

- 16) 氏家 寛, 黒田重利. 統合失調症の再発脆弱性機序における分子遺伝学的研究-岡山大学精神神経病態学における取り組みを中心に-脳と精神の医学, 15, 211-218, 2004
- 17) 氏家 寛. 統合失調症の新しい治療戦略. Psychiatry Today, 3, 10-11, 2004
- 18) 氏家 寛. 依存性薬物による精神障害. 脳の病気のすべてがわかる本. 学習研究社, 東京, pp286-307, 2004
- 19) 氏家 寛, JGIDA. 薬物依存・精神病の遺伝子リスクファクター, JGIDA 多施設共同研究から. 日本神経精神薬理 24;299-302, 2004
- 20) 糸川昌成, 新井 誠, 氏家 寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦. DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に關与する遺伝子の研究. 精神神経学雑誌 106 (1), 42-48, 2004
- 21) 新井 誠, 糸川昌成, 羽賀誠一, 池田和彦, 山田和男, 豊田倫子, 吉川武男, 氏家 寛, 曾良一郎. 統合失調症における神経細胞接着分子関連遺伝子の解析. 精神薬療研究年報 36, 100-113, 2004
2. 学会発表
- 1) Ujike H, Iwata N, Ozaki N: Symposium: Endocannabinoids: A Novel Signaling System in Schizophrenia Research. Central cannabinoid receptor gene (CNR1) and schizophrenia. International Congress of Biological Psychiatry, Sydney Feb 9-13, 2004
- 2) 氏家 寛. シンポジウム「脳内カンナビノイド/大麻研究の新しい視点」統合失調症とカンナビノイド CB1 受容体遺伝子多型. 第 77 回日本薬理学会, 大阪 3月 8-10 日, 2004
- 3) 氏家 寛, JGIDA: シンポジウム「遺伝子研究によってどこまで精神疾患の病態は解明されたか」薬物依存と関連研究. 第 100 回日本精神神経学会総会, 札幌, 5月 20-22 日, 2004
- 4) 氏家 寛: 第7回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会. 特別講演「薬物依存と遺伝子研究 -JGIDA-」, 東京, 5月 29 日, 2004
- 5) Otani K, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Katsu T, Nomura A, Uchida N, Hamamura T, Fujiwara Y, Kurida S. An Association study between the GARA type A receptor alpha5 subunit gene and bipolar disorder in a Japanese population. XXIV Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum Congress, Paris, 6.20-24, 2004
- 6) UJIKE H, JGIDA: Symposium, Psycho-stimulant-induced Psychosis. Genetic Factors for Methamphetamine Dependence and Psychosis. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2004, Asia-Pacific Congress, 7.9-11, 2004
- 7) Sora I, Kobayashi H, Ikeda K., Ujike H., Ide S.: Symposium: Gene regulation and Human Genetics. OPIOID GENE VARIANTS IN HUMAN INDIVIDUALS. International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
- 8) Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: A Functional Polymorphism of the Prodynorphin Gene Promoter Is Associated With Methamphetamine Dependence. International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
- 9) Harano M, Uchimura N, Ueno M, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda M, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Ujike H: Association Between TaqI A Polymorphism of DRD2 Gene and Cerebral Form in Methamphetamine Psychosis. XIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
- 10) Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The prodynorphin gene promoter is associated with methamphetamine dependence in Japanese population. XIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004

- 11) Katsu T, Ujike H, Nakano T, Tanaka Y, Nomura A, Nakata K, Takaki M, Sakai A, Uchida N, Imamura T, Kuroda S. The human frizzled-3 (FZD3) gene on chromosome 8p21, a receptor gene for Wnt ligands, is associated with the susceptibility to schizophrenia. XIIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
- 12) Otani K, Ujike H, Sato T, Nakatsuka M, Tanaka Y, Morita Y, Kishimoto M, Nomura A, Ota J, Okabe N, Kuroda S. Genotype analyses of the estrogen receptor alpha and beta genes in gender identity disorder. XIIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
- 13) Hiroi N, Arai M, Lee MS, Funke B, Agatsuma S, Yamada K, Agawala V, Ujike H, Sora I, Itokawa M, Yoshikawa T, Morrow M, Zhu H. A 200kb 22q11 VCFS/DGS region contributes to neuroleptic - responsive behavioral abnormalities in mice. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 14) T. Hashimoto, K. Hashimoto, D. Matsuzawa, E. Shimizu, Y. Sekine, T. Inada, N. Ozaki, N. Iwata, M. Harano, T. Komiyama, M. Yamada, I. Sora, H. Ujike, M. Iyo.: A functional glutathione S - transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine abuse in male subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 15) D. Matsuzawa; K. Hashimoto; E. Shimizu; K. Maeda; Y. Mashimo; Y. Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; A. Hata; A. Sawa; M. Iyo: Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japanese subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 16) Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; M. Iyo: Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 17) S. Ohgake; K. Hashimoto; E. Shimizu; Y. Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; M. Iyo. Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 18) M.Arai, M.Itokawa, K.Yamada, T.Toyota, S.Haga, H.Ujike, I.Sora, K.Ikeda, T.Yoshikawa. Association between polymorphisms in the promoter region of sialyltransferase gene and schizophrenia. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 19) M.Itokawa, M.Arai, T.T.J.Kockelkorn, K.Yamada, H.Ujike, I.Sora, T.Yoshikawa. Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
- 20) 野村晃、氏家寛、中田謙二、勝強志、大谷恭平、森田幸孝、田中有史、黒田重利、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、曾良一郎、岩田仲生、伊豫雅臣、尾崎紀夫:Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
- 21) 橋本謙二、伊藤加奈子、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣:BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
- 22) 大掛真太郎、橋本謙二、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野 陸生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良 一郎、中田謙二、氏家 寛、伊豫 雅臣:NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
- 23) 小林秀昭、井手聡一郎、長谷川準子、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野陸生、小

- 宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、岩田仲生、岩橋和彦、糸川昌成、池田和隆、曾良一郎:  $\mu$  タンファタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004
- 24) 鈴木敦子、中村和彦、関根吉統、長田奈穂子、竹林淳和、三辺義雄、武井教使、鈴木勝昭、岩田泰秀、河合正好、伊豫雅臣、尾崎紀夫、稲田俊也、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、森則夫: 覚醒剤精神病におけるSODの相関研究. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004
- 25) 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、武井教使、伊豫雅臣: グルタチオンSトランスフェラーゼM1(GSTM1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004
- 26) 新井誠、糸川昌成、羽賀誠一、山田和男、豊田倫子、氏家寛、曾良一郎、池田和彦、吉川武男. 統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004
- 27) 糸川昌成、新井誠、テッサ・コックルコロン、松本浩行、福田憲滋、氏家寛、曾良一郎、吉川武男統合失調症におけるDISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004 井手聡一郎、小林秀昭、氏家寛、長谷川準子、田中(篠原)慶子、仲真樹、畑春美、池田和隆、糸川昌成、曾良一郎.  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症. 第26回日本生物学的精神医学会, 7.21-23, 東京, 2004
- 28) 氏家寛, JGIDA: シンポジウム; 覚せい剤関連精神障害の分子生物学的研究の進歩. 遺伝子リスクファクターの解析. 第16回日本アルコール精神医学会, 9.17-18, 久留米, 2004
- 29) 氏家寛: 覚醒剤精神疾患の生物学的病態. 平成16年度(第18回)薬物依存臨床医師研修会, 市川, 10月, 2004
- 30) Ujike H: Methamphetamine Dependence and Psychosis, Clinical and Basic Studies in "Roles of Sensitization Phenomenon. Drug Abuse Prevention Activities (Under the US-Japan Cooperation), Tokyo, 2004.10
- 31) 橋本 佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、伊豫雅臣、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛: 覚せい剤精神病とGlutathione S-transferase P1 機能的遺伝子多型との関連について. 第37回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12月, 2004
- 32) 糸川昌成、新井 誠、古川愛造、小幡菜々子、柴田伸江、佐藤加奈、太郎良久美、吉田有希、氏家寛、曾良一郎. 統合失調症の治療抵抗性. 難治性に関する候補遺伝子研究. 第37回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12月, 2004
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

表1. 統合失調症におけるFAAH遺伝子相関解析

Group	N	Genotype			p value	Allele		p value
		Pro/Pro(%)	Pro/Thr(%)	Thr/Thr(%)		Pro(%)	Thr(%)	
Control-2	198	143(72.2)	52(26.3)	3(1.5)		338(85.4)	58(14.6)	
Schizophrenia	141	89(63.1)	51(36.2)	1(0.7)	0.12	229(81.2)	53(18.8)	0.17
Paranoid type	74	49(66.2)	24(32.4)	1(1.4)	0.63	122(82.4)	26(17.6)	0.42
Hebephrenic type	65	38(58.5)	27(41.5)	0(0.0)	0.05	103(79.2)	27(20.8)	0.1

表2. 覚せい剤依存症・精神病におけるFAAH遺伝子解析結果

Group	N	Genotype			p value	Allele		p value
		Pro/Pro(%)	Pro/Thr(%)	Thr/Thr(%)		Pro(%)	Thr(%)	
Control-1	200	139(69.5)	58(29.0)	3(1.5)		336(84.0)	64(16.0)	
METH Dependence/Psychos	153	105(68.6)	43(28.1)	5(3.3)	0.57	253(82.7)	53(17.3)	0.68
Subcategories of METH Dependence/Psychosis								
Age of First Use								
20y<	76	49(64.5)	25(32.9)	2(2.6)		123(81.0)	29(19.1)	
20y>=	77	56(72.7)	18(23.4)	3(3.9)	0.45	130(84.4)	24(15.6)	0.45
Multisubstance abuse								
No	48	30(62.5)	17(35.5)	1(2.1)		77(80.2)	19(19.8)	
Yes	105	75(71.4)	26(24.8)	4(3.8)	0.49	176(83.8)	34(16.2)	0.52
Latency of Psychosis								
3y<	59	42(71.2)	16(27.1)	1(1.7)		100(84.7)	18(15.3)	
3y>=	81	54(66.7)	24(29.6)	3(3.7)	0.75	132(81.5)	30(18.5)	0.52
Prognosis of Psychosis								
Transient	85	53(62.4)	29(34.1)	3(3.5)		135(79.4)	35(20.6)	
Prolonged	56	43(76.8)	12(21.4)	1(1.8)	0.19	98(87.5)	14(12.5)	0.11
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms								
No	82	50(61.0)	29(35.4)	3(3.7)		129(78.7)	35(21.3)	
Yes	66	51(77.3)	14(21.2)	1(1.5)	0.11	116(87.9)	16(12.1)	0.04

表3. GABRA5遺伝子SNPsによる双極性障害との相関解析

SNPs	Groups	N	Genotype(%)			P-value	Allele(%)		P-value
			CC	CT	TT		C	T	
-754C>T (rs#6606854)	Control	298	107(35.9)	109(36.6)	82(27.5)		323(54.2)	273(45.8)	
	All BPD	164	54(32.9)	67(40.9)	43(26.2)	0.66	175(53.4)	153(46.6)	0.84
	BPD1	125	39(31.2)	50(40.0)	36(28.8)	0.64	128(51.2)	122(48.8)	0.45
	BPD2	39	15(38.5)	17(43.6)	7(17.9)	0.43	47(60.3)	31(39.7)	0.33
IVS1-21G>A (rs#140681)	Control	298	219(73.5)	73(24.5)	6(2.0)		511(85.7)	85(14.3)	
	All BPD	171	140(81.9)	27(15.8)	4(2.3)	0.086	307(89.8)	35(10.2)	0.084
	BPD1	128	109(85.2)	16(12.5)	3(2.3)	0.02	234(91.4)	22(8.6)	0.024
	BPD2	43	31(72.1)	11(25.6)	1(2.3)	0.98	73(84.9)	13(15.1)	0.87
IVS2-26T>A (rs#140683)	Control	298	195(65.4)	90(30.2)	13(4.4)		480(80.5)	116(19.5)	
	All BPD	171	107(62.6)	53(31.0)	11(6.4)	0.59	267(78.1)	75(21.9)	0.4
	BPD1	128	76(59.4)	42(32.8)	10(7.8)	0.26	194(75.8)	62(24.2)	0.12
	BPD2	43	31(72.1)	11(25.6)	1(2.3)	0.64	73(84.9)	13(15.1)	0.38

表4. GABRA5 遺伝子 CA repeat 多型と双極性障害との相関結果

Allele(bp)	CA repeat	Control(%)		All BPD(%)		BPD1(%)		BPD2(%)	
274	7	7	(1.4)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(3.8)
276	8	5	(1.0)	3	(0.9)	2	(0.8)	1	(1.3)
278	9	135	(27.2)	76	(23.2)	64	(25.6)	12	(15.4)
280	10	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(1.3)
282	11	14	(2.8)	16	(4.9)	10	(4.0)	6	(7.7)
284	12	127	(25.6)	84	(25.6)	59	(23.6)	25	(32.1)
286	13	56	(11.3)	41	(12.5)	30	(12.0)	11	(14.1)
288	14	33	(6.7)	24	(7.3)	21	(8.4)	3	(3.8)
290	15	110	(22.2)	75	(22.9)	59	(23.6)	16	(20.5)
292	16	6	(1.2)	2	(0.6)	2	(0.8)	0	(0.0)
294	17	3	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.8)	0	(0.0)
Total(2n)									
Chi square				2.64		2.14		8.96	
p value									

表5. GABRA5 の多型間の連鎖不平衡

	-754C>T		IVS1-21G>A		IVS2-26T>A	
	Control	BPD1	Control	BPD1	Control	BPD1
-754C>T			0.19	0.363	0.0465	0.253
IVS1-21G>A	0.00509 0.104	0.0121 0.0952			<b>0.999</b>	<b>1</b>
IVS2-26T>A	0.00044 0.544	0.0217 <b>0.0153</b>	0.0401 <b>0</b>	0.0301 <b>0.0055</b>		

(右上にD値、左下にr<sup>2</sup>値とp値)

表6. GABRA5 ハプロタイプ解析

Haplotype		Estimated frequency	
IVS1-21G>A	IVS2-26T>A	Control	BPD1
G	T	0.663	0.672
A	T	0.143	0.0859*
G	A	0.194	0.242
A	A	0	0

(\* X<sup>2</sup>=6.69, p=0.039)

自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明

## 自殺を惹起する精神疾患における Chromogranin A 遺伝子の解析

(分担研究者 稲田俊也 名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学分野助教授)

研究要旨：自殺を惹起する精神疾患としては、統合失調症、躁うつ病、覚醒剤使用障害などがある。昨年度までわれわれは、これらの自殺を惹起する精神疾患患者を対象に Chromogranin B 遺伝子について、5'側調節領域および翻訳領域に存在する SNPs を用いて関連解析を行い、統合失調症との有意な関連を報告した。本年度は、これらの疾患における Chromogranin A 遺伝子多型の変異検索を行い、統合失調症患者では rs9658635, rs729940 多型部位の間に有意な関連が認められ、haplotype 解析で強い関連が認められた。

研究協力者：高橋長秀<sup>1)</sup>、石原良子<sup>1)</sup>、齋藤真一<sup>1)</sup>、前野信久<sup>1)</sup>、青山 渚<sup>1)2)</sup>、季 暁飛<sup>1)</sup>、前田貴記<sup>3)</sup>、岩下 覚<sup>4)</sup>、岩田仲生<sup>5)</sup>、伊豫雅臣<sup>6)</sup>、原野睦生<sup>7)</sup>、山田光彦<sup>8)</sup>、関根吉統<sup>9)</sup>、曾良一郎<sup>10)</sup>、小宮山徳太郎<sup>11)</sup>、氏家 寛<sup>12)</sup>、尾崎紀夫<sup>1)</sup>

研究協力者所属施設：1) 名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学分野 2) 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻・病態解析学分野 3) 慶應義塾大学医学部精神神経科 4) 社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 5) 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 6) 千葉大学大学院医学研究院精神医学 7) 久留米大学医学部精神神経科 8) 昭和大学附属烏山病院精神神経科 9) 浜松医科大学精神科 10) 東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野 11) 国立精神・神経センター武蔵病院 12) 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野

### A. 研究目的

本研究の目的は統合失調症、覚醒剤使用障害、双極性障害などの自殺を惹起する精神疾患と Chromogranin A 遺伝子との間に関連がみられるかどうかを検討することである。

Chromogranin family (A, B, C) は可溶性分泌タンパクで、種々の神経細胞や脳脊髄液中に分布し、シナプスからの伝達物質の放出をコントロールしていると考えられている。Chromogranin A および B が、統合失調症患者脳脊髄液中で有意に減少しているとの報告や(Landen M *et al.*, 1999), reserpine, clozapine, haloperidol などの抗精神病薬に反応して、脳内における mRNA の発現増加や発

現の局在変化が観察されることから(Mahata SK *et al.*, 1993, Kroesen S *et al.* 1995), 薬物反応性のマーカーとして、さらには精神疾患病態に関与する機能的候補遺伝子として重要な役割を担っていると考えられる。昨年度までわれわれは Chromogranin B 遺伝子に焦点をあて、統合失調症・覚醒剤使用障害・双極性障害の患者と健常者において、その変異検索および関連解析を行い、Exon4 に位置する 3 つの SNPs (1 塩基多型) と統合失調症との強い関連を報告した。本年度は、統合失調症患者および覚醒剤使用障害患者を対象に Chromogranin A 遺伝子の変異検索および関連解析を行った。

Chromogranin A は 14 番染色体に位置し、この領域は統合失調症の発症にかかわる有力な遺伝子座位であることが示されている(Bailer *et al.*, 2000; Chiu *et al.*, 2002; Segurado *et al.*, 2003)。中枢神経系に広く分布し、神経伝達物質と共分泌されるが、その生理学的作用としては trans-Golgi network における分泌タンパクの凝集 (Taupenet *et al.*, 2003) と分泌顆粒の新生に関与している (Kim *et al.*, 2001) ことが知られている。このため、Chromogranin A の機能不全によってシナプスの機能不全を生じ、結果として精神疾患の発症に至る可能性が想定される。この例として、慢性統合失調症患者の脳脊髄液中の Chromogranin A の低下 (Landen *et al.*, 1999), および死後脳における Chromogranin A 抗体陽性細胞の減少 (Iwazaki *et al.*, 2004) が報告されている。

また、近年の分子生物学的研究により、AKT1-GSK3 $\beta$  系, MAP kinase カスケード, IP3-Ca<sup>2+</sup>系などの細胞内シグナル経路が精神疾患に関与していることが提唱されてきている (Emamian *et al.*, 2004; Manji, 2004)。IP3-Ca<sup>2+</sup>経路はセロトニン受容体からのシグナル伝達におい

て重要な役割を果たしていることが知られているが、近年、この経路がドパミン受容体からのシグナル伝達にかかわっていることが示されてきている (Trantham-Davidson et al., 2004)。さらに、小胞体からの  $Ca^{2+}$  の放出には Chromogranin A が必要であることが報告され (Yoo et al., 2000)、Chromogranin A が精神疾患の発症に関与している可能性が考えられる。

さらに、Chromogranin A は microglia を活性化し、cytotoxins の放出を促進することで neurotoxic な作用を有することが知られており (Taupenot et al., 1996; Taylor et al., 2002)、Alzheimer's 病の老人斑および  $\beta$ -amyloid plaques (Lechner T et al., 2003)、Lewy 小体症の Lewy body および Pick 病の風船細胞 (Yasuhara et al., 1994) に蓄積されていることが示されている。薬物依存によって prefrontal およびその他の脳領域の萎縮が生じることが確認されており (Pascual-Leone et al., 1991; Pezawas et al., 1998)、覚醒剤使用障害の脳萎縮にも Chromogranin A の関与している可能性がある。

さらに、覚醒剤使用障害に対する研究では、Phencyclidine の急性投与により、ラットの prefrontal cortex の Chromogranin C の mRNA が増加し、secretoneurin が増加することも報告されている (Marksteiner et al., 2001; Hinterhoelzl et al., 2003)。

以上のように、Chromogranin A 遺伝子は統合失調症および覚醒剤使用障害など自殺を惹起する精神疾患の有力な候補遺伝子であると考えられる。本研究においては、Chromogranin A 遺伝子について詳細な連鎖不平衡解析を行い、その情報をもとに覚醒剤使用障害および統合失調症との関連解析を行った。

## B. 研究方法

対象は、文書および口頭で本研究の目的および意義についての十分な説明を行い、書面での同意の得られた患者で、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse [JGIDA] (代表：氏家寛) の各サンプル収集施設において収集された覚醒剤依存症患者 213 名と、統合失調症患者 381 名、精神疾患に関する遺伝子解析研究に自発的意志により参加を表明した健常対照者 382 名である。このうち、2001 年 4 月以降については文部科学省、厚生労働省、通商産業省による「3省合同ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2001 年 3 月)」に準拠した説明文書および同意文書を用いて試料を収集している。なお、症例対照間の地域格差の問題をなくすため、疾患群と地域・性別・年齢をマッチさせた健常対照者を加えて

いる。

dbSNP に登録された Chromogranin A 遺伝子の 10 個の多型 (rs9658628, rs9658629, rs9658630, rs9658631, rs9658634, rs9658635, rs7159323, rs941584, rs729940, rs875395) について、96 名の健常者を対象に多型解析を行い、連鎖不平衡解析を行った。各ブロックにおける haplotype の推定は EM アルゴリズムにより Haploview ver.3.1 を用いて行い、haplotype の約 90% をカバーし得る SNP を haplotype tag SNP (htSNP) として選出し、各 SNP および haplotype 頻度の比較を SPSS および cocophase ver.2.4 を用いて行った。各遺伝子多型の決定は PCR-RFLP 法および PCR-Direct Sequence 法を用いて行った。有意水準は  $P < 0.05$  とした。なお、本研究は名古屋大学医学部および各共同研究施設における倫理委員会の審査で承認を得て行っている。

## C. 研究結果

今回検討した多型部位について、症例群および対照群の遺伝子多型の頻度分布は、Hardy-Weinberg の平衡法則から期待される理論分布値と有意な差はみられなかった。10 個の多型のうち、6 個は minor allele frequency が 10% 以下の rare SNP であった。rs9658629, rs9658635, rs729940, rs875395 の 4 SNP は強い連鎖不平衡ブロック内にあった。htSNP として rs9658635, rs729940 を選出した。

統合失調症と rs9658635, rs729940 多型部位の間に有意な関連が認められ (allele frequency の p 値はそれぞれ 0.0531, 0.0278)、haplotype 解析で強い関連が認められた ( $p=0.000114$ )。

覚醒剤使用障害と多型部位との間には有意な関連は認められず、使用開始年齢別、フラッシュバック症状の有無、多剤乱用の有無などの臨床症状別に分け詳細に検討を行ったが、有意な関連は認められなかった。治療による精神病症状の消失期間と rs729940 との間に有意な関連が見られた (早期消退型 vs 遷延・持続型の allele frequency 比較は  $p=0.026$ )。

## D. 考察

Chromogranin は、内分泌細胞および神経細胞に広く分布する酸性可溶性タンパク質で、その生体内での役割は十分解明されているわけではないが、trans-Golgi network においてホルモンやニューロペプチドの分泌顆粒内への取り込み、さらに濃縮や貯蔵を行っていると考えられている (Ozawa et al., 1995)。最近の報告では、ニューロンの細胞内  $Ca^{2+}$  シグナル伝達において、IP3 受容体と関連

して重要な役割を担っているとの報告もある (Thrower *et al.*, 2003)。ヒトの Chromogranin B は 657 個のアミノ酸からなり (Benedum *et al.*, 1987), 神経内分泌細胞に特異的な遺伝子発現プロモーター領域 cyclic adenosine monophosphate response element (CRE) と GC-rich domains を持つことが明らかにされている (Mahata *et al.*, 2002)。Landen ら (1999) は, 前述の慢性の統合失調症患者における Chromogranin A および Chromogranin B の脳脊髄液中の減少について, 統合失調症の初期には Chromogranin が増加し, 病状が慢性化して神経変性のプロセスが進行すると減少する可能性があると考えられている。

本研究は Chromogranin A 遺伝子が覚醒剤使用障害の発症には関与していないが, 統合失調症の発症に関与している可能性を示唆している。覚醒剤使用障害の臨床症状による分類では, 治療による精神病症状の消失期間と有意な関連が見られており, Chromogranin A 遺伝子は覚醒剤使用障害の予後に関与する因子である可能性がある。有意な関連が見られた SNP はアミノ酸置換を伴う変異であり, 統合失調症との強い関連からも Chromogranin A タンパクの機能に変化を起し, その結果精神疾患の病態生理に関与していることが想定される。

また, 本研究においては Chromogranin A 遺伝子について, 詳細な連鎖不平衡解析の後に関連解析を行うことで, 遺伝子全体の検討を行っている。しかし, 覚醒剤使用障害は症例数が少なく, 今回の解析では十分なパワーが得られたとは言えず, typell error の可能性も否定できない。今後は, さらにサンプル数を増加して Chromogranin A 遺伝子が覚醒剤使用障害患者の病態に及ぼす影響について更に検討を加えていく必要があると考えられる。

さらに, Chromogranin A, B のサブタイプである Chromogranin C 遺伝子についても, これまでに得られた生物学的な知見から, 新たな候補遺伝子として検討を加えていく必要があるものと考えられる。

#### E. 参考文献

Agneter, E., Sitte, H.H., Stockl-Hiesleitner, S., Fischer-Colbrie, R., Winkler, H., Singer, E.A.: Sustained dopamine release induced by secretoneurin in the striatum of the rat: a microdialysis study. *J Neurochem*, 65: 622-5, 1995.

Ciesielski-Treska, J., Ulrich, G., Chasserot-Golaz, S., Zwiller, J., Revel, M.O., Aunis, D., Bader, M. F.: Mechanisms underlying neuronal death induced by chromogranin A-activated microglia. *J Biol Chem*, 276: 13113-20, 2001.

Ciesielski-Treska, J., Ulrich, G., Taupenot, L., Chasserot-Golaz, S., Corti, A., Aunis, D., Bader, M.F.: Chromogranin A induces a neurotoxic phenotype in brain microglial cells. *J Biol Chem*, 273: 14339-46, 1998.

Emamian, E. S., Hall, D., Birnbaum, M. J., Karayiorgou, M., Gogos, J. A.:

Gerdes, H.H., Rosa, P., Phillips, E., Baeuerle, P.A., Frank, R., Argos, P., Huttner, W.B.: The primary structure of human secretogranin II, a widespread tyrosine-sulfated secretory granule protein that exhibits low pH- and calcium-induced aggregation. *J Biol Chem*, 264: 12009-15, 1989.

Gorr, S.U., Shioi, J., Cohn, D.V.: Interaction of calcium with porcine adrenal chromogranin A (secretory protein-I) and chromogranin B (secretogranin I). *Am J Physiol*, 257: E247-54, 1989.

Hakak, Y., Walker, J.R., Li, C., Wong, W.H., Davis, K.L., Buxbaum, J.D., Haroutunian, V., Fienberg, A.A.: Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 4746-51, 2001.

Hinterhoelzl, J.K., Salimi, K., Humpel, C., Singewald, N., Adlassnig, C., Fischer-Colbrie, R., Fleischhacker, W.W., Marksteiner, J.: Differential effects of phencyclidine application on secretogranin II expression in organotypic slices of rat prefrontal cortex. *J Neurochem*, 87: 13-21, 2003.

Iijima, Y., Inada, T., Ohtsuki, T., Senoo, H., Nakatani, M., Arinami, T.: Association between chromogranin B gene polymorphisms and schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry*, 56: 10-7, 2004.

Kim, T., Tao-Cheng, J.H., Eiden, L.E., Loh, Y. P.: Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*, 106: 499-509, 2001.

Kitao, Y., Inada, T., Arinami, T., Hirotsu, C., Aoki, S., Iijima, Y., Yamauchi, T., Yagi, G.: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatr Genet*, 10: 139-43, 2000.

Kroesen, S., Marksteiner, J., Mahata, S.K., Mahata, M., Fischer-Colbrie, R., Saria, A., Kapeller, I., Winkler, H.: Effects of haloperidol, clozapine and citalopram on messenger RNA levels of chromogranins A and B and secretogranin II in various regions of rat brain. *Neuroscience*, 69: 881-91, 1995.

Landen, M., Grenfeldt, B., Davidsson, P., Stridsberg, M., Regland, B., Gottfries, C.G., Blennow, K.: Reduction of chromogranin A and B but not C in the cerebrospinal fluid in subjects with schizophrenia. *Eur*



Neuropsychopharmacol, 9: 311-5, 1999.

Mahata, S.K., Mahata, M., Wu, H., Parmer, R. J., O'Connor, D.T.: Neurotrophin activation of catecholamine storage vesicle protein gene expression: signaling to chromogranin a biosynthesis. *Neuroscience*, 88: 405-24, 1999.

Marksteiner, J., Kirchmair, R., Mahata, S.K., Mahata, M., Fischer-Colbrie, R., Hogue-Angeletti, R., Saria, A., Winkler, H.: Distribution of secretoneurin, a peptide derived from secretogranin II, in rat brain: an immunocytochemical and radioimmunological study. *Neuroscience*, 54: 923-44, 1993.

Marksteiner, J., Weiss, U., Weis, C., Laslop, A., Fischer-Colbrie, R., Humpel, C., Feldon, J., Fleischhacker, W.W.: Differential regulation of chromogranin A, chromogranin B and secretogranin II in rat brain by phencyclidine treatment. *Neuroscience*, 104: 325-33, 2001.

Miller, C., Kirchmair, R., Troger, J., Saria, A., Fleischhacker, W.W., Fischer-Colbrie, R., Benzer, A., Winkler, H.: CSF of neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients: levels of biogenic amines, substance P, and peptides derived from chromogranin A (GE-25) and secretogranin II (secretoneurin). *Biol Psychiatry*, 39: 911-8, 1996.

Munoz, D.G.: Chromogranin A-like immunoreactive neurites are major constituents of senile plaques. *Lab Invest*, 64: 826-32, 1991.

Nowakowski, C., Kaufmann, W.A., Adlassnig, C., Maier, H., Salimi, K., Jellinger, K.A., Marksteiner, J.: Reduction of chromogranin B-like immunoreactivity in distinct subregions of the hippocampus from individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 58: 43-53, 2002.

O'Connor, D.T., Cervenka, J.H., Stone, R.A., Parmer, R. J., Franco-Bourland, R.E., Madrazo, I., Langlais, P.J.: Chromogranin A immunoreactivity in human cerebrospinal fluid: properties, relationship to noradrenergic neuronal activity, and variation in neurologic disease. *Neuroscience*, 56: 999-1007, 1993.

Pascual-Leone, A; Dhuna, A; Anderson, D.C.: Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology* Volume 41, Issue 1, January 1991, Pages 34-38

Pezawas, L., Fisher, G., Diamant, K., Schneider, C., Schindler, S., Thurnher, M., Ploechl, W., Eder, H., Kasper, S.: Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiat. Res.: Neuroimag.* 83 (1998), pp. 139-147.

Yanaihara, N., Parmer, R.J.: Early decline in the

catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*, 20: 1335-45, 2002.

Rangon, C.M., Haik, S., Faucheux, B.A., Metz-Boutigue, M.H., Fierville, F., Fuchs, J.P., Hauw, J.J., Aunis, D.: Different chromogranin immunoreactivity between prion and a-beta amyloid plaque. *Neuroreport*, 14: 755-8, 2003.

Rozansky, D.J., Wu, H., Tang, K., Parmer, R. J., O'Connor, D.T.: Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. *J Clin Invest*, 94: 2357-68, 1994.

Taupenot, L., Ciesielski-Treska, J., Ulrich, G., Chasserot-Golaz, S., Aunis, D., Bader, M.F.: Chromogranin A triggers a phenotypic transformation and the generation of nitric oxide in brain microglial cells. *Neuroscience*, 72: 377-89, 1996.

Thrower, E.C., Park, H.Y., So, S.H., Yoo, S. H., Ehrlich, B.E.: Activation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by the calcium storage protein chromogranin A. *J Biol Chem*, 277: 15801-6, 2002.

van Kammen, D.P., Peters, J., Yao, J., Neylan, T., Beuger, M., Pontius, E., O'Connor, D.T.: CSF chromogranin A-like immunoreactivity in schizophrenia. Assessment of clinical and biochemical relationships. *Schizophr Res*, 6: 31-9, 1991.

Wen, G., Mahata, S.K., Cadman, P., Mahata, M., Ghosh, S., Mahapatra, N.R., Rao, F., Stridsberg, M., Smith, D.W., Mahboubi, P., Schork, N.J., O'Connor, D.T., Hamilton, B.A.: Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *Am J Hum Genet*, 74: 197-207, 2004.

Wiedermann, C.J.: Secretoneurin: a functional neuropeptide in health and disease. *Peptides*, 21: 1289-98, 2000.

Yasuhara, O., Kawamata, T., Aimi, Y., McGeer, E.G., McGeer, P.L.: Expression of chromogranin A in lesions in the central nervous system from patients with neurological diseases. *Neurosci Lett*, 170: 13-6, 1994.

Zhang, B., Tan, Z., Zhang, C., Shi, Y., Lin, Z., Gu, N., Feng, G., He, L.: Polymorphisms of chromogranin B gene associated with schizophrenia in Chinese Han population. *Neurosci Lett*, 323: 229-33, 2002.

## F. 研究業績

1. Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N: No association with the neuregulin 1 haplotype to Japanese

- schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9: 126-127, 2004.
- Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Noguchi E, Arinami T, Tanabe E, Yara K, Okubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Kojima T, Matsushima E, Toru M, Inada T: Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia: population screening using simple PCR method. *Schizophr Res* 67: 111-113, 2004
  - Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M. Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 126B(1): 43-45, 2004.
  - Takahashi N, Tomita K, Higuchi T, Inada T: The inter-rater reliability of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) using a Structured Interview Guide for Montgomery-Asberg Depression Scale (SIGMA). *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 19: 187-192, 2004.
  - Iijima Y, Inada T, Ohtsuki T, Senoo H, Nakatani M, Arinami T: Association between chromogranin B gene polymorphisms and schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry* 56(1), 10-17, 2004.
  - Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in Japanese: a multi-center study. *Biol Psychiatry* 56(5): 376-378, 2004.
  - Ohtsuki T, Inada T, Arinami T: Failure to confirm association between AKT1 haplotype and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Mol Psychiatry* 9(11): 981-983, 2004
  - Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: Association of AKT1 with Schizophrenia Confirmed in a Japanese Population. *Biol Psychiatry* 56(9): 698-700, 2004.
  - Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: A mitochondrial DNA mutation associated with bipolar disorder decreases mitochondrial membrane potential. *Genomics* 84(6): 1041-1050, 2004.
  - Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: No association between the type I sigma receptor gene polymorphisms and methamphetamine abuse in the Japanese population: a collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann NY Acad Sci* 1025: 27-33, 2004.
  - Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen H-W, Ikeda K, Sora I: Study of association between  $\alpha$ -synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence. *Ann NY Acad Sci* 1025: 325-334, 2004.
  - Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N: No association is found between the candidate genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese methamphetamine-related disorder: a collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann NY Acad Sci* 1025: 34-38, 2004.
  - Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: Gene polymorphisms of the opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann NY Acad Sci* 1025: 316-324, 2004.
  - Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H: A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann NY Acad Sci* 1025: 307-315, 2004.
  - Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N: No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Neurosci Lett* 374(1): 21-24, 2004
  - Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M: Association Study Between Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abusers in Japan. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 132B: 70-73, 2005.
  - Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N:

- Haplotype association between GABA<sub>A</sub> receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J*, **in press**.
18. Kinoshita Y, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Yoneda H, Iwata N, Ozaki N: Association study of the calcineurin A-gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype in Japanese schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, **in press**.
  19. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M: A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet*, **in press**.
  20. Iwayama-Shigeno Y, Yamada K, Itokawa M, Toyota T, Meerabux JMA, Minabe Y, Mori N, Inada T, Yoshikawa T: Extended analyses support the association of a functional (GT)<sub>n</sub> polymorphism in the GRIN2A promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci Lett*, **in press**.
  21. Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N: An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiatr Genet*, **in press**

－自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明－

「自殺既遂者の候補遺伝子研究」

分担研究者 白川 治 神戸大学大学院医学系研究科精神神経科学分野・助教授

研究要旨:自殺には精神疾患の疾患単位を越えた生物学的機序の存在が考えられる。自殺に至る生物学的背景として、セロトニン(5-HT)神経系の低活性をはじめとする神経化学的失調の存在が示唆されている。そこで本研究では、モノアミン神経伝達に影響を与えるとされる機能的遺伝子多型と自殺との相関研究を行った。その結果、COMT:158Val/Met 多型では、男性においてのみ、自殺既遂群と対照群において遺伝子型の分布に有意差がみられ、遺伝子頻度でも高活性を示すとされるG(Val)アレルが自殺既遂者群で少ない傾向を認めたことから、男性では高 COMT 活性が自殺に抑制的に働いていることが示唆された。さらに、自殺者死後脳・扁桃体における遺伝子発現プロファイル解析を行い、発現が増加している遺伝子の中から 14-3-3 $\epsilon$  に着目した。ウエスタンブロッティングを行ったところ、DNA chip の結果と同様、自殺群において 14-3-3 $\epsilon$  の蛋白レベルの増加を認めた。マーカーとして3つの遺伝子多型 (T-5424C、C38340A、T55012C) を用いて自殺との相関研究を行った結果、T-5424C および C38340A 多型の遺伝子頻度の分布に有意差を認め (T-5424C:p=0.023、C38340A:p=0.041)、さらに、ハプロタイプ解析においても有意差を認めた(p=0.0005)。以上の結果から、14-3-3 $\epsilon$  遺伝子の自殺への関与の可能性が考えられた。

A. 研究目的

自殺には心理社会的な要因のみならず、遺伝的な要因の関与が示唆されている。自殺の背景には何らかの精神疾患が存在することが多いが、原因となる精神疾患は単一ではなく、自殺には精神疾患の疾患単位を越えた共通の生物学的機序が考えられる。自殺の生物学的背景としては、衝動性の障害やストレス耐性低下との関連からセロトニン(5HT)神経伝達系の失調が最も広く受け入れられている。近年、5-HT を介する細胞内情報伝達と、神経細胞新生(neurogenesis)との関連が明らかになりつつある。また、抗自殺効果を有すると考えられている

炭酸リチウムやクロザピンといった向精神薬は、neurogenesis を促進することが示されている。自殺における 5-HT 神経伝達の失調は、neurogenesis の異常と関連している可能性がある。

本研究では、自殺の生物学的マーカーを同定し、自殺に至る生物学的要因を遺伝子レベルで明らかにするために、モノアミン神経伝達に影響を与えると考えられる機能的遺伝子多型に着目し、自殺との相関研究を行った。

さらに、自殺者死後脳・扁桃体における遺伝子発現プロファイル解析(gene chip 解析)を行い、発現が増加していた遺伝子の中から、neurogenesis と-HT 神経伝達に関与する遺伝子

として 14-3-3 ε を同定し、自殺と 14-3-3 ε 遺伝子多型との相関研究を行った。

## B. 研究方法

### ・相関研究

神戸大学医学部法医学教室において行った法医学剖検例での自殺既遂者 163 例(男性 112 例、平均年齢 $\pm$ 標準偏差:48.7 $\pm$ 17.0 歳;女性 51 例:47.13 $\pm$ 20.0 歳)を対象とした。健常対照群 169 例(男性 114 例:45.3 $\pm$ 15.5 歳;女性 55 例:48.9 $\pm$ 18.7 歳)は、自殺既遂者と性別・年齢を対照させるため無作為抽出した。

モノアミン神経伝達に影響を与えるとされる機能的遺伝子多型として 5HTT-LPR (//s 多型)、MAOA- uVNTR (3/4 多型)、DRD4:-521C/T 多型ならびに COMT:158Val/Met 多型を解析の対象とした。

自殺既遂者および健常対照者の血液から DNA を抽出し、各遺伝子多型については既報に従い関心領域を PCR 法により増幅した後、電気泳動により変異の有無を同定した。5HTT-LPR では I アレルよりさらに長い挿入配列を示すアレル、MAOA- uVNTR (3/4 多型)では繰り返し数 2 回ならびに 3.5 回を示すアレルを有する症例がごく少数存在したが、今回の解析からは除外した。

自殺既遂者群、健常対照群の遺伝子型ならびに遺伝子頻度を  $\chi^2$  検定にて比較検討した。

### ・gene chip 解析

神戸大学医学部法医学教室において法医学剖検が行われた自殺既遂者死後脳・扁桃体(4 例)より抽出された RNA を、精神疾患の既往のない対照者死後脳・扁桃体(2 例)および対照脳・扁桃体より抽出された RNA(白人男女 70 名、Clontech 社)と Affimetrix 社製の DNA chip を用いて比較解析した。

本研究は、神戸大学大学院医学系研究科遺

伝子解析倫理審査委員会の承認のもとに行われ、検体の採取にあたっては、ご遺族に研究の趣旨を説明し文書による同意を得た。

## C. 研究結果

モノアミン神経伝達に影響を与えるとされる機能的遺伝子多型である 5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4:-521 C/T 多型では、自殺既遂者群(全例・男・女)と健常対照群(全例・男・女)における遺伝子型ならびに遺伝子頻度の分布に有意な差を認めなかった。

一方、COMT:158Val/Met 多型では、男性自殺既遂者群と男性対照群において遺伝子型の分布に有意差がみられ( $p=0.036$ )、遺伝子頻度でも男性自殺既遂者群で G(Val)アレルが少ない傾向を認めた( $p=0.08$ )。

Affimetrix 社製の DNA chip を用いた遺伝子発現プロファイリング解析の結果、全ての自殺既遂者死後脳・扁桃体(4 例)で精神疾患の既往のない対照者死後脳・扁桃体(2 例)に比べ 2 倍以上発現量の増加していた遺伝子を 9 つ同定した。このうち、neurogenesis と関連する遺伝子として 14-3-3 ε に着目した。

自殺既遂群 15 例、対照群 14 例の死後脳・扁桃体を用い、抗 14-3-3 ε 抗体を用いてウエスタンブロッティングを行った。DNA chip の結果と同様、自殺群において 14-3-3 ε の蛋白レベルの増加を認めた ( $p<0.05$ )。

さらに、自殺既遂群 185 例、対照群 359 例の血液より抽出した DNA を用い、相関研究を行った。マーカーとして、データベースから比較的頻度の高い 3 つの遺伝子多型 (T-5424C、C38340A、T55012C) を用い、RFLP 法により同定し、解析を行った。その結果、自殺既遂群と対照群において、T-5424C および C38340A 多型の遺伝子頻度の分布に有意差を認め (T-5424C: $p=0.023$ 、C38340A: $p=0.041$ )、さらに、

ハプロタイプ解析においても有意差を認めた( $p=0.0005$ )。

#### D. 考察

モノアミン神経伝達に関連する機能的と考えられる遺伝子多型と自殺との相関研究を行った。その結果、男性において、COMT:158Val/Met 多型と自殺との相関を見いだした。COMT:158Val/Met 多型では、男性においてのみ、自殺との関連が示唆されが、高活性を示すとされるG(Val)アレルが自殺既遂者群で少ない傾向を認めたことから、男性では、高 COMT 活性が自殺に抑制的に働いていることが示唆される。

gene chip 解析により、自殺者死後脳で増加している遺伝子として、14-3-3 $\epsilon$  遺伝子を同定した。14-3-3 $\epsilon$  は、14-3-3 蛋白ファミリーの一つである。14-3-3 蛋白は、脳で最も発現量が多く、MAP キナーゼ・カスケードやアポトーシスなどにおいて調節蛋白としての機能をもつ。今回の結果からは、14-3-3 $\epsilon$  遺伝子近傍の遺伝子が自殺と相関している可能性は否定できないが、蛋白レベルにおいても自殺既遂群で有意な増加を認めたことから、14-3-3 $\epsilon$  が自殺の病態に関与している可能性も考えられる。また、14-3-3 蛋白は、5-HT 合成の律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素活性を調節していることが明らかにされている。14-3-3 $\epsilon$  が neurogenesis にのみならず 5-HT 神経伝達にも関与していることは、14-3-3 $\epsilon$  の自殺の病態への関与を示唆している。

#### E. 結論

モノアミンの神経伝達の異常が自殺の生物学的要因として関与するにしても、複数の機能的遺伝子多型によって規定されている可能性が高い。今後もモノアミン神経伝達に変化をもたらすいくつかの機能的遺伝子多型における相互作用や性差を考慮してさらに多くの症例で検討す

ることで、自殺に関連した神経化学的失調を明らかにする必要がある。

gene chip 解析により、自殺者死後脳で増加している遺伝子として、14-3-3 $\epsilon$  遺伝子を同定し自殺との相関を見出した。今後は、14-3-3 $\epsilon$  遺伝子の発現や蛋白質としての機能に影響を与える機能的多型を同定することで 14-3-3 $\epsilon$  遺伝子と自殺との直接的な関連を明らかにする必要がある。さらに、自殺者死後脳・扁桃体におけるマイクロアレイ解析では、自殺で発現量の減少していた遺伝子に着目することで新たな自殺関連候補遺伝子の同定を進めている。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- (1)Hishimoto,A., Shirakawa, O. Nishiguchi, N., Aoyama, S., Ono, H., Hashimoto, T., Maeda, K. Novel missense polymorphism in the Regulator of G-protein signaling 10 gene: analysis of association with schizophrenia Psychiatry and Clinical Neurosciences 58(5):579-81. 2004
- (2)Ono, H., Shirakawa, O., Nushida,H., Ueno, Y., Maeda, K. Association between Catechol-O-Methyltransferase Functional Polymorphism and Male Suicide Completers Neuropsychopharmacology 29:1374-1377. 2004
- (3)Miyasaka, K, Yoshida, Y, Matsushita, S, Higuchi, S, Shirakawa, O, Shimokata, H, Funakoshi, A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. Am J Med Genet.;127B(1):78-80. 2004
- (4)Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Nishiguchi N, Hishimoto A, Takeda A, Shirakawa O, Higuchi S. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. Am J Med Genet. 128B(1):114-117. 2004
- (5) Yanagi M, Shirakawa O, Kitamura N,

- Okamura K, Sakurai K, Nishiguchi N, Hashimoto T, Nushida H, Ueno Y, Kanbe D, Kawamura M, Araki K, Nawa H and Maeda K Association of 14-3-3  $\epsilon$  gene haplotype with completed suicide in Japanese J Human Genetics 2005 in press
- (6) Okamura, K., Shirakawa, O. Nishiguchi, N., Ono, H., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K. Lack of an Association Between 5-HT<sub>6</sub> Receptor Gene Polymorphisms and Suicide Victims Psychiatry and Clinical Neurosciences 2005 in press
- (7) 服部晴起、白川 治、前田 潔:自殺の生物学的研究 こころの臨床 23(1) 79-83 2004
- (8) 西口直希、白川 治:自殺の生物学的背景 臨床精神薬理 7(7) 1141-1148 2004

- 第37回 精神神経系薬物治療研究報告会 2004.12.10 (大阪)
- (7) H. Ono, O. Shirakawa, H. Nushida, Y. Ueno, and K. Maeda Suicide Completers and Functional Polymorphisms in the COMT and MAOA genes the 24th Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (2004) Paris France

- H. 知的所有権の出願・登録状況
- |            |    |
|------------|----|
| (1) 特許取得   | なし |
| (2) 実用新案登録 | なし |
| (3) その他    | なし |

## 2. 学会発表

- (1) 櫻井 薫、西口直希、林 祥剛、主田英之、上野易弘、白川 治、前田 潔:  
自殺者におけるXBP1遺伝子多型  
第34回日本神経精神薬理学会 第26回日本生物学的精神医学会 合同年会  
2004.7.21-23 (東京)
- (2) 小野久江、白川 治、主田英之、上野易弘、前田 潔: 自殺者におけるNorepinephrine Transporter 遺伝子多型  
第34回日本神経精神薬理学会 第26回日本生物学的精神医学会 合同年会  
2004.7.21-23 (東京)
- (3) 菱本明豊、白川 治、西口直希、服部晴起、大下隆司、主田英之、上野易弘、前田 潔:  
アドレナリン受容体  $\alpha$  2A サブタイプ遺伝子 (ADRA2A) C-1291G多型と自殺既遂者との相関研究 第34回日本神経精神薬理学会 第26回日本生物学的精神医学会 合同年会  
2004.7.21-23 (東京)
- (4) 福武将映、橋本健志、柳 雅也、山本康二、北村 登、白川 治、前田 潔:  
ミトコンドリアクエン酸トランスポーター遺伝子多型と統合失調症の相関研究 第34回日本神経精神薬理学会 第26回日本生物学的精神医学会 合同年会 2004.7.21-23(東京)
- (5) 柳 雅也、白川 治、岡村健二、梶本康雄、北村 登、橋本健志、前田 潔:  
統合失調症とvinexin beta遺伝子多型の相関研究 第34回日本神経精神薬理学会 第26回日本生物学的精神医学会 合同年会  
2004.7.21-23 (東京)
- (6) 西口直希、白川 治、櫻井 薫、前田 潔、主田英之、上野易弘: 気分安定薬の作用点に着目した自殺遺伝子の関連研究

自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明

〔分担研究課題〕 不一致一卵性双生児の遺伝子発現差異解析による  
統合失調症感受性遺伝子の研究

分担研究者 岡崎 祐士（三重大学医学部・教授）

研究要旨

統合失調症の成因に遺伝因子が関与していることは、多数の遺伝疫学研究（家系研究、双生児研究、養子研究）によりほぼ確かめられているが、連鎖研究や相関研究は収斂したとはいえない。遺伝的異質性の存在が想定されており、民族的均質性がある多数例のサンプルか、家系個別性に対応できる遺伝子探索研究方法論の確立が望まれる。

本研究では、効率的に統合失調症感受性遺伝子をマッピングするために、分担研究者らが考案した、DNA マイクロアレイによる一卵性双生児統合失調症不一致例の末梢血リンパ芽球における遺伝子発現プロファイルの差異から、感受性遺伝子をマッピングする方法を採用する。本方法により最近双極性障害感受性遺伝子を発見した（Kakiuchi ら, Nature Genetics 35(10), 2003）。統合失調症についても、末梢血リンパ芽球に脳病理と共通する病態が発現する可能性があり、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析によって感受性遺伝子候補をマッピングし、それらを RT-PCR で発現の変化を確認し、変異解析、相関研究により当該遺伝子の病因的関与を確認し、その分子生物学的解析を行う。昨年度に、男性 1 卵性双生児統合失調症不一致例のビーズマイクロアレイにより発現解析を行い、発現低下と亢進している感受性遺伝子候補を抽出した。平成 16 年度は RT-PCR によりマイクロアレイにおける知見と同方向の発現の変化を確認した。

A. 本研究の目的

統合失調症の罹患率は 1%と高率で、青年期から成人前期に発症、その生産的な生活を破壊、深刻な苦悩を惹起する。そのため人類への被害と社会への負担は甚大である。原因には環境因と共に遺伝因が関与していることが遺伝疫学（家系研究、双生児研究、養子研究）知見により強く推定されている。しかし、連鎖／関連研究はなお収斂せず、研究経費は膨大である。分担者らは一卵性双生児不一致例の遺伝子発現差異の解析により、感受性遺伝子同定が可能なことを双極性障害で実証した

（Kakiuchi ら, Nature Genet, 35:171-175, 2003）。Gladkevich ら（2004）によれば末梢血リンパ球には脳内の多くの神経伝達系の神経伝達物質とその受容体遺伝子が発現しており、特に統合失調症ではリンパ球で病態を研究する価値があるという。

15 年度は 44 歳男性一卵性双生児統合失調症不一致例をビーズアレイ法（TAKARA）によりリンパ芽球における遺伝子発現差異を検討し、発現が低下していた Profilin1 遺伝子（座位：17p13.3）、及び亢進していた APO L1 (apolipoprotein) (22q 12.3) を見だし



た。

16年度は Real Time-PCR 法により、両遺伝子の発現量を測定した。

## B. 方法・対象

統合失調症不一致一卵性双生児と健常対象一卵性双生児（いずれも男性）の末梢血よりリンパ球を分離し、EB virus にて transformation を行い培養開始、暫く 10%FBS 及び抗生物質を含む RPMI 培地で培養した後、細胞を TRIZOL に回収した。

TRIZOL に回収した細胞から total RNA を抽出、DnaseI による DNA 分解処理を行った後、oligo dT primer を用いて逆転写を行い一本鎖 cDNA を作製した。この cDNA を用い real-time PCR による mRNA の量を測定した。Real-time PCR には FAM ラベルで標識した Taqman probe を用い ABI7900 を用いた。Apolipoprotein L1, L2, L3, L4, L5, L6, PFN1 及びコントロールとして GAPDH を測定した。発現量は GAPDH に対する相対量として表現される（ある時点における各遺伝子のサイクル数（Ct 値）から GAPDH のサイクル数を減じ（ $\Delta Ct$ ）、 $2^{-\Delta Ct}$  としたもの）。Primer/probe セットはアプライドバイオ社の“assay on demand”を用いた。

## C. 結果

Profilin 1 遺伝子については、対照双生児では、0.31229 と 0.30733 と差がないが、不一致双生児では、罹患双生児 0.205318 に対して非罹患双生児では 0.229193 とやや高くなっていた。Apolipoprotein (Apo) L1 では、対照双生児 0.00618 と 0.00593 と差がなかったが、不一致双生児の罹患双生児では 0.00732 に対して非罹患双生児は 0.00572 であった。ApoL2 から L6 までは対照双生児も不一致双生

児でもまったく差がなかった。つまり ApoL1 についてのみ統合失調症に不一致一卵性双生児の罹患双生児における発現が亢進していた。これらは、ビーズアレイで確認されたのと同方向の発現の変化であった。

Profilin 1 遺伝子は、アクチンの重合を阻害するアクチン結合蛋白で、脳特異的なホモログ Profilin 2 が、プレシナプスからの NMDA 刺激に伴ってスパインに移動し、樹状突起スパインの形態形成維持に関与することが示されている。Profilin 1 は Profilin 2 と相互作用する (Witke 1998)。

APOL1 は、コレステロール輸送に関連した分子で、染色体上の位置が 22q12.3 であること、統合失調症患者の死後脳、特に前頭葉での up-regulation が報告されている (Mimmack 2002)。

## D. 考察

この2つの遺伝子発現の変化を RT-PCR で確認したところ、いずれも発現が変化していた。したがって、今後変異・多型解析、相関研究等を実施する価値がある。しかし、他のペアで再現性を検討する必要がある。今回見出した感受性遺伝子候補が、異なる双生児ペアに共通した発現変化か個別性があるものかも確かめる必要がある。

いずれにしても、双極性障害で実証されたように一卵性双生児表現型不一致ペア内の遺伝子発現差異を解析する本方法によって、各種多因子病の病態の解明が可能と思われる。

## E. 結論

16年度は初期の目的をほぼ達成した。17年度は新たな統合失調症不一致一卵性双生児の遺伝子発現解析による統合失調症感受性遺伝子候補の捕捉とその機能解析を予定している。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

岡崎祐士：一卵性双生児不一致例の解析による精神疾患の病態と成因の研究、日本脳科学会、2004年6月11日、宮崎

岡崎祐士・加藤忠史・今村 明・山下秀次・陣野吉廣・大石道夫：統合失調症の遺伝子探索研究をめぐって、神経科学シンポ宮崎2004、2004年6月12日、宮崎

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

## I. 参考文献

○岡崎祐士・辻田高宏・加藤忠史：双生児・同胞研究が明らかにした統合失調症の成因。臨床精神医学 32(11)：1315-1321, ,2003

○Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T & Kato T: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder1. *Nature Genet* 35:171-175, 2003

○Yokota H, Tsujita T, Okazaki Y, Kikuya E, and Oishi M: Polymorphic 33-bp Repeats with Promoter-like Activity in Synaptotagmin 11 Gene. *DNA RESEARCH* 10(6)：263275, 2003

○Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T:

What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neuroscience Research* 48:1-11, 2004

Ooki S, Okazaki Y, Asaka A:  
Characteristics of a Japanese Adult Twin Database of High School Graduates. *Twin Research* 7: 430-434, 2004

峯田 聖, 谷井久志, 岡崎祐士：統合失調症の遺伝子治療. *心療内科* 9 : ???-???, 2004

岡崎祐士, 峯田 聖, 谷井久志：統合失調症の遺伝学. *脳神経疾患病態の分子生物学* (澤明編) 南山堂, 東京, 73-84, 2005

Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto, Chihiro Kakiuchi, Go Kuratomi, Yuji Okazaki : Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*, 2005 in press

岡崎祐士, 伊藤 勉, 藤丸浩輔, 今村 明: FIGS(遺伝研究用間接家族診断). *分子精神医学*, 2005 印刷中

### 【研究協力者】

谷井久志・西村行香（三重大学・医学部）

加藤忠史・垣内千尋・石渡みずほ（理化学研究所・脳科学総合研究センター）

今村 明（長崎大学大学院・医歯薬学専攻）

辻田高宏（廣中病院）

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明：  
神経発達障害仮説による遺伝子解析

分担研究者 今村明 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学講座

研究要旨

我々は、統合失調症の候補遺伝子として、疾患の神経発達障害仮説に基づき brain-derived neurotrophic factor(BDNF)、neurotrophin-3(NT-3)および ciliary neurotrophic factor 遺伝子 (CNTF) を想定し、これらの遺伝子内の CA リピート多型と疾患との関連研究を行った。Minor physical Anomalies(MPAs)を疾患の背景にある神経発達障害の一つの指標と仮定し、統合失調症患者 89 名、健常者 68 名を対象として、統合失調症患者を高 MPA 群、低 MPA 群に分け、解析を行った。統合失調症患者と健常者の比較では、一部に有意差をみとめた。しかし高 MPA 群がこれらの遺伝子に関してさらに深く関係している可能性は少ないものと思われた。

A.研究目的

統合失調症は、生涯罹患率がおよそ 1%と非常に高率であることが知られているが、その中でも 10~15%が自殺という不幸な転帰をたどるとされている。近年、統合失調症の成因として、人生早期の軽微な静止的脳障害の存在を想定し、好発期までの年月のあいだの神経発達の結果、その病理的役割が触発されて発症に至るとする神経発達障害仮説が有力視されている。この脳障害には感染・周産期障害などの結果の他、遺伝性の脳病変や侵襲的な環境に対する脆弱性の亢進も含まれる。われわれは、この仮説に基づいて、brain-derived neurotrophic factor 遺伝子 (BDNF) と Neurotrophin -3 遺伝子(NT-3)、ciliary neurotrophic factor 遺伝子(CNTF)に注目し、疾患との関連を調べ、さらに、Minor physical Anomalies(MPAs)を疾患の背景にある神経発達障害の一つの指標と仮定し、統合失調症患者群を高 MPA 群、低 MPA 群に分けた解析を行うことにした。

B.研究方法

対象者：

対象者は、DSM-IV 統合失調症の診断基準をみたす患者 89 名（男性 41 名、女性 48 名：平均年齢 44.1±11.9 歳）と健常者 68 名（男性 29 名、女性 39 名：平均年齢 38.8±10.3 歳）である。長崎大学倫理委員会で承認を受けた方法に基づき、文書による説明を行い、書面および口頭で同意を得た。ゲノム DNA は、末梢血リンパ球からフェノール法で抽出した。

Waldrop スケールを用いて、診断やその他の情報についてブラインドの状態、2 人の評価者が評価した。今回、総 MPA 値の中央値が 2 であったため、患者群を総 MPA 値が 1 以下と 2 以上で高 MPA 群（46 名）、低 MPA 群（43 名）に分けた。上記 3 つの遺伝子について Genome Data Base(<http://www.gdb.org>)から得た情報により、以下のような dinucleotide repeats の多型を含む領域を増幅するプライマーをつくり、PCR を行った。

BDNF 多型

5'-GCCACTTTATCTAATCCAGT-3'  
5'-AGCACTAGCTGCCTATTCCA-3'

NT-3 多型：

5'-GGCTTGTGTCTTCCCCAAAGTT-3'  
5'-AGGGGAGGAGGTGGAGAA-3'

CNTF 多型：

5'-CTCACTGGAGATACCAGAGA-3'  
5'-GCTTCCTAACAAACCTGGGA-3'

PCR は、denaturation 94°C 45 sec、annealing 57°C 45 sec、extension 72°C 60 sec、40 cycles でおこない、PCR 産物を ABI 377 (DNA sequencer)で解析した。

統計解析は SPSS 12.0J for windows を用いた。それぞれの allele を Fisher の直接法 正確有意確率（両側）で比較した。

C.研究結果

結果として、BDNF と NT-3、CNTF にそれぞれ 8、9、4 の allele がみられ、その分布は Genome Data Base に公開されているものと類似していた。Allele に対して PCR 産物のサイズが小さいものから A1,A2.....と名づけた。まずそれぞれの allele で患者群と健常者群の比較を行った。NT-3 の A7 で  $p=0.018$ 、CNTF の A1 で  $p=0.023$ 、A3 で  $p=0.005$  と有意差がみられた (表 1)。高 MPA 群と低 MPA 群との比較では、有意差はみられなかった (表 2)。また、高 MPA 群と健常者群との比較では、CNTF の A3 で  $p=0.007$  と有意差がみられた (表 3)。

#### D. 考察

われわれの共同研究者である Fujimaru は、日本人統合失調症患者 313 人と健常対照者 128 人を対象に Waldrop スケールで MPAs を調査し、変形耳介、溝状舌、小頭囲、高尖塔口蓋が患者群において健常対照者群より有意に多いことを報告した。これは、統合失調症患者に妊娠第一、第二 3 半期に起源する形態異常、その中でも特に頭蓋顔面部の異常が多いということを示すものであり、神経発達障害仮説を間接的に支持するものといえる。

一方、神経栄養因子の遺伝子は統合失調症の神経発達障害仮説から関連研究の対象として注目されてきた。それぞれの遺伝子で統合失調症との関連について様々な報告があるが、現在のところ統一した見解には至っていない。これは統合失調症が均一な一群ではなく、おそらくは病因を異にした疾患の集まりであることから、明確な結果が出ないのではないかと考えられる。

われわれは、候補遺伝子の神経発達障害仮説における役割をより明確にするために、対象者を MPA の量的・質的差異によって絞ることにより、少なくとも統合失調症のある一群では、これらの遺伝子が発症に関与していることを示したいと考えている。今回は上記のように統合失調症患者群を高 MPA 群、低 MPA 群に分けて解析を行った。とくに高 MPA 群はこれらの遺伝子との関連がより深い可能性があるものと考えた。

上記のようにまず患者群と健常者群の比較では NT-3 の A7、CNTF の A1、A3 で有意差がみられた。これは、これらの遺伝子の allele が統合失調症の発症に何らかの関与をしている可能性を示唆しているものと思われる。しかし、高 MPA 群と低 MPA 群とでは差は認められなかった。また高 MPA と健常者群の比較で

も CNTF の A3 で有意差が認められているが、これは群で分ける以前の傾向が反映されているものと思われる。このため高 MPA 群がこれらの遺伝子に関してさらに深く関係している可能性は少ないものと思われた。

#### E. 結論

BDNF 多型、NT-3 多型、CNTF 多型と統合失調症との関連を調査検討した。今回、統合失調症患者と健常者の血液試料から DNA を抽出し解析を行い、一部に有意差をみた。しかし高 MPA 群がこれらの遺伝子に関してさらに深く関係している可能性は少ないものと思われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

今村明、秋月誠一、橋田あおい、藤丸浩輔、辻田高宏、林田雅希、岡崎祐士：双生児・家系 (同胞) 研究によるパニック障害の成因についての検討. 臨床精神医学 32、1349-1352、2003

橋田あおい、今村明、松尾勝久、辻田高宏、岡崎祐士：鏡像的な MRI 異常所見を有する一卵性双生児不一致例. 臨床精神医学 32、1443-1448、2003

藤丸浩輔、今村明、林田雅希、中根允文：統合失調症の合理的薬物選択アルゴリズムの開発. 脳の科学,25:417-423,2003

Fujimaru K., Imamura A., Tsujita T., Uruguchi M., Hashida A., Mori T., Matsumoto S., Okazaki Y., Nakane Y. : Minor Physical Anomalies in Japanese Patients with Schizophrenia. Acta Medica Nagasakiensia Vol.47:133-137,2002

今村明、森貴俊、辻田高宏、中根允文、岡崎祐士：統合失調症の病前性格と脆弱性. 精神科 1、269-274、2002

今村明、藤丸浩輔、辻田高宏、中根允文、浅香昭雄、岡崎祐士. 胎生期・周産期のストレス指標と精神分裂病との関係. (小椋力編. 精神障害の予防をめぐる最近の進歩. 東京: 星和書店; 2002. p39-41.)