

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) The University of Tokyo, Professor, Kiyoto Kasai

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

分担研究 (日本語) 統合失調症の脳画像・生理・認知行動解析による病態神経回路解明
開発課題名： (英語) Elucidation of neural circuit responsible for cognition and
behavior in disease pathology

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どもこころの分子統御機構
研究センター 准教授 橋本亮太
所属 役職 氏名： (英語) Molecular Research Center for Children's Mental Development, United
Graduate School of Child Development, Osaka University, Associate
Professor, Ryota Hashimoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 笠井清登 総括研究報告を参照。

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 8 件)

1) Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M,

Yasuda Y, Fujiwara M, Okada S, Matsumura K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Numata S, Takuma K, Akamatsu W, Okano H, Nakaya A, Hashimoto H, Hashimoto R. Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPSC cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr Res*, 2017, 181:75-82.

- 2) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3):430-440.
- 3) 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.
- 4) Adams H, (203 名中略) Hashimoto R, (341 名中 205 番目) (134 名中略) Thompson P. Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci*, 2016, 19(12):1569-1582.
- 5) Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Takeda M, Hashimoto R. Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2016, 245:371-378.
- 6) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar D, van Erp T, 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 J, Takeda M, Thompson P, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R, COCORO. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2016, 21:1460-1466.
- 7) Higashiyama R, Ohnuma T, Takebayashi Y, Hanzawa R, Shibata N, Yamamori H, Yasuda Y, Kushima I, Aleksic B, Kondo K, Ikeda M, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Arai H. Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of COMT with Japanese patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(3):447-457.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) Evolution of your IQ and the High Price you pay to have it, 口頭, Prosselkov P, Hashimoto R, Polygalov D, Ohi K, Zhang Q, Goto H, McHugh TJ, Takeda M, Itohara S, RIKEN Center for Developmental Biology (CDB) Symposium 2017, 2017/3/29, 国内
- 2) Cortical Brain Abnormalities in 4,474 Individuals with Schizophrenia and 5,098 Healthy Volunteers: An ENIGMA Schizophrenia Working Group Meta-Analysis. ポスター, van Erp TG, (42 名中略) Hashimoto R (127 名中 44 番目), (82 名中略) Turner J, for the ENIGMA Schizophrenia Working Group. 16th International Congress on Schizophrenia Research 2017 (ICOSR 2017), 2017/3/26, 国外
- 3) 統合失調症の認知機能障害を 15 分で誰でも簡便に測定できる実習コース, 口頭, 橋本亮太, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/3/24, 国内
- 4) 3 次元 T1 協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, 2017/3/24, 国内
- 5) 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, 2017/3/24, 国内
- 6) 統合失調症における血漿中 sTNFR2・MMP-9 と臨床症状・認知機能との関わり, ポスター, 山森英長, 石間環, 工藤紀子, 根本清貴, 安田由華, 藤本美智子, 畦地裕統, 新津富央, 沼田周助, 池田学, 伊豫雅臣, 大森哲郎, 福永雅喜, 渡邊嘉之, 橋本謙二, 橋本亮太, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/3/24, 国内
- 7) C-reactive protein and schizophrenia: A Mendelian Randomization approach. ポスター, Inoshita M, Tajima A, Kinoshita M, Umehara H, Nakataki M, Ikeda M, Maruyama S,

- Yamamori H, Kanazawa T, Shimodera S, Hashimoto R, Imoto I, Yoneda H, Iwata N, Numata S, Ohmori T. 第 12 回日本統合失調症学会, 2017/3/24, 国内
- 8) 統合失調症の診断と治療ガイドライン, 講演, 橋本亮太, 第三回北摂地域連携勉強会, 2017/3/17, 国内
 - 9) 統合失調症薬物治療ガイドラインについて, 講演, 橋本亮太, 近畿 Clozapine 学術講演会, 2017/3/9, 国内
 - 10) 統合失調症の臨床と最新の研究, 講演, 橋本亮太, 大日本住友製薬社内研修会, 2016/12/26, 国内
 - 11) Opening Remark, 口頭, 橋本亮太, 学術講演会: 統合失調症治療へのチャレンジ - 薬物治療の進化を踏まえて -, 2016/12/17, 国内
 - 12) ASD-associated de novo mutations in POGZ impair the DNA-binding activity of POGZ. ポスター, Nakazawa T, Matsumura K, Nagayasu K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Takuma K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H. 55th American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), 2017/12/6, 国外
 - 13) 統合失調症における労働状態の予測因子, 口頭, 住吉チカ, 藤野陽生, 住吉太幹, 山森英長, 工藤紀子, 藤本美智子, 安田由華, 橋本亮太, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/3, 国内
 - 14) 多施設共同研究体制の構築, 口頭, 橋本亮太, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/3, 国内
 - 15) 統合失調症の認知機能障害の脳構造基盤について, 口頭, 安田由華, 福永雅喜, 岡田直大, 山森英長, 越山大輔, 工藤紀子, 森田健太郎, 畦地裕統, 藤本美智子, 池田学, 笠井清登, 渡邊嘉之, 橋本亮太, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/3, 国内
 - 16) 統合失調症の客観的診断法の開発, 口頭, 橋本亮太, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/3, 国内
 - 17) Heritability of Focal Brain Atrophies in Older Adults on MRI: The Osaka Twin Study. 口頭, Watanabe Y, Lukies MW, Tanaka H, Takahashi H, Ogata S, Tomiyama N, Hashimoto R, Nemoto K, Omura K. RSNA 2016(The Radiological Society of North America) 2016/11/28, 国外
 - 18) 統合失調症患者の認知機能及び機能的転帰 (日常生活技能や社会機能の回復) を予測する簡便な方法 (簡略版), 講演, 橋本亮太, 統合失調症患者の認知機能及び機能的転帰 (日常生活技能や社会機能の回復) を予測する簡便な方法 (簡略版) トレーニング研修会, 2016/11/27, 国内
 - 19) 精神医学的見地からみた慢性疼痛, 講演, 橋本亮太, 第 9 回日本運動器疼痛学会, 2016/11/26, 国外
 - 20) 治療抵抗性統合失調症における iPS 細胞を用いたクロザピン反応性の DNA メチル化解析, 講演, 沼田周助, 菊地正隆, 中澤敬信, 橋本亮太, 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会, 2016/11/18, 国内
 - 21) クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症に関する薬理ゲノム学的研究, 講演, 齋藤竹生, 池田匡志, 薙田泰誠, 大関健志, 近藤健治, 島崎愛夕, 川瀬康平, 橋本修二, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 大井一高, 武田雅俊, 鎌谷洋一郎, 沼田周助, 大森哲郎, 上野修一, 牧之段学, 西畑陽介, 久保田正春, 木村武実, 金原信久, 橋本直樹, 藤田潔, 根本清貴, 深尾琢, 諏訪太朗, 野田哲朗, 矢田勇慈, 高木学, 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 高橋篤, 久保充明, 橋本亮太, 岩田仲生, 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会, 2016/11/18, 国内
 - 22) DNA methylation changes in leukocytes by clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. ポスター, Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Imoto I, Hashimoto R, Ohmori T. Neuroscience 2016 (SfN's 46th annual meeting), 2016/11/15, 国外
 - 23) 統合失調症の認知機能障害測定法及び治療プロトコールの開発 - 個別化医療とバイオタイプ診断体系に向けて -, ポスター, 工藤紀子, 住吉チカ, 藤野陽生, 田中萌子, 奥田詩織, 楠原一紗, 池田学, 藤本美智子, 安田由華, 山森英長, 住吉太幹, 橋本亮太, 平成 28 年度 AMED 脳と心の研究課進捗報告会, 2016/11/9, 国内
 - 24) 統合失調症における労働状態の予測因子, 口頭, 住吉チカ, 藤野陽生, 住吉太幹, 山森英長, 工藤紀子, 藤本美智子, 安田由華, 橋本亮太, 第 16 回精神疾患と認知機能研究会, 2016/11/5, 国内
 - 25) ネットワーク解析 - 情報科学からの神経科学へのアプローチ -, 招待講演, 下川哲也, 橋本亮太, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016/10/29, 国内
 - 26) 明日から使える統合失調症の薬物治療ガイドライン解説-EGUIDE 研究の実践-, 講演, 橋本亮太, 大阪精神科診療所協会学術講演会, 2016/9/17, 国内
 - 27) 統合失調症患者における末梢アミノ酸濃度と臨床症状との関連-共分散構造分析による解析 - ポ

- スター, 山森英長, 石間環, 工藤紀子, 安田由華, 藤本美智子, 新津富央, 沼田周助, 伊豫雅臣, 大森哲郎, 橋本謙二, 武田雅俊, 橋本亮太, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/10, 国内
- 28) 統合失調症における淡蒼球関連の機能的結合の解析, 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 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/9, 国内
- 29) 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 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/9, 国内
- 30) 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 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/8, 国内
- 31) PDE4B 遺伝子が統合失調症の発症脆弱性と認知機能に与える影響, ポスター, 酒本真次, 高木学, 岸本真希子, 岡久祐子, 大井一高, 橋本亮太, 山田了士, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/8, 国外
- 32) 日本クロザピン薬理ゲノム学コンソーシアム, 向精神薬の薬理ゲノム学的研究: クロザピンの薬理ゲノム学的研究, ポスター, 齋藤竹生, 池田匡志, 蒔田泰誠, 大関健志, 近藤健治, 島崎愛夕, 川瀬康平, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 橋本亮太, 岩田仲生, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/10, 国外
- 33) 線維筋痛症とミクログリア由来 TNF- α : ヒトミクログリア様細胞を用いたトランスレーショナル研究, 口頭, 扇谷昌宏, 加藤隆弘, 細井昌子, 津田誠, 早川宏平, 早木千絵, 岩城里恵, 橋本亮太, 井上和秀, 須藤信行, 神庭重信, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 福岡, 2016/9/9, 国内
- 34) 統合失調症の高解像度ゲノムコピー数変異解析, 口頭, 久島周, アレクシッチブランコ, 中朽昌弘, 島村徹平, 椎野智子, 吉見陽, 木村大樹, 高崎悠登, Chenyao Wang, Jingrui Xing, 石塚佳奈子, 大矢友子, 岡田俊, 山本敏充, 新井誠, 糸川昌成, Chia-Hsiang Chen, 鈴木道雄, 高橋努, 橋本亮太, 渡部雄一郎, 染矢俊幸, 池田匡志, 岩田仲生, 吉川武男, 沼田周助, 大森哲郎, 國本正子, 森大輔, 尾崎紀夫, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学学会大会, 2016/9/8, 国内
- 35) 統合失調症の診断と病態, 神経化学学会会員のための精神疾患教育講座講演, 橋本亮太, 第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 回日本神経化学学会大会合同年会, 2016/9/8, 国内
- 36) 自閉スペクトラム症関連遺伝子 POGZ の患者特異的 de novo 変異の表現型解析, 口頭, 松村憲佑, 中澤敬信, 永安一樹, 三浦大樹, 笠井淳司, 田熊一徹, 山森英長, 安田由華, 橋本亮太, 橋本均, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016, 2016/8/24, 国外
- 37) 複数のバイオマーカーを用いた気分障害の補助診断方の検討, ポスター, 山森英長, 石間環, 安田由華, 藤本美智子, 工藤紀子, 大井一高, 橋本謙二, 武田雅俊, 橋本亮太, 第 13 回日本うつ病学会総会, 2016/8/6, 国内
- 38) Semantic memory organization in Japanese patients with schizophrenia examined with category fluency. ポスター, Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Hashimoto R. 日本心理学会第 80 回大会 (ICP2016 合同), 2016/7/25, 国内
- 39) 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ, 講演, 橋本亮太, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/21, 国内
- 40) 血中トランスアミナーゼ値が高い人は血中グルタミン酸濃度が高く記憶力が低い, 口頭, 鎌田佳宏, 橋本亮太, 山森英長, 安田由華, 竹原徹郎, 藤田有子, 橋本謙二, 三善英知, 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 2016/7/16, 国内
- 41) 研修教育はどうあるべきか? -EGUIDE による実践-, 講演, 橋本亮太, EGUIDE, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/2, 国内
- 42) クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症の薬理ゲノム学的解析〜リスク多型を基にした顆粒球減少症患者への再投与の可能性の検討〜, 講演, 橋本亮太, 山森英長, 藤本美智子, 安田由華, CPC-J, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/3, 国内
- 43) 線維筋痛症の病態解明に向けたトランスレーショナル研究: ミクログリアの異常活性と TNF- α , 講演, 扇谷昌宏, 加藤隆弘, 細井昌子, 津田誠, 早川宏平, 橋本亮太, 須藤信行, 神庭重信, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/3, 国内
- 44) iPS 細胞技術を用いた統合失調症患者のクロザピン応答性の個人間の相違の分子機構解析, 講演, 中澤敬信, 橋本亮太, 橋本均, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/2, 国内
- 45) クロザピンによりバゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) が改善した治療抵抗性統合失調症の一例,

- 講演, 藤本美智子, 橋本亮太, 山森英長, 安田由華, 大井一高, 岩谷博次, 猪坂善隆, 武田雅俊, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/3, 国内
- 46) 認知機能制御におけるプロスタグランジン DP2 受容体の役割, ポスター, 新谷紀人, 尾中勇祐, 叶拓也, 中澤敬信, 吾郷由希夫, 松田敏夫, 橋本亮太, 大井一高, 平井博之, 永田鉄也, 中村正孝, 笠井淳司, 早田・高野敦子, 永安一樹, 馬場明道, 橋本均, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/3, 国内
- 47) An ENIGMA Schizophrenia Working Group Meta-Analysis of Cortical Thickness/Area in over 6000 Subjects. ポスター, van Erp T, (42 名中略) Hashimoto R(126 名中 44 番目) (81 名中略), Turner J, ENIGMA Schizophrenia Working Group. Organization for Human Brain Mapping 2016 (OHBM 2016), 2016/6/30, 国外
- 48) 多施設共同研究体制の構築, 口頭, 橋本亮太, 第 11 回 IGC 第 7 回 COCORO 合同会議, 2016/6/11, 国内
- 49) 多精神疾患の疾患横断的脳構造解析のメタアナリシス, 口頭, 橋本亮太, 第 11 回 IGC 第 7 回 COCORO 合同会議, 2016/6/11, 国内
- 50) 血液診断マーカーグループ in COCORO 趣旨・概要, 口頭, 橋本亮太, 統合失調症の客観的診断法の開発, 第 11 回 IGC 第 7 回 COCORO 合同会議, 2016/6/11, 国内
- 51) 「治療抵抗性」概説, 口頭, 橋本亮太, 諏訪太郎, 嶽北佳輝, 三澤史斉, 宮田量治, 榎本哲郎, シンポジウム 1・統合失調症薬物治療ガイドライン, 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016/6/2, 国内
- 52) 統合失調症における多剤・大量療法の功罪: ガイドラインから, 口頭, 橋本亮太, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016/6/3, 国内
- 53) 日本医療評価機構による Minds 診療ガイドライン作成の手続き 2014-EBM の実践, 口頭, 橋本亮太, 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016/6/3, 国内
- 54) カテゴリ流暢性課題に基づく意味記憶構造の推定, ポスター, 住吉チカ, 藤野陽生, 住吉太幹, 山森英長, 藤本美智子, 安田由華, 大井一高, 橋本亮太, 日本発達心理学会第 27 回大会, 2016/4/29, 国内
- 55) Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. ポスター, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K, JGIDA. The 13th International Congress of Human Genetics in 2016: ICHG2016, 2016/4/5 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- 1) 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, 講演, 橋本亮太, 第 16 期金曜サイエンスサロン, 2017/1/27, 国内

(4) 特許出願

該当ございません。