

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07945

研究課題名（和文）クロザピン抵抗性統合失調症のバイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Biomarkers of patients with clozapine-resistant schizophrenia

研究代表者

藤本 美智子（Fujimoto, Michiko）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50647625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：クロザピンは治療抵抗性と診断された統合失調症に使用可能な抗精神病薬であり、60-70%の有効率が示されている。しかしクロザピン抵抗性を示した統合失調症の患者特性や病態については未解明であり、本研究ではクロザピン抵抗性統合失調症を定義できるバイオマーカーを探索することを目的とし研究を進めてきた。上記バイオマーカーの候補として眼球運動などの中間表現型に着目し、被験者リクルートおよびデータ解析を行った結果、クロザピン抵抗性自体の有意な特徴を眼球運動などのバイオマーカーで特定するには至らなかったが、統合失調症患者の眼球運動特徴が治療転帰に関連している可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は多数の遺伝子と環境因子が関連している多因子疾患であり、病態は極めて複雑と考えられる。病因は不明でバイオマーカーも確立されていないため、臨床では特定の検査により診断できるものではなく、問診による精神症状の評価と器質因の除外により診断される。現在、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り、クロザピン抵抗性統合失調症について、眼球運動をはじめ認知機能、脳MRI画像など中間表現型との関連はこれまで報告がないため、統合失調症のサブタイプの一つとしてクロザピン抵抗性の生物学的指標を捉えることは、統合失調症の病態メカニズムの理解へつながると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Clozapine is the most promising antipsychotics for the patients with treatment-resistant schizophrenia. However 30-40% of the patients with treatment-refractory schizophrenia show the resistance to clozapine. Although our study haven't found the biomarkers that characterize the clozapine-resistant schizophrenia, our data showed the possibility of the relationship between the eye movement on patients with schizophrenia and therapeutic outcome.

研究分野：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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。統合失調症の治療薬は抗精神病薬であるが、20-30%程度の患者は十分な効果が得られない。Kane(Kane et al. J Clin Psychiatry. 1996) の定義では、2種類以上の抗精神病薬についてクロルプロマジン換算 600 mg以上の十分量を6週以上(本邦では4週以上)の十分期間投与しても反応性不良である場合、治療抵抗性と診断される。抗精神病薬の一つであるクロザピンは治療抵抗性統合失調症に対する唯一の治療薬であり、60-70%の有効率が示されている。一方で30-40%の治療抵抗性統合失調症患者はクロザピンによっても十分な精神症状の改善が得られない。Mouaffak (Mouaffak et al. Clin Neuropharmacol. 2006) の定義では、クロザピンを8週以上投与しても精神症状評価尺度 Brief psychiatric Rating Scale (BPRS)で20%未満の改善しか認めない場合、クロザピン抵抗性と診断される。このようなクロザピン抵抗性統合失調症の患者特性や病態についてはほとんど研究されておらず、そのバイオマーカーも確立されていない。

統合失調症は多数の遺伝子と環境因子が関連している多因子疾患であり、病態は極めて複雑と考えられる。病因は未だ明らかになっておらず、バイオマーカーも確立されていない。それ故、臨床では特定の検査により診断できるものではなく、問診による精神症状の評価と器質因の除外により診断される。しかしながら現在、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。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(Suzuki et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009) 近年国外では、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の報告もなされた(Benson et al., Biol Psychiatry, 2012)。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。その結果、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3変数による眼球運動スコアの構成で判別分析を行ったところ、約82%の確率で統合失調症患者と健常者を判別できた。現在我々は、統合失調症の追跡距離、位置ゲイン、注視を中心とした眼球運動変数の異常について再現性を示すことができている(Miura et al. Schizophr Res. 2014, Morita et al., Psychiatry Clin Neurosci. 2016)。

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連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。クロザピン抵抗性統合失調症について、眼球運動をはじめ認知機能、脳MRI画像など中間表現型との関連はこれまで報告がない。統合失調症は多数のサブタイプの集合体である「症候群」と考えられており、サブタイプの一つとしてクロザピン不応性の生物学的指

標を捉えることは、統合失調症の病態メカニズムの理解へつなぐと期待できる。

2. 研究の目的

本研究ではクロザピン抵抗性統合失調症について、罹病期間、発症年齢など臨床指標との関連や眼球運動、認知機能、脳 MRI 画像などの中間表現型との関連を究明し、既報にてクロザピン反応性と関連が示唆されている遺伝子について遺伝子多型を同定することで、クロザピン抵抗性統合失調症のバイオマーカーを確立することを目的とした。

本研究の学術的独自性と創造性は、臨床データから脳科学、遺伝学、分子生物学の技術を統合してヒトの脳神経回路の分子メカニズムを解明する点である。特に統合失調症はサブタイプの集合体と考えられるため、メカニズム解明には多角的なアプローチが必要である。このような研究は背景に述べたような困難さから、遂行できる施設に限られている。申請者は神経生理機能、認知機能、脳画像などのヒトの脳表現型のあらゆる側面に関する研究を行い、その分子基盤について動物レベルや細胞レベルにおいても研究を遂行する。特に眼球運動研究については、本邦での共同研究施設を加えても申請者の施設ほど継続的に研究を行っている施設はない。また、申請者が使用できるデータベースは、長年のデータ蓄積により統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患のゲノムサンプルをすべて合わせると 2000 サンプル以上を保有している。同時に、健常者サンプルについても 1000 名のサンプル収集を行っている実績がある。これらのサンプルを用いて本研究の成果を発展させる基盤が整っている。申請者は、大阪大学精神医学教室において研究協力者である橋本亮太(国立精神・神経医療研究センター/大阪大学招聘教授)を中心に、動物・細胞レベルの最新の知見に基づいてヒト脳機能の分子機構を解明することを目的とし、遺伝子と広範なヒトの表現型の関連を検討するヒト脳表現型コンソーシアムを設立・運営してきた(<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>)。これまでに、このコンソーシアムを用いて認知機能や脳構造について遺伝子多型との関連を報告している。このように本研究は、大規模なデータベースと他施設でほとんど行われていない研究手法を用いた他の研究と異なる学術的独自性と創造性のある研究と考える。

3. 研究の方法

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、外来リクルート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り、申請者は研究協力者である橋本亮太(国立精神・神経医療研究センター/大阪大学招聘教授)らと共に SP プロジェクトを運営している。申請者は遺伝子解析の手技や統計解析手法について熟知している。また研究分担者や研究協力者に必要に応じて適切なアドバイスを求めることができる。継続的に入院および外来患者をリクルートし、DSM-5 による診断を行った上で、採血及び各種の神経生理機能検査、認知機能検査、脳画像検査を行っており、このように研究に取り掛かるためのサンプル収集は済んでおり、さらにサンプルを増やすための体制が確立されている。

4. 研究成果

本研究ではクロザピン抵抗性統合失調症を定義できるバイオマーカーを探求することを目的とし研究を進めてきた。バイオマーカーの候補として眼球運動などの中間表現型に着目し、被験者リクルートおよびデータ解析を行った。その結果、クロザピン抵抗性自体の有意な特徴を眼球運動などのバイオマーカーで特定するには至らなかった。しかしデータ解析を進めていく中

で、統合失調症患者の眼球運動特徴が治療転帰に関連している可能性を見出した。統合失調症については、治療転帰に関しても明確なバイオマーカーが存在しないため、引き続き眼球運動データを用いながら臨床指標との関連について研究を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Ito Satsuki, Miura Kenichiro, Miyayama Mirano, Matsumoto Junya, Fukunaga Masaki, Ishimaru Keiichiro, Fujimoto Michiko, Yasuda Yuka, Watanabe Yoshiyuki, Hashimoto Ryota	4. 巻 76
2. 論文標題 Association between globus pallidus volume and positive symptoms in schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 602 ~ 603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13465	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 Ochi S, Tagata H, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Iga J, Kashiwagi H, Kodaka F, Komatsu H, Tsuboi T, Tokutani A, Numata S, Ichihashi K, Onitsuka T, Muraoka H, Iida H, Ohi K, Atake K, Kishimoto T, Horii H, Takaesu Y, Takeshima M, Usami M, Makinodan M, Hashimoto N, Fujimoto M, et al	4. 巻 25
2. 論文標題 Clozapine Treatment Is Associated With Higher Prescription Rate of Antipsychotic Monotherapy and Lower Prescription Rate of Other Concomitant Psychotropics: A Real-World Nationwide Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 818 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyac036	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 Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, Okada T, Kimura H, Kato H, Morikawa M, Inada T, Ishizuka K, Torii Y, Nakamura Y, Tanaka S, Imaeda M, Takahashi N, Yamamoto M, Iwamoto K, Nawa Y, Ogawa N, Iritani S, Hayashi Y, Lo T, Otgonbayar G, Furuta S, Iwata N, Ikeda M, Saito T, Ninomiya K, Okochi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al.	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003	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, Ohi Kazutaka, Fujino Haruo, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Transdiagnostic comparisons of intellectual abilities and work outcome in patients with mental disorders: multicentre study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJPsych Open	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) 10.1192/bjo.2022.50	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 Yamada H, Motoyama M, Hasegawa N, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yasui-Furukori N, Numata S, Takeshima M, Sugiyama N, Nagasawa T, Kubota C, Atake K, Tsuboi T, Ichihashi K, Hashimoto N, Inagaki T, Takaesu Y, Iga J, Hori H, Onitsuka T, Komatsu H, Hishimoto A, Fukumoto K, Fujimoto M, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 A dissemination and education programme to improve the clinical behaviours of psychiatrists in accordance with treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorders: the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE) project	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJPsych Open	6. 最初と最後の頁 e83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1192/bjo.2022.44	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 Demizu Yuria, Matsumoto Junya, Yasuda Yuka, Ito Satsuki, Miura Kenichiro, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Hasegawa Naomi, Ishimaru Keiichiro, Hashimoto Ryota	4. 巻 42
2. 論文標題 Relationship between autistic traits and social functioning in healthy individuals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 226 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12249	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 Ogasawara Kazuyoshi, Numata Shusuke, Hasegawa Naomi, Nakataki Masahito, Makinodan Manabu, Ohi Kazutaka, Takeshima Masahiro, Tsuboi Takashi, Fujimoto Michiko (27番目), et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Subjective assessment of participants in education programs on clinical practice guidelines in the field of psychiatry	5. 発行年 2022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/npr2.12245	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 Kashiwagi Hiroko, Matsumoto Junya, Miura Kenichiro, Takeda Koji, Yamada Yuji, Fujimoto Michiko, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Ikeda Manabu, Hirabayashi Naotsugu, Hashimoto Ryota	4. 巻 147
2. 論文標題 Neurocognitive features, personality traits, and social function in patients with schizophrenia with a history of violence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 50 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.01.012	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 Matsumoto Junya, Miura Kenichiro, Fukunaga Masaki, Nemoto Kiyotaka, Koshiyama Daisuke, Okada Naohiro, Morita Kentaro, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Ito Satsuki, Hasegawa Naomi, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Study Between White Matter Microstructure and Intelligence Decline in Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical EEG and Neuroscience	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) 10.1177/15500594211063314	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 Yamamoto Kana, Kuriu Toshihiko, Matsumura Kensuke, Nagayasu Kazuki, Tsurusaki Yoshinori, Miyake Noriko, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Multiple alterations in glutamatergic transmission and dopamine D2 receptor splicing in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with familial schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 548-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01676-1	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 Kikuchi Masataka, Nakazawa Takanobu, Kinoshita Makoto, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Hashimoto Ryota, Numata Shusuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Methylation Analysis in Monozygotic Twins With Treatment-Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 734606-734606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.734606	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 Hata Masahiro, Fujimoto Michiko, Kanai Koji, Yoshiyama Kenji, Nakatani Yoshitaka, et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 No adverse events were observed in clozapine treated patients on extended hematologic monitoring intervals during the coronavirus pandemic in four psychiatric centers in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12166	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 Takahashi Junichi, Miura Kenichiro, Morita Kentaro, Fujimoto Michiko, Miyata Seiko, Okazaki Kosuke, Matsumoto Junya, Hasegawa Naomi, Hirano Yoji, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Makinoda Manabu, Kasai Kiyoto, Ozaki Norio, Onitsuka Toshiaki, Hashimoto Ryota	4. 巻 41
2. 論文標題 Effects of age and sex on eye movement characteristics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 152 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12163	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 Takahashi Junichi, Hirano Yoji, Miura Kenichiro, Morita Kentaro, Fujimoto Michiko, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Kudo Noriko, Shishido Emiko, Okazaki Kosuke, Shiino Tomoko, Nakao Tomohiro, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota, Onitsuka Toshiaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Eye Movement Abnormalities in Major Depressive Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 673443-673443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.673443	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 Takahashi Junichi, Miura Kenichiro, Morita Kentaro, Fujimoto Michiko, Miyata Seiko, Okazaki Kosuke, Matsumoto Junya, Hasegawa Naomi, Hirano Yoji, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Makinoda Manabu, Kasai Kiyoto, Ozaki Norio, Onitsuka Toshiaki, Hashimoto Ryota	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of age and sex on eye movement characteristics	5. 発行年 2021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/npr2.12163	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 Okada Ken-ichi, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Morita Kentaro, Yoshida Masatoshi, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Iwase Masao, Inagaki Mikio, Shinozaki Takashi, Fujita Ichiro, Hashimoto Ryota	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired inhibition of return during free-viewing behaviour in patients with schizophrenia	5. 発行年 2021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/s41598-021-82253-w	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 Matsumoto Junya, Fukunaga Masaki, Miura Kenichiro, Nemoto Kiyotaka, Koshiyama Daisuke, Okada Naohiro, Morita Kentaro, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, Hasegawa Naomi, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 740
2. 論文標題 Relationship between white matter microstructure and work hours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135428 ~ 135428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135428	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, Matsumoto Junya, Fujimoto Michiko, Kudo Noriko, Azechi Hirotsugu, Watanabe Yoshiyuki, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 738
2. 論文標題 Association between the superior longitudinal fasciculus and perceptual organization and working memory: A diffusion tensor imaging study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135349 ~ 135349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135349	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 Iida Hitoshi, Iga Junichi, Hasegawa Naomi, (45番目) Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 74
2. 論文標題 Unmet needs of patients with major depressive disorder - Findings from the 'Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE)' project: A nationwide dissemination, education, and evaluation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 667 ~ 669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13143	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 Komatsu Hiroshi, Takeuchi Hikaru, Kikuchi Yoshie, Ono Chiaki, Yu Zhiqian, Iizuka Kunio, Takano Yuji, Kakuto Yoshihisa, Funakoshi Shunichi, Ono Takashi, Ito Junko, Kunii Yasuto, Hino Mizuki, Nagaoka Atsuko, Iwasaki Yasushi, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 46
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 1619 ~ 1628
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Kensuke, Seiriki Kaoru, Okada Shota, Nagase Masashi, Ayabe Shinya, Yamada Ikuko, Furuse Tamio, Shibuya Hirotooshi, 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 40
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 150 ~ 156
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 2020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, Morita Kentaro, Nemoto Kiyotaka, Usui Kaori, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Fujimoto Michiko, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals	5. 発行年 2020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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 畑真弘、藤本美智子、金井講治、吉山頭次、池田学	4. 巻 123
2. 論文標題 クロザピン投与中の検査間隔は延長できないか？～新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言下の検査間隔延長措置を経験して～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 69-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 埜平 大喜, 藤本 美智子, 近江 翼, 片上 茂樹, 岩瀬 真生, 橋本 亮太, 山森 英長, 安田 由華, 阿古目 純, 中川 幸延, 池田 学	4. 巻 122
2. 論文標題 Clozapineによる薬疹を疑われ中止した後に再投与した治療抵抗性統合失調症の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 424-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0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43回 日本生物学的精神医学会・第51回 日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2021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 NPBPPP2020合同年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Zui Narita, Michiko Fujimoto, Elizabeth Winter, Paul Nestadt, Akira Sawa	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 -
3. 書名 Tasman 's Psychiatry, 5th edition, Chapter 106 Anxiolytic Drugs	

〔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	三浦 健一郎 (Miura Kenichiro) (20362535)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神疾患病態研究部・室長 (82611)	
研究分担者	松本 純弥 (Matsumoto Junya) (10635535)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神疾患病態研究部・室長 (82611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------