

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト
(英語) Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies
(Brain/MINDS)

研究開発課題名：(日本語) 大規模脳画像解析とヒト-霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発に
もとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明
(英語) Translation between brain maps in primates and brain circuits in patients with
neuropsychiatric disorders using integrative neuroimaging data resources

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 笠井清登
所属 役職 氏名：(英語) Kiyoto Kasai, Professor, The University of Tokyo Hospital

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要(総括研究報告)

国立大学法人東京大学グループは、統合失調症の早期段階では、刺激時間の持続の違いに対するミスマッチ陰性電位 (Duration-mismatch negativity (MMN)) が全体的な機能レベルと、刺激周波数の違いに対する MMN (Frequency-MMN) がワーキングメモリと関連することを明らかにした。マーモセットのエピゲノム解析では、発達段階を追ったエピゲノム変化および抗精神病薬投与の効果を同定し、特に多臓器で共通する薬剤反応性ゲノム部位を同定した。臨床 MRI データの研究者向け一般公開およびヒトとその他の霊長類データとの種間比較の実施に際し、倫理的妥当性を担保するための基盤を構築した。特に、データの取得や授受を行う機関への倫理申請支援や公開用データの匿名化を行った。国立大学法人名古屋大学グループが新規に見出した精神疾患候補遺伝子 V が小脳または大脳の神経細胞のシナプス発達に関わることを見出した。ヒト 22q11.2 領域とシンテニーを持つマウス 16 番染色体に欠失を導入し、新規の 22q11.2 欠失モデルマウスの作製に成功した。マーモセットやヒトとの種間比較を目的とした神経組織の微細形態解析の技術的基盤として、電子顕微鏡を用いた三次元再構築法や光学顕微鏡を用いた高分解イメージング法を開発した。ヒト外側皮質の electrocorticography (ECoG) を計測し、MMN と相同な高周波律動活動の主成分が deviance detection によるものであることを見出した。

国立大学法人名古屋大学グループは、精神疾患横断的に発症に関わるゲノムコピー数変異 (CNV) を探索し、PCDH15 欠失および 22q11.2 欠失を同定した。PCDH15 欠失をもつ双極性障害患者由来の iPS 細胞を樹立し、Pcdh15 遺伝子改変マウスを作成した。加えて、22q11.2 欠失をもつ統合失調症患者から

iPS 細胞を樹立し、東京大学グループと連携し、22q11.2 領域欠失モデルマウスを作製した。

国立大学法人大阪大学グループは、188 例の MRI データ収集を行い、統合失調症患者においては記憶などの認知機能が脳皮質下体積の一部と相関するという予備的な結果を得た。

学校法人昭和大学グループは、統合失調症の安静状態および聴覚逸脱反応に関して、デフォルトモード・ネットワークを含む複数の機能ネットワークの異常がリンクして生じることを見いだした。

国立大学法人広島大学グループは、気分障害 79 例および健常者 10 例の脳画像、血液、臨床データのサンプリングを行った。気分誘導課題を用いてうつ病を対象にして抑うつ気分の特異的な神経ネットワークを functional MRI (fMRI)により明らかにした。

国立大学法人京都大学グループは、拡散テンソル解析の開発と解析を行い、皮質下領域から皮質まで到達した線維束において FA 低下を見出した。

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構グループは、マーモセットの安静時脳活動計測および拡散テンソル計測の実験系を開発した。また PET 計測によりマーモセットのドーパミン D1 および D2 受容体の密度分布がヒトと相同性があることを確認した。

学校法人玉川学園グループは、健常者詳細 MRI 画像取得、内発的動機づけ課題調整、社会性課題開発/機能画像取得および霊長類聴覚関連電気生理指標取得を実施した。

大学共同利用機関法人自然科学研究機構グループは、健常マーモセットの自発的眼球運動の計測を行い、ヒトデータと同様な眼球運動解析を行うことに成功した。7テスラ MRI を用いて、従来法より優れた空間・時間解像度をもつ画像収集法を確立し、安静時 fMRI、高分解能脳構造画像の収集を実施した。

国立大学法人筑波大学グループは、統合失調症患者で報告された遺伝子変異と相同のミスセンス変異を持つマウスを 2 系統樹立した。このマウスは野生型マウスと比較して活動性の亢進、社会行動の変化が認められ、新しい統合失調症モデルマウスとして使用できる可能性が示された。

Summary

The University of Tokyo group have shown that mismatch negativity (MMN) in response to duration change and that in response to frequency change were associated with global functioning and working memory respectively in early stages of schizophrenia. They evaluated roles of candidate genes potentially related to mental disorder in synapse development and behavior in mice and showed that the gene *V*, for which an association with bipolar disorder and schizophrenia has been identified by the Nagoya University group, is involved in synapse development. They have established a new mouse model for 22q11.2 deletion syndrome by using CRISPR/Cas system. They developed methods for the ultrastructural analysis of neural tissue, such as the three-dimensional reconstruction by electron microscopy and high resolution imaging by light microscopy. Using human electrocorticography (ECoG), they demonstrated that deviance detection accounts for most of the MMN-relevant cortical activation in the lateral surface of the temporal lobe.

The Nagoya University group explored copy number variations (CNVs) associated with risk for various mental disorders, and identified *PCDH15* deletions and 22q11.2 deletions. iPSCs derived from bipolar disorder patients with *PCDH15* deletion and the *Pcdh15*-knockout mice were generated in collaboration with the Central Institutes. In addition, iPSCs derived from schizophrenia patients with 22q11.2 deletion and the 22q11.2-deletion mice were also generated in collaboration with the University of Tokyo group.

The Osaka University group collected MRI data of 188 subjects, and obtained preliminary results that the cognitive function such as memory correlates with a part of the subcortical volumes in patients with schizophrenia.

The Showa University group developed a data-fusion method for resting-state functional MRI (fMRI) and auditory deviant response of schizophrenia and found that abnormalities in multiple functional networks including default-mode network are linked in schizophrenia.

The Hiroshima University group collected neuroimaging data, blood samples, and clinical variables from 79 patients with mood disorder and 10 healthy controls. The specific neural network to depressive mood was shown by using fMRI during a mood induction task.

The Kyoto University group developed a diffusion tensor imaging (DTI) analysis and observed significant FA reduction in the cortico-subcortical white matter network in schizophrenia.

The National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology group developed experimental protocols for resting fMRI and DTI for marmosets. They measured the densities and distribution of dopamine D1 and D2 receptors in marmosets, which were similar to those in humans.

The Tamagawa University group obtained high-resolution brain MRI data from healthy volunteers, developed an intrinsically motivating task optimized for psychiatric patients, conducted fMRI experiments with novel social cognition tasks, and recorded auditory-related electrophysiological activity from monkeys.

The National Institutes of Natural Sciences group measured eye-tracking data from naïve marmosets and succeeded in characterizing the eye movement properties. They optimized scanning parameters of functional and anatomical MRI on 7-Tesla to achieve superior spatial and temporal resolution to conventional scanners.

The Tsukuba University group established mouse lines with a missense mutation in a gene which is reported to be associated with schizophrenia. This mutant mice showed an elevated level of locomotor activity and altered social behavior compared with wild-type controls, suggesting that it could be used as a novel animal model of schizophrenia.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 16 件)

1. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res.* in press.
2. Ueda J, Murata Y, Bundo M, Oh-Nishi A, Kassai H, Ikegame T, Zhao Z, Jinde S, Aiba A, Suhara T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res.* in press.
3. Sakakibara E, Homae F, Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Matsuoka J, Satomura Y, Okada N, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Uga M, Dan I, Hashimoto H, Kawakami N, Kasai K. Detection of resting state functional connectivity using partial correlation analysis: A study using multi-distance and whole-head probe near-infrared spectroscopy. *NeuroImage.* 2016, 142(15), 590-601.
4. Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia. A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 [Epub ahead of print]
5. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, Hashimoto R. Eye movement

- as a biomarker of schizophrenia: using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017, 71(2): 104-114.
6. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2016, 21(10): 1460-1466.
 7. Sawada K, Kanehara A, Sakakibara E, Eguchi S, Tada M, Satomura Y, Suga M, Koike S, Kasai K. Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in ultra-high-risk for psychosis and first episode psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017, 71(5): 318-327.
 8. Araki T, Kirihara K, Koshiyama D, Nagai T, Tada M, Fukuda M, Kasai K. Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016, 70(7): 278-285.
 9. Suga M, Nishimura Y, Kawakubo Y, Yumoto M, Kasai K. MEG recording of auditory mismatch negativity in response to duration and frequency deviants in a single session in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016, 70(7): 295-302.
 10. Iwashiro N, Koike S, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Gono W, Takizwar R, Kunimatsu A, Yamasue H, Kasai K: Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: a multi-modal neuroimaging study. *Schizophr Res.* 2016, 172(1-3): 9-15.
 11. Kinoshita A, Takizawa R, Yahata N, Homae F, Hashimoto R, Kawasaki S, Nishimura Y, Koike S, Kasai K. The development of a neurofeedback protocol targeting the frontal pole using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016, 70(11): 507-516.
 12. Nishimura Y, Kawakubo Y, Suga M, Hashimoto K, Takei Y, Takei K, Inoue H, Yumoto M, Takizawa R, Kasai K. Familial influences on mismatch negativity and its association with plasma glutamate level: A magnetoencephalographic study in twins. *Mol Neuropsychiatry.* 2016, 2(3): 161-172.
 13. Yahata N, Kasai K, Kawato M. Computational neuroscience approach to biomarkers and treatments for mental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Dec 29. [Epub ahead of print]
 14. Okano H, Sasaki E, Yamamori T, Iriki A, Shimogori T, Yamaguchi Y, Kasai K, Miyawaki A. Brain/MINDS: A Japanese national brain project for marmoset neuroscience. *Neuron.* 2016, 92(3): 582-590.
 15. Sugaya Y, Yamazaki M, Uchigashima M, Kobayashi K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Crucial roles of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the suppression of epileptic seizures. *Cell Rep.* 2016, 16(5): 1405-1415.
 16. Piochon C, Kano M, Hansel C. LTD-like molecular pathways in developmental synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2016, 19(10): 1299-1310.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 統合失調症の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と認知・社会機能との相関解析, 口頭, 越山太輔, 切原賢治, 永井達哉, 多田真理子, 荒木 剛, 笠井清登, 第 46 回日本臨床神経生理学会学

- 術大会, 2016/10/27, 国内.
2. 精神病的障害の早期段階におけるミスマッチ陰性電位の縦断研究, ポスター, 越山太輔, 切原賢治, 永井達哉, 多田真理子, 荒木 剛, 笠井清登, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/3/24, 国内.
 3. Localization of auditory steady-state response (ASSR) in humans and macaques as measured using electrocorticogram (ECoG), ポスター, Tada M, Ishishita Y, Suda Y, Matsuo T, Kawasaki K, Suzuki T, Kirihara K, Matsumoto K, Hasegawa I, Saito N, Uka T, Kunii N, Kasai K, 第 39 回日本神経科学大会パシフィコ横浜 (横浜), 2016/7/20, 国内.
 4. Functional localization of neural subprocesses underlying mismatch negativity generation in macaque auditory cortex, ポスター, Suda Y, Tada M, Matsuo T, Kawasaki K, Suzuki T, Hasegawa I, Matsumoto K, Kasai K, Uka T, 第 39 回日本神経科学大会パシフィコ横浜 (横浜), 2016/7/20, 国内.
 5. 神経発達障害モデル poly(I:C)マウスにおける LINE-1 動態の解析, 口頭, 村田唯, 文東美紀, 大西新, 窪田・坂下美恵, 池亀天平, 石渡みずほ, 須原哲也, 笠井清登, 加藤忠史, 岩本和也, 次世代脳プロジェクト"新学術領域研究「適応回路シフト」「記憶ダイナミズム」「マイクロ精神病態」三領域合同若手シンポジウム", 2016/12/21, 国内.
 6. 精神疾患患者由来試料におけるゲノム・エピゲノム変異の探索, 口頭, 岩本和也, 大阪大学蛋白研セミナー「生命システムを支配するエピジェネティクス」, 2016/12/21, 国内.
 7. 神経発達期における poly(I:C)母体曝露によるゲノム・エピゲノム状態への影響, ポスター, 村田唯, 文東美紀, 大西新, 窪田・坂下美恵, 池亀天平, 石渡みずほ, 須原哲也, 笠井清登, 加藤忠史, 岩本和也, 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会, 2016/9/8~10, 国内.
 8. poly(I:C)モデルマウス脳組織における LINE-1 コピー数およびメチル化率の解析, ポスター, 村田唯, 文東美紀, 大西新, 窪田美恵, 池亀天平, 宮内妙子, 井上良夢, 石渡みずほ, 須原哲也, 笠井清登, 加藤忠史, 岩本和也, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/2-3, 韓国.
 9. 精神疾患モデル poly(I:C)マウスを用いたレトロトランスポゾン LINE-1 のゲノム・エピゲノム解析, ポスター, 村田唯, 文東美紀, 大西新, 窪田・坂下美恵, 上田順子, 池亀天平, 須原哲也, 笠井清登, 加藤忠史, 岩本和也, 第 10 回日本エピジェネティクス研究会, 2016/5/19-20, 国内.
 10. 3 次元 T1 強調画像を用いた統合失調症補助診断プログラムの開発, ポスター, 根本清貴, 橋本亮太, 山下典生, 福永雅喜, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 工藤紀子, 岡田直大, 越山太輔, 森田健太郎, 佐藤仁哉, 鬼塚俊明, 高橋努, 渡邊嘉之, 山末英典, 鈴木道雄, 笠井清登, 新井哲明, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/03/24, 国内.
 11. 統合失調症における眼球運動と認知機能の関連解析, ポスター, 森田健太郎, 三浦健一郎, 藤本美智子, 山森英長, 安田由華, 工藤紀子, 畦地裕統, 越山太輔, 岡田直大, 池田学, 笠井清登, 橋本亮太, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/03/24, 国内.
 12. 統合失調症の病態解明へのアプローチ, 特別講演, 笠井清登, 第 49 回精神神経系薬物治療研究報告会, 2016/12/02, 国内.
 13. 統合失調症における淡蒼球関連の機能結合の解析, ポスター, 岡田直大, 福永雅喜, 山村崇尚, 越山太輔, 森田健太郎, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 工藤紀子, 笠井清登, 橋本亮太, 第 46 回日本生物学的精神医学会, 2016/09/09, 国内.
 14. 統合失調症の皮質下体積と記憶機能の相関解析, ポスター, 越山太輔, 福永雅喜, 岡田直大, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 山下典生, 藤野陽生, 渡邊嘉之, 笠井清登, 橋本亮太, 第 46 回日本生物学的精神医学会, 2016/09/09, 国内.

15. 中脳辺縁系・中脳皮質系に着目したマルチモダリティ脳画像解析と疾患特異性, ポスター, 小池進介, 森田健太郎, 榊原英輔, 岡田直大, 笠井清登, 第 46 回日本生物学的精神医学会, 2016/09/09, 国内.
16. 眼球運動スコアを用いた統合失調症の補助診断: ツール開発と妥当性の検証, ポスター, 森田健太郎, 三浦健一郎, 藤本美智子, 山森英長, 安田由華, 笠井清登, 橋本亮太, 第 46 回日本生物学的精神医学会, 2016/09/08, 国内.
17. Possible role of endocannabinoid signaling in autism-like behavior in mice, ポスター, Kazuto Sakoori, Maya Yamazaki, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, 第 39 回日本神経科学会, 2016/7/21, 国内.
18. Neuronal activity and retrograde signaling that regulate synapse elimination in the developing cerebellum, 口頭, Masanobu Kano, "The 47th NIPS International Symposium: "Decoding Synapses", 2016/10/27, 国内.
19. Mechanisms of developmental synapse elimination in the cerebellum, 口頭, Masanobu Kano, Symposium on "Brain Networks: From Molecules to Diseases", 2017/3/17, 国外.
20. 頭蓋内脳波による mismatch negativity の局在と component の解析, 口頭, 石下洋平, 國井尚人, 井林賢志, 嶋田勢二郎, 斉藤延人, 第 75 回脳神経外科学会総会, 2016/10/1, 国内.
21. 皮質脳波による mismatch negativity の局在解析と component の分離, 口頭, 石下洋平, 國井尚人, 多田真理子, 宇賀貴紀, 井林賢志, 嶋田勢二郎, 切原賢治, 川合謙介, 笠井清登, 斉藤延人, 第 50 回日本てんかん学会, 2016/10/9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 統合失調症, 笠井清登, 読売新聞, 2017/2/8, 国内.

(4) 特許出願

該当なし