業務主任者：橋本亮太	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. データ収集（DNA、脳神経画像） .....	16
橋本亮太、笠井清登、鈴木道雄、福永雅喜	
2. 遺伝子解析、ポリジェニック解析 .....	28
橋本亮太	
3. 脳構造画像解析 .....	36
根本清貴、鈴木道雄、笠井清登、福永雅喜	
4. 安静時脳機能画像解析 .....	47
橋本亮太、笠井清登、鈴木道雄、福永雅喜	
III. 学会等発表実績（様式第 19） .....	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	71

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

ポリジェニック脳神経画像解析による統合失調症の早期診断法の開発

業務主任者

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 准教授

担当責任者

笠井清登 東京大学医学部附属病院・精神医学 教授

鈴木道雄 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）神経精神医学講座・精神医学 教授

根本清貴 筑波大学医学医療系精神医学 講師

福永雅喜 自然科学研究機構 生理学研究所大脳皮質機能研究系 心理生理学部門 准教授

研究要旨

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、客観的・科学的診断法の開発が必要とされている。本研究は、ポリジェニック解析による遺伝学的なリスク、脳神経画像による構造脆弱性、そして現在の脳病態を反映する安静時脳機能画像を組み合わせて統合失調症の診断法を開発することを目的とする。本研究業務においては、DNAと脳神経画像を多施設で収集するにあたって、共通の収集プロトコールを作成し、各施設でサンプル収集を開始し、統合失調症と健常者合わせて600例以上のデータ収集を行った。本業務において収集したデータ・サンプルは、他の業務の推進に不可欠なものであり、今後も引き続き収集を進めていく予定である。

遺伝子解析とポリジェニック解析においては、Imaging geneticsの手法を用いて研究を行った。ワールドワイドな共同研究に参加し、大脳皮質下体積の全ゲノム関連解析（GWAS）により海馬、被殻、尾状核に関連するSNPを同定した。一方、大脳皮質のGWASを世界に先駆けて行い、上前頭回皮質体積に関連するSNPを同定した。さらに、統合失調症においてのみ、上側頭回皮質体積とポリジェニックリスクスコアが相関することを見出した。これらの成果は、本研究手法の妥当性を示すものであり、今後、継続して発展させていきたいと考えている。

脳構造画像解析においては、脳構造画像における統合失調症の関心領域を決定すると同時に、ノーマルデータベースの構築およびユーザビリティの高い画像解析プログラムの開発を行った。この結果、年齢と性別を入力するだけで全自動で構造画像の観点での統合失調症らしさを解析するプログラムを構築することができ、80%の精度で統合失調症を判別することができた。本研究手法を、さらに発展させることにより、他のコホートにおいても、再現性の高い判別方法を開発を行っていく予定である。

安静時脳機能画像解析においては、これを用いたコネクティビティ解析から、脳領域間の機能的結合性について定量的評価を実施した。統合失調症では、全般に健常者よりコネクティビティが低かったが、特に9つのネットワークにおいて高い再現性を示した。また、統合失調症の陽性症状の重症度と相関の高いネットワークを、左右の楔前部に同定した。コネクティビティ情報を用いた統合失調症の判別解析では、統合失調症・健常者間の有意差において再現性の高かった9つすべてのコネクティビティを判別子とした場合、約65.8%の判別率を得た。また、これらの判別子を3つに削減することで判別率が68.5に改善することを見出した。判別率の向上のためには、適切な判別子の選択が肝要であり、その選択について改良を進めたいと考えている。

本研究は、予定よりも順調に進捗しており、今後、さらなるデータの蓄積と解析を行うことにより、新たな診断法の確立に貢献できると考えられる。

## A. 研究目的

精神疾患の診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立しておらず、客観的・科学的診断法の開発が必要とされている。本研究は、ポリジェニック解析による遺伝学的なリスク、脳神経画像による構造脆弱性、そして現在の脳病態を反映する安静時脳機能画像を組み合わせて統合失調症の早期診断法を開発することを目的とする。ポリジェニックスコアは、統合失調症の数十万のSNPデータから得られる遺伝的リスクとして近年開発された指標である。従来から知られている統合失調症の側頭葉や前頭葉の体積の減少を脳構造脆弱性として評価し、ポリジェニックスコアと合わせて、統合失調症のリスクの総体を算出する。一方、現在の状態像を、安静時脳機能画像による最新の脳画像解析技術（コネクティビティ解析）を用いて、現在の脳の神経生理学的な病態として定量する。リスクと現在の脳病態を合わせた指標のアルゴリズムを作成し、統合失調症の客観的・科学的早期診断法を創出する。統合失調症の遺伝的・脳構造的リスクと神経生理学的な現在の病態を合わせて評価する研究は、国内外に全く報告がなく独創的である。3年を通じて阪大統合失調症専門外来、東大・富山大こころのリスク外来にてサンプルと脳神経画像データ収集を行う。一年目は既に収集済みデータを用いた解析を行い、2年目には新たに収集した個々のデータを解析し、最終年度には、3つの指標を統合した診断アルゴリズムを作成する。本研究期間終了後も、早期診断法の開発を遂行するために、疾患特異性・施設間差異の検討、検査マニュアル作成、臨床応用と普及・啓発を行う。本研究により、統合失調症のバイオロジカルな診断基準を作成することができれば、精神疾患診断のパラダイムシフトが起こり、診断の精度が高まりよりよい治療に結びつくと考えられる。さらに、精神医学的、遺伝学的、神経科学的に貴重なバイオリソースを構築し、同様の研究手法が他の精神疾患にも波及することが期待される。さらに、国内企業との産学連携を介して、新たな医療産業の分野を創り経済的効果を生む可能性がある。最後に精神疾患に対する誤解や偏見を打破し、国民の保健・医療・福祉の向上において多大なる貢献ができると考えられる。

## B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院の統合失調症専門外来（橋本、福永）、東京大学医学部附属病院のこころのリスク外来（笠井）、富山大学医学部附属

病院のこころのリスク相談・外来（鈴木）の3つの専門施設で、統合失調症患者および ARMS (At Risk Mental State) の被験者をリクルートし、DNA を収集し、脳構造画像と安静時機能的 MRI 画像の撮像を行う。また、それぞれの研究施設にて、健常者についても同様にリクルートを行う。それぞれのサイトでの被験者数の合計は 1000 を超えているが、DNA、脳構造画像、安静時機能的 MRI 画像のすべてがそろったサンプルは、100 例程度であるため、今後研究期間の 3 年間を通じて行い、一年間に 100 例以上の集積を目標とする。

収集した DNA について、マイクロアレイチップ GeneChip Genome-Wide Human SNP array 6.0 を用いてジェノタイピングを行い、90 万の SNP (一塩基多型) を同定した。

ポリジェニック解析に用いるポリジェニックリスクスコアは、統合失調症患者において健常者よりも頻度が高い多数の遺伝子多型の数を合計することによって、算出するものである。ジェノタイピングについては、藤田保健衛生大学の協力を得て行い、ポリジェニックリスクスコアの算出については、日本人サンプルに基づくものについてと民族は異なるより多数のサンプルからなる全世界の精神疾患の遺伝子解析コンソーシアム (PGC: Psychiatric genetics consortium) のデータに基づくものがあり、これも藤田保健衛生大学の協力を得て行い、

脳神経画像における遺伝子解析である Imaging genetics については、50 以上の研究機関からなる世界的な Imaging genetics のコンソーシアムである ENIGMA に参画し解析を行った。また大脳皮質体積のポリジェニックリスクスコア解析も行った。

脳神経構造画像解析においては、まず統合失調症のより頑健な関心領域の作成した。大阪大学の 1.5T の MRI スキャナーで得られたデータのうち、品質チェックにより体動などのアーチファクトがあるものを除いた 540 例 (健常者 375 例 (男性 174、女性 201、平均年齢  $35.1 \pm 12.3$  歳) 患者 145 例 (男性 83、女性 62、平均年齢  $35.4 \pm 12.3$  歳) を解析対象とした。個々の画像を Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) を用いて灰白質、白質、脳脊髄液に分割し、DARTEL 法を用いた高精度な標準化を行い、さらに平滑化を行った。標準化および平滑化を行った灰白質画像に対し、年齢、性別、頭蓋内容積を共変量として健常者と統合失調症の群間比較を行った。頑健な結果を得るために、統計閾値としては、 $T$  値  $=6.00$  と設定した、これは、おおよそ family-wise error (FWE) 補正において  $p < 0.0001$  に相当する。また、閾値も 500 ボクセルと設定した。ここで有意

となった領域を関心領域として設定した。

次に、年齢、性別、頭蓋内容積を考慮したノーマルデータベースの確立した。画像解析プログラムの臨床応用において、ノーマルデータベースの構築は非常に重要である。我々は、山下らの作成したSPMの拡張プログラムであるiVAC (individual VBM Adjstubng Covariates Toolbox)を用いて、健常者375例(男性174、女性201、平均年齢 $35.1 \pm 12.3$ 歳)から、年齢、性別、全脳容積を共変量としたノーマルデータベースを作成した。

さらに、全自動化構造画像解析プログラムを作成した。脳構造画像の解析手法のひとつであるvoxel-based morphometry (VBM)を応用し、iVACを用いて被験者データが、年齢、性別、頭蓋内容積を考慮したうえで健常者の平均からどの程度乖離しているか、そして、被験者の脳画像の統合失調症らしさの指標を算出するプログラムを作成した。プログラムのフローチャートを図1に示す。

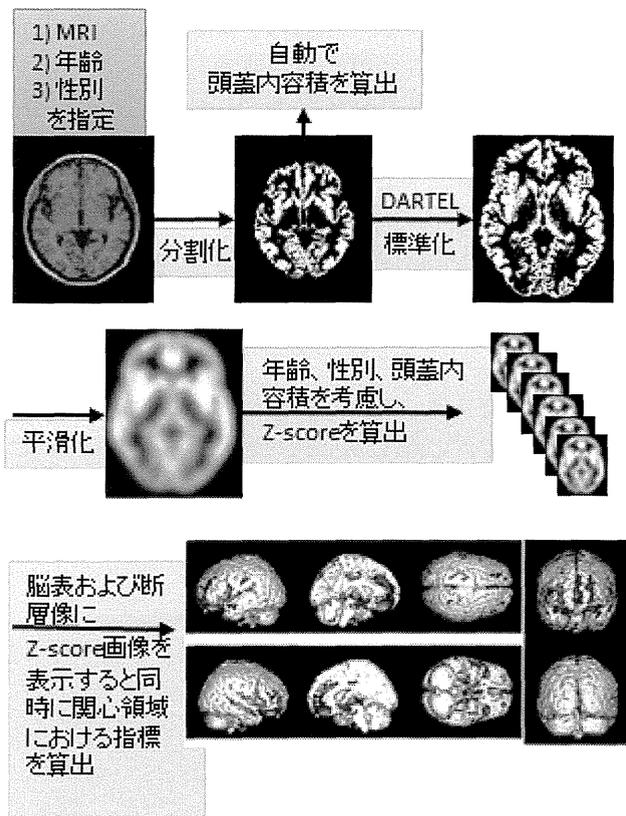


図1：全自動化構造画像解析プログラムのフローチャート

その上に、SNP と粗大な脳形態特徴との関連についても検討した。富山大の1.5TのMRIスキャナーで得られた脳構造画像およびSNPデータのある統合失調症75例(男性41、女性34、平均年齢 $27.4 \pm 6.1$ 歳)および健常者87例(男性45、女性42、平均年齢 $26.4 \pm 6.6$ 歳)を対象とした。T1強調画像を用い

て眼窩前頭皮質 (OFC) の脳溝脳回パターン (Type I, II, III) および嗅溝の深さを評価し、DISCIおよびDISCI関連蛋白をコードするYWHAЕのSNPが及ぼす影響を調べた。

統合失調症および健常者より収集した安静時脳機能画像 (resting state fMRI: rsfMRI) から、脳領域間のコネクティビティを算出するため以下の解析を実施した。3.0T MRIにて収集したrsfMRIデータに、Data Processing Assistant for Resting state fMRI (DPARSF) によるpreprocessingを適用後、大脳を90の領域に分割するAutomated Anatomical Labeling (AAL)-ROI毎にtime course dataを抽出。AAL-ROI間の時系列相関マトリクスを作成することで、脳領域間のコネクティビティとした。また、これらの脳領域間コネクティビティと統合失調症の臨床症状 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS) の関連について解析を実施した。さらに、健常者、統合失調症で年齢、性別をマッチさせた2群のコホートを用意 (健常者/統合失調症: 37/37名[第1セット], 36/36名[第2セット]) し、コネクティビティを用いた判別解析と交差検証を行った。

本研究は、大阪大学倫理審査委員会、東京大学大学倫理審査委員会、富山大学倫理審査委員会、生理学研究所倫理審査委員会、筑波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

DNA と脳神経画像を多施設で収集するにあたって、共通の収集プロトコールを作成した。SCID, PANSS, Socio economic status, 利き手、等価換算など基本的情報を同じフォーマットで取得し、共通のデータシーを用いる体制を構築した。

その結果、大阪大学では、画像のクオリティコントロールは、生理研において行い、既存のデータと合わせて統合失調症 100 例と健常者 200 例のデータ収集を行った。

東京大学においては、既存データとあわせて、健常者 220 例と統合失調症 30 例の、脳構造画像および安静時脳機能画像のデータ収集を施行した。

富山大学においては、既存データとあわせて脳構造画像およびDNA を統合失調症 75 例および健常者 100 例で収集した。安静時機能的 MRI 撮像に関しても体制が整い、今後は共通プロトコールに沿ったデータ収集が可能となった。

ゲノム解析においては、ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis) に参画し、3万以上のサンプルを用いたメタアナリシスにより皮質下部位 (海馬、扁桃核、視床、側坐核、尾状核、被核、淡蒼球、側脳室) の全ゲノム関連解析を行い、海馬、被殻、尾状核に関連するSNPを見出した (Nature, 2015)。

上前頭回は統合失調症において皮質の体積減少が知られている自己認識と感情に関与する部位である。上前頭回皮質体積における全ゲノム関連解析 (GWAS) はなされていないため、158例の統合失調症患者と378例の健常者の脳MRI画像から、左右の上前頭回皮質体積を抽出してGWASを行った。その結果、1p36の5つの多型がゲノムワイド有意に右の上前頭回皮質体積と関連し、最も強いものは転写因子であるEIF4G3のイントロンにあるrs4654899であった。rs4654899は、ヒトの上前頭回皮質に発現するHP1BP3遺伝子とCAPN14遺伝子の発現に影響することが示された (Trans Psychiatr, 2014)。

統合失調症のポリジェニックリスクスコアと部位特異的な脳構造の異常を世界で初めて検討し、統合失調症においては上側頭回の皮質体積の減少と相関し、健常者においてはそのような相関が認められないことを見出した (Cortex, 2014)。

脳構造画像解析において、統合失調症の関心領域の群間比較の結果を図2に示す。統合失調症患者は、健常者とくらべて前頭葉内側面、下前頭回、上側頭回、海馬において統計学的有意に脳容積が萎縮していた。これらの領域を関心領域として決定した。

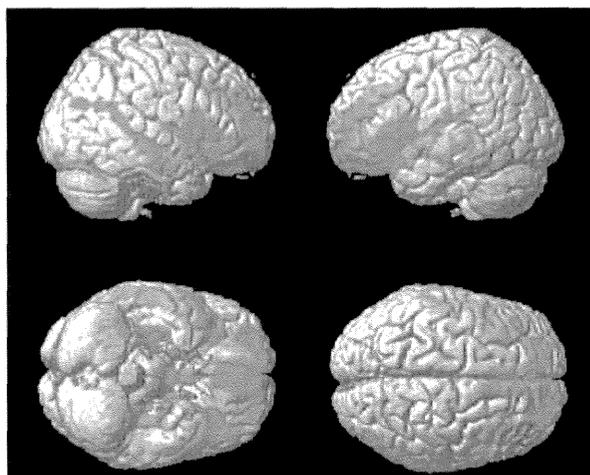


図2：統合失調症の関心領域

年齢、性別、頭蓋内容積を考慮したノーマルデータベースの構築を、一般線形モデルを用いて、年齢、性別、頭蓋内容積を考慮したノーマルデータベースを作成した。これによって、被験者の年齢、性別を入力することによって、これらを勘案した平均値からの偏位を求めることができるようになった。

全自動化構造解析プログラムの作成を行った。図3に今回作成した全自動化構造解析プログラムを示す。これはSPM12のバッチ機能を応用しており、SPM12がインストールされている環境ならば、すぐに用いることが可能なプログラムである。これを用いて方法1で用いた健常者375例と統合失調症患者145例から、統合失調症らしさの指標を算出し、ROC解析を行った結果を図4に示す。ROC曲線の曲線下面積は0.82であり、判別分析を行ったところ、80.2%の精度で健常者と統合失調症を判別することができた。

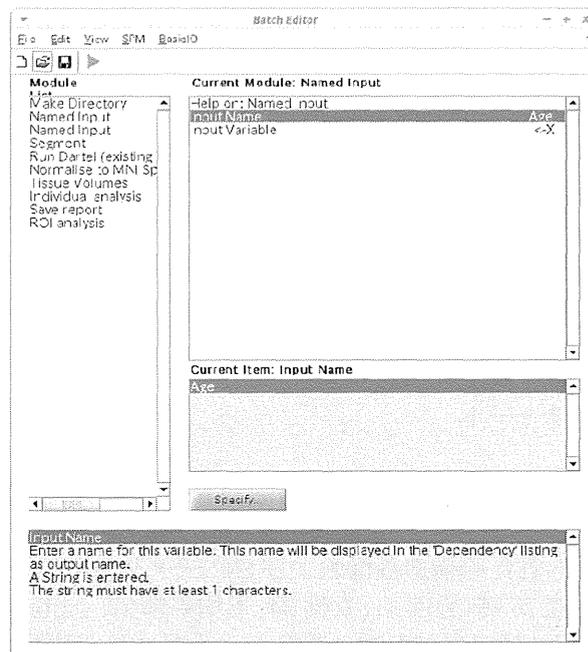


図3：全自動構造解析プログラム

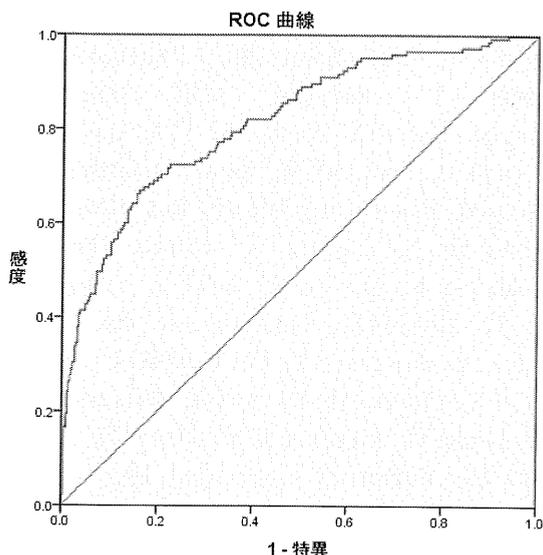


図4：ROC解析の結果

SNP と粗大な脳形態特徴との関連を行った。統合失調症群では、健常群と比較して、右 OFC パターンの Type I 頻度が有意に低く、両側性に有意に嗅溝が浅かった。DISC1 および YWHAЕ の SNP は主に健常群において OFC パターンに有意な影響を与えたが、嗅溝形態への影響は認めなかった。

脳領域間コネクティビティにおいて統合失調症・健常者間の有意差が、2群のコホート間で高い再現性を示したのは、以下の9つのネットワークであった（右下前頭-左帯状回、右島-左島、右中後頭回-右楔前部、右角回-左楔前部、右角回-左上頭頂葉小葉、左中心傍小葉-右中心後回、左被殻-左帯状回、右被殻-左帯状回、左側頭極-左島）。これらのうち、右中後頭回-右楔前部、右角回-左楔前部のコネクティビティは、PANSS の陽性症状スコアと負相関を示した。

判別解析では、第1セットから得られたこれら9つのコネクティビティ（相関値）を判別子として判別式を作成し、第2セットにて交差検証を行ったところ、65.8%の変別率を得た。ステップワイズ法にて採用する判別子の評価を行った結果、3つのコネクティビティ（左中心傍小葉-右中心後回、右被殻-左帯状回、左側頭極-左島）を判別子とすることで68.5%の判別率を得た。

#### D. 考察

データ収集の共通のプロトコールを作成し、データ収集を開始することができた。業務主任である大阪大学において、先行してデータ収集を行っているが、他の2施設においても、順調にデータ収集の体制が整ってきている。今後も、引き続きデータ収集を行い、解析へと進むことが期待される。

大脳皮質下の体積に関連するSNPを全ゲノム関

連解析において見出した結果、海馬、被殻、尾状核の体積が本研究において有望な可能性が示唆された。但し、皮質下体積は抗精神病薬の影響を受ける可能性も指摘されており、今後は更なる検討が必要と考えられる。

また、世界に先駆けて、大脳皮質領域の体積のGWASを行い、ゲノムワイド有意な遺伝子を見出したことから、統合失調症において上前頭回皮質体積が減少していることから、この領域を今後検討していきたいと考えている。

統合失調症のポリジェニックリスクスコアが、上側頭回の皮質体積の減少と関連するというデータは、上側頭回の皮質体積が統合失調症の診断に有望であり、本手法のが今後役立つことを期待させる。

今回、我々は、統合失調症の関心領域を作成すると同時に年齢・性別・頭蓋内容積を考慮したノーマルデータベースを構築した。そして、これらを組み込んだ全自動構造画像解析プログラムを開発することができた。統合失調症の関心領域は、先行研究と矛盾することのない結果であり、統合失調症で萎縮しやすい領域を適切に包含していると考えられた。実際、関心領域から得られた指標で判別分析を行ったところ、80.2%の精度で健常者と統合失調症を判別することができた。

脳画像解析を臨床に応用する場合、ユーザビリティは重要なポイントである。今回のプログラムはSPM12 がインストールされている環境であれば、Windows, MacOS, Linux など種々の環境で用いることができ、汎用性の高いプログラムとなっている。また、ノーマルデータベースも搭載していることから、自施設のノーマルデータベースがなくとも用いることができる。

今年度は、単一施設のデータのみを用いて解析を行った。今回開発したプログラムの汎用性を確認するため、来年度は多施設のデータを用いて解析を進めていき、より頑健なプログラムにしていく予定である。

安静時脳機能画像解析により、統合失調症の陽性症状重症度と高い相関を示した右中後頭回-右楔前部、右角回-左楔前部のコネクティビティは、病的体験の客観指標への応用に有望な可能性が示唆された。

統合失調症では9つのネットワークにおいてコネクティビティの低下が見られた。判別解析では、これらのうち左中心傍小葉-右中心後回、右被殻-左帯状回、左側頭極-左島の3つのネットワークが、判別子の候補としての有用と思われた。

今後、本研究により同定された領域を対象に、信号抽出に改良等を実施し、判別率、臨床症状との相関の改良に向け、検討を行いたいと考えている。

## E. 結論

我々は、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。また、このシステムを多施設で共通化することにより、本研究の推進に必要なデータ収集が可能となっていると考えられる。

Imaging genetics に関する成果の一つは、GWAS という形で、もう一つはポリジェニック脳神経画像解析という形で得ることができた。脳構造画像を用いた統合失調症の解析プログラムを開発し、80%の精度で健常者と統合失調症を判別することができた。、安静時脳機能画像解析を用いて、コネクティブティ情報が統合失調症の病態理解と評価の客観的指標に応用しうることを示した。我々は今後、多施設のデータでの解析を行い、皮質領域以外の脳形態の特徴および遺伝子情報や安静時脳機能画像解析の結果なども勘案することにより、より精度の高い判別を行うことができるようにしていく予定である。

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。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. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M, Aribisala B, Armstrong NJ, Bernard M, Bohlken M, Boks MP, Bralten J, Brown AA, Chakravarty M, Chen Q, Ching C, Cuellar-Partida G, Den Braber A, Giddaluru S, Goldman AL, Grimm O, Guadalupe T, Hass J, Woldehawariat G, Holmes AJ, Hoogman M, Janowitz D, Jia T, Kim S, Klein M, Kraemer B, Lee PH, Loohuis L.O., Luciano M, Macare C, Mather KA, Mattheisen M, Milanese Y, Nho K, Papmeyer M, Ramasamy A, Risacher SL, Roiz-Santianez R, Rose EJ, Salami A, Samann P, Schmaal L, Schork AJ, Shin J, Strike LT, Teumer A, Van Donkelaar MJ, Van Eijk K, Walters RK, Westlye LT, Whelan CD, Winkler

AM, Zwiers MP, Alhusaini S, Athanasiu L, Ehrlich S, Hakobjan MH, Hartberg CB, Haukvik U, Heister A.H, Hohn D, Kasperaviciute D, Liewald D.C.M, Lopez LM, Makkinje R, Matarin M, Naber M, McKay DR, Needham M, Nugent AC, Putz B, Royle NA, Shen L, Sprooten E, Trabzuni D, Van der Marel S, Van Hulzen K, Walton E, Wolf C, Almasy L, Ames D, Arepalli, Assareh A, Bastin M, Brodaty H, Bulayeva K, Carless M, Cichon S, Corvin A, Curran J, Czisch M, De Zubicaray G, Dillman A, Duggirala R, Dyer T, Erk S, Fedko IF, Ferrucci L, Foroud TM, Fox PP, **Fukunaga M**, Gibbs R, Goring H, Green R, Guelfi M, Hansell N, Hartman CA, Hegenscheid K, Heinz A, Hernandez DF, Hesenfeld DJ, Hoekstra PJ, Holsboer F, Homuth G, Hottenga JJ, Ikeda M, Jack Jr CR, Jenkinson M, Johnson R, Kanai R, Keil M, Kent Jr JW, Kochunov P, Kwok JB, Lawrie SM, Liu X, Longo D, McMahon K, Meisenzahl E, Melle I, Mohnke S, Montgomery G, Mostert J, Muhleisen T, Nalls M, Nichols TE, Nilsson LG, Nothen M, Ohi K, Olvera R, Perez-Iglesias R, Pike G.B., Potkin S, Reinvang I, Reppermund S, Rietschel M, Romanczuk-Seiferth N, Rosen G, Rujescu D, Schnell K, Schofield P, Smith C, Steen V, Sussmann J, Thalamuthu A, Toga A, Traynor B, Troncoso J, Turner J, Hernandez MC, Van 't Ent D, Van der Brug M, Van der Wee N, Van Tol M.J, Veltman D, Wassink T, Westman E, Zielke H, Zonderman A, Ashbrook D, Hager R, Lu L, McMahon F, Morris D, Williams R, Brunner H, Buckner R, Buitelaar J, Cahn W, Calhoun VD, Cavalleri G, Crespo-Facorro B, Dale A, Davies G, Delanty N, Depondt C, Djurovic S, Drevets W, Espeseth T, Gollub R, Ho BC, Hoffmann W, Hosten N, Kahn R, Le Hellard S.L., Meyer-Lindenberg A, Muller-Myhsok B, Nauck M, Nyberg L, Pandolfo M, Penninx B, Roffman J, Sisodiya S, Smoller J, Van Bokhoven H, Van Haren N, Volzke H, Walter H, Weiner M, Wen W, White T, Agartz I, Andreassen O, Blangero J, Boomsma D, Brouwer R, Cannon D, Cookson M, De Geus E, Deary I, Donohoe G, Fernandez G, Fisher S, Francks C, Glahn D, Grabe H, Gruber O, Hardy J, **Hashimoto R**, (292名中237番目) Hulshoff Pol H, Jonsson E,

- Kloszewska I, Lovestone S, Mattay V, Mecocci P, McDonald C, McIntosh A, Ophoff R, Pausova Z, Paus T, Ryten M, Sachdev P, Saykin A, Simmons A, Singleton A, Soininen H, Wardlaw J, Weale M, Weinberger DR, Adams H, Launer L, Seiler S, Schmidt R, Chauhan G, Satizabal C, Becker J, Yanek L, Van der Lee S, Ebling M, Fischl B, Longstreth W, Greve D, Schmidt H, Nyquist P, Vinke L, Van Duijn C, Luting X, Mazoyer B, Bis J, Gudnason V, Seshadri S, Ikram M, the ADNI, the CHARGE, the EPIGEN, the IMAGEN, the SYS, Martin N, Wright M, Schumann M, Franke B, Thompson P, Medland S.E. Common genetic variants influence human subcortical brain structures, *Nature*, 2015 doi: 10.1038/nature14101( ahead of print)
- 2) Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Takeda M. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 160(1-3):228-9, 2014.12 doi: 10.1016/j.schres.2014.10.023.
  - 3) Li M, Ohi K, Chen C, He Q, Lu JW, Chen C, Luo XJ, Dong Q, Hashimoto R, Su B. Failure of Failure of replicating the association between hippocampal volume and 3 single-nucleotide polymorphisms identified from the European genome-wide association study in Asian populations. *Neurobiology of Aging*, 35(12):2883e.1-2, 2014.12, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.015.
  - 4) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *NeuroMolecular Medicine*, 16:697-703, 2014. 12 doi 10.1007/s12017-014-8319-5
  - 5) Shintani N, Onaka Y, Hashimoto R, Takamura H, Nagata T, Umeda-Yano S, Mouri A, Mamiya T, Haba R, Matsuzaki S, Katayama T, Yamamori H, Nakazawa T, Nagayasu K, Ago Y, Yagasaki Y, Nabeshima T, Takeda M, Hashimoto H. Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Molecular Brain*, 9:7(1):74, 2014.10
  - 6) Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Ochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N. Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry*, 4:e472, 2014. 10 doi:10.1038/tp.2014.110
  - 7) Miki K, Hashimoto R, Shi K, Yukioka M, Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty. *Rheumatology*, 53(10):1723-4. 2014.10 doi:10.1093/rheumatology/keu309
  - 8) Iwata R, Ohi K, Kobayashi Y, Masuda A, Masuda A, Iwama M, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, Hashimoto R, Itohara S, Iwasato T. RacGAP  $\alpha$ 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Report*, 8(5):1257-64, 2014.8 doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.047.
  - 9) Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, Numata S, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*, 582:93-8, 2014.10 doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.052.
  - 10) 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*, 40(5):1154-63, 2014.9 doi: 10.1093/schbul/sbt154
  - 11) Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hirai Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Annals of General Psychiatry*, 13:22. 2014.8 doi: 10.1186/s12991-014-0022-2.
  - 12) Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron

- activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*, 11:9(8):e104619, 2014. 8 doi: 10.1371/journal.pone.0104619
- 13) 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*, 68(7):534-541, 2014. 7 doi: 10.1111/pcn.12165.
  - 14) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Takeda M. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatr*, 22:4(2):42-48, 2014. 6 doi: 10.5498/wjp.v4.i2.42
  - 15) Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ikeda K. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 5(2):1000178, 2014. 6 doi: 10.4172/2155-6105.1000178
  - 16) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex*, 58C:23-26, 2014. 6 doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.011.
  - 17) 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*, 68(6):456-62, 2014. 6 doi: 10.1111/pcn.12157.
  - 18) Dickinson D, Straub RE, Trampush JW, Gao Y, Feng N, Xie B, Shin JH, Lim HK, Ursini G, Bigos KL, Kolachana B, Hashimoto R, Takeda M, Baum GL, Rujescu D, Callicott JH, Hyde TM, Berman KF, Kleinman JE, Weinberger DR. Differential Effects of Common Variants in SCN2A on General Cognitive Ability, Brain Physiology, and messenger RNA Expression in Schizophrenia Cases and Control Individuals. *JAMA Psychiatry*. 1;71(6):647-56, 2014. 6 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.157.
  - 19) Ohgidani M, Kato T.A., Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Scientific Reports* 14;4:4957, 2014. 5 doi: 10.1038/srep04957.
  - 20) Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M. The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain neurodevelopmental markers in schizophrenia and healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 56: 11-17, 2015. 1 doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.07.005
  - 21) Kido M, Nakamura Y, Nemoto K, Takahashi T, Aleksic B, Furuichi A, Nakamura Y, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M. The polymorphism of *YWHAE*, a gene encoding 14-3-3epsilon, and brain morphology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *PLoS ONE* 9(8): e103571, 2014. 8 doi: 10.1371/journal.pone.0103571
  - 22) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi D, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M. The polymorphism of *YWHAE*, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia and healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 51: 166-171, 2014. 6 doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.005
  - 23) Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C. Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 222(1-2): 114-117, 2014. 4 doi: 10.1016/j.pscychresns.2014.02.005
  - 24) Kasai K, Fukuda M, Yahata N, Morita K, Fujii N: The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res*. 2014

- Nov. 26. (DOI : 10.1016/j.neures.2014.11.007.) PMID : 25433093
- 25) Eguchi S, Koike S, Suga M, Takizawa R, **Kasai K**: Psychological symptom and social functioning subscales of the modified Global Assessment of Functioning Scale: reliability and validity of the Japanese version. *Psychiatry and Clin Neurosci.* 69(2):126-7. 2015 Feb. ( DOI : 10.1111/pcn.12250.) PMID : 25359328
- 26) Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Khor SS, Kashiwase K, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Kojima H, Saji H, Miyashita A, Kuwano R, Kaiya H, **Kasai K**, Tanii H, Tokunaga K, Sasaki T: Immune-related pathways including HLA-DRB1\*13:02 are associated with panic disorder. *Brain, Behav Immun.* 2015 Jan. 9. ( DOI : 10.1016/j.bbi.2015.01.002.) PMID : 25582808
- 27) Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kawasaki S, Nakakita M, Ohtani T, Okazaki Y, **Kasai K**: Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol.* 2015 Jan. 26. (DOI : 10.1111/adb.12224.) PMID : 25619621
- 28) Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, **Kasai K**, Koizumi H, Kiguchi M: Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophotonics.* 2015 Jan. 5. (DOI : 10.1117/1.NPh.2.1.015003) PMID :
- 29) Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, **Kasai K**: Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and fronto-temporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci.* 1-13, 2015 Jan. 12. PMID : 25580832
- 30) Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T, **Kasai K**: Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2014 Dec. 1. PMID : 25452567
- 31) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, **Hashimoto R**, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, **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 Clin Neurosci.* 68(1):83-84. 2014 Jan. ( DOI : 10.1111/pcn.12081.) PMID : 24393354
- 32) Sugawara H, Bundo M, Asai T, Sunaga F, Ueda J, Ishigooka J, **Kasai K**, Kato T, Iwamoto K: Effects of quetiapine on DNA methylation in neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 56: 117-121, 2014 Sep. 3. ( DOI : 10.1016/j.pnpbp.2014.08.010 ) PMID : 25194461
- 33) Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gono W, Kunimatsu S, **Kasai K**, Yamasue H: Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain.* Pp.1-14, 2014 Aug. 22. (DOI : 10.1093/brain/awu231) PMID : 25149412
- 34) Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, **Kasai K**, Okazaki Y: Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Pp1-12, 2014 Sep. 4. ( DOI : 10.1111/bdi.12252.) PMID : 25187262
- 35) Aoki Y, Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Kawakubo Y, **Kasai K**, Yamasue H: Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* (2014) 1-7, 2014 Jul 29. (DOI : 10.1038/mp.2014.74.) PMID : 25070538
- 36) Natsubori T, **Hashimoto R**, Yahata N, Inoue H,

- Takano Y, Iwashiro N, Koike S, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H: An fMRI study of visual lexical decision in patients with schizophrenia and clinical high-risk individuals. *Schizophr Res.* 157(1-3): 218-224, 2014 Aug. ( DOI : 10.1016/j.schres.2014.05.027. ) PMID : 24893907
- 37) Murata Y, Nishioka M, Bundo M, Sunaga F, Kasai K, Iwamoto K: Comprehensive DNA methylation analysis of human neuroblastoma cells treated with blonanserin. *Neurosci Lett.* 563:123-8, 2014 Mar. ( DOI : 10.1016/j.neulet.2014.01.038. ) PMID: 24491429
- 38) 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 3. ( DOI : 10.1016/j.pnpbp.2013.11.009. ) PMID : 24275075
- 39) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K: Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia: a Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. *Schizophr Bull.* ;41(1):268-79. 2015 Jan. ( DOI : 10.1093/schbul/sbu086. ) PMID : 24948388
- 40) Koike S, Bundo M, Iwamoto K, Suga M, Kuwabara H, Ohashi Y, Shinoda K, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Yamasue H, Kasai K: A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: A capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. *Transl Psychiatry.* 4:e379, 2014 Apr. 8. (DOI : 10.1038/tp.2014.19) PMID : 24713860
- 41) Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kato M, Arai T, Kakuma T, Mizukami K, Matsuda H, Soya H, Asada T. Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Oct 29. doi: 10.1002/gps.4205.
- 42) Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(3-4):153-60.
- 43) Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. Network analysis for motives in suicide cases: a cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Apr;68(4):299-307.
- 44) 福田正人 (監修)、笠井清登、鈴木道雄、三村將、村井俊哉 (編集) : 精神疾患の脳画像 ケースカンファレンス 診断と治療へのアプローチ、中山書店、2014. 8.
- 45) 青木茂樹、笠井清登 (監修)、根本清貴 (編著) : すぐできる VBM 精神・神経疾患の脳画像解析 SPM12 対応 [DVD 付]、秀潤社、2014.
2. 学会発表
- 1) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia; Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. 2014 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11(9), 2014. Poster
- 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. Brain-enriched sorting nexin family proteins regulate spine morphogenesis and are associated with risk for schizophrenia. 2014 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11(9), 2014. Poster
- 3) Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M. Intermediate phenotype studies in schizophrenia (Current research topics in schizophrenia and future perspectives. ) 29<sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26(23), 2014. invited speaker

- 4) Uno K, Nishizawa D, Seol S, Sakai N, Ohi K, Nabeshima T, **Hashimoto R**, Ozaki N, Ikeda K, Miyamoto Y, Nitta A. PCLO SNP rs13438494 regulates DA and 5-HT uptake, accompanied with splicing efficiency and dependence-like behaviors in genomic association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26 (24), 2014. poster
- 5) Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Nagashima M, Hiroshi U, **Hashimoto R**, Tanaka M, Sugimura H, Ikeda K. Associations of an orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism with nicotine dependence found in genome-wide and following association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26 (23), 2014. poster
- 6) Ohi K, **Hashimoto R**, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, **Fukunaga M**, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia; Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. 2014 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11 (9), 2014. Poster
- 7) **Fukunaga M**, Masumura M, Koda S, Shimonaga T, Nakamura R, Mori Y, Yoshioka Y. HISTOLOGICAL CORRELATION OF MANGANESE ENHANCED MRI IN THE DEMYELINATING DISEASE MODEL BRAIN. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014, Milan, Italy, 2014.5.13 poster
- 8) Yoshioka Y, Chen T, Mori Y, Cheng Z, Kashiwagi Y, **Fukunaga M**, Kida I, Taga Y, Yoshida S, Ohno K. New Magnetic Nanoparticle for Kidney Function, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014, Milan, Italy, 2014.5.13 poster
- 9) Mori Y, Chen T, Ohno K, Yoshida S, Taga Y, Fujisawa T, **Fukunaga M**, Komai Y, Hata Y, Yoshioka Y. Sequential and Time-Lapse MRI Monitoring of Peripheral Macrophage Recruitment and Migration in Mouse Brain, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014, Milan, Italy, 2014.5.13 poster
- 10) **福永雅喜**, 岡田直大, 山下典生, 大井一高, **橋本亮太**, ENIGMA-SZJ: 統合失調症の皮質下体積のメタアナリシス、ICG7/COCOR03 合同会議、横浜、2014.6.28 口演
- 11) 村瀬智一、梅田雅宏、**福永雅喜**、渡邊康晴、樋口敏宏、仮想炎刺激に伴う脳活動変化の検討、第42回日本磁気共鳴医学会大会、京都、2014.9.18 口演
- 12) 吉田正俊、辻本健吾、**福永雅喜**、マカクザルによる半側空間無視の動物モデル、第38回日本神経心理学学会学術大会、山形、2014.9.26 ポスター
- 13) Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Shimoji K, Shibata T, Higuchi N, Higuchi F, Nakano M, Hobara T, Otsuki K, Watanuki T, Fujita Y, **Fukunaga M**, Yamagata H, Matsubara M, Ueda K, Furukawa M, Matsunaga N, Watanabe Y. Abnormalities of Brain Structure in Patients with Late-life Depression, 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、2014.9.29 ポスター
- 14) **Fukunaga M**, Ultra high field MRI of cortical laminar structure in the brain, 4th Joint CIN-NIPS Symposium, Tübingen, Germany, 2014.10.6 口演
- 15) **福永雅喜**, **橋本亮太**, 岡田直大, 越山太輔, ENIGMA-SZJ: 統合失調症の皮質下体積のメタアナリシス、第5回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京、2014.12.7 口演
- 16) **福永雅喜**, 八幡憲明, Resting-state fMRI 概論、第7回・包括脳MRI 脳画像解析チュートリアル、東京、2014.12.13 口演
- 17) **Fukunaga M**, Ultra high field MRI of human brain structure and function, 18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2nd CU-NIPS Symposium “Frontier in Neuroscience Research”, Bangkok, Thailand, 2014.12.23 口演
- 18) **福永雅喜**, マルチスケール MR イメージングによる生体システムの可視化、自然科学研究機構新分野創成センターシンポジウム「生命現象を全体として理解する新しい科学の創成」、岡崎、2015.1.17 口演
- 19) 岡右里恵, 緒方洋輔, **福永雅喜**, **橋本亮太**, 花川隆, Resting-state functional connectivity MRI を用いた気分障害患者と健常者の判別精度に対する特徴量抽出手法の影響の検討、平成26年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12.11-13 (12), 2014. ポスター
- 20) 永安一樹, 松村憲佑, 中澤敬信, 安田由華, 山森英長, 梅田知美, 大井一高, **橋本亮太**, 武田

- 雅俊、橋本均、自閉症関連候補遺伝子のハイスループット機能評価系による解析、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12.11-13(12), 2014. ポスター
- 21) 岩田亮平、**橋本亮太**、糸原重美、岩里琢治、RacGAP  $\alpha 2$  キメリンによる認知能力の発達の調節、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12.11-13(12), 2014. ポスター
- 22) **橋本亮太**、多施設共同研究体制の構築、第 5 回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京、12.6-7(6), 2014. 口演
- 23) 近藤健治、**橋本亮太**、池田匡志、高橋秀俊、山森英長、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、斎藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、統合失調症の GWAS によるプレパルス抑制との共通リスク遺伝子の同定、第 47 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2014. ポスター
- 24) 吉田正俊、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、武田雅俊、伊佐正、統合失調症患者の静止画自由視時の視線データはサリエンシー計算論モデルによって説明できる、第 4 回生理研-名大合同シンポジウム、名古屋、11.22, 2014. ポスター
- 25) 村松憲佑、永安一樹、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、大井一高、**橋本亮太**、武田雅俊、橋本均、自閉症の疾患特異的候補遺伝子の機能的スクリーニング系の確立、第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、11.20-22(22), 2014. 口演
- 26) **橋本亮太**、精神疾患の中間表現型研究 (Intermediate phenotype studies in psychiatric disorders)、日本神経精神薬理学会第三回学術奨励賞受賞記念講演、11.21, 2014. 講演
- 27) 中澤敬信、**橋本亮太**、永安一樹、安田由華、山森英長、梅田知美、藤本美智子、大井一高、石川充、赤松和土、岡野栄之、武田雅俊、橋本均、iPS 細胞関連技術を用いた統合失調症研究、第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会の合同シンポジウム 1 「iPS 細胞を用いた精神疾患の分子病態研究の現状と展望」名古屋、11.20-22(21), 2014. 口演
- 28) **橋本亮太**、池田匡志、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、Dickinson D、Aleksic B.、岩瀬真生、数井裕光、尾崎紀夫、Weinberger DR、岩田仲生、武田雅俊、Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia (統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析)、第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014. ポスター
- 29) 森原剛史、佐藤真広、角田達彦、山口由美、赤津裕康、**橋本亮太**、紙野晃人、武田雅俊、疾患感受性のマウス系統間差をトランスクリプトーム解析：アルツハイマー病の  $A\beta$  蓄積量を規定する遺伝子 KLC1E の同定、第 59 回日本人類遺伝学会第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014. 口頭
- 30) **橋本亮太**、住吉チカ、藤野陽生、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、井村修、住吉太幹、武田雅俊、統合失調症患者の認知機能障害の簡易測定法の開発、第 14 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014. (講演)
- 31) 藤野陽生、**橋本亮太**、住吉チカ、住吉太幹、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、武田雅俊、井村修、統合失調症患者の社会機能に影響する要因、第 14 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014. (口演)
- 32) 三木健司、**橋本亮太**、史賢林、行岡正雄、TKA 術後遷延疼痛の実際 米国でのオピオイドの蔓延 (Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty) 第 42 回日本関節病学会シンポジウム 11 「関節手術後の疼痛対策」、東京、11.6-7(7), 2014. シンポジスト・座長 招待講演
- 33) 西澤大輔、笠井慎也、佐藤直美、谷岡書彦、長島誠、氏家寛、**橋本亮太**、田中雅嗣、梶村春彦、池田和隆、ゲノムワイド関連解析によるオレキシン 2 受容体遺伝子多型 Val308Ile とニコチン依存との関連の同定 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、横浜、10.3-4(3), 2014. 口頭
- 34) **橋本亮太**、山森英長、梅田知美、藤本美智子、安田由華、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来サンプルを用いた統合失調症の病態解明研究、第 11 回 NDDC-JSG 会議、大阪、10.7, 2014. 口演
- 35) **橋本亮太**、神経化学が読み解く精神疾患の病態メカニズム、第 7 回 (2014 年) 神経化学の若手研究者育成セミナー、奈良、9.29-10.1(29), 2014. 口演
- 36) **橋本亮太**、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、イントロダクション (Introduction)、生物精神・神経化学合同シンポジウム テーマ：朝から生討論：我が国の発達障害研究はトランスレーショナル

- となりうるか？ 臨床精神 vs 神経化学、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. 口演
- 37) **橋本亮太**、大井一高、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、ビッグサイエンスに対する挑戦：スモールサイエンスと基礎研究の融合 (The challenge to big science: fusion of small science and basic research) シンポジウム 2 「多施設共同研究の意義と日本における現状：欧米に勝つための戦略とは？」 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014.
- 38) 齋藤 竹生、池田匡志、近藤健治、岡久祐子、菱本明豊、大沼徹、廣瀬雄一、**橋本亮太**、尾崎紀夫、岩田仲生、ラモトリギン誘発皮疹に関する薬理遺伝学的研究、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29-1), 2014. 各賞受賞者ポスター
- 39) 近藤健治、**橋本亮太**、池田匡志、高橋秀俊、山森英長、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、斎藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、プレパルス抑制関連遺伝子の探索、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 40) 安田由華、**橋本亮太**、中江文、康紅玲、大井一高、山森英長、藤本美智子、萩平哲、武田雅俊、自閉症スペクトラム症における感覚過敏についての研究 (Sensory profile in subjects with autism spectrum disorders) 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 41) 藤本美智子、**橋本亮太**、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症の生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの開発、An integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. ポスター
- 42) 山森英長、**橋本亮太**、石間環、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、伊藤彰、橋本謙二、武田雅俊、複数のバイオマーカーを用いた気分障害と統合失調症の補助診断方法確立の検討 (Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders and schizophrenia) 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 43) 布川綾子、渡部雄一郎、飯嶋良味、江川純、金子尚史、澁谷雅子、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、栃木衛、功刀浩、糸川昌成、尾崎紀夫、**橋本亮太**、染矢俊幸、TPH2 遺伝子と日本人統合失調症との 2 段階関連解析、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 44) 江川純、飯嶋良味、渡部雄一郎、布川綾子、金子尚史、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、功刀浩、糸川昌成、佐々木司、尾崎紀夫、**橋本亮太**、澁谷雅子、井桁裕文、染矢俊幸、マイクロ RNA30E 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 45) **橋本亮太**、精神疾患とその偏見への挑戦：こころの扉を開き克服するまで、新適塾「脳はおもしろい」第 6 回会合、大阪、9.17, 2014. 講演
- 46) 中澤敬信、**橋本亮太**、橋本均、細胞内タンパク質輸送と統合失調症、生体機能と創薬シンポジウム 2014、大阪、8.28-29(28), 2014. ポスター
- 47) **橋本亮太**、精神疾患分野から-多施設共同研究による倫理的問題点-、ヒトゲノム解析研究倫理審査を考える会、東京、8.3, 2014. 講演
- 48) 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」第三回研究班会議、東京、7.20, 2014. 口頭
- 49) 三木健司、史賢林、**橋本亮太**、林淳一朗、行岡正雄、小島崇宏、裁判における CRPS 症例の診断書からみた妥当性、第 12 回整形外科痛みを語る会、福岡、6.28-29, 2014. 招待講演
- 50) **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 110 回日本精神神経学会学術総会、横浜、6.26-28(27), 2014. 口演
- 51) 山森英長、**橋本亮太**、藤本美智子、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、阪大病院でのクロザピンの使用経験と有用性、第 17 回和風会精神医学研究会、大阪 6.8, 2014. 口頭
- 52) **橋本亮太**、精神疾患のバイオマーカー研究—DSM-5 への挑戦—、北里大学精神科教室拡大研

- 研究会、4.17,2014. 招待講演
- 53) Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes during the course of schizophrenia. In Symposium “Neurodevelopmental trajectories and psychiatric disorders”. 9th International Conference on Early Psychosis. 2014, 11, 17-19, Tokyo. [invited lecture]
- 54) Takayanagi T, Sasabayashi D, Nakamura M, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Katagiri N, Sakuma A, Matsumoto K, Mizuno M, Suzuki M. Cortical thickness changes in subjects at risk for developing psychosis. 9th International Conference on Early Psychosis. 2014, 11, 17-19, Tokyo. [poster]
- 55) Katsura M, Tsujino N, Nishiyama S, Baba Y, Ohmuro N, Higuchi Y, Takahashi T, Nemoto T, Matsuoka H, Suzuki M, Mizuno M, Matsumoto K. Early intervention for ultra-high risk youth in Japan: clinical practice in three leading centers. 9th International Conference on Early Psychosis. 2014, 11, 17-19, Tokyo. [oral]
- 56) Nishiyama S, Takahashi T, Higuchi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Matsuoka T, Kawasaki Y, Sumiyochi T, Suzuki M. Neurocognitive dysfunction in subjects with at risk mental state to predict transition to schizophrenia. 9th International Conference on Early Psychosis. 2014, 11, 17-19, Tokyo. [poster]
- 57) Kido M, Nakamura Y, Nemoto K, Takahashi T, Aleksic B, Furuichi A, Nakamura Y, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M. The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and brain morphology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 22<sup>nd</sup> World Congress of Psychiatric Genetics. 2014, 10, 12-16, Copenhagen, Denmark. [Poster]
- 58) Takahashi T, Nakamura Y, Malhi GS, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Pantelis C, Suzuki M. Olfactory sulcus morphology in schizophrenia and established bipolar affective disorder. 16th World Congress of Psychiatry. 2014, 9, 14-18, Madrid, Spain. [poster]
- 59) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Kaibuchi K, Ozaki N, Suzuki M. The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia and healthy subjects. 4<sup>th</sup> Schizophrenia International Research Society Conference. 2014, 4, 5-9, Florence, Italy. [poster]
- 60) 西山志満子, 高橋 努, 古市厚志, 樋口悠子, 松岡 理, 松井三枝, 住吉太幹, 倉知正佳, 鈴木道雄: 自我障害尺度 (SELF28) の開発とそれを用いた統合失調症の病期による横断的比較. 第18回日本精神保健・予防学会学術集会, 2014, 11, 15-16, 東京. [口演]
- 61) 笹林大樹, 高柳陽一郎, 中村美保子, 高橋 努, 古市厚志, 木戸幹雄, 西川祐美子, 片桐直之, 佐久間篤, 松本和紀, 水野雅文, 鈴木道雄: At-risk mental stateにおける大脳皮質厚の変化. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会, 2014, 9, 29-10, 1, 奈良. [ポスター]
- 62) Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M: DISC1 Ser704Cys polymorphism and midline brain structures in schizophrenia and healthy subjects. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会, 2014, 9, 29-10, 1, 奈良. [ポスター]
- 63) Nakamura M, Takahashi T, Nakamura Y, Aleksic B, Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Ozaki N, Suzuki M: DISC1 polymorphism and orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia and healthy subjects. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会, 2014, 9, 29-10, 1, 奈良. [ポスター]
- 64) 高橋 努, 中村祐美子, Malhi GS, 高柳陽一郎, 古市厚志, 木戸幹雄, 笹林大樹, 中村美保子, 野口 京, Pantelis C, 鈴木道雄: 統合失調症および双極I型障害における嗅溝形態の変化. 第9回日本統合失調症学会, 2014, 3, 14-15, 京都. [ポスター]
- 65) 木戸幹雄, 中村由嘉子, 根本清貴, 高橋 努, Aleksic B, 古市厚志, 中村祐美子, 池田 匡志, 野口 京, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 鈴木道雄. 14-3-3 イプシロンをコードする YWHAE の遺伝子多型と統合失調症患者の脳形態との関連: voxel-based morphometry を用いた研究. 第9回日本統合失調症学会, 2014, 3, 14-15, 京都. [ポスター]

- 66) 西山志満子, 高橋 努, 樋口悠子, 古市厚志, 數川 悟, 古田壽一, **鈴木道雄**: At Risk Mental State と初回エピソード精神病における認知機能の比較. 第 185 回北陸精神神経学会, 2014, 1, 26, 金沢. [口演]
- 67) **笠井清登**: 脳画像研究における多施設共同研究. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会 合同年会, 2014 年 9 月 29 日, 奈良, シンポジウム.
- 68) **笠井清登**: トランスレータブルブレインマーカー. 第 44 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 2014 年 12 月 4 日. (シンポジウム)
- 69) 多田真理子, 切原賢治, 永井達哉, 小池進介, 越山太輔, 荒木剛, **笠井清登**: 統合失調症リスク群及初発群におけるガンマオシレーションの変化. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014 年 11 月 21 日. (シンポジウム)
- 70) 切原賢治, 永井達哉, 多田真理子, 越山太輔, 荒木剛, **笠井清登**: 統合失調症におけるミスマッチ陰性電位. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014 年 11 月 20 日. (シンポジウム)
- 71) 越山太輔, 切原賢治, 多田真理子, 永井達哉, 荒木剛, **笠井清登**: 精神病性障害の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と血中 D-serine 濃度の関連. 第 14 回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 2014 年 11 月 8 日. (一般演題)
- 72) 多田真理子, 切原賢治, 永井達哉, 小池進介, 越山太輔, 荒木剛, **笠井清登**: 統合失調症早期段階におけるベースラインのガンマオシレーション. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014 年 10 月 1 日. (ポスター)
- 73) 吉川茜, 西村文親, 稲井彩, 西岡将基, 江里口陽介, 高屋淳彦, 枡木衛, 河村代志也, 梅景正, 加藤佳代子, 佐々木司, **笠井清登**, 垣内千尋: 統合失調症病態における NMDA 受容体スイッチング制御因子の遺伝学的見当. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014 年 10 月 1 日. (ポスター)
- 74) 八幡憲明, 森本淳, 橋本龍一郎, 柴田和久, 今水寛, 福田めぐみ, 川久保友紀, 桑原斉, 黒田美保, 山田貴志, 加藤進昌, 佐々木由香, 渡邊武郎, **笠井清登**, 川人光男: 安静時脳機能磁気共鳴画像を用いた機械学習による自閉症スペクトラム障害の神経基盤研究. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014 年 9 月 24 日. (ポスター)
- 75) **根本清貴**, 精神科医の観点からの脳 MRI, 脳血流 SPECT のみかた, 第 27 回日本総合病院精神医学会総会, つくば, 11. 28-29 (28), 2014. 招待講演
- 76) **根本清貴**, 認知症診療に役立つ核医学画像の基礎知識, 第 5 回北海道脳神経外科認知症研究会, 札幌, 11. 1, 2014. 招待講演
- 77) **根本清貴**, 田村昌士, 新井哲明, 朝田隆, 健常後期高齢者の Tc-99m ECD 脳血流 SPECT データベースの開発, 第 19 回日本神経精神医学会, つくば, 10. 1, 2014. 口演
- 78) **根本清貴**, 田村昌士, 加藤守匡, 松田博史, 新井哲明, 征矢英昭, 朝田隆, 軽強度運動による高齢者の楔前部および前頭前野における脳血流, 第 19 回日本神経精神医学会, つくば, 10. 1, 2014. 口演
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
出願番号: 特願2014-182369 発明者: **橋本亮太**, 三浦健一郎, 藤本美智子, 発明の名称: 精神疾患判定装置、及び、精神疾患判定方法、出願人: 国立大学法人大阪大学、出願日: 2014/9/8
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

データ収集（DNA、脳神経画像）

担当責任者

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 准教授

笠井清登 東京大学医学部附属病院・精神医学 教授

鈴木道雄 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）神経精神医学講座・精神医学 教授

福永雅喜 自然科学研究機構 生理学研究所大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門 准教授

研究要旨

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、客観的・科学的診断法の開発が必要とされている。本研究は、ポリジェニック解析による遺伝学的なリスク、脳神経画像による構造脆弱性、そして現在の脳病態を反映する安静時脳機能画像を組み合わせる統合失調症の診断法を開発することを目的とする。本研究業務においては、DNAと脳神経画像を多施設で収集するにあたって、共通の収集プロトコールを作成し、各施設でサンプル収集を開始し、統合失調症と健常者合わせて600例以上のデータ収集を行った。本業務において収集したデータ・サンプルは、他の業務の推進に不可欠なものであり、今後も引き続き収集を進めていく予定である。

A. 研究目的

精神疾患の診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立しておらず、客観的・科学的診断法の開発が必要とされている。本研究は、ポリジェニック解析による遺伝学的なリスク、脳神経画像による構造脆弱性、そして現在の脳病態を反映する安静時脳機能画像を組み合わせる統合失調症の早期診断法を開発することを目的とする。ポリジェニックスコアは、統合失調症の数十万の SNP データから得られる遺伝的リスクとして近年開発された指標である。従来から知られている統合失調症の側頭葉や前頭葉の体積の減少を脳構造脆弱性として評価し、ポリジェニックスコアと合わせて、統合失調症のリスクの総体を算出する。一方、現在の状態像を、安静時脳機能画像による最新の脳画像解析技術（コネクティビティ解析）を用いて、現在の脳の神経生理学的な病態として定量する。リスクと現在の脳病態を合わせた指標のアルゴリズムを作成し、統合失調症の客観的・科学的早期診断法を創出する。統合失調症の遺伝的・脳構造的リスクと神経生理学的な現在の病態を合わせて評価する研究は、国内外に全く報告がなく独創的である。3年を通じて阪大統合失調症専門外来、東大・富山大こころのリスク外来にてサン

プルと脳神経画像データ収集を行う。一年目は既に収集済みデータを用いた解析を行い、2年目には新たに収集した個々のデータを解析し、最終年度には、3つの指標を統合した診断アルゴリズムを作成する。本研究期間終了後も、早期診断法の開発を遂行するために、疾患特異性・施設間差異の検討、検査マニュアル作成、臨床応用と普及・啓発を行う。本研究により、統合失調症のバイオリソールな診断基準を作成することができれば、精神疾患診断のパラダイムシフトが起こり、診断の精度が高まりよりよい治療に結びつくと考えられる。さらに、精神医学的、遺伝学的、神経科学的に貴重なバイオリソースを構築し、同様の研究手法が他の精神疾患にも波及することが期待される。さらに、国内企業との産学連携を介して、新たな医療産業の分野を創り経済的効果を生む可能性がある。最後に精神疾患に対する誤解や偏見を打破し、国民の保健・医療・福祉の向上において多大なる貢献ができると考えられる。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院の統合失調症専門外来（橋本、福永）、東京大学医学部附属病院のこころのリスク外来（笠井）、富山大学医学部附属病院のこころのリスク相談・外来（鈴木）の3つの専門施

設で、統合失調症患者および ARMS (At Risk Mental State) の被験者をリクルートし、DNA を収集し、脳構造画像と安静時機能的 MRI 画像の撮像を行う。また、それぞれの研究施設にて、健常者についても同様にリクルートを行う。それぞれのサイトでの被験者数の合計は 1000 を超えているが、DNA、脳構造画像、安静時機能的 MRI 画像のすべてがそろったサンプルは、100 例程度であるため、今後研究期間の 3 年間を通じて行い、一年間に 100 例以上の集積を目標とする。

本研究は、大阪大学倫理審査委員会、東京大学大学倫理審査委員会、富山大学倫理審査委員会、生理学研究所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

DNA と脳神経画像を多施設で収集するにあたって、共通の収集プロトコールを作成した。SCID, PANSS, Socio economic status, 利き手、等価換算など基本的情報を同じフォーマットで取得し、共通のデータシーを用いる体制を構築した。

その結果、大阪大学では、画像のクオリティコントロールは、生理研において行い、既存のデータと合わせて統合失調症 100 例と健常者 200 例のデータ収集を行った。

東京大学においては、既存データとあわせて、健常者 220 例と統合失調症 30 例の、脳構造画像および安静時脳機能画像のデータ収集を施行した。

富山大学においては、既存データとあわせて脳構造画像および DNA を統合失調症 75 例および健常者 100 例で収集した。安静時機能的 MRI 撮像に関しても体制が整い、今後は共通プロトコールに沿ったデータ収集が可能となった。

#### D. 考察

データ収集の共通のプロトコールを作成し、データ収集を開始することができた。業務主任である大阪大学において、先行してデータ収集を行っているが、他の 2 施設においても、順調にデータ収集の体制が整ってきている。今後も、引き続きデータ収集を行い、解析へと進むことが期待される。

#### E. 結論

我々は、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。また、このシステムを多施設で共通化することにより、本研究の推進に必要なデータ収集が可能となっていると考えられる。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) Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M, Aribisala B, Armstrong NJ, Bernard M, Bohlken M, Boks MP, Bralten J, Brown AA, Chakravarty M, Chen Q, Ching C, Cuellar-Partida G, Den Braber A, Giddaluru S, Goldman AL, Grimm O, Guadalupe T, Hass J, Woldehawariat G, Holmes AJ, Hoogman M, Janowitz D, Jia T, Kim S, Klein M, Kraemer B, Lee PH, Loohuis L.O., Luciano M, Macare C, Mather KA, Mattheisen M, Milanesechi Y, Nho