

200500795A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

統合失調症の分子病態の解明と新たな診断・治療法の開発

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 功刀 浩

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告 統合失調症の分子病態の解明と新たな診断・治療法の開発.....3 功刀 浩
II.	研究成果の刊行に関する一覧表.....25
III.	研究成果の刊行物・別刷.....27

統合失調症の分子病態の解明と新たな診断・治療法の開発

主任研究者 功刀 浩

研究要旨

本研究の目的は、最先端の生物学的手法を用いて、統合失調症の病態を明らかにし、予防法や新たな診断・治療法を開発することを目的とする。その結果、以下のような成果が得られた。

1) バイオリソースの構築と統合失調症の高次脳機能異常の解明：

バイオリソースの構築として、統合失調症およそ 250 例、健常者 350 例の血液サンプルを収集するとともに、高次脳機能所見・脳画像に関する各種検査を施行した。高次脳機能検査や画像解析では以下のような研究結果を得た。

①認知機能障害や性格・気質の障害：統合失調症の知能や記憶の指数はおよそ 80~90 と低下しており、薬物療法（多剤併用や過量の薬物投与）と関連することも明らかになった。性格・気質検査では、損害回避傾向が強く、新奇性追求の傾向が低く、自己超越性が高いことが明らかになった。

②運動障害：手先の器用さを測定する運動機能検査（手指運動検査）を開発し、統合失調症では健常者と比較して指先の器用さが強く障害されていることを明らかにした。

③感覚・運動ゲイティング異常：日本の測定機器によるプレパルス抑制テスト(PPI)を確立し、テスト条件の最適化を行い、日本人統合失調症患者でも異常があることを立証し、特に陽性症状（幻覚・妄想、思考障害）との関連が強いことを明らかにした。また、健常者において思考の偏倚や対人緊張が強い者はこのテストでの異常を示す傾向があることを示した。

④脳画像解析：脳 MRI 画像を多数収集して解析した結果、統合失調症における海馬傍回や前頭前皮質などの脳領域に構造異常があることを明らかにした。また、新しい解析法である拡散テンソル画像を用いた検討により、白質の異常（特に鉤状束や帯状束）があることが明らかになった。また、脳構造異常がいくつかの遺伝子変異(COMT など)と関連することも見出した。

2) 統合失調症有力遺伝子 *dysbindin* の解析：われわれはこれまでに、*dysbindin* が統合失調症のリスク遺伝子であり、その中枢神経系における機能（興奮性神経伝達物質の放出を増加させることや神経細胞保護作用があること）も明らかにした(*Hum Mol Genet*, 2004)。そこで今回は *dysbindin* のノックアウトマウスを用いて行動解析を行った結果、*social interaction* の低下などの行動異常を見出した。また、*dysbindin* の遺伝子多型とヒトの認

知機能との関連について検討した結果、この遺伝子が記憶機能と関連することが示唆された。

3) 網羅的遺伝子解析：統合失調症と有意に関連する SNPs を 2000 個以上同定したほか、高度に有意($p < 0.001$)な関連を示す SNPs をおよそ 50 見出した。

4) 候補遺伝子研究：統合失調症と関連する可能性のある遺伝子を複数見出した。その中で、脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子に新たな遺伝子変異を同定し、双極性障害や統合失調症と関連することを見出した。また、神経成長因子の受容体の 1 つ(ALK)も統合失調症と関連する可能性を見出した。これらは、治療薬開発の標的分子として注目される。

5) 網羅的遺伝子発現解析：統合失調症患者と健常者の末梢血を試料とし、マイクロアレイを用いて遺伝子発現の網羅的解析の予備的研究を行い、良好な結果を得た。

分担研究者 なし

共同研究者：

橋本亮太、沼川忠広、飯島良味、岡田武也、
服部聡子、矢ヶ崎有希、堀弘明、岡野愛子、
野口広子、岡田景子、志津野朋子（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部）

中村克樹、緑川晶（国立精神・神経センター神経研究所モデル動物開発部）

森健之、大西隆、根本清貴、松田博史（国立精神・神経センター武蔵病院放射線部）

中林哲夫、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、
高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、
原田誠一、有馬邦正、朝田隆、斎藤治

（国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部）

巽雅彦、上島国利、小菅麻子（昭和大学精神科）

岡本洋平、田中美穂、廣中直行（専修大学文学部心理学科）

A. 研究目的

統合失調症の生涯罹患率はおよそ 1 % であり、わが国では約 70 万人が治療を受けており、入院患者数（21 万人）はあらゆる病気の中で最も多い。医療費による国家の直接的経済損失や職業的機能障害などによる間接的経済損失も莫大である。このような現状であるのは、統合失調症の根本的治療法や発症予防法が無いためであり、病気の本態を解明し、新たな診断・治療・予防法を開発することは、厚生労働行政上極めて重要な課題である。本研究は、最先端の生物学的手法を用いて、統合失調症の病態を明らかにし、予防法や新たな診断・治療法を開発することを目的とする。

統合失調症の病因として遺伝的要因が強く関与するとされ、*dysbindin*などの有力な遺伝子が報告されており、本研究ではこのような遺伝子の中樞神経系や高次機

能での働きについて詳細に解析し、診断・治療法の開発につながる知見を得る。いっぽう、統合失調症の発病脆弱性は既報の遺伝子だけでは説明できない。そこで、ヒトゲノム全領域をカバーする網羅的遺伝子関連解析や候補遺伝子研究を行うほか、患者血液サンプルの網羅的遺伝子発現解析を行い、未知の感受性遺伝子や病態に強く関与する鍵分子を同定する。感受性遺伝子については、神経心理学的所見、神経生理学的所見、脳画像所見、血液中の発現などとの関連について詳細に調べるとともに、動物・細胞レベルでの分子生物学的解析を行い、その機能を明らかにすることをめざしている。

B. 研究方法

1) ヒト研究試料の収集と統合失調症の高次脳機能異常の解明： 国立精神・神経センター武蔵病院において治療中の統合失調症患者と健常者を対象として、ゲノム DNA、血液中の RNA、血漿サンプルを多数収集するとともに、神経心理学的テストバッテリー（WAIS-R、ウエックスラー記憶力検査、実行機能[WCST]など）を用いた認知機能所見、プレパルス抑制テストを用いた感覚・運動ゲイティング機能の測定、MRI による脳構造や脳

機能画像所見などの多次元データを収集し、統合失調症における脳構造異常と高次脳機能異常を明らかにした。

2) 有力候補遺伝子の機能解析： Dysbindin 遺伝子機能について明らかにするために遺伝子改変マウスなどを用いた行動解析（オープンフィールドテスト、social interaction test など）や、遺伝子多型とヒトの高次機能との関連について明らかにした。

3) 網羅的遺伝子関連解析： 統合失調症患者 105 例と年齢・性がマッチした健常者 105 例を用いて 5 万 SNPs（一塩基多型）を一度にタイピングできる遺伝子チップを用いてゲノムワイドな遺伝子関連解析を行った。

4) 候補遺伝子研究： 神経発達や神経伝達において重要な働きをしている遺伝子を候補として、統合失調症の発病危険性を高める遺伝子を同定した。

5) 末梢血の網羅的遺伝子発現解析： 統合失調症患者 20 例（うち 14 例は未服薬患者）の治療前と治療後のサンプル、健常者 20 例の末梢血 RNA サンプルを用い、およそ 5 万の遺伝子転写産物の発現プロフィールについてマイクロアレイを用いて解析している（進行中）。

(倫理面への配慮)

本研究の主要部分は、精神疾患患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究を含む臨床研究である。遺伝子解析研究では、試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、倫理審査委員会において承認を受けた上で研究を行っている。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底している。また、脳画像、認知機能検査、生理機能検査などのデータ収集に際しては、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した研究計画によって、倫理審査委員会での承認を受けて行っている。動物実験についても研究機関の倫理委員会の審査を経て行っており、苦痛を最小限にするなどの必要な処置を講じている。

C. D. 研究結果、考察

1) ヒト研究試料の収集と統合失調症の高次脳機能異常の解明： これまでに統

合失調症およそ 250 例、健常者 350 例以上の血液サンプルを収集するとともに、高次脳機能所見・脳画像に関する各種検査を施行した。血液サンプルからゲノム DNA、RNA を抽出し、血漿を分離し保存した。

①認知機能障害： 統合失調症における知能低下、記憶障害、実行機能の障害、性格・気質の障害について明らかにした。知能低下、記憶障害の所見を表 1 に示す。知的機能、記憶機能ともに 80~90 の指数を示し、これは統合失調症の知的機能、記憶機能の平均が、一般人口のおよそ 10~25 パーセントに位置することを示す。WCST によって測定した実行機能の結果を表 2 に示す。実行機能の成績も健常者と比較して著明に低下していた。なお、このような認知機能障害は多剤併用ないしクロルプロマジン換算 1000mg/日以上的大量の抗精神病薬療法を受けている患者で障害が大きかった。このことは、重症の患者であったために認知機能障害も強く、治療に大量の抗精神病薬が必要であった可能性もあるが、詳細な解析によれば、大量の抗精神病薬投与が認知機能障害を一部重症化している可能性も示唆された。このことは、ガイドラインに沿った治療法の重要性を示唆する。さらに、定型抗精神病薬による治療より非定

期抗精神病薬によって治療されている患者の方が一部の認知機能障害が軽度であったことも同様に注目される (図1)。

性格・気質については、クローニンジャーの TCI によって測定を行った結果、統合失調症患者においては新奇性追求の低下、報酬依存の低下、損害回避の増加、自己超越性の増大などの特徴があることが明らかになった。

統合失調症の運動機能について normal drawing test、pegboard test、finger movement test などによって調べると、統合失調症患者ではこれらの運動機能が障害されており (表3)、特に器用な運動が障害されていることが明らかになった。

以上の結果から統合失調症は知能、記憶、運動ともに健常者と比較して著明な機能障害があり、性格的には探求性が乏しい、危険を回避する傾向、神秘的な考えに捉われる傾向などをもつことが明らかになり、これによって社会的機能が種々の障害を受けている可能性が示唆された。

②感覚・運動ゲイティング異常：日本の測定機器によるプレパルス抑制テストを施行し、日本人統合失調症患者でも異常があることを立証し、陽性症状との関連が強いことを見出した。第1サンプル (統

合失調症患者 21 名と年齢・性比がマッチした健常者 16 名) では、パルスプレパルス間隔が 120msec の条件で、統合失調症患者の PPI は健常者に比較して著明に低下しており、プレパルス 90dB では、患者群の PPI は平均 16%であるのに対し、健常者群は 60%であった ($p < 0.001$) (図2参照)。また、PANSS の陽性症状スコアと PPI とは有意な負の相関を示したが、陰性症状との有意な相関は認められなかった

(図3)。先行結果に一致して女性において PPI が低い傾向を認めたため、第2サンプル (統合失調症患者 50 名と健常者 124 名、年齢、性比はマッチしていない) は男女別に比較したところ、やはりパルスプレパルス間隔 120msec の条件で患者—健常者間に大きな差がみられた (男性 $p = 0.01$ 、女性 $p = 0.004$)。第1サンプルで観察された陽性症状と PPI との負の相関も再現された ($p = 0.009$)。

さらに女性健常者において、統合失調症型人格障害尺度 (SPQ) による得点と PPI との相関をみたところ、SPQ の総得点と PPI との間に有意な相関は見られなかったが、下位項目のうち、「人間関係における過剰な不安」と「風変わりな会話」のスコアは、PPI と有意な負の相関を示した (表4)。このことから、PPI の低下は統合失調症を発症していなくても、感覚の

フィルター機能の低下やそれに伴う認知や思考過程の断片化と関連する可能性が考えられた。

③脳画像解析：脳MRI画像を多数収集して解析した結果、統合失調症における海馬傍回や前頭前皮質など種々の脳領域の構造異常を明らかにした（図4）。また、新しい解析法である拡散テンソル画像を用いた検討により、白質の異常（特に鉤状束や帯状束）があることも明らかにした（図5）。また、脳構造異常がいくつかの遺伝子変異（COMT など）と関連することも見出した（*Brain* 2006）。なお、機能画像（fMRI）に関するデータも多数収集した。

2) 統合失調症有力遺伝子 *dysbindin* の解析：われわれは昨年度までに、*dysbindin* が統合失調症の発病危険性を高める遺伝子であり、その中枢神経系における機能（興奮性神経伝達物質の放出を増加させることや神経細胞保護作用があること）も明らかにした（*Hum Mol Genet*, 2004）。今年度は *dysbindin* のノックアウトマウスを用いて行動解析を行った結果、social interaction の低下などの行動異常を見出した（図6）。現在、さらに詳細な解析を行うと共に、*dysbindin* の過剰発現マウスを作成し解析中である。また、*dysbindin*

の遺伝子多型とヒトの認知機能との関連について検討した結果、この遺伝子が記憶機能と関連することを示唆する結果を得た（図7）。今後、マウス脳の分子病態の解明などにより、統合失調症や記憶機能の障害との関連についての分子メカニズムを明らかにする予定である。

3) 網羅的遺伝子解析：統合失調症と有意に関連するSNPsを2000個以上同定したほか、高度に有意（ $p < 0.001$ ）な関連を示すSNPsをおよそ50見出した。

4) 候補遺伝子研究：統合失調症と関連する可能性のある遺伝子を複数見出した。脳由来神経栄養因子（BDNF）遺伝子に新たな遺伝子変異を同定し、双極性障害や統合失調症と関連することを見出した（表5；図8）。なお、この多型は転写調整機能と関連し、リスクアレルは低活性と関連することを明らかにした。

また、神経成長因子の受容体の1つ（ALK）も統合失調症と関連する可能性を見出した（*J Neural Transm* 2006）（表6）。すなわち、ALKのアミノ酸置換を伴う多型（Glu1529Asp）の1529Asp対立遺伝子はコントロール群と比較して患者群に有意に多かった（ $p = 0.0064$, odds ratio 2.4, 95% CI 1.3-4.6）。この分子は胎

生期を中心とした神経発達において重要な働きをしている midkine や pleiotrophin の受容体であり、統合失調症の神経発達障害に関与する可能性がある。

BDNF や ALK は治療法開発の標的分子として注目される。

5) 末梢血の網羅的遺伝子発現解析： 統合失調症患者 20 例（うち 14 例は未服薬患者）の治療前と治療後のサンプル、健常者 20 例の末梢血 RNA サンプルを用い、およそ 5 万の遺伝子転写産物の発現プロフィールについてマイクロアレイを用いて解析している（進行中：図 9 参照）。現在のところ良質なデータが得られており、今後症例数をさらに増加し、詳細な解析を行うことにより、血液中の遺伝子発現による診断、経過判定などの実現が可能になることが期待できる。

E. 結論

統合失調症、健常者の血液サンプル（DNA, RNA, 血漿）を多数収集した。統合失調症における知能低下、記憶障害、実行機能などに重度の認知機能障害があることや、プレパルス抑制テストによって感覚・運動ゲイティング異常について明らかにした。

MRIにより統合失調症における脳構造異

常を明らかにした。拡散テンソル画像を用いて白質の異常について明らかにした。また、脳構造異常がいくつかの遺伝子変異（COMTなど）と関連することも見出した。

DysbindinやBDNFは統合失調症の有力な遺伝子であることが示唆された。Dysbindinに関してはノックアウトマウスの行動解析を行い、行動異常を見出した。現在、さらに詳細な解析を行うと共に、分子病態について解析中である。

網羅的遺伝子解析によって統合失調症と有意に関連するSNPsを多数同定した。今後、新たな感受性遺伝子を発見する上で、貴重なデータとなる。

末梢血の網羅的遺伝子発現解析も進行中である。これによって、病態において重要な役割を果たしている遺伝子を同定することができるのと同時に、診断法の開発につながる可能性もある。

以上のように新しい診断法、予防法、根本的治療法の開発を目的として統合失調症の生物学的な病態解明研究を行った。1年間のfeasibility studyであったが、多数の血液サンプルを収集しつつ、統合失調症の高次脳機能異常や脳構造異常を明らかにしたほか、遺伝子解析では網羅的遺伝子解析の第一段階を終了し、貴重な基盤的知見を得た。また、候補遺伝子研究によって複数の感受性遺伝子を同定した。さらに、末梢血

を用いた網羅的発現解析も進行中である。
以上、今後さらに病態解明と診断・治療法の開発を行う上で十分な基盤的成果を得ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表 (主なもの)

Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O: Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm.* 2006 Apr 11; [Epub ahead of print]

Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, Iijima Y, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T, Kunugi H: A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers

susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity. *Mol Psychiatry.* 2006 Mar 28; [Epub ahead of print]

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain.* 2006; 129(Pt 2):399-410. Epub 2005 Dec 5.

Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Suppl 1:S4-S10.

Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H: Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm.*

- 2006; [Epub ahead of print]
- Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett.* 2006; 397(1-2):25-9. Epub 2006 Jan 18.
- 功刀浩：統合失調症と遺伝環境相互作用。分子精神医学(印刷中)
- 功刀浩：統合失調症の遺伝的リスクファクター。精神科(印刷中)
- 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、岡田武也、服部聡子、千葉幸恵、功刀浩：統合失調症の病態とディスバインジン。脳 21 8: 29-33, 2005.
- (学会発表：主なもの)
- Kunugi H, Hashimoto R, Tanaka M et al: Deficits in prepulse inhibition of acoustic startle are associated with positive symptoms in Japanese patients with schizophrenia. *International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, Georgia, USA, April 5, 2005.*
- Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Kunugi H: Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse hippocampus and frontal cortex, *Society for neuroscience 35th annual meeting, Washington DC, USA, November 16, 2005.*
- 功刀浩：統合失調症のリスク遺伝子。シンポジウム「精神疾患のリスク遺伝子」第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月
- 功刀浩、橋本亮太、堀弘明ほか：Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子と統合失調症との関連。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月
- 功刀浩、橋本亮太、田中美穂ほか：統合失調症におけるプレパルス抑制テストは陽性症状と相関する。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月
- 橋本亮太、功刀浩：統合失調症関連候補遺伝子とその機能。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月

森健之、大西隆、根本清貴、橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、原田誠一、有馬邦正、齋藤治、功刀浩、松田博史：統合失調症における進行性の白質変化～拡散テンソル画像による検討。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月

森健之、大西隆、橋本亮太、守口善也、齋藤治、功刀浩、松田博史：統合失調症における「心の理論」～脳画像によるアプローチ～。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月

野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、原田誠一、平

林直次、穴見公隆、武田雅俊、齋藤治、功刀浩：統合失調症における高次機能検査と症状との関連。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月

緑川晶、橋本亮太、野口広子、齋藤治、功刀浩、中村克樹：運動課題を用いた統合失調症患者の判別。第27回日本生物学的精神医学会、大阪、2005年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

統合失調症患者(標準的治療法、非標準的治療法)と健常者の認知機能検査結果

Variable	Total (n=67)	Standard group (N=26)	Non-standard group (N=41)	<i>p</i> value (standard- vs. non-standard)
WMS-R				
Verbal memory	81.9 ± 18.3	86.0 ± 19.9	79.2 ± 16.8	0.14
Visual memory	83.8 ± 21.0	92.2 ± 20.1	78.4 ± 20.0	<u>0.008</u>
Attention	90.8 ± 14.0	92.3 ± 14.6	89.8 ± 13.7	0.46
Delayed recall	80.4 ± 19.8	88.8 ± 20.0	75.1 ± 17.8	<u>0.005</u>
WAIS-R				
Information	8.7 ± 3.7	9.4 ± 3.2	8.2 ± 3.9	0.16
Digit span	8.5 ± 2.8	8.7 ± 2.5	8.4 ± 3.0	0.74
Vocabulary	8.3 ± 3.3	9.5 ± 2.9	7.6 ± 3.3	<u>0.015</u>
Arithmetic	8.0 ± 3.2	8.3 ± 2.6	7.8 ± 3.5	0.47
Comprehension	7.6 ± 3.3	8.4 ± 3.3	7.2 ± 3.3	0.15
Similarities	9.6 ± 3.3	10.2 ± 3.4	9.2 ± 3.2	0.22
Picture completion	8.5 ± 3.0	9.3 ± 2.3	8.0 ± 3.3	0.056
Picture arrangement	8.1 ± 3.3	8.3 ± 3.0	7.9 ± 3.4	0.59
Block design	9.3 ± 3.5	10.6 ± 3.3	8.4 ± 3.4	<u>0.012</u>
Object assembly	8.3 ± 3.4	9.4 ± 3.0	7.7 ± 3.5	<u>0.036</u>
Digit symbol	7.0 ± 2.8	7.2 ± 2.6	6.8 ± 3.0	0.58
Verbal IQ	90.2 ± 16.7	94.4 ± 14.2	87.6 ± 17.8	0.090
Performance IQ	86.8 ± 16.6	92.1 ± 13.9	83.4 ± 17.4	<u>0.036</u>
Full scale IQ	87.7 ± 17.0	92.7 ± 13.9	84.4 ± 18.0	0.0502

Underlined figures represent significant differences.

表2 統合失調症患者と健常者における実行機能の比較

Variable	Patients with schizophrenia (n=67)	Control subjects (n=92)	<i>p</i> value		Non-standard	
			(patients vs. controls)	Standard group (N=26)	Standard group (N=41)	<i>p</i> value (standard- v. non-standard)
WCST						
categories achieved	2.0 ± 2.0	3.7 ± 2.0	<0.001	2.6 ± 2.1	1.7 ± 1.8	0.080
total errors	26.1 ± 10.3	18.4 ± 8.5	<0.001	22.1 ± 9.8	28.7 ± 9.9	0.010
perseverative errors of Milner	7.5 ± 9.2	2.7 ± 3.7	<0.001	5.8 ± 8.2	8.5 ± 9.7	0.26
perseverative errors of Nelson	9.9 ± 8.9	4.9 ± 5.2	<0.001	7.2 ± 8.1	11.5 ± 9.1	0.055
ATMT (SWM-R)	27.8 ± 8.9	35.8 ± 8.6	<0.001	30.3 ± 8.7	26.3 ± 8.8	0.068

表3 統合失調症患者と健常者の運動機能の比較 (ANCOVA)

	Control group	Patient group	<i>F</i> ^a	<i>P</i>
<i>A. Motor tasks</i>				
Pegboard	67.0 ± 11.6	132.3 ± 65.6	19.9	3.0 × 10 ⁻⁵
Normal Drawing	15.5 ± 4.0	27.3 ± 9.7	22.9	9.1 × 10 ⁻⁶
Finger Movement	21.7 ± 3.1	13.0 ± 12.9	30.7	5.0 × 10 ⁻⁷

^a ANCOVA controlling for age, sex and education years, *df*₁ = 1, *df*₂ = 70

表4 統合失調症型人格障害評価尺度とPPIとの相関

SPQ 項目		<i>r</i>	<i>p</i>
Total	合計	-0.22	0.12
Ideas of Reference	関係念慮	0.09	0.55
Social Anxiety	人間関係における過剰な不安	-0.31	<u>0.031</u>
Odd Beliefs/Magical Thinking	奇異な信念あるいは魔術的思考	-0.02	0.87
Unusual Perceptual Experiences	不可解な知覚体験	-0.02	0.91
Eccentric/Odd Behavior and Appearance	奇妙で風変わりな行動	0.10	0.49
No Close Friends	友人がいない	-0.05	0.71
Odd Speech	風変わりな会話	-0.36	<u>0.011</u>
Constricted Affect	感情の狭さ	-0.02	0.89
Suspiciousness/Paranoid Ideation	疑惑	-0.14	0.34

表5 BDNF 遺伝子多型と統合失調症との関連

		Genotype count (frequency)						P
		Del/Del		Del/4,5		4,5/4,5		
統合失調症	n=390	18	(0.05)	72	(0.18)	300	(0.77)	0.003
コントロール	n=386	4	(0.01)	77	(0.20)	305	(0.79)	

表6 ALK 遺伝子多型と統合失調症との関連

		Genotype distribution			Allele frequency		
	N	Glu/Glu	Glu/Asp	Asp/Asp	N	Glu	Asp
統合失調症	300	141	128	31	600	410	190
		(47%)	(43%)	(10%)		(68%)	(32%)
コントロール	308	171	123	14	616	465	151
		(55%)	(40%)	(5%)		(75%)	(25%)

図1 定型抗精神病薬で治療されている統合失調症患者と非定型抗精神病薬で治療されている患者の認知機能障害の比較

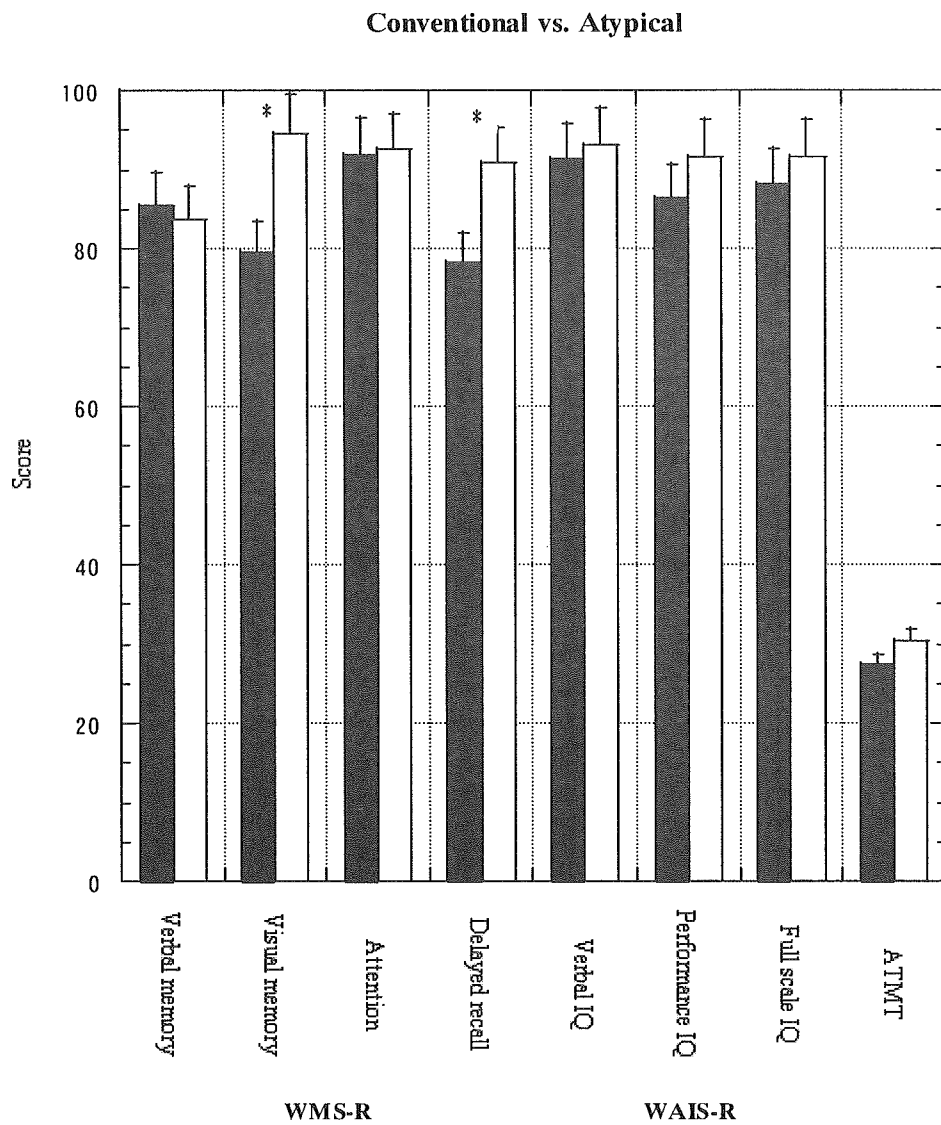


図2 統合失調症患者と健常者のプレパルス抑制テスト所見（第一サンプル）
 （パルスプレパルス間隔が 120msec で両群に有意差がみられた）

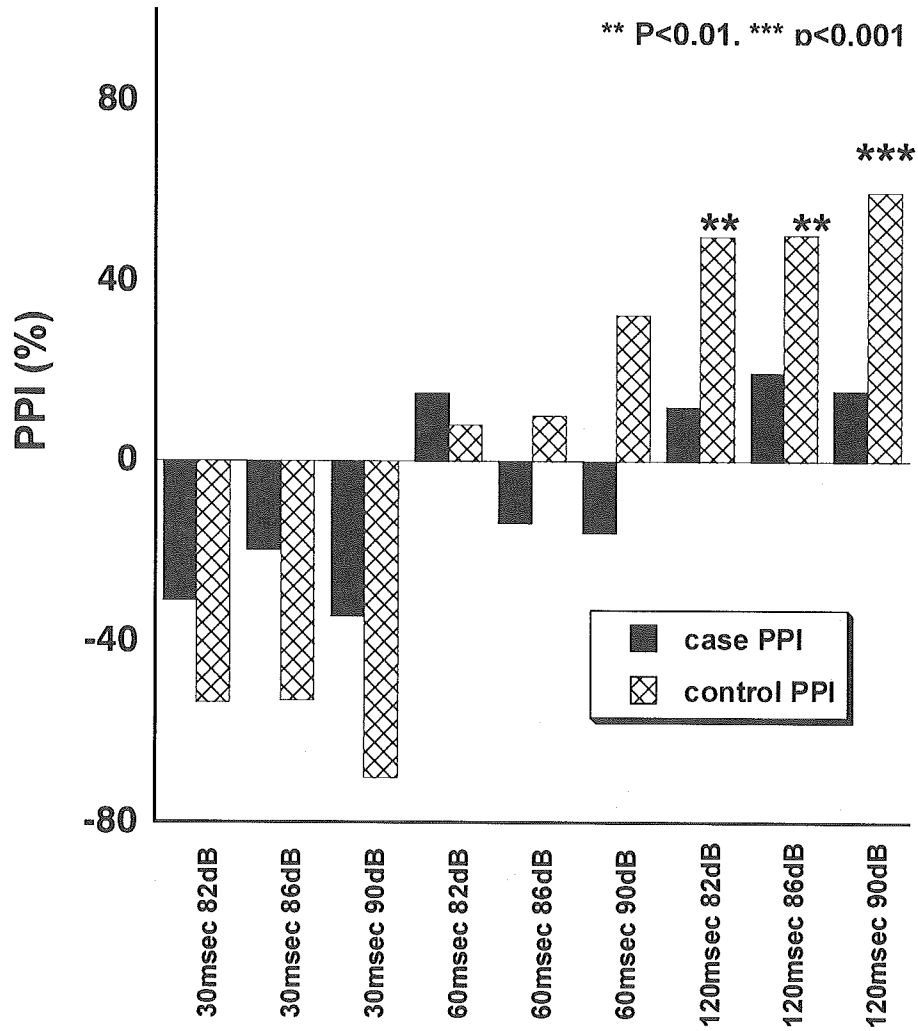


図3 PPIと陽性、陰性症状との関連
(陽性症状と有意な負の相関がみられた。P=0.005)

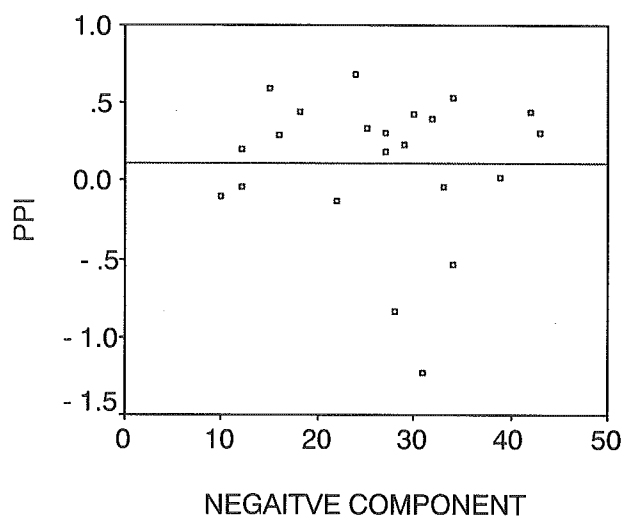
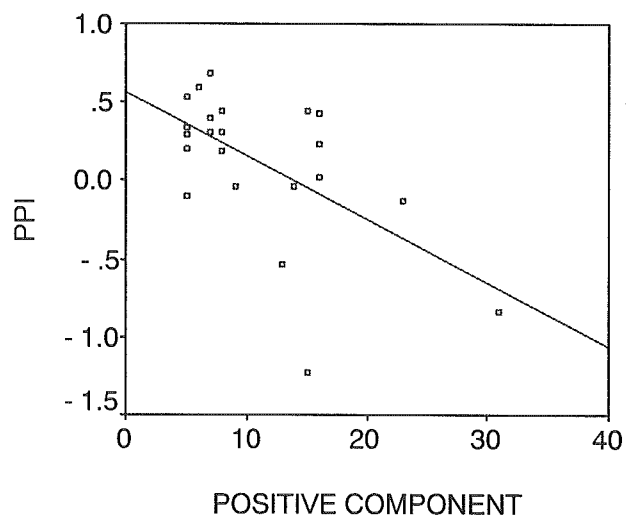


図4 統合失調症における脳構造異常を示した領域 (Ohnishi et al, 2006)

