

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10300

研究課題名(和文)統合失調症の中間表現型としての眼球運動のメカニズム解析

研究課題名(英文) Mechanism of eye movement abnormality as an endophenotype in patients with schizophrenia

研究代表者

藤本 美智子 (Fujimoto, Michiko)

大阪大学・医学系研究科・医学部講師

研究者番号：50647625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：眼球運動特性を基盤として統合失調症患者と健常者各々のグループを特徴づける要因を解析したところ、統合失調症患者においては社会機能の指標であるSocial Functioning Scale合計点が健常者との判別に最も影響しており、社会機能が眼球運動スコアおよび統合失調症の判別に影響することが示唆された。治療抵抗性統合失調症患者ではクロザピン治療により既報の眼球運動スコアは有意に改善し、眼球運動スコアについてはstate markerの要素を含んでいる可能性が示唆された。また統合失調症患者と健常者の判別は、眼球運動検査機器のシステム変更の影響を受けず眼球運動の特性によって再現できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の補助診断法として注目されている検査の一つが眼球運動検査である。統合失調症患者においては追跡眼球運動が円滑に行えず、注視課題が遂行困難であり、また探索眼球運動では眼球の動きが少ないことが特徴とされている。統合失調症患者と健常者について判別度の高い眼球運動指標は未だ確立されておらず、眼球運動異常のメカニズムも明らかになっていない。そこで、眼球運動など種々の中間表現型の関連を調べることにより中間表現型の疾患バイオマーカーとしての有用性を明らかにし、また生物学的な病態の理解が進むことで、本研究成果が疾患の予防、早期診断、早期介入および治療に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the factor which distinguished patients with schizophrenia from healthy controls based on the characteristics of eye movement and other endophenotypes. The result showed Social Functioning Scale (SFS) was the most promising factor that distinguished patients with schizophrenia from healthy controls. Furthermore, clozapine improved the eye movement score and cognitive impairment on patients with treatment-resistant schizophrenia, suggesting that the eye movement score might be a state-dependent marker of schizophrenia. We successfully replicated the high correct rate in the discriminant analysis between patients with schizophrenia and healthy controls after change the eye movement measurement system to the new one.

研究分野：医師薬学 内科系臨床医学 精神神経科学

キーワード：統合失調症 眼球運動異常 中間表現型 生物学的精神医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

眼球運動はヒトの脳における表現型であり、1900年代初めから統合失調症患者とその血縁者において眼球運動の異常が報告されている。統合失調症患者においては追跡眼球運動が円滑に行えず、注視課題が遂行困難であることが言われている。また探索眼球運動では眼球の動きが少ないことが特徴とされている。過去には、このような眼球運動の違いによって統合失調症患者と健常者を判別した例も数件報告されている。本邦でも横S字型の図を用いて反応的眼球運動探索スコアが研究されてきた (Suzuki et al., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009)。しかし、両者について判別度の高い眼球運動指標は未だ確立されておらず、眼球運動異常のメカニズムも明らかになっていない。近年、眼球運動検査3課題により統合失調症患者と健常者を98.3%の確率で判別できると報告された (Benson et al., *Biol Psychiatry*, 2012)。しかしその後追試の報告はなく、我々は統合失調症の補助診断ツールとしての生物学的マーカーを開発するため、EyeLink1000を使用して眼球運動検査によって得られたデータを基に眼球運動の特徴を示すスコアを決定し、統合失調症患者と健常者におけるスコアの比較を行ってきた。追跡眼球運動、注視、探索眼球運動の各課題から5変数による眼球運動スコアを算出し判別分析を行った結果、同スコアによって88%以上の確率で統合失調症患者と健常者を判別することができた (Miura et al., *Schizophrenia Research*, 2014)。その後サンプル数を増やし、眼球運動スコアを算出して判別分析を行ったところ、既報と同等の確率で統合失調症患者と健常者を判別することができた。また、3変数 (フリービューイング課題の追跡距離、パシュート課題の水平方向位置ゲイン、注視課題の注視時間) のみによる眼球運動スコアの構成でも、約82%の確率で十分統合失調症患者と健常者を判別できることが分かった。 (Morita et al., *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016)。このように、統合失調症の眼球運動検査を追跡距離、位置ゲイン、注視を中心に様々な眼球運動変数での異常を再現性を持って示すことができた。しかし健常者と比べ、なぜこのような違いが生じるのか、そのメカニズムは明らかにされていない。ヒトの脳における表現型としては、眼球運動のみでなく、認知機能、脳MRI画像などがあり、中間表現型と言われている。これらには環境因子だけではなく、遺伝因子も重要な役割を果たすことが知られている。このような多因子遺伝に関与している遺伝子は多数あり、それぞれの遺伝子が小さな効果を持つと考えられている。統合失調症の病態にも多数の遺伝子が関わり、多因子疾患と考えられている。統合失調症の眼球運動については、認知機能や脳構造との関連についてこれまで報告がない。また遺伝子研究においても、既報で数種の遺伝子多型と眼球運動との関連が示唆されているが、実際に遺伝子の機能解析まで行った報告はない。

2. 研究の目的

統合失調症では、幻覚妄想などの陽性症状や意欲低下などの陰性症状に加え、認知機能障害が生じることが社会機能の低下に大きく影響している。病因は未だ明らかになっておらず、生物学的診断マーカーも確立されていない。1900年代より統合失調症患者では眼球運動の異常が報告されており、眼球運動検査は本疾患の補助診断法の一つとして注目されている。近年我々は、眼球運動検査により統合失調症患者と健常者を80%以上の確率で判別することができた。今回の結果は被験者数を増加しても再現性を認めている。しかしなぜ統合失調症患者において眼球運動異常が生じるのか分かっていない。本研究では、眼球運動と、認知機能や脳構造など他の中間表現型との関連から、統合失調症における眼球運動のメカニズムを解析することを目的とする。

3. 研究の方法

まず、EyeLink1000 (SR Research, Ontario, Canada) を用いて行った眼球運動検査について MATLAB でデータを算出し、統合失調症患者と健常者の眼球運動変数の両群での差異を検討した。眼球運動検査に使用する課題については、これまでのデータ解析での検討の結果、両群で差異が生じる課題に重点を置いたものとなっている。このような工夫により検査時間が短縮され、被験者の負担が軽減し、複数の検査を被験者が円滑に実施できるよう努めている。そして、被験者に対する一連の検査の流れで得られた言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、ワーキングメモリー、知能などの認知機能データ、三次元脳構造画像や拡散テンソル画像や resting state の機能的 MRI などの脳 MRI 画像データについて、眼球運動変数との関連を解析した。大阪大学では包括的な臨床・研究システムとして、統合失調症プロジェクト (SP: schizophrenia project) を行っている。SPは、統合失調症専門外来と統合失調症入院プログラムからなる臨床部門と、そこで得られたリサーチリソース・データベースを用いた臨床研究部門・基礎研究部門からなる。本研究で用いるサンプルはこのプロジェクトからリクルートしたものである。

4. 研究成果

統合失調症のリスクに関わる神経生物学的な表現型である中間表現型には、本研究で着目している眼球運動異常の他に、言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、ワーキングメモリー、知能などの認知機能、三次元脳構造画像、拡散テンソル画像や resting state の機能的 MRI などの脳 MRI 画像などがある。本研究ではこれらの中間表現型を中心に統合失調症患者における眼球運動異常との関連を解析してきた。眼球運動検査のデータから算出される眼球運動スコアを用いて我々は80%以上の高い判別率で統合失調症患者と健常者を判別で

きることを報告しているが、判別に重要な要因については明らかにされていない。そのため、まずは統合失調症患者と健常者各々のグループを特徴づける要因を解析した。その結果、統合失調症患者においては社会機能の指標である SFS (Social Functioning Scale) 合計点が健常者との判別に最も影響していた。SFS 合計点は眼球運動スコアとも強く相関していた。一方、健常者において統合失調症患者との判別に強く影響している要因は認めなかった。本結果により、社会機能が眼球運動スコアおよび統合失調症の判別に影響することが示唆された。

また、クロザピンを使用した治療抵抗性統合失調症患者について、クロザピン治療前後での中間表現型の変化に着目し予備研究を行った。統合失調症患者の約 3 割は治療抵抗性と考えられているが、クロザピンは治療抵抗性統合失調症の 6-7 割に有効な抗精神病薬である。しかしクロザピンの作用機序および他の抗精神病薬との差異について詳細は明らかになっていない。また統合失調症の病態を知る上で、眼球運動などの生理機能、認知機能、遺伝子、脳 MRI 画像などが有用であるが、クロザピン治療がこれらの中間表現型にどのような影響を与えるのか分かっていない。本研究ではクロザピン治療により眼球運動スコアが改善し、眼球運動スコアを構成するフリービューイング課題におけるスキャンパス長、追跡眼球運動課題における水平位置ゲイン、注視課題における注視時間いずれも改善傾向を認めた。また WAIS-III で測定した認知機能も改善傾向を認めた。このように、クロザピン治療により中間表現型が変化し、眼球運動スコアについては state marker の要素を含んでいる可能性が示唆された。

なお眼球運動検査機器について Eyelink 1000 から Eyelink 1000 PLUS ヘシステム変更したことに伴い、統合失調症患者 65 名、健常者 247 名の新たな被験者群を設定して同様の眼球運動検査を行った。そしてフリービューイング課題のスキャンパス長、追跡眼球運動課題の水平位置ゲイン、注視課題の注視時間の 3 変数を用いて統合失調症患者と健常者を判別分析したところ、Eyelink 1000 PLUS においても両群を 81% の確率で判別することができた。この結果より、機器のシステム変更の影響を受けず、両群の判別が再現できることを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al.	4. 巻 25(4)
2. 論文標題 Differences in fractional anisotropy between the patients with schizophrenia and healthy comparison subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 697-698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-020-0700-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Komatsu H, Takeuchi H, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z, Iizuka K, Takano Y, Kakuto Y, Funakoshi S, Ono T, Ito J, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Iwasaki Y, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Ethnicity-Dependent Effects of Schizophrenia Risk Variants of the OLIG2 Gene on OLIG2 Transcription and White Matter Integrity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/schbul/sbaa049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumura Kensuke, Seiriki Kaoru, Okada Shota, Nagase Masashi, Ayabe Shinya, Yamada Ikuko, Furuse Tamio, Shibuya Hiroto, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-14697-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kudo Noriko, Yamamori Hidenaga, Ishima Tamaki, Nemoto Kiyotaka, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Azechi Hirotsugu, Niitsu Tomihisa, Numata Shusuke, Ikeda Manabu, Iyo Masaomi, Ohmori Tetsuro, Fukunaga Masaki, Watanabe Yoshiyuki, Hashimoto Kenji, Hashimoto Ryota	4. 巻 -
2. 論文標題 Plasma levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) are associated with cognitive performance in patients with schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Yuka, Okada Naohiro, Nemoto Kiyotaka, Fukunaga Masaki, Yamamori Hidenaga, Ohi Kazutaka, Koshiyama Daisuke, Kudo Noriko, Shiino Tomoko, Morita Susumu, Morita Kentaro, Azechi Hirotsugu, Fujimoto Michiko, Miura Kenichiro, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 74
2. 論文標題 Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 191 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koshiyama Daisuke, Fukunaga Masaki, Okada Naohiro, Morita Kentaro, Nemoto Kiyotaka, Usui Kaori, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 25(4)
2. 論文標題 White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 883-895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-019-0553-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiino Tomoko, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Kudo Noriko, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Ikeda Manabu, Hashimoto Ryota	4. 巻 40
2. 論文標題 Comparison of eye movements in schizophrenia and autism spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 92 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohi Kazutaka, Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Sumiyoshi Tomiki, Hashimoto Ryota	4. 巻 10
2. 論文標題 A 1.5-Year Longitudinal Study of Social Activity in Patients With Schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2019.00567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morita Kentaro, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Kudo Noriko, Azechi Hirotsugu, Okada Naohiro, Koshiyama Daisuke, Shiino Tomoko, Fukunaga Masaki, Watanabe Yoshiyuki, Ikeda Manabu, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 73(8)
2. 論文標題 Eye movement characteristics of schizophrenia and their association with cortical thickness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 508-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Kentaro, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Kudo Noriko, Azechi Hirotsugu, Okada Naohiro, Koshiyama Daisuke, Ikeda Manabu, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 209
2. 論文標題 Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 255 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.12.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miki Kenji, Nakae Aya, Shi Kenrin, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Ikeda Manabu, Shibata Masahiko, Yukioka Masao, Hashimoto Ryota	4. 巻 38
2. 論文標題 Frequency of mental disorders among chronic pain patients with or without fibromyalgia in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Kentaro, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Shishido Emiko, Shiino Tomoko, Takahashi Junichi, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Kudo Noriko, Hirano Yoji, Koshiyama Daisuke, Okada Naohiro, Ikeda Manabu, Onitsuka Toshiaki, Ozaki Norio, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 202
2. 論文標題 Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 420 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.06.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koshiyama Daisuke, Fukunaga Masaki, Okada Naohiro, Morita Kentaro, Nemoto Kiyotaka, Yamashita Fumio, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Kelly Sinead, Jahanshad Neda, Kudo Noriko, Azechi Hirotsugu, Watanabe Yoshiyuki, Donohoe Gary, Thompson Paul M., Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 202
2. 論文標題 Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 180 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohi Kazutaka, Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Shiino Tomoko, Sumiyoshi Tomiki, Hashimoto Ryota	4. 巻 19
2. 論文標題 Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3822 ~ 3822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19123822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Yamamori Hidenaga, Kudo Noriko, Azechi Hirotsugu, Fujimoto Michiko, Yasuda Yuka, Ohi Kazutaka, Sumiyoshi Tomiki, Hashimoto Ryota	4. 巻 201
2. 論文標題 Predicting work outcome in patients with schizophrenia: Influence of IQ decline	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2018.05.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Masataka, Miura Kenichiro, Morita Kentaro, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Ikeda Masashi, Yasuda Yuka, Nakaya Akihiro, Hashimoto Ryota	4. 巻 8
2. 論文標題 Genome-wide Association Analysis of Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30646-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Noriko, Yamamori Hidenaga, Ishima Tamaki, Nemoto Kiyotaka, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Azechi Hirotsugu, Niitsu Tomihisa, Numata Shusuke, Ikeda Manabu, Iyo Masaomi, Ohmori Tetsuro, Fukunaga Masaki, Watanabe Yoshiyuki, Hashimoto Kenji, Hashimoto Ryota	4. 巻 21
2. 論文標題 Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) Are Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 631 ~ 639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyy013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Sumiyoshi Tomiki, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Hashimoto Ryota	4. 巻 9
2. 論文標題 Semantic Memory Organization in Japanese Patients With Schizophrenia Examined With Category Fluency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2018.00087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koshiyama Daisuke, Fukunaga Masaki, Okada Naohiro, Yamashita Fumio, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Ohi Kazutaka, Fujino Haruo, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18950-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koshiyama Daisuke, Fukunaga Masaki, Okada Naohiro, Yamashita Fumio, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Ohi Kazutaka, Fujino Haruo, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 8
2. 論文標題 Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-017-0069-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohi Kazutaka, Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Sumiyoshi Tomiki, Hashimoto Ryota	4. 巻 8
2. 論文標題 A Brief Assessment of Intelligence Decline in Schizophrenia As Represented by the Difference between Current and Premorbid Intellectual Quotient	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2017.00293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Naoki, Ito Yoichi M., Okada Naohiro, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroimage Clin	6. 最初と最後の頁 563 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2017.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujino Haruo, Sumiyoshi Chika, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 71
2. 論文標題 Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 294 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、工藤紀子、畦地裕統、山森英長、安田由華、池田学、橋本亮太
2. 発表標題 統合失調症におけるバイオマーカーとしての眼球運動スコアの臨床的意義
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会第8回若手研究者育成プログラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本美智子、山森英長、安田由華、加藤恒、金倉謙、岩瀬真生、池田学、橋本亮太
2. 発表標題 Clozapineにより好酸球増加症が生じたが継続投与が可能であった治療抵抗性統合失調症の一例
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、工藤紀子、畦地裕統、山森英長、安田由華、池田学、橋本亮太
2. 発表標題 統合失調症における眼球運動特性の診断補助的指標としての再現性
3. 学会等名 第39回日本精神科診断学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michiko Fujimoto, Daiki Taomoto, Shigeki Katakami, Tsubasa Omi, Ryota Hashimoto, Hidenaga Yamamori, Yuka Yasuda, Takahiro Makino, Hideki Yoshikawa, Masao Iwase, Manabu Ikeda
2. 発表標題 Clozapine-induced seizure complicated with vertebral fracture, leg paralysis and pulmonary embolism in a patient with treatment-resistant schizophrenia
3. 学会等名 Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本美智子、山森英長、安田由華、工藤紀子、畦地裕統、住吉チ力、藤野陽生、住吉太幹、池田学、橋本亮太
2. 発表標題 Clozapine投与中の治療抵抗性統合失調症患者における簡易認知機能検査の実践
3. 学会等名 第19回精神疾患と認知機能研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、工藤紀子、畦地裕統、山森英長、安田由華、池田学、橋本亮太
2. 発表標題 統合失調症のクロザピン治療による中間表現型の変化
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会第48回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、橋本亮太
2. 発表標題 統合失調症の眼球運動スコアに影響する因子
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会第49回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、工藤紀子、奥田詩織、岩瀬真生、笠井清登
2. 発表標題 統合失調症におけるバイオマーカーとしての眼球運動スコアの臨床的意義
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、工藤紀子、奥田詩織、岩瀬真生、池田学、笠井清登、橋本亮太
2. 発表標題 統合失調症患者の眼球運動障害における治療抵抗性の影響
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 生物学的精神医学研究グループ
<http://www2.med.osaka-u.ac.jp/psy/laboratories/lab05/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安田 由華 (YASUDA Yuka) (20448062)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教(常勤) (14401)	削除：2017年8月9日
研究分担者	山森 英長 (YAMAMORI Hidenaga) (90570250)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	削除：2018年5月10日
研究分担者	工藤 紀子 (KUDO Noriko) (30751151)	大阪大学・連合小児発達学研究所・特任研究員 (14401)	
研究分担者	畦地 裕統 (AZECHI Hirotsugu) (90615296)	大阪大学・連合小児発達学研究所・特任研究員 (14401)	削除：2017年9月11日