

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) 障害者対策総合研究開発事業

(英語) Research and Development Grants for Comprehensive  
Research for Persons with Disabilities

研究開発課題名： (日本語) 精神疾患の病態を反映した鑑別診断、重症度予測が可能な  
血中バイオマーカーの実用化研究

(英語) Practical application of blood biomarkers for classification/severity  
assessment based on pathophysiology of psychiatric disorders

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 精神病態医学分野  
教授 神庭 重信

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Professor, Shigenobu Kanba, M.D., PhD.

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) 精神疾患の重症度予測可能な血中バイオマーカーの実用化研究

開発課題名： (英語) Practical application of blood biomarkers for severity assessment of  
psychiatric disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 精神病態医学分野  
教授 神庭 重信

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Professor, Shigenobu Kanba, M.D., PhD.

分担研究 (日本語) 精神疾患の鑑別バイオマーカーの実用化研究

開発課題名： (英語) Practical application of differential biomarkers for mental disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野  
教授 尾崎 紀夫

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate school of  
Medicine, Professor, Norio Ozaki

分担研究 (日本語) 精神疾患の脳病態を反映する血中バイオマーカーの同定

開発課題名 : (英 語) Search for biomarkers reflecting brain pathology of psychiatric  
disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第三部 部長 功刀 浩

所属 役職 氏名 : (英 語) National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and  
Psychiatry, Director, Department of Mental Disorder Research,  
Hiroshi Kunugi

分担研究 (日本語) 大規模サンプルによる精神疾患のバイオマーカーの検証

開発課題名 : (英 語) Validation of biomarkers of mental disorders by large-scale samples

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）

平成 28 年度は、本研究に参画する 4 つの医療研究機関（九大・名大・阪大・精神神経センター）において、精神疾患患者（双極性障害・うつ病・統合失調症・自閉スペクトラム症）及び健常者合わせて 200 例以上の末梢血を含む臨床データを取得してきた。こうして得られた検体データと各種臨床データと合わせてデータベース化し、解析をすすめてきた。

九大では、患者（特に様々なタイプのうつ病）及び健常者の末梢血を含む多軸的データを取得してきた。血液メタボロームの解析によって、炎症関連物質をはじめとした抑うつ症状との関連が示唆される末梢血代謝物によるバイオマーカー候補が見出された。共同研究機関ごとに独立したサンプルを解析した結果、いくつかの共通する代謝物が見出された。また、血液由来 iMG 細胞を用いた双極性障害の State 反映マーカーの検索では、双極性障害の病相の変容に応じた iMG 表現型のシフトを発見し、今年度は例数を追加した。

名大では、リンパ芽球様細胞株（LCL）を対象としたプロテオーム解析およびトランスクリプトーム解析の実施、および統合失調症由来 iPS 細胞と健常者由来 iPS 細胞から中枢神経前駆細胞を誘導し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。また、末梢血液検体の測定およびデータ解析を実施し、統合失調症血漿マーカー 5 因子が絞り込まれた。

精神神経センターでは、血漿中のアミノ酸関連分子について検討を行い、2 つの独立なサンプルで再現された結果として、大うつ病性障害におけるメチオニンの低下、グルタミン酸の上昇を見出した。また、グルタミン酸神経系において重要な D-セリンおよび D-セリンを代謝する D 型アミノ酸化酵素(DAAO)の調節分子である G72 蛋白について、血漿と脳脊髄液濃度について検討した。うつ病における栄養学的異常や腸脳相関に関する文献レビューを行い、うつ病のリスク因子となる栄養学的異常・腸内フローラの役割について明らかにした。

阪大では、患者（特に統合失調症）の血液データ取得とリンパ芽球化を進めてきた。iPS 細胞由来ニューロンによる統合失調症バイオマーカー候補については、クロザピン治療反応性に関与する遺伝子群として細胞接着系の遺伝子群を見出した。p75 と MMP9 が統合失調症の血液バイオマーカーとしての再現性を、6 つの独立したサンプルセットで検討し、p75 については全セットで再現性が認められ、MMP9 については、5 セットで再現性が認められた。

During 2016 fiscal year, we collected clinical data from more than 200 cases (bipolar disorder, depression, schizophrenia, autistic spectrum disorder, and healthy controls) including peripheral blood from three study sites (Kyushu University, Nagoya University, Osaka University and National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP). In Kyushu University, we collected multi-axis data including peripheral blood samples from patients with psychiatric disorders (especially, various types of depressive disorders) and healthy controls. As conducting metabolome analysis of blood, we found candidate objective biomarkers from blood metabolites which are associated with depression severity and suicidal ideation. Some of these blood metabolites are related to brain inflammation. Some candidate metabolites found from Kyushu University site were validated in Osaka University and NCNP sites. In addition, we conducted blood sample analysis independently at study site, common metabolites were found. On the other hand, we found a possible state maker related to the

shift from manic to depression in bipolar disorders using the technique of induced microglia-like (iMG) cells from peripheral blood (from three rapid cycler patients). In Nagoya University, transcriptome analysis and proteome analysis using lymphoblastoid cell lines (LCLs) were conducted, and microarray-based comprehensive gene expression analysis (using neural progenitor cells in central nervous system which were induced from iPS cells derived from schizophrenia patients and healthy controls) was conducted. On the other hand, five candidate blood plasma biomarkers of schizophrenia were found. In NCNP, we examined the plasma levels of amino acids and related molecules as a possible biomarker for major depressive disorder. We found significantly decreased plasma methionine and increased glutamate levels replicated in two independent data sets. In addition, we measured CSF and plasma levels of D-serine, which plays an important role in the glutamate system and we examined G72, which is a modulator of D-amino acid oxidase, the enzyme that degrades D-serine. The literature were reviewed on nutritional abnormalities and gut-brain axis (role of gut microbiota) in depressive disorder. In Osaka University, we have collected blood samples from patients (especially with schizophrenia) and established LCLs. As for candidate biomarkers of schizophrenia using neurons from iPS cells, we found the gene cluster encoding cell adhesion molecules related to clozapine therapy response. We examined the replication of p75 and MMP9 as schizophrenia blood biomarkers using six independent sample sets, and found to replicate in all sample sets regarding p75 and five out of six sets in terms of MMP9.

### 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 2件、国際誌 34件)

1. Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S. Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. *Front Immunol*. 2017, 7, 676.
2. Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgidani M, Mizoguchi Y, Sagata N, Inamine S, Horikawa H, Hayakawa K, Shimokawa N, Kyuragi S, Seki Y, Monji A, Kanba S. Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation possibly via TRPM7. *Schizophrenia Research*. 2016, 178(1-3), 35-43.
3. Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto YI, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D, Kanba S. Plasma Metabolites Predict Severity of Depression and Suicidal Ideation in Psychiatric Patients-A Multicenter Pilot Analysis. *PLoS ONE*. 2016, 12, e0165267.
4. Ohgidani M, Kato TA, Sagata N, Hayakawa K, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Kanba S. TNF- $\alpha$  from hippocampal microglia directly induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016, 55, 17-24.
5. Xing J, Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Kushima I, Arioka Y, Yoshimi A, Nakamura Y, Shiino T, Oya-Ito T, Takasaki Y, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Aleksic B, Mori D, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of Six PSD-95-Related Genes as Possible Susceptibility Genes for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Sci Rep* 2016, 6, 27491.
6. Umeda K, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N. Immunohistochemical evaluation of the GABAergic neuronal system in the prefrontal cortex of a DISC1 knockout mouse model of schizophrenia. *Synapse* 2016, 70 (12), 508-518.
7. Takasaki Y, Koide T, Wang C, Kimura H, Xing J, Kushima I, Ishizuka K, Mori D, Sekiguchi M, Ikeda M, Aizawa M, Tsurumaru N, Iwayama Y, Yoshimi A, Arioka Y, Yoshida M, Noma H, Oya-Ito T, Nakamura Y, Kunimoto S, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ujike H, Egawa J, Kuwabara H, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N. Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population. *Sci Rep* 2016, 6, 33311.
8. Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Xing J, Takasaki Y, Kushima I, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Mori D, Inada T, Iwata N, Ozaki N. Identification of a rare variant in CHD8 that contributes to schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility. *Schizophr Res* 2016, 178 (1-3), 104-106.
9. Ishizuka K, Kimura H, Yoshimi A, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N. Investigation of single-nucleotide variants in MBD5 associated with autism spectrum disorders and schizophrenia phenotypes. *Nagoya J Med Sci* 2016, 78 (4), 465-474.

10. Ishizuka K, Kimura H, Wang C, Xing J, Kushima I, Arioka Y, Oya-Ito T, Uno Y, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N. Investigation of Rare Single-Nucleotide PCDH15 Variants in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *PLoS One* 2016, 11 (4), e0153224.
11. Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N. Catecholaminergic neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2016, 28 (2),117-23.
12. 功刀造 : うつ病と腸脳連関. *Brain and Nerve* 68 (6): 641-646, 2016年6月
13. 功刀造 : うつ病リスク因子としての食生活・栄養. *精神科臨床 Legato* 2 (2) : 20-25, 2016年8月
14. Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, Matsumura R, Yoshida F, Nishikawa T, Kunugi H. Plasma and cerebrospinal fluid G72 protein levels in schizophrenia and major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2017 May (on-line publication)
15. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe S, Umehara H, Shimodera S, Nakazawa T, Kikuchi M, Nakaya A, Hashimoto H, Imoto I, Hashimoto R, Ohmori T. Effect of clozapine on DNA methylation in peripheral leukocytes from patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):632.
16. 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 iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr Res*, 2017, 181:75-82.
17. Ikawa D, Makinodan M, Iwata K, Ohgidani M, Kato T, Yamashita Y, Yamamuro K, Kimoto S, Toritsuka M, Yamauchi T, Fukami S, Yoshino H, Okumura K, Tanaka T, Wanaka A, Owada Y, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Hashimoto R, Matsuzaki H, Kanba S, Kishimoto T. Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*, 2017, 61:375-385.
18. Sakamoto Y, Kioka H, Hashimoto R, Takeda S, Ohtani T, Yamaguchi O, Wasa M, Nakatani S, Sakata Y. Cardiogenic shock caused by left mid-ventricular obstruction in a patient with anorexia nervosa; A novel cardiac manifestation of refeeding syndrome. *Nutrition*, 2017, 35:148-150.
19. 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.

20. 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.
21. Hibar DP, (199 名中略) Hashimoto R, (332 名中 201 番目) (130 名中略) Ikram MA. Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nat Commun*, 2017, 18:8:13624.
22. Thompson P, (29 名中略) Hashimoto R, (71 名中 31 番目) Wright M, Ye J, for the ENIGMA Consortium. ENIGMA and the individual : Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *NeuroImage*, 2017, 145(Pt B):389-408.
23. 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.
24. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, Knoh T, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Ohi K, Hirai H, Nagata KY, Nakamura M, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Takuma K, Ogawa A, Baba A, Hashimoto H. Prostaglandin D2 signaling mediated by the CRTH2 receptor is involved in MK-801-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res*, 2016, 314:77-86.
25. 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.
26. Fujimoto M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Iwatani H, Isaka Y, Takeda M. Clozapine improved the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 70:469.
27. Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, Toriumi K, Horiuchi Y, Kobori A, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Ujike H, Arinami T, Tatebayashi Y, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Washizuka S, Yamamoto H, Miyata T, Itokawa M, Yamamoto Y, Arai M. The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(3):447-452.
28. Fujimori K, Tezuka T, Ishiura H, Mitsui J, Doi K, Yoshimura J, Tada H, Matsumoto T, Isoda M, Hashimoto R, Nattori N, Takahashi T, Morishita S, Tsuji S, Akamatsu W, Okano H. Modeling neurological diseases with induced pluripotent cells reprogrammed from immortalized lymphoblastoid cell lines. *Mol Brain*, 2016, 9(1):88.
29. Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Hashimoto S, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Takeda M, Kamatani Y, Numata S, Ohmori T, Ueno S, Makinodan M, Nishihata Y, Kubota M, Kimura T, Kanahara N, Hashimoto N, Fujita K, Nemoto K, Fukao T, Suwa T, Noda T, Yada Y, Takaki M, Kida N, Otsuru T, Nurakami M, Takahashi A, Kubo M, Hashimoto R, Iwata N. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 2016, 80:636-642.
30. 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.
31. Ohi K, Kikuchi M, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fujino H, Miura K, Fukunaga M, Nakaya A, Iwata N, \*Hashimoto R. Polygenetic Components for Schizophrenia, Bipolar Disorder and Rheumatoid Arthritis Predict Risk of Schizophrenia. *Schizophr Res*, 2016, 175:226-229.
32. Inoshita M, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Umehara H, Nakataki M, Ikeda M, Maruyama M, Yamamori H, Kanazawa T, Shimodera S, Hashimoto R, Imoto I, Yoneda H, Iwata N, Ohmori T. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. *Sci Rep*, 2016, 6:26105.
33. Prosser P, Hashimoto R, Polygalov D, Ohi K, Zhang Qi, McHugh T, Takeda M, Itohara S. Cognitive enophenotypes of modern and extinct hominins associated with NTNG gene paralogs. *Biomedical Genetics and Genomics*, 2016, 1(1): 5-13.
34. Matsumura K, Nakazawa T, Nagayasu K, Gotoda-Nishimura N, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H. De novo POGZ mutations in sporadic autism disrupt the DNA-binding activity of POGZ. *J Mol Psychiatry*, 2016, 4:1.
35. van Erp T, Hibar D, Rasmussen J, Glahn D, Pearlson G, Andreassen O, Agartz I, Westlye L, Haukvik UK, Dale A, Melle I, Hartberg C, Gruber O, Krämer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris D, Cannon DM, Corvin A, Machielsen M, Koenders L, de Haan L, Veltman D, Satterthwaite T, Wolf D, Gur RC, Gur RE, Potkin S, Mathalon D, Mueller B, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun V, Bockholt H, Sponheim S, Shoemaker J, van Haren N, Hulshoff Pol H, Ophoff R, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert K, Jonsson E, Dimitrova R, Bois C, Whalley H, McIntosh A, Lawrie S, Hashimoto R, (58 名中 56 番目)Thompson P, Turner J, for the ENIGMA Schizophrenia Working Group, Subcortical Brain Volume Abnormalities in 2,028 Individuals with Schizophrenia and 2,540 Healthy Controls via the ENIGMA Consortium. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(4):547-553.
36. 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

- サイコグリア研究—ミクログリアに着目した橋渡し研究アプローチ, 口頭, 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 佐藤美那, 神庭重信, シンポジウム「Gliopsychiatry 研究の最前線と未来」, 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 合同年会, 2016/9/10, 国内



2. 血液メタボローム解析による、抑うつ重症度・希死念慮のバイオマーカー開発, 口頭, 加藤隆弘, 瀬戸山大樹, 康東天, 神庭重信, シンポジウム 9「うつ病のバイオマーカー研究の最前線」, 第13回日本うつ病学会総会, 2016/8/6, 国内
3. 精神科臨床での重要課題を如何にして生物学的研究で解決するか?～ヒト末梢血由来直接誘導ミクログリア様細胞を用いた精神疾患トランスレーショナル研究～, 口頭, 加藤隆弘, 神庭重信, 3学会(神経精神薬理学会・生物学的精神医学会・神経化学学会)合同シンポジウム「脳科学と精神疾患—分子・細胞から精神疾患を読み解く—」, 2016/7/3, 国外
4. 自閉スペクトラム症-診断上の留意点と発症メカニズムについて, 口頭, 尾崎紀夫, 第57回日本神経学会学術大会, 2016/05/20, 国内.
5. 自閉スペクトラム症ゲノム解析研究の現状と方向性, 口頭, 尾崎紀夫, 第112回精神神経学会-研究推進委員会シンポ; 精神医学研究推進のために必要なこと, 2016/06/02, 国内.
6. 全ゲノム解析時代の倫理的配慮: 社会的及び学術的な意義を有する研究, 口頭, 尾崎紀夫, 第112回精神神経学会-研究倫理委員会シンポ; 精神医学研究における個人情報保護と倫理指針—画像・ゲノム・症例報告—, 2016/06/03, 国内.
7. The dysfunction of neurodevelopmental genes, NDE1 and RELN in schizophrenia revealed by the common disease-rare variant hypothesis, 口頭, 尾崎紀夫, 第39回神経科学大会シンポ Cortical development, 2016/07/20, 国内.
8. 自閉スペクトラム症の診断と病態, 口頭, 尾崎紀夫, 第38回日本生物学的精神医学会 福岡教育シンポジウム—神経化学会会員のための精神疾患教育講座, 2016/09/08, 国内.
9. 統合失調症前駆状態と自閉スペクトラム症の関係性を考える: 症候と病態, 口頭, 尾崎紀夫, 第20回日本精神保健・予防学会学術集会—特別シンポジウム「ARMS と発達障害の類似と相違」, 2016/11/12, 国内.
10. 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
11. Ishiwata-Matsushima S, Hattori K, Kunugi H, Matsumura R, Miyakawa T, Nishikawa T, Sasayama D, Teraishi T: Evaluation of plasma and cerebrospinal fluid G72 protein levels and their correlations with psychiatric symptoms in schizophrenia and major depression. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, 7.4, 2016 <国外>
12. 小川眞太郎、服部功太郎、古賀賀恵、篠山大明、太田深秀、堀弘明、寺石俊也、吉田寿美子、野田隆政、樋口輝彦、功刀浩: 大うつ病性障害における血漿中アミノ酸濃度の変化. 第46回日本神経精神薬理学会年会, ソウル, 7.3, 2016<国外>
13. Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Yamamoto N, Nakamura S, Ota M, Hattori K, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H: Involvement of hypothalamic-adrenal-pituitary axis in the mechanism of transcriptome-wide identified differentially expressed genes for depression. 29th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, Vienna, 17-20, September 2016 <国外>

14. 堀弘明, 篠山大明, 寺石俊也, 山本宜子, 中村誠二, 太田深秀, 服部功太郎, 金吉晴, 樋口輝彦, 功刀 浩 : Involvement of hypothalamic-adrenal-pituitary axis in the mechanism of transcriptome-wide identified differentially expressed genes for depression. 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, 福岡, 2016 年 9 月 8 日<国内>
15. 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、ワークショップ, 橋本亮太、第 12 回日本統合失調症学会, 2017/3/24, 国内
16. EGUIDE プロジェクト-精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究-ポスター, 橋本亮太、EGUIDE プロジェクトチームメンバーズ、第 12 回日本統合失調症学会、2017/3/25, 国内
17. 3 次元 T1 協調画像を用いた統合失調症補助診断プロ部ラムの開発、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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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

28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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、蒔田泰誠、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、諏訪太郎、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
34. 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
35. 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学会学術大会、2016/10/29, 国内
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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

41. 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 日本神経化学会大会、2016/9/8, 国外
42. 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 日本神経化学会大会、2016/9/10, 国外
43. 線維筋痛症とミクログリア由来 TNF- $\alpha$ : 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 日本神経化学会大会、福岡、2016/9/9, 国内
44. 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 日本神経化学会大会、2016/9/8, 国内
45. 統合失調症の診断と病態、神経化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 回日本神経化学会大会合同年会、2016/9/8, 国内
46. 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、田熊一敬、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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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

53. 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- $\alpha$ 、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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. 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
60. 第四章: 「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
61. 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
62. 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  
 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

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 精神科医はどのようにしてうつ病を診断しているか、神庭重信、第 13 回日本うつ病学会総会・市民公開講座、2016/08/06, 国内。
2. 精神障害はどうして起こるのか? 遺伝? 育ち? 遺伝カウンセリングって何?, 尾崎紀夫、愛知県精神障害者家族会連合会 50 周年記念式典・講演会、2016/05/14, 国内。
3. 双極性障害を知り、支える、尾崎紀夫、第 13 回日本うつ病学会総会・市民公開講座、2016/08/06, 国内。
4. 精神障害はどうして起こるのか? 遺伝? 育ち?, 尾崎紀夫、河合塾文化行事講演、2016/09/16, 国内。

5. 氏と育ちはこころの病にどう関係するのか？－ 遺伝？、育ち？、尾崎紀夫，名古屋大学脳とこころの研究センター市民公開講座，2017/01/19，国内.
6. 精神障害はどうして起こるのか？－「氏か？育ちか？」の疑問に答える，尾崎紀夫，サロン・ド・有本講演会，2017/02/01，国内.
7. 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について，橋本亮太，記者発表，場所：大阪大学医学部，2016/11/01，国内.
8. 功刀浩：うつ病の予防・治療のための食生活と栄養. 第 24 回脳の世紀シンポジウム、東京、2016 年 9 月 14 日
9. 功刀浩：リカバリーをめざす食生活と運動. さいたま市障害者社会参加推進事業講演会、浦和、2016 年 10 月 23 日
10. 功刀浩：こころの健康と栄養～こころを元気にするための食事や運動について考えよう～. 富山市精神保健福祉講演会、富山、2016 年 11 月 12 日
11. 功刀浩：こころに効く栄養のススメ. 埼玉県日高市こころの健康づくり講演会、埼玉県日高市、2017 年 2 月 22 日

#### (4) 特許出願

1. US (OSP-60617, application number 62254185)