

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) 治療抵抗性統合失調症に対する客観的診断法及び実用的治療プロトコールの開発
(英語) Development of objective diagnostic methods and practical treatment protocols for treatment-resistant schizophrenia

研究開発担当者 所属 役職 氏名：(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のこころの分子統御機構 研究センター 准教授 橋本亮太
(英語) Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Associate Professor, Ryota Hashimoto

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

分担研究 開発課題名：(日本語) 顆粒球減少症患者におけるクロザピン再投与試験
(英語) Clinical study of clozapine rechallenge following granulocytopenia
研究開発分担者 所属 役職 氏名：(日本語) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 助教 山森英長
(英語) Department of psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Hidenaga Yamamori

分担研究 開発課題名：(日本語) iPS 細胞を用いたクロザピン反応性の分子基盤解析
(英語) Molecular analysis of clozapine response with patients' iPSC-differentiated neurons
研究開発分担者 所属 役職 氏名：(日本語) 大阪大学大学院歯学研究科 准教授 中澤敬信
(英語) Graduate School of Dentistry, Osaka University, Associate Professor, Takanobu Nakazawa

分担研究 (日本語) iPS 細胞を用いたクロザピン反応性のエクジネティクス解析
開発課題名: (英語) Epigenetic analysis of clozapine response using iPS cell-derived
differentiated neurons
研究開発分担者 (日本語) 徳島大学病院精神科神経科 講師 沼田周助
所属 役職 氏名: (英語) Department of Psychiatry, Tokushima University Hospital,
Associate Professor, Shusuke Numata

分担研究 (日本語) iPS 細胞を用いたクロザピン反応性のバイオインフォマティクス解析
開発課題名: (英語) Bioinformatics analysis for clozapine reactivity using
iPS cell technology
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 特任助教 菊地正隆
所属 役職 氏名: (英語) Department of Genome Informatics, Graduate School of Medicine, Osaka
University. S.A. Assistant Professor, Masataka Kikuchi

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究において、すでに収集したバイオサンプルの管理を適切に行った。また、治療反応性を含む臨床情報、認知機能、脳神経画像、神経生理学的指標などの臨床情報のさらなる充実をはかり、新規サンプルや縦断的なデータを17例追加し、ゲノムDNA、血漿、血中RNA、不死化リンパ芽球を収集した。

顆粒球減少症患者におけるクロザピン再投与試験においては、PMDAとの相談を行い、その上で第46回日本神経精神薬理学会年会におけるシンポジウムを企画した。このシンポジウムでは、PMDA、クロザピン適正使用委員会委員長、日本臨床精神神経薬理学会クロザピン委員会委員長を招き、中止、再投与基準作成経緯、再投与患者例、各国の状況を踏まえて、再投与プロトコル作成へ向けての議論を行い、今後の方向性や課題についての理解を共有した。次の段階として、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本統合失調症学会、各学会の合同での話し合いを行って、厚生労働省に対して、投与基準緩和の要望書を提出した。この要望を踏まえたプロトコル作成中に、本研究が終了することが決まり、研究費の見通しがつかず、再投与試験を進めるのをすることにした。また、顆粒球減少症にてクロザピン投与を中止した患者で、クロザリン適正使用委員会の承認を得て再投与となった患者のHLA-B*59:01のタイピングを行い、症例報告を行った (Yamaki, et. al, Psychiatry Clin Neurosci, 2017)。

平成27年度採択された課題において最先端のiPS関連技術を用いて樹立した治療抵抗性統合失調症のクロザピン反応性不一致の一卵性双生児患者の神経細胞を用いた解析から、クロザピン反応性不一致の分子基盤の1つとして患者間における細胞接着因子群や転写因子群の発現量の相違を見いだしている (Nakazawa et al., Schizophr. Res., 2017)。本年度は、患者間における細胞接着因子群の発現量の相違が神経細胞の機能に与える影響を解析したところ、それぞれの患者のiPS神経細胞において、細胞接着因子が関与する樹状突起の発達に差があることを予備的に見いだした。また、同定した患者間における細胞接着因子群の発現量の相違が、iPS細胞および分化神経細胞の作製に使用した患者の不死化リンパ芽球でも確認できるかどうか検討したところ、患者iPS神経細胞間で有意に発現に相違があった細胞接着因子群について、患者の不死化リンパ芽球では、遺伝子発現量に有意な差異が検出できなかった。この結果は、患者iPS神経細胞間における遺伝子発現量の相違の多くは、iPS神経細胞においてのみ見られ、iPS細胞を作製した際に使用した不死化リンパ芽球では見られないことを示唆しており、患者iPS神経細胞を用いた解析の有用性を示すものである。また、クロザピン反応性不一致患者間における細胞接着因子群の発現量の相違の再現性を確認することを目的として、クロザピン反応性が異なる別の治療抵抗性統合失調症患者4人（クロザピンが効果的であった患者2名、クロザピンの効果が見られなかった患者2名）から新たに神経細胞を作製し、細胞接着因子群の発現を調べたところ、一部の細胞接着因子について再現性が確認された。

iPS関連技術を用いて樹立した治療抵抗性統合失調症のクロザピン反応性不一致の一卵性双生児患者の神経細胞を用いて、Infinium HumanMethylation450 BeadChips (485,764 CpG サイト)でDNAメチル化解析を行い、治療反応性の差異にDNAメチル化が関与しているかどうかを調べた。結果、クロザピン著効例で1,412サイト、クロザピンが奏功しない例で610サイト、有意なメチル化の変化を認めたが($p < 0.01$)、共通する変化は5サイトのみであった。続いて行った機能エンリッチメント解析では、クロザピン著効例でのみ転写に関連する遺伝子群が有意に同定された($FDR q < 0.05$)。これらの結果は、治療抵抗性の統合失調症患者のクロザピンの治療反応性の分子メカニズムに転写関連遺伝子制御が関連する可能性が示唆された。

クロザピンの分子メカニズムを明らかにするために、治療抵抗性統合失調症の一卵性双生児患者につ

いて遺伝子発現解析と DNA メチル化解析を行った。解析は一卵性双生児患者から採取したリンパ芽球を iPS 細胞技術によって分化させた神経細胞を用いて行われた。一卵性双生児患者のあいだで発現変動していた遺伝子として細胞接着遺伝子群を同定した。これらの遺伝子はリンパ芽球では発現変動しておらず iPS 神経細胞特異的に発現変動していた。さらに同定した細胞接着遺伝子群の幾つかの DNA メチル化量は患者間で変動していた。

In this study, we managed the already collected biosamples properly. In addition, clinical information including therapeutic response, clinical information such as cognitive function, neuroimage, neurophysiological index etc. were further improved, 17 samples of new samples and longitudinal data were added, genomic DNA, plasma, blood RNA, immortalized lymphoblasts were collected.

In the clozapine re-administration study in patients with granulocytopenia, we discussed with PMDA and then organized a symposium at the 46th Annual Meeting of the Japan Society of Neuropsychopharmacology. At this symposium, PMDA, Chairperson of the Closer Pin Appropriate Use Committee, Chairman of the Japan Clinical Neuropsychiatry Association Clozapine Committee, invited, canceled, re-administered standards, how to re-administer patients, re-administration based on the circumstances of each country. We discussed preparation of protocols and shared an understanding of future directions and issues. As a next step, we had a joint discussion between the Japan Society of Neuropsychopharmacology, Japan Society of Clinical Neuropsychiatry, Japanese Society of Schizophrenia, and the respective academic societies, and submitted a request for relaxation of treatment standards to the Ministry of Health, Labor and Welfare. While preparing protocols based on this request, we have been informed that this research will be finished. As we can not predict the research expenses, we decided to temporarily pause the re-administration test.

We have also published the case report of the clozapine rechallenge following granulocytopenia that is approved by the Clozaril Patient Monitoring Service (Yamaki, et. al, Psychiatry Clin Neurosci, 2017) . We examined HLA typing of the patient and HLA-B*52:01/52:01 was found, which supported the fact that the patient was not at high risk of CIAG.

We previously recruited a pair of monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia, in which one responded well to clozapine treatment and the other twin did not. In 2015, using iPS cell-based technology, we generated neurons from iPS cells derived from these patients. We then examined the transcriptome profiles of these neurons and found that several genes encoding homophilic cell adhesion molecules, such as protocadherin genes, showed differential expression patterns between these two patients (Nakazawa et al., Schizophr. Res., 2017). In this research, we firstly examined the functional significance of the differential expressions of genes encoding homophilic cell adhesion molecules and preliminarily found the differential dendrite development between neurons from the patients. Then we examined whether the differential expressions of genes encoding homophilic cell adhesion molecules were detected in the patients' lymphoblastoid B-cell lines as well as in the patients' neurons. We found that most of these genes did not show a differential expression pattern in the same direction between the iPS cell-derived neurons and lymphoblastoid B-cell lines. These results suggest that the differential gene expression patterns in the iPS cell-derived neurons between the patients are not reproduced in their lymphoblastoid B-cell lines, which indicates the importance of the iPS cell technologies for generating patients' neurons in the schizophrenia research field. Finally, we generated neurons from iPS cells derived from another 4 patients with treatment-resistant schizophrenia, in which two responded well to clozapine treatment and the others did not. We then examined the expression patterns of the differentially expressed genes encoding homophilic cell adhesion molecules in the pair of monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia. We found that a part of the genes encoding homophilic cell adhesion molecules showed differential expression patterns in the same direction as seen in the neurons from the pair of monozygotic twin cases with treatment-resistant

schizophrenia.

We conducted a genome-wide DNA methylation profiling of iPS cell-derived differentiated neurons using Infinium HumanMethylation450 BeadChips (485,764 CpG dinucleotides), and we examined whether differential methylation patterns were involved in the discordant responses to clozapine. Significant methylation changes were observed at 1,412 sites in neurons derived from a patient who responded well to clozapine and at 630 sites in neurons derived from a patient who did not, respectively. Among these significant sites, common methylation changes were observed at only 5 sites. Gene ontology analysis revealed that genes with methylation changes following clozapine treatment in neurons derived from a patient who responded well to clozapine were enriched for transcription-related GO terms. Our results suggest that transcriptional regulations may play an important role in the molecular mechanisms of good clozapine responses in treatment-resistant schizophrenia.

We performed gene expression analysis and DNA methylation analysis in monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine to uncover the molecular mechanism of clozapine in schizophrenia patients. We used neurons from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from the monozygotic twin cases. We found the cell-adhesion genes as genes that were differentially expressed between iPS neuron in the twins. The expression levels of these genes did not change in lymphoblastoid B-cell. Furthermore, methylation levels of some of the cell-adhesion genes were significantly different between the twins.

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 10 件，国際誌 10 件）

- 1) Yamaki N, Hishimoto A, Otsuka I, Sasada T, Boku S, Saito T, Yasuda Y, Yamamori H, Ikeda M, Ikeda M, Sora I, Iwata N, Hashimoto R. Optimizing Outcomes in Clozapine Rechallenge Following Neutropenia Using Human Leukocyte Antigen Typing: A Case Report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017, 71(4):289-290.
- 2) 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):pii:E632.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: a multi-center study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017, 71(5):294-300.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 橋本亮太, 日本医療評価機構による Minds 診療ガイドライン作成の手引き Ver.2.0—EBM の実践—, *精神神経学雑誌*, 2017, 119(3):158-165.
- 12) 橋本亮太, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 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—, *精神神経学雑誌*, 2017, 119(3):185-191.
- 13) 橋本亮太, Research Domain Criteria (RDoC) とその実践—認知機能障害について—, *精神科治療学*, 2017, 32(3):419-424.

- 14) 橋本亮太, 山森英長, 安田由華, 藤本美智子, 藤野陽生, 三浦健一郎, 福永雅喜, 武田雅俊, 精神疾患における客観的な補助診断法の今後の方向性, 日本生物学的精神医学会誌, 2016, 27(4):208-213.
- 15) 三浦健一郎, 橋本亮太, 3. 眼球運動を用いた統合失調症の客観的補助診断法, 日本生物学的精神医学会誌, 2016, 27(4):202-207.
- 16) 中澤敬信, 橋本亮太, 田熊一徹, 橋本, iPS 細胞関連技術を用いた統合失調症のトランスレーショナルリサーチ, iPS 細胞を用いた精神疾患の研究, 分子精神医学, 2016, 16(4):248-254.
- 17) 橋本亮太, 統合失調症薬物治療ガイドライン, 医学と薬学, 2016, 73(10):1245-1251.
- 18) 橋本亮太, ReserchDomainCriteria (RDoC) の立場から未来への展望, 精神科診断学のあるべき方向性, 精神科診断学, 2016, 9(1):53-58.
- 19) 統合失調症薬物治療ガイドライン作成タスクフォースメンバー, 統合失調症薬物治療ガイドライン, 日本神経精神薬理学会, 2016
- 20) 藤本美智子, 橋本亮太, 三浦健一郎, 山森英長, 安田由華, 大井一高, 岩瀬真生, 武田雅俊, 統合失調症における補助診断ツールとしての眼球運動スコアの有用性, 日本生物学的精神医学会誌, 2016, 27(2):97.

(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
- 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) CNS 創薬を支援する疾患モデルの開発, 口頭, 橋本均, 笠井淳司, 中澤敬信, 日本安全製薬理研究会 第 8 回学術年会, 2017/2/11, 国内
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 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, 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) 眼球運動の全ゲノム関連解析, 口頭, 菊地正隆, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/04, 国内.
- 23) 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 Annual Meeting, ACNP, 2016/12/6, 国外.
- 24) 眼球運動の全ゲノム関連解析, 口頭, 菊地正隆, 第 12 回 IGC 第 8 回 COCORO 合同会議, 2016/12/04, 国内.
- 25) 統合失調症関連遺伝子のマウス脳における発現解析, ポスター, 岩田晋平, 松村憲佑, 永安一樹, 馬場優志, 笠井淳司, 早田敦子, 新谷紀人, 田熊一徹, 中澤敬信, 橋本均, 第 130 回日本薬理学会近畿部会, 2016/11/19, 国内.
- 26) DNA methylation changes in leukocytes by clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. poster, Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Imoto I, Hashimoto R, Ohmori T, Society for Neuroscience, 2016/11/15, 国外.
- 27) 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, 口頭, 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.
- 28) 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.
- 29) 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-, 招待講演, 橋本亮太, 大阪精神科診療所協会学術講演会, 2016/9/17, 国内.
- 30) 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.

- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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, 菟田泰誠, 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, 国内.
- 35) 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.
- 36) EGUIDE, 研修教育はどうあるべきか? -EGUIDE による実践-, 講演, 橋本亮太, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/2, 国内.
- 37) 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, 池田匡志, 齋藤竹生, 橋本亮太, 岩田仲生, CPC-J, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016/7/3, 国内.
- 38) 諸外国におけるクロザピン再投与基準と本邦における現状と課題, 口頭, 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 統合失調症の客観的診断法の開発, 口頭, 橋本亮太, 第 11 回 IGC 第 7 回 COCORO 合同会議, 2016/6/11, 国内.
- 42) 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, 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016/6/2, 国内.
- 43) 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.
- 44) 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, 口頭, 2014-EBM の実践, 橋本亮太, 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016/6/3 国内.
- 45) 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
- 2) 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, 中澤敬信, 記者発表, 大阪大学医学部, 2016/11/01, 国内.

(4) 特許出願

該当するものはございません。