

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の

鑑別補助診断法の開発に関する研究

（課題番号 H26 精神 一般 015）

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 橋本 謙二

（千葉大学社会精神保健教育研究センター）

平成27（2015）年 3月

目 次

I . 委託業務成果報告（総括）	
血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 1
橋本謙二	
II . 委託業務成果報告（業務項目）	
1 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 7
橋本謙二	
2 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 12
伊豫雅臣	
3 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 17
中込和幸	
4 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 19
岩田泰秀	
5 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 21
戸田重成	
6 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 26
山森英長	
7 . 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 31
菱本明豊	
III . 学会等発表実績	----- 33
IV . 研究成果の刊行物・別刷	----- 40

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

委託業務成果報告書（総括項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

業務主任者 橋本謙二 千葉大学社会精神保健教育研究センター教授

研究要旨

うつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、わが国で社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性の大うつ病性障害と誤診されることも多く、過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。本研究の目的は、鑑別診断が難しい大うつ病性障害と双極性障害を、6医療機関（千葉大学、国立精神・神経医療研究センター、浜松医科大学、金沢大学、大阪大学、神戸大学）で採取した血液中の成熟型BDNFおよび前駆体であるproBDNF濃度を測定することにより、両疾患の鑑別診断に応用することである。また、新規バイオマーカーの探索も行う。本研究を実施することにより、これまで鑑別診断が困難であった両疾患の鑑別診断に応用するものであり、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすと期待される。

担当責任者

伊豫 雅臣（千葉大学大学院医学研究院・精神医学・教授）
中込 和幸（国立精神・神経医療研究センター病院・副院長）
岩田 泰秀（浜松医科大学医学部・精神医学講座・講師）
戸田 重誠（金沢大学医学部附属病院・精神科神経科・講師）
山森 英長（大阪大学医学系研究科・精神医学教室・助教）
菱本 明豊（神戸大学大学院医学研究科・精神医学分野・講師）

A. 研究目的

うつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、わが国で社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性の大うつ病性障害と誤診されることも多く、過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年

近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）は、うつ病などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに関わっていることが判ってきた。業務主任者らは、2003年に未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、年齢・性別等を合致させた健常者と比較して有意に低いこと、およびうつ症状の重症度の中に負の相関があることを報告した。この報告は、国内外の多くの研究者により引用され、その後の多くのメタ解析で支持されている。しかしながら、これまでの全ての報告は、ELISA キットに使用されている BDNF 抗体の特異性から、proBDNF（BDNF の前駆体）と成熟型 BDNF 含めた値である。一方、proBDNF と成熟型 BDNF は、異なる受容体（p75^{NTR} and TrkB）に結合し、逆の生理学的作用を示す事が知られている。研究代表者らは、proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性を提言してきた。

今回、双極性障害患者および健常者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定した。さらに、今年度、国内の 6 医療施設（千葉大学、国立精神・神経医療研究センター、浜松医科大学、金沢大学、大阪大学、神戸大学）における多施設共同研究として、研究を開始した。

B．研究方法

双極性障害患者（215 名および 47 名）および健常者（112 名および 43 名）の血液サンプルは、それぞれ共同研究機関であるスウェーデンのカロリンスカ研究所およびエーテボリ大学の病院で採取した。

血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定

した。

【倫理面への配慮】

スウェーデンの共同研究機関（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）との共同研究の実施については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 21 日）。

今年度から開始した 6 医療施設における共同研究に関しては、各施設の倫理委員会で承認後、サンプル収集を開始した。

C．研究結果

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に高かった。一方、患者群の血清中の proBDNF 濃度は健常者の値と比較して有意に低かった。これらの結果は、独立した二施設（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）のサンプルでも同様の結果であった。

D．考察

以前、我々はうつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下している事を報告した。今回、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に増加していた。このことは、うつ病と双極性障害では、成熟型 BDNF 濃度が健常者と比較して逆であることが判った。

また今回の双極性障害のサンプルはすべてスウェーデン人のサンプルであるため、日本人に当てはまるかわからない。本研究計画では、わが国における 6 医療機関において、日本人のうつ病患者、双極性障害患者、健常者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定するこ

とにより、両疾患の鑑別補助診断として有用かを明らかにする研究を開始した

現在の臨床現場において、うつ病患者および双極性障害のうつ症状の鑑別は、非常に難しく、これまで診断されてきた治療抵抗性うつ病患者の一部は、双極性障害である可能性が指摘されている。本研究により、両者を鑑別診断する補助法として応用できる可能性があると考えられる。

E . 結論

血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できる可能性が示唆された。

現在、国内の 6 医療施設間でのサンプルを用いて、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できるか、多施設間共同研究を開始した。

F . 健康危険情報：なし

G . 研究発表（英文論文に限定）

- [1] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [2] Yang, C., and Hashimoto, K. (2014) Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology* 231, 2041-2042.

- [3] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* 156, 281-282.
- [4] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 575, 37-41.
- [5] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [6] Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., and Matsuoka, Y. (2014) Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Res.* 83, 8-12.
- [7] Li, S.X., Zhang, J.C., Wu, J., and Hashimoto, K. (2014) Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 124-127.
- [8] Dang, Y.H., Ma, X.C., Zhang, J.C., Ren, Q., Wu, J., Gao, G.G., and Hashimoto, K. (2014). Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression. *Curr. Pharm. Des.* 20,

- 5151-5159.
- [9] Yoshimi, N., Fujita, Y., Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2014) Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT_{1A} receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 245-249.
- [10] Hashimoto, K. (2014) Blood D-serine levels as a predictive biomarker for the rapid antidepressant effects of the NMDA receptor antagonist ketamine. *Psychopharmacology* 231, 4081-4082.
- [11] Suzuki, M., Takahashi, M., Muneoka, K., Sato, K., Hashimoto, K., and Shirayama, Y. (2014) A study of remitted and treatment-resistant depression using NMPI and including pessimism and optimism scales. *PLOS ONE* 9, e109137.
- [12] Hashimoto, K. (2014) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as predictable biomarkers for bipolar disorder. *Bri. J. Psychiatry* 205, 410.
- [13] Iguchi, Y., Kosugi, S., Nishikawa, H., Lin, Z., Minabe, Y., Toda, S. (2014) Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PLoS One* 9, e114024.
- [14] Miura, K., Hashimoto, R., Fujimoto, M., Yamamori, H., Yasuda, Y., Ohi, K., Umeda-Yano, S., Fukunaga, M., Iwase, M., Takeda, M. (2014) An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 160, 228-229.
- [15] 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. (2014) Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Mol. Brain* 7, 74.
- [16] 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. (2014) Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl. Psychiatry* 4, e472.
- [17] Iwata, R., Ohi, K., Kobayashi, Y., Masuda, A., Masuda, A., Iwama, M., Yasuda, Y., Yamamori, H., Tanaka, M., Hashimoto, R., Itohara, S., Iwasato, T. (2014) RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Report* 8, 1257-1264.
- [18] 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. (2014) Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci. Lett.* 582, 93-98.
- [19] 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. (2014) Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Ann. Gen. Psychiatry* 13,22.
- [20] Watanabe, Y., Tanaka, H., Tsukabe, A., Kunitomi, Y., Nishizawa, M., Hashimoto, R., Yamamori, H., Fujimoto, M., Fukunaga, M., Tomiyama, N. (2014) Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One* 9, e104619.
- [21] 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. (2014) Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68, 534-541.
- [22] Yasuda, Y., Hashimoto, R., Ohi, K., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Fujino, H., Takeda, M. (2014) Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J. Psychiatr.* 4, 42-48.
- [23] Nishizawa, D., Ohi, K., Hashimoto, R., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Takeda, M., Ikeda, K. (2014) Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J. Addiction Res. Ther.* 5, 1000178.
- [24] 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, D.R., Takeda, M. (2014) Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex* 58C, 23-26.
- [25] Horiguchi, M., Ohi, K., Hashimoto, R., Hao, Q., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Takeda, M., Ichinose, H. (2014) A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68, 456-462.
- [26] Yang, J.J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.Y., Yu, H.Y., and Hashimoto, K. (2015) Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 77, e19-e20.
- [27] Pålsson, E., Jakobsson, J., Södersten, K., Fujita, Y., Sellgren, C., Ekman, C.J., Ågren, H., Hashimoto, K., and Landén, M. (2015) Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 133-140.
- [28] Hashimoto, K. (2015) Targeting the

- sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [29] Kimura, A., Hashimoto, T., Niitsu, T., Iyo, M. (2015) Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J. Affect. Disord.* 175C, 303-309.
- [30] Hashimoto, K. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as a diagnostic biomarker for major depression and bipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 83-84.
- [31] Levin, R., Abarbanel, A., Edelman, S., Durrant, A.R., Hashimoto, K., Javitt, D.C., and Heresco-Levy, U. (2015) Behavioral and cognitive effects of the *N*-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans. *J. Psychiatry Res.* 61, 188-195.
- [32] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [33] Hashimoto, K. (2015) Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J. Pharmacol. Sci.* 127, 6-9.
- [34] Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Li, S.X., Shirayama, Y., and Hashimoto, K. (2015) Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [35] Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., Ren, Q., and Hashimoto, K. (2015) Regional differences in brain-derived neurotrophic factor and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [36] Yoshimi, N., Futamura, T., and Hashimoto, K. (2015) Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [37] Ishima, T., Futamura, T., Ohgi, Y., Yoshimi, N., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2015) Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* in press.
- [38] Yang, C., and Hashimoto, K. (2015) Combination of nitrous oxide with isoflurane or scopolamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.

3 . その他

H . 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

委託業務成果報告書（業務項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 橋本謙二 千葉大学社会精神保健教育研究センター

研究協力者 石間 環 千葉大学社会精神保健教育研究センター

研究協力者 藤田有子 千葉大学社会精神保健教育研究センター

研究要旨

以前、我々は脳由来神経栄養因子（BDNF）の前駆体 proBDNF は、うつ病患者では差がないが、成熟型 BDNF 濃度はうつ病患者で有意に減少していることを報告した。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は、健常者と比較して低下したが、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

A．研究目的

近年、精神疾患のバイオマーカーの必要性が指摘されている。これまで私たちは、精神疾患の血中バイオマーカーに関する研究を精力的に進めてきた。特に、うつ病患者における血中の脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）の減少は、その後、国内外の多くの研究者から追試された。さらに、この知見は幾つかのメタ解析からも証明されており、現在、BDNF はうつ病の血中バイオマーカーとして有用であると考えられている。

一方、これまで報告された血中 BDNF 測定に関する論文は、すべて市販の ELISA キットが使用されている。これらのキットに使用されている BDNF 抗体の性質上、これらのキットで測定した値は、前駆体 proBDNF および成熟型 BDNF を区別することが出来ず、両者の合計の値で

ある。最近我々は、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血清中 proBDNF および成熟型 BDNF (mature BDNF)を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。その結果、うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に減少していたが、proBDNF 濃度は両群で差がなかった。

今回、双極性障害患者および統合失調症患者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定した。

B．研究方法

双極性障害患者（215名および47名）および健常者（112名および43名）の血液サンプルは、それぞれ共同研究機関であるスウェーデンのカロリンスカ研究所およびエーテボリ大学の病院で採取した。

血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定

した。

【倫理面への配慮】

スウェーデンの共同研究機関（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）との共同研究の実施については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 21 日）。

C．研究結果

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に高かった。一方、患者群の血清中の proBDNF 濃度は健常者の値と比較して有意に低かった。これらの結果は、独立した二施設（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）のサンプルでも同様の結果であった。

D．考察

以前、我々はうつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下している事を報告した。今回、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に増加していた。このことは、うつ病と双極性障害では、成熟型 BDNF 濃度が健常者と比較して逆であることが判った。

今回使用したサンプルは、すべて薬剤治療中で症状が安定している患者であるため、薬剤の影響を無視することはできない。今後、未治療の患者での測定が必要である。

また今回の双極性障害のサンプルはすべてスウェーデン人のサンプルであるため、日本人に当てはまるかわからない。本研究計画では、日本人のうつ病患者および双極性障害患者の血清中の成熟型

BDNF および proBDNF 濃度を測定することにより、両疾患の鑑別補助診断として有用かを明らかにする。

現在の臨床現場において、うつ病患者および双極性障害のうつ症状の鑑別は、非常に難しく、これまで診断されてきた治療抵抗性うつ病患者の一部は、双極性障害である可能性が指摘されている。今回の研究から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、両者を鑑別診断する補助法として応用できる可能性があると考えられる。

E．結論

血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できる可能性が示唆された。

現在、国内の 6 医療施設間でのサンプルを用いて、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できるか、研究を進めている。

F．健康危険情報：なし

G．研究発表

1．論文発表

【英文雑誌】

- [1] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [2] Yang, C., and Hashimoto, K. (2014)

- Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology* 231, 2041-2042.
- [3] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* 156, 281-282.
- [4] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 575, 37-41.
- [5] Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., and Matsuoka, Y. (2014) Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Res.* 83, 8-12.
- [6] Li, S.X., Zhang, J.C., Wu, J., and Hashimoto, K. (2014) Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 124-127.
- [7] Dang, Y.H., Ma, X.C., Zhang, J.C., Ren, Q., Wu, J., Gao, G.G., and Hashimoto, K. (2014). Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression. *Curr. Pharm. Des.* 20, 5151-5159.
- [8] Yoshimi, N., Fujita, Y., Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2014) Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT_{1A} receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 245-249.
- [9] Hashimoto, K. (2014) Blood D-serine levels as a predictive biomarker for the rapid antidepressant effects of the NMDA receptor antagonist ketamine. *Psychopharmacology* 231, 4081-4082.
- [10] Suzuki, M., Takahashi, M., Muneoka, K., Sato, K., Hashimoto, K., and Shirayama, Y. (2014) A study of remitted and treatment-resistant depression using NMPI and including pessimism and optimism scales. *PLOS ONE* 9, e109137.
- [11] Hashimoto, K. (2014) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as predictable biomarkers for bipolar disorder. *Bri. J. Psychiatry* 205, 410.
- [12] Yang, J.J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.Y., Yu, H.Y., and Hashimoto, K. (2015) Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 77, e19-e20.
- [13] Pålsson, E., Jakobsson, J., Södersten, K., Fujita, Y., Sellgren, C., Ekman, C.J., Ågren, H., Hashimoto, K., and Landén, M. (2015) Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 133-140.
- [14] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the

- treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [15] Hashimoto, K. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as a diagnostic biomarker for major depression and bipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 83-84.
- [16] Levin, R., Abarbanel, A., Edelman, S., Durrant, A.R., Hashimoto, K., Javitt, D.C., and Heresco-Levy, U. (2015) Behavioral and cognitive effects of the *N*-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans. *J. Psychiatry Res.* 61, 188-195.
- [17] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [18] Hashimoto, K. (2015) Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J. Pharmacol. Sci.* 127, 6-9.
- [19] Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Li, S.X., Shirayama, Y., and Hashimoto, K. (2015) Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [20] Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., Ren, Q., and Hashimoto, K. (2015) Regional differences in brain-derived neurotrophic factor and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [21] Yoshimi, N., Futamura, T., and Hashimoto, K. (2015) Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [22] Ishima, T., Futamura, T., Ohgi, Y., Yoshimi, N., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2015) Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* in press.
- [23] Yang, C., and Hashimoto, K. (2015) Combination of nitrous oxide with isoflurane or scopolamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.

【邦文雑誌】

- [1] 橋本謙二 (2014) 抗炎症作用を用いた精神疾患の治療 . *精神科* 25 (2): 153-156.
- [2] 橋本謙二 (2014) NMDA受容体拮抗薬 ketamineの即効性の抗うつ作用 . *臨床精神薬理* 17: 1495-1500.
- [3] 橋本謙二 (2015) 酸化的ストレス・炎症からみた精神疾患発症の予防の可能性 . *日本生物学的精神医学会誌* in press

2. 学会発表

【国際学会】

なし

【シンポジウム・招待講演】

- [1] Hashimoto, K. (2014) BDNF-TrkB signaling and mood disorders: Biomarker and therapeutic target. University of Millan, Milann, Italy, April 4, 2014.
- [2] Hashimoto, K. (2014) Sulforaphane as a potential therapeutic compound for schizophrenia. Symposium "From Pathways to Pharmaceuticals: Emerging Oxidative Stress and Neuroprotective Mechanisms in Neuropsychiatric Disorders". The 69th Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, May 10, 2014.
- [3] 橋本謙二 (2014) 統合失調症の認知機能低下の改善について .平成26年度浜家連第一回研修会 . 平成26年06月27日 . 横浜市 .
- [4] Hashimoto, K. (2014) Clinical implications of sigma-1 receptor chaperone agonists. In Symposium 5: Sigma-1 Receptor Chaperone and Neuroprotection. The 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (2014APSN), Kaoshiung, Taiwan, August 25, 2014.
- [5] Hashimoto, K. (2014) Prevention of psychosis at adult by early intervention with D-serine. In Symposium: D-Serine and D-amino acid oxidase (DAAO) based modulation of NMDAR neurotransmission: diagnostic and therapeutic implications. The XVI World

Congress of Psychiatry (2014WPA), Madrid, Spain, September 17, 2014.

- [6] 橋本謙二 (2014) うつ病のマイクロエンドフェノタイプとしての BDNF-TrkBシグナリング .シンポジウム14「マイクロエンドフェノタイプから考える精神疾患研究」. 第36回日本生物学的精神医学会/第57回日本神経化学学会大会. 平成26年09月30日 . 奈良市 .
- [7] 橋本謙二 (2014) 酸化的ストレス・炎症からみた精神疾患発症予防の可能性 .シンポジウム15「酸化ストレス・炎症と精神疾患」. 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. 平成26年09月30日 . 奈良市 .
- [8] 橋本謙二 (2014) 向精神薬の開発成功のキーポイントについて .シンポジウム8「向精神薬開発における「死の谷」問題の克服に向けて」. 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学会. 平成26年11月20-22日 . 名古屋市 .

【一般演題】

無し

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 伊豫 雅臣 千葉大学大学院医学研究院精神医学
研究協力者 新津 富央 千葉大学大学院医学研究院精神医学

研究要旨

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年（DALY）の順位が2020年に全疾患中の第2位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることが多い。また両疾患では治療方法が大きく異なる。このことから臨床現場では、早期に両疾患を鑑別できるバイオマーカーの開発が切望されている。これまでに、脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関与していることが報告されている。本研究の目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の前駆体 BDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、両疾患の鑑別診断補助方法として開発・応用することである。

A. 研究目的

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年（DALY）の順位が2020年に全疾患中の第2位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。代表的な精神疾患であるうつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、我が国で大きな社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。

一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることも多い。過去の（軽）躁病相の特定が難しいことや不安障害との合併率が高いこ

とから、確定診断されるまでに約8年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害であると推測されている。さらに、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっている。我々は、2003年に未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、年齢・性別等を合

致させた健常者および服薬治療中患者と比較して有意に低いこと、および抑うつ症状の重症度との間に負の相関があることを報告した (Shimizu et al., 2003)。その後の多くのメタ解析で本知見が証明されている (Sen et al., 2008)。

しかし、これまでの全ての報告は、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) キットに使用されている BDNF 抗体の特異性から、proBDNF (BDNF の前駆体) も含めた値となっている (Yoshida et al., 2012)。一方、proBDNF と成熟型 BDNF は、異なる受容体 (p75NTR と TrkB) に結合し、逆の生理学的作用を示すことが知られている。

我々は、これまで、proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性を提唱してきた (Hashimoto, 2010, 2014)。実際に、うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型 BDNF 濃度が低下していることを報告している (Yoshida et al., 2012)。

一方で、我々とスウェーデン・カロリンスカ研究所との共同研究において、健常者と比較した際に、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は有意に上昇しており、proBDNF は有意に低下していることを報告している (Sodersten et al., 2014)。これらの知見から、両疾患における proBDNF と成熟型 BDNF の血中動態が異なる可能性が示唆され、両物質がうつ病と双極性障害を鑑別する有用な血液バイオマーカーになることが期待される。

本研究の主要目的は、気分障害 (うつ病および双極性障害) の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟

型 BDNF 濃度を測定し、もってうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。

副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

本研究により、血液中バイオマーカーによるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。さらにはこれらの研究成果は、本邦の自殺対策や医療政策、社会経済にも寄与することが期待される。

B. 研究方法

【研究デザイン】多施設共同研究、探索的、横断的観察研究。(未治療患者に関しては、治療開始 8 数看護に再検する、縦断的観察研究を行う)

【対象者】

- ・ 大うつ病性障害、双極性障害 (DSM-IV-TR および DSM5) および健常者。
- ・ 20 歳 ~ 59 歳の男性および女性。

【研究のアウトライン】

同意取得

適格性の確認

採血・臨床症状評価

([未治療患者の場合、8 週間後]採血・臨

床症状評価再検)

血液サンプル測定

結果解析

【評価項目】

(1) 診断面接 : M.I.N.I. (DSM-IV-TR および ICD-10)

DSM-IV-TR の構造化面接で診断しても、DSM-5 による診断とほぼ同等と考えられる。

DSM-5 における、双極性障害の Specifier を確認する。

(2) 臨床評価 :

抑うつ症状 : HAMD-17

躁症状 : YMRS

Bipolarity : Bipolar Spectrum Disorder (Ghaemi, 2001, 2002)

重症度 : CGI-S

推定 IQ : JART

< 自己評価 >

抑うつ症状 : MADRS-S (自己記入式)

社会機能 : SASS

【血液サンプル】

・血液中バイオマーカー測定用の静脈採血 : 血清スピッツ (5mL) 1 本、血漿スピッツ (5mL) 1 本。

・血液学的検査、生化学的検査を実施。

・採取した血液サンプルは、血清および血漿ごとに室温に 30 分放置した後に、遠心分離 (1000xg で 7 分間) を行う。複数の 200 μ L チューブに分注し、測定までの期間は - 80 で凍結保存する。最終的な測定が千葉大学で実施されるまでは、各施設において凍結保存する。

【倫理面への配慮】

本研究は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

1 . 被験者に対し説明し同意を得る方法

被験者本人に、(各施設の) 倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で得る。ただし、被験者が精神神経疾患のために同意能力のない者の場合、被験者の意向を確認し、それを尊重した上で、精神保健福祉法に規定された家族等のいずれかの者に内容を説明し、同意書を文書で得る。インフォームドコンセントを受けることが困難な者を対象者とする場合、対象者の参加が研究を実施するにあたり必要不可欠であることも説明する。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者もしくは代諾者の再同意を得る。

2 . 人権への配慮 (プライバシーの保護)

研究実施に係る体液の解析、臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研

究で得られた被験者のデータを使用しない。

臨床データや血液サンプルの収集および一時保管は、千葉大学医学部附属病院精神神経科外来および病棟で実施する。得られた臨床データと血液サンプルは被験者識別コード等を用いて匿名化し、最終的に千葉大学大学院医学研究院精神医学に集約し、同所にて保存する。保管期間終了後の廃棄方法としては、病院における診療記録や血液検体と同様に、プライバシー保護を徹底し厳重に廃棄処分する。本研究の関連資料等を閲覧できる者は、本研究組織に所属する研究者およびその協力者に限られる。

3. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行う。

体液の採取は臨床検査で通常用いる方法で行い、針は滅菌され使い捨てのものを使用し、採取量も通常他の検査で必要とされるものと同程度である。末梢静脈血の採取において、危険性はないと考えられる。

4. 個人情報保護

個人情報は漏洩がないよう厳重に管理され、患者個人に社会的不利益が生じることはない。

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

C. 研究結果

本研究の研究計画書は、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会で平成 27 年 1 月

6 日に承認され(千大医総第 5 号:受付番号 1969)、サンプル収集を開始した。

D. 考察

倫理面への配慮、実現可能性を踏まえた研究計画となっている。今後は被験者リクルートが課題となるが、健常者に関しては募集状況に応じて被験者斡旋サービス企業などの利用も検討する。

E. 結論

次年度は臨床データおよびサンプル収集を推進していく。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Kimura A, Hashimoto T, Niitsu T, Iyo M. Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord.* 2015 Jan 22;175C:303-309.
- 2). Fabbri C, Minarini A, Niitsu T, Serretti A. Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Jun 14:1-26.
- 3). Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2014 May

24;575C:37-41.

- 4). Sasaki T, Hashimoto K, Tachibana M, Kurata T, Kimura H, Komatsu H, Ishikawa M, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shiraishi T, Iyo M. Tipepidine in adolescent patients with depression: a 4 week, open-label, preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 May 5;10:719-722.
- 5). Niitsu T, Ishima T, Yoshida T, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, Nakazato M, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014 Feb 28;215(2):268-273.

2. 学会発表

- 1). Niitsu T, Fabbri C, Serretti A. Predictors for manic switch at depressive episodes in bipolar disorder: the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. The 27th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress. Berlin, Germany, October 18-21, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策研究事業）（精神障害分野）
委託業務成果報告（業務項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 中込 和幸 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

本研究の目的は、大うつ病、双極性障害の患者と健常者とを対象に、血液中の Pro-BDNF および Mature-BDNF 濃度を測定し、その動態の差異からうつ病と双極性障害との鑑別診断補助となる可能性について検証することである。本年度は、検査体制を確立するとともに、倫理委員会での承認を得て（2015年1月28日）、データを採集し始めたところである。現時点で、大うつ病患者3名、双極性障害患者10名、健常者8名から血液サンプルを得ている。

A. 研究目的

本研究の主要目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の Pro-BDNF および Mature-BDNF 濃度を測定し、その動態の差異からうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。

この研究により、血液中 BDNF 解析によるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、ひいては治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。

B. 研究方法

当施設における目標症例数は、3年間で大うつ病患者、双極性障害患者、健常者各40例である。M.I.N.I.の診断面接に基づいて診断を行う。年齢は20~59歳で、脳器質性疾患、統合失調症およびその他の精神病性障害、広汎性発達障害や精神遅滞、注意欠陥多動性障害と診断されたことがある患者は除外されている。各被験者について、採血、臨床症状

評価を原則的に同日に実施する（許容範囲3日以内）。臨床評価については、人口統計学的情報のほか、抑うつ症状については HAMD-17、躁症状については YMRS、bipolarity の評価には Bipolar Specifier Criteria（Angst, 2011）臨床重症度には CGI-S、推定 IQ には JART を用いるほか、自記式の MADRS、SASS を用いて抑うつ症状、社会機能の評価を行う。また、可能な患者については、認知機能評価として、Cogstate test battery を施行する（オプション）。

血液中 BDNF 測定用の静脈採血については血清スピッツ（5ml）1本、血漿スピッツ（5ml）1本を用いて、それぞれ遠心分離などの処理後、200 μ L チューブに分注し、-80で凍結保存する。同時に、鑑別診断目的で、血液学的検査、血液生化学検査も実施する。

C. 研究結果

現在の進捗状況であるが、研究代表者および分担研究者との間で、プロトコルの確認を行った上で、当施設のバイオバンク部門と検査体制を構築し、倫理委員会への申請を行

った。2015年1月28日に倫理委員会の承認を得て、データ採集を開始した。現時点で、大うつ病患者3名(男性1名、女性2名、年齢:44±15.4歳)、双極性障害患者10名(男性7名、女性3名、年齢:38.1±11.0歳)、健康者8名(男性5名、女性3名、年齢:30.4±10.6歳)についてデータ収集を終えている。

D. 考察

入念な準備を行ったため、当初のデータ収集は比較的円滑に進められている。一方、CogState test battery を用いた認知機能の評価はまだ開始されておらず、今後導入する予定である。

E. 結論

とくになし。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

委託業務成果報告書（業務項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の

鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 岩田 泰秀 浜松医科大学 精神医学講座

研究要旨

双極性障害のうつ病相は、治療抵抗性うつ病と誤診されることが多い。また、確定診断までに約 8 年を要し、現在うつ病として治療されている人の約 30% が双極性障害とも言われている。しかし、両疾患での治療法は全く異なるため、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。そこで、本研究は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、もってうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することを目的とする。副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

A. 研究目的

これまでの研究から、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっていることが知られている。また、血清中の proBDNF と成熟型 BDNF の濃度は疾患によって異なる可能性が指摘されている。実際に、うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型 BDNF 濃度が低下していることが報告されている（吉田ら, 2012）。また、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は有意に上昇しており、proBDNF は有意に低下していることが報告されている（Sodersten, 2014）。これらの知見から、うつ病と双極性障害における proBDNF と成熟型 BDNF の血中動態が異なる可能性が示唆される。

そこで、本研究は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、うつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することを目的とする。副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

A. 研究方法

本研究では、20 歳～59 歳の浜松医科大学に通院または入院中の双極性障害、うつ病の患者と健常者の各群 40 人計 120 人を対象とし、医療面接と血液検査を実施する。

医療面接では心理検査として M.I.N.I.、Bipolarity、JART、HAMD17、YMRS、CGI-S、MADRS、SASS、Cogstate を行い、患者の症

状評価を行う。また、各被験者から 20ml の静脈血を採取し、血清中の proBDNF と成熟型 BDNF の濃度を測定、解析する。

(倫理面への配慮)

提供者に対して、その研究の意義、目的、方法、予測される結果、期待される利益、被るおそれのある不利益、健康被害補償、試料等の保存及び使用方法、資金源、起こり得る利害の衝突、試料等の提供についての補償の有無、等について十分な説明を行った上で、自由意思に基づく文書による同意(インフォームド・コンセント)を得て、試料等の提供を受ける。提供者は、インフォームド・コンセントを、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができることを確認する。

B. 研究結果

現在、浜松医科大学倫理委員会に申請中であり、承認が得られ次第、研究を開始する予定である。

また、認知機能評価テストである CogState は、千葉大学の協力を受けて設備を整えた。その他の心理検査についても準備が整っている。

C. 考察

研究の結果が得られ次第、十分に検討する。

D. 結論

この研究により、血液中バイオマーカーによるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、ひいては治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 戸田 重誠 金沢大学附属病院神経科精神科

研究要旨

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年（DALY）の順位が2020年に全疾患中の第2位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることが多い。また両疾患では治療方法が大きく異なる。このことから臨床現場では、早期に両疾患を鑑別できるバイオマーカーの開発が切望されている。これまでに、脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関与していることが報告されている。本研究の目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の前駆体 BDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、両疾患の鑑別診断補助方法として開発・応用することである。

A. 研究目的

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年（DALY）の順位が2020年に全疾患中の第2位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。代表的な精神疾患であるうつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、我が国で大きな社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。

一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることも多い。過去の（軽）躁病相の特定が難しいことや不安障害との合併率が高いことから、確定診断されるまでに約8年近

くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害であると推測されている。さらに、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっている。我々は、2003年に未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、年齢・性別等を合致させた健常者および服薬治療中患者と比較して有意に低いこと、および抑うつ

症状の重症度との間に負の相関があることを報告した (Shimizu et al., 2003)。その後の多くのメタ解析で本知見が証明されている (Sen et al., 2008)。

しかし、これまでの全ての報告は、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) キットに使用されている BDNF 抗体の特異性から、proBDNF (BDNF の前駆体) も含めた値となっている (Yoshida et al., 2012)。一方、proBDNF と成熟型 BDNF は、異なる受容体 (p75NTR と TrkB) に結合し、逆の生理学的作用を示すことが知られている。

千葉大学研究グループは、これまで、proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性を提唱してきた (Hashimoto, 2010, 2014)。実際に、うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型 BDNF 濃度が低下していることを報告している (Yoshida et al., 2012)。一方で、同グループとスウェーデン・カロリンスカ研究所との共同研究において、健常者と比較した際に、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は有意に上昇しており、proBDNF は有意に低下していることを報告している (Sodersten et al., 2014)。これらの知見から、両疾患における proBDNF と成熟型 BDNF の血中動態が異なる可能性が示唆され、両物質がうつ病と双極性障害を鑑別する有用な血液バイオマーカーになることが期待される。

本研究の主要目的は、気分障害 (うつ病および双極性障害) の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、もってうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用

することである。

副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

本研究により、血液中バイオマーカーによるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。さらにはこれらの研究成果は、本邦の自殺対策や医療政策、社会経済にも寄与することが期待される。

B. 研究方法

【研究デザイン】多施設共同研究、探索的、横断的観察研究。(未治療患者に関しては、治療開始 8 週間後に再検する、縦断的観察研究を行う)

【対象者】

- ・ 大うつ病性障害、双極性障害 (DSM-IV-TR および DSM5) および健常者。
- ・ 20 歳 ~ 59 歳の男性および女性。

【研究のアウトライン】

同意取得

適格性の確認

採血・臨床症状評価

([未治療患者の場合、8 週間後]採血・臨床症状評価再検)

血液サンプル測定

結果解析

【評価項目】

(1) 診断面接 : M.I.N.I. (DSM-IV-TR および ICD-10)

DSM-IV-TR の構造化面接で診断しても、DSM-5 による診断とほぼ同等と考えられる。

DSM-5 における、双極性障害の Specifier を確認する。

(2) 臨床評価 :

抑うつ症状 : HAMD-17

躁症状 : YMRS

Bipolarity : Bipolar Spectrum Disorder (Ghaemi, 2001, 2002)

重症度 : CGI-S

推定 IQ : JART

< 自己評価 >

抑うつ症状 : MADRS-S (自己記入式)

社会機能 : SASS

【血液サンプル】

・血液中バイオマーカー測定用の静脈採血 : 血清スピッツ (5mL) 1 本、血漿スピッツ (5mL) 1 本。

・血液学的検査、生化学的検査を実施。

・採取した血液サンプルは、血清および血漿ごとに室温に 30 分放置した後に、遠心分離 (1000xg で 7 分間) を行う。複数の 200 μ L チューブに分注し、測定までの期間は - 80 で凍結保存する。最終的な測定が千葉大学で実施されるまでは、各施設において凍結保存する。

【倫理面への配慮】

本研究は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)

を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

1 . 被験者に対し説明し同意を得る方法

被験者本人に、施設の倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で得る。ただし、被験者が精神神経疾患のために同意能力のない者の場合、被験者の意向を確認し、それを尊重した上で、精神保健福祉法に規定された家族等のいずれかの者に内容を説明し、同意書を文書で得る。インフォームドコンセントを受けることが困難な者を対象者とする場合、対象者の参加が研究を実施するにあたり必要不可欠であることも説明する。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者もしくは代諾者の再同意を得る。

2 . 人権への配慮 (プライバシーの保護)

研究実施に係る体液の解析、臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

臨床データや血液サンプルの収集および一時保管は、金沢大学附属病院神経科精神科外来および病棟で実施する。得られた臨床データと血液サンプルは被験者識別コード等を用いて匿名化し、最終的に千葉大学大学院医学研究院精神医学に集約し、同所にて保存する。保管期間終了後の廃棄方法としては、病院における診療記録や血液検体と同様に、プライバシー保護を徹底し厳重に廃棄処分する。本研究の関連資料等を閲覧できる者は、本研究組織に所属する研究者およびその協力者に限られる。

3. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行う。

体液の採取は臨床検査で通常用いる方法で行い、針は滅菌され使い捨てのものを使用し、採取量も通常他の検査で必要とされるものと同程度である。末梢静脈血の採取において、危険性はないと考えられる。

4. 個人情報保護

個人情報は漏洩がないよう厳重に管理され、患者個人に社会的不利益が生じることはない。

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

C. 研究結果

本研究の研究計画書は、金沢大学医学倫理審査委員会より平成 27 年 1 月 21 日に承認され(1677号) サンプル収集を開始した。

D. 考察

倫理面への配慮、実現可能性を踏まえた研究計画となっている。今後は被験者リクルートが課題となるが、健常者に関しては募集状況に応じて被験者斡旋サービス企業などの利用も検討する。

E. 結論

次年度は臨床データおよびサンプル収集を推進していく。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S. Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PloS One*, 9, e114024, 2014.

2. 学会発表

- 1). 戸田 重誠
How and where does oxidative stress affect neural functions in adult rat brain? 新学術領域「マイクロ精神病態」領域班会議、東京農業大学、H26.12.12
- 2). Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S. Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. 新学術領域「マイクロ精神病態」領域班会議、宮城蔵王ホテル、H26.7.20
- 3). Iguchi Y, Lin Z, Nishikawa H, Kosugi S, Minabe Y, Toda S. Repeated mild oxidative stress favors habits over goal-directed actions in instrumental

learning: effects of 2-cyclohexene-1-one (CHX) on rats' behaviors associated with the dopaminergic reward system in rats. 日本動物心理学会、犬山国際観光センター、H26.7.21

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし。

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 山森 英長

大阪大学大学院 医学系研究科 情報統合医学講座 精神医学教室

研究要旨

脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっている。

2003年に未治療うつ病患者の血清BDNF濃度が、年齢・性別等を合致させた健常者および服薬治療中患者と比較して有意に低いこと、および抑うつ症状の重症度との間に負の相関があることが研究代表者らから報告され、その後の多くのメタ解析で本知見が証明された。しかしながら、これまでの全ての報告は、ELISAキットに使用されているBDNF抗体の特異性から、proBDNF（BDNFの前駆体）も含めた値となっている。一方、proBDNFと成熟型BDNFは、異なる受容体（p75NTRとTrkB）に結合し、逆の生理学的作用を示すことが知られている。生理学的作用の異なるproBDNFと成熟型BDNFを別々に測定する重要性が研究代表者らから指摘されており、実際うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型BDNF濃度が低下していることが報告されている。一方で、双極性障害患者の血清中の成熟型BDNF濃度は健常者と比較して有意に上昇しており、proBDNFは有意に低下していることが報告されている。これらの知見から、両疾患におけるproBDNFと成熟型BDNFの血中動態が異なる可能性が示唆され、両物質がうつ病と双極性障害を鑑別する有用な血液バイオマーカーになることが期待される。本研究の主要目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中のproBDNFおよび成熟型BDNF濃度を測定し、うつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

本研究は、多施設共同研究として被験者を募集し、探索的、横断的観察研究として実施する。この研究により、血液中バイオマーカーによるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、ひいては治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。

A．研究目的

代表的な精神疾患であるうつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、我が国で大きな社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性うつ病と誤診されることも多い。過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっている。2003年に未治療うつ病患者の血清BDNF濃度が、年齢・性別等を合致させた健常者および服薬治療中患者と比較して有意に低いこと、および抑うつ症状の重症度との間に負の相関があることが研究代表者らから報告され、その後の多くのメタ解析で本知見が証明された。しかしながら、これまでの全ての報告は、ELISAキットに使用されているBDNF抗体の特異性から、proBDNF（BDNFの前駆体）も含めた値となっている。一方、proBDNFと成熟型BDNFは、異なる受容体（p75NTRとTrkB）に結合し、逆の生理学

的作用を示すことが知られている。生理学的作用の異なる proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性が研究代表者らから指摘されており、実際うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型 BDNF 濃度が低下していることが報告されている。一方で、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して有意に上昇しており、proBDNF は有意に低下していることが報告されている。これらの知見から、両疾患における proBDNF と成熟型 BDNF の血中動態が異なる可能性が示唆され、両物質がうつ病と双極性障害を鑑別する有用な血液バイオマーカーになることが期待される。

本研究の主要目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、うつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

B．研究方法

本研究は、多施設共同研究として被験者を募集し、探索的、横断的観察研究として実施する。全体で、うつ病、双極性障害、健常者、各群 240 例の収集を目標としており、それぞれの施設においては、うつ病、双極性障害、健常者、各群 40 例の収集を行う。

それぞれ、身長、体重、BMI、バイタルサインを測定するとともに、血漿・血清を採取する。血漿・血清採取の際、血液学的検査（BDNF 濃度に影響を与える可能性がある血小板数を含む）、生化学検査も行う。また、臨床評価として、Bipolar Specifier Criteria の確認、YMRS、CGI-S、HAMD、JART を行い、自己評価として MADRS、SASS を行う。

血漿・血清は proBDNF および成熟型 BDNF 濃度の測定に用いる。これらのマーカーが鑑別医診断に用いることができるかどうかを検証するとともに、臨床症状との関連も検討する。

（倫理面への配慮）

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、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、うつ病 7 例、双極性障害 3 名、健常者 32 名、である。

D．考察

我々は、サンプルの収集を順調に開始しており、気分障害のバイオバンクの構築のための環境が整ったといえる。

E．結論

我々は、気分障害のバイオバンク構築に向けたサンプル収集を行った。気分障害のバイオマーカーは、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

論文発表

- 1) 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.
- 2) 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
- 3) 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
 - 4) 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 α 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.
 - 5) **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.
 - 6) Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hirai Y, **Yamamori H**, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito 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.
 - 7) 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
 - 8) 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.
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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.
 - 12) 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.
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 Neuropharmacology(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 Neuropharmacology(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.) 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26(23), 2014. invited speaker

- 4) 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
- 5) 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、斉藤竹生、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
- 6) 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ス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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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.
- 15) 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、斉藤竹生、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
- 16) 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

- 17) 藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、**山森英畏**、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
- 18) **山森英畏**、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
- 19) 安田由華、橋本亮太、大井一高、**山森英畏**、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
- 20) 橋本亮太、**山森英畏**、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
- 21) **山森英畏**、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

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。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策研究事業）（精神障害分野）
委託業務成果報告（業務項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 菱本 明豊 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野

研究要旨

本研究の目的は、大うつ病、双極性障害の患者と健常者とを対象に、血液中の Pro-BDNF および Mature-BDNF 濃度を測定し、その動態の差異からうつ病と双極性障害との鑑別診断補助となる可能性について検証することである。本年度は、研究・検査体制を確立するため、神戸大学医学研究倫理委員会に本研究を申請し（平成 27 年 3 月 1 日現在審理中）、臨床医・臨床心理士とともに種々の診断補助検査・評価尺度の実習を行った。

A. 研究目的

本研究の主要目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の Pro-BDNF および Mature-BDNF 濃度を測定し、その動態の差異からうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。

この研究により、血液中 BDNF 解析によるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、ひいては治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。

B. 研究方法

当施設における目標症例数は、3 年間で大うつ病患者、双極性障害患者、健常者各 40 例である。M.I.N.I.の診断面接に基づいて診断を行う。年齢は 20~59 歳で、脳器質性疾患、統合失調症およびその他の精神病性障害、広汎性発達障害や精神遅滞、注意欠陥多動性障害と診断されたことがある患者は除外されている。各被験者について、採血、臨床症状

評価を原則的に同日に実施する（許容範囲 3 日以内）。臨床評価については、人口統計学的情報のほか、抑うつ症状については HAMD-17、躁症状については YMRS、bipolarity の評価には Bipolar Specifier Criteria（Angst, 2011）臨床重症度には CGI-S、推定 IQ には JART を用いるほか、自記式の MADRS、SASS を用いて抑うつ症状、社会機能の評価を行う。また、可能な患者については、認知機能評価として、Cogstate test battery を施行する（オプション）。

血液中 BDNF 測定用の静脈採血については血清スピッツ（5ml）1 本、血漿スピッツ（5ml）1 本を用いて、それぞれ遠心分離などの処理後、200 μ L チューブに分注し、-80 で凍結保存する。同時に、鑑別診断目的で、血液学的検査、血液生化学検査も実施する。

C. 研究結果

現在の進捗状況であるが、研究代表者および分担研究者との間で、プロトコールの確認を行った上で、神戸大学医学研究倫理委員会への申請を行った。2015 年 3 月 1 日現在、

審査中。また、診断と心理検査判定の精度を増すために、研究に参画予定の医師、臨床心理士とともに診断のための評価尺度の実習、CogState test battery を用いた認知機能の評価のための実習などを行った。

D．考察

倫理委員会での承認が終了しだい、臨床サンプルの収集、臨床データの収集を即座できるよう、現在入念な準備を行っている。

E．結論

とくになし。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funahashi, K., Hashimoto, K., and Ågren, H.	Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder : A study from two independent sets.	J. Affect. Dis.	160	1-9	2014
Yang, C., and Hashimoto, K.	Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine.	Psychopharmacology	231	2041-2042	2014
Hashimoto, K.	Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain.	Schizophrenia Res.	156	281-282	2014
Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M.	Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia.	Neurosci. Lett.	575	37-41	2014
Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., and Matsuoka, Y.	Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder.	Neurosci. Res.	83	8-12	2014
Li, S.X., Zhang, J.C., Wu, J., and Hashimoto, K.	Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure.	Clin. Psychopharmacol. Neurosci.	12	124-127	2014
Dang, Y.H., Ma, X.C., Zhang, J.C., Ren, Q., Wu, J., Gao, G.G., and Hashimoto, K.	Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression.	Curr. Pharm. Des.	20	5151-5159	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshimi, N., Fujita, Y., Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., and Hashimoto, K.	Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT1A receptor.	Pharmacol. Biochem. Behav.	124	245-249	2014
Hashimoto, K.	Blood D-serine levels as a predictive biomarker for the rapid antidepressant effects of the NMDA receptor antagonist ketamine.	Psychopharmacology	231	4081-4082	2014
Suzuki, M., Takahashi, M., Muneoka, K., Sato, K., Hashimoto, K., and Shirayama, Y.	A study of remitted and treatment-resistant depression using NMPI and including pessimism and optimism scales.	PLOS ONE	9	e109137	2014
Hashimoto, K.	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as predictable biomarkers for bipolar disorder.	Bri. J. Psychiatry	205	410	2014
Yang, J.J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.Y., Yu, H.Y., and Hashimoto, K.	Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression.	Biol. Psychiatry	77	e19-e20	2015
Pålsson, E., Jakobsson, J., Södersten, K., Fujita, Y., Sellgren, C., Ekman, C.J., Ågren, H., Hashimoto, K., and Landén, M.	Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls.	Eur. Neuropsychopharmacol.	25	133-140	2015
Hashimoto, K.	Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury.	Exp. Neurol.	265	118-121	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto, K.	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as a diagnostic biomarker for major depression and bipolar depression.	Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.	265	83-84	2015
Levin, R., Abarbanel, A., Edelman, S., Durrant, A.R., Hashimoto, K., Javitt, D.C., and Heresco-Levy, U.	Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans.	J. Psychiatry Res.	61	188-195	2015
Hashimoto, K.	Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury.	Exp. Neurol.	265	118-121	2015
Hashimoto, K.	Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication.	J. Pharmacol. Sci.	127	6-9	2015
Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Li, S.X., Shirayama, Y., and Hashimoto, K.	Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation.	Int. J. Neuropsychopharmacol.		In press.	2015
Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., Ren, Q., and Hashimoto, K.	Regional differences in brain-derived neurotrophic factor and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress.	Int. J. Neuropsychopharmacol.		In press.	2015
Yoshimi, N., Futamura, T., and Hashimoto, K.	Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator.	Eur. Neuropsychopharmacol.		In press.	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishima, T., Futamura, T., Ohgi, Y., Yoshimi, N., Kikuchi, T., and Hashimoto, K.	Potentialiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors.	Eur. Neuropsychopharmacol.		In press.	2015
Yang, C., and Hashimoto, K.	Combination of nitrous oxide with isoflurane or scopolamine for treatment-resistant major depression.	Clin. Psychopharmacol. Neurosci.		In press.	2015
橋本謙二	抗炎症作用を用いた精神疾患の治療.	精神科	25 (2)	153-156	2014
橋本謙二	NMDA 受容体拮抗薬 ketamine の即効性の抗うつ作用.	臨床精神薬理	17	1495-1500	2014
橋本謙二	酸化的ストレス・炎症からみた精神疾患発症の予防の可能性.	日本生物学的精神医学会誌		In press.	2015
Kimura A, Hashimoto T, Niitsu T, Iyo M.	Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression.	J Affect Disord.	175C	303-309	2015
Fabbri C, Minarini A, Niitsu T, Serretti A.	Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors.	Expert Opin Drug Metab Toxicol.	14-Jun	1-26	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M.	Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia.	Neurosci Lett.	575C	37-41	2014
Sasaki T, Hashimoto K, Tachibana M, Kurata T, Kimura H, Komatsu H, Ishikawa M, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shiraishi T, Iyo M.	Tipepidine in adolescent patients with depression: a 4 week, open-label, preliminary study.	Neuropsychiatr Dis Treat.	10	719-722	2014
Niitsu T, Ishima T, Yoshida T, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, Nakazato M, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M.	A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia.	Psychiatry Res.	215(2)	268-273	2014
Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S.	Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions.	PloS One	9	e114024	2014
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwata R, Ohi K, Kobayashi Y, Masuda A, Iwama M, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, Hashimoto R, Itohara S, Iwasato T.	RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood.	Cell Report	8(5)	1257-64	2014
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
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
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	e104619	2014
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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