

200500809A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

磁気共鳴画像及び遺伝子解析による

統合失調症の診断法の開発

平成17年度 総括・分担研究報告書総

主任研究者名 大西 隆

平成18 (2006) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
磁気共鳴画像及び遺伝子解析による統合失調症の診断法の開発	1
大西 隆	
II. 分担研究報告	
1. 統合失調症関連遺伝子の遺伝子多型が認知機能、脳機能・形態に及ぼす影響	12
大西 隆	
2. 統合失調症の遺伝子解析研究	19
橋本 亮太	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	28
IV. 研究成果の刊行物・別刷	34

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

磁気共鳴画像及び遺伝子解析による統合失調症の診断法の開発

主任研究者 大西 隆 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部医長

要旨：統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。本研究の目的は健常者と統合失調症を対象として遺伝子解析と磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging :MRI)による脳構造・機能の計測、認知機能検査を行い統合失調症関連遺伝子が脳に及ぼす影響を明らかにし、これら中間表現型と遺伝子多型の関連、認知機能異常との関連を明らかにし、生物学的指標に基づく統合失調症の診断を可能とすることである。

平成 18 年度は健常者、統合失調症を対象に 295 例でのデータ収集(遺伝子解析、認知機能検査、MRI 検査)を行い以下の結果を得た。

(1)MRI 研究：統合失調症関連遺伝子(catechol-O-methyl transferase :COMT 遺伝子, brain-derived neurotrophic factor ; BDNF 遺伝子, Dysbindin)の遺伝子多型が統合失調症、健常者の脳形態に及ぼす影響を明らかにした。これら3つの遺伝子多型のうち健常者の脳灰白質形態に影響を示すのは BDNF のみで、統合失調症との関連のある Met-BDNF 保有者は海馬傍回、尾条核の灰色質体積が小さいことが明らかになった。また COMT の遺伝子多型は統合失調症においてのみ Val-COMT 保有者の辺縁系の灰白質形態に強い影響を与えることを明らかにした。Dysbindin の遺伝子多型は今回のサンプルでは明らかな影響を認めなかったが、今後大きなサンプルでの再検討を行う予定である。また拡散テンソル画像による白質評価では遺伝子多型と白質の変化の関連は認めなかった。一方、神経心理学的研究では、これらの遺伝子多型の認知機能への影響は認めなかった。(2)分子遺伝学研究：新たな統合失調症の関連遺伝子として anaplastic lymphoma kinase 遺伝子を見出した。さらに、躁うつ病とうつ病に関しても検討を行い、躁うつ病と BDNF の新たな多型との関連、うつ病と Gem-interacting protein 遺伝子との関連も見出した。これらは機能的な遺伝子多型であることから、客観的診断法の確立に向けた脳構造と組み合わせた解析に用いるのに適当であると考えられる。統合失調症関連遺伝子の BDNF と COMT は辺縁系、基底核など統合失調症と関わりの深い部位の形態変化に関与することが示された。MRI の形態変化は認知機能検査よりも鋭敏な指標であり、一般臨床に直ちに应用可能であり、遺伝子解析と組み合わせることによる診断法として有望であることが示された。

分担研究者

橋本亮太・国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部（室長）

A. 研究目的

統合失調症は行動レベルでの異常（症候）により規定される多因子性の症候群であり、原因、発症機序には、脆弱性遺伝子に代表される生物学的異常と環境要因が関与し、サブタイプが存在すると考えられている。従来、神経画像を用いた統合失調症の研究は行動レベルでの異常をもとに、その神経機構を明らかにすることを目的として行われてきたが、そのようなアプローチでは多様な生物学的異常を背景とする統合失調症の病態を還元的に説明することは困難である。一方、分子遺伝学的手法の発達には統合失調症に関与すると考えられる脆弱性遺伝子を検出してきたが、真の脆弱性遺伝子を決定するための戦略が問題となっている。本研究は、MRIによる脳の構造学的異常、神経線維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を詳細な検討が可能な新しい方法論で解析し中間表現型としての脳局所レベル及びシステムレベルでの異常を明らかにし、それら中間表現型の異常と脆弱性遺伝子多型との関連、行動レベルでの異常の原因となる認知機能異常との関連を明らかにすることにより、統合失調症のサブタイプを明らかにし診断可能とすることを目標とする。

B. 研究方法

(1) MRI, 神経心理学的研究

MRIによる解析では、高解像度MRI画像による灰白質容積解析と白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析を用いた。神経心理学的検査としてはWAIS-Rによる知能指数、ウエクスラー記憶検査、ウイスコンシンカード課題を施行した。すなわち統合失調症の代表的な認知障害である知能、記憶、前頭葉機能について評価した。これら認知機能と脳形態に遺伝子多型の及ぼす影

響を健常者190名と統合失調症患者50名を対象に1)脳栄養因子(brain-derived neurotrophic factor ; BDNF)の遺伝子多型の1つであるVal66Met多型, 2)前頭葉のドーパミン代謝に影響を与えるcatechol-O-methyl transferase(COMT)の遺伝子多型の1つであるVal158Met多型, 3)統合失調症との関連が報告されているDysbindin rs3213207 A/G, 3つの統合失調症関連遺伝子の遺伝子多型について検討した。

(2)分子遺伝学的研究

国立精神・神経センター武蔵病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。さらに既存のDNAサンプル(統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者)を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied BiosystemsのTaqMAN法を用いた。本研究は、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報への厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。

(倫理面への配慮)

研究計画は、国立精神・神経センター武蔵地区による承認のもと施行した。統合失調症群、健常対照群を対象に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認したうえで文書によるインフォームド・コンセントが得られた例について検査を行った。遺伝子解析においてはゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、試料提供者の姓名、生年月日、カルテ番号等の個人情報を匿名化して、研究を行った。MRI, 神経心理検査については、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。

C. 研究結果

(1)MRI, 神経心理学的研究

1. BDNFの多型効果：健常者においては

association study で統合失調症、うつ病との関連が報告されている Met-*BDNF* 群で記憶と関連深い海馬傍回、前頭葉—基底核回路のなかで認知機能との関連が報告されている尾状核の灰白質容積が Val/Val-*BDNF* 群と比較し、有意に小さいことを明らかにした。欧米で報告されている海馬容積、前頭前野の容積への影響は示されなかった。一方、統合失調症群においては、Val66Met 多型の影響は認められなかった。また欧米での報告は *BDNF* の多型は健常者における記憶機能の個人差に影響を与えるとされているが、我々のサンプルではエピソード記憶に対する多型の効果は認めなかった。また新たな知見として、Val66Met 多型は健常者の老化に伴う加齢性の脳萎縮の進行に関与することを明らかにした。Met-*BDNF* 群は前頭前野の加齢に伴う萎縮が Val/Val-*BDNF* 群に比べ急速であり、その傾向は女性でより顕著であることを明らかにした。

2. Val158Met *COMT* 遺伝子多型の脳形態、認知機能 (IQ, 作業記憶) に及ぼす影響: この多型は Val 型で統合失調症との関連、前頭葉機能、特にワーキングメモリーの機能が低下していることが欧米より報告されている。我々の検討では、認知機能への影響は健常者、統合失調症群ともに認めなかった。一方、脳形態においては、健常者に対しては多型の影響は認めなかったが、統合失調症群では Val/Val-*COMT* 群で海馬、扁桃核、前帯状回、視床、上側頭回の灰白質容積が Met-*COMT* 群に対して有意に小さいという結果を得た。

3. *Dysbindin* に関しては統合失調症との関連が報告されている rs3213207 A/G について検討したが、脳形態及び認知機能への影響は健常群、統合失調症群とも見出せなかった。

4. 一方、白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析も同様のアプローチで遺伝子多型との関連、統合失調症での変化を検討した。検討した 3 つの遺伝子多型のいずれも、健常者群、統合失調症群ともに多型の効

果を認めなかった。また統合失調症群においては健常者と比較して年齢依存性の白質障害が強く起こること、罹病期間と相関する白質障害が存在することを明らかにした。

(2) 分子遺伝学的研究

被験者のリクルートと遺伝子解析を行った。2004 年度に健常者、統合失調症あわせて 295 例でのデータ収集を行ったが、それに加えて 2005 年度には機能的 MRI のデータを中心に新たに 100 例のサンプルを収集した。サンプルとして DNA サンプルだけではなく、血中の RNA サンプルも追加して収集した。変わらない形質と考えられる DNA とそのときの状態によって変わると考えられる形質である血中の RNA の双方をこれからは解析していく必要があると考えられる。血中 RNA に関しては、脳の病気である精神疾患を反映しているかどうかについて異論があるが、採取が簡単であることが利点である。

現在、精神疾患に関連するといわれている機能的な遺伝子多型として、ドパミンの代謝酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (*COMT*) の遺伝子多型と脳由来神経栄養因子である *BDNF* の多型が報告されていることから、まず最初に、この二つの遺伝子についての検討を行った。我々は、タックマン法にて、*COMT* 遺伝子の Val/Met 多型を健常者 76 例と統合失調症 47 例についてタイピングし、Val/Val が 38 例、Val/Met が 25 例、Met/Met が 13 例、統合失調症患者においては Val/Val が 19 例、Val/Met が 22 例、Met/Met が 6 例と決定した。

BDNF の機能的遺伝子多型として Val66Met 多型を、タックマン法にて健常者 109 例についてタイピングし、健常者においては、Val/Val が 41 例、Val/Met が 51 例、Met/Met が 17 例と決定した。次に、中間表現型の異常と組み合わせて解析を行うために、統合失調症をはじめとする精神疾患の脆弱性遺伝子を見出す研究を行った。その結果、統合失調症、双極性障害、うつ病のそれぞれの疾患に関して成果があった。

統合失調症においては神経発達に関与していると考えられている anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子のミスセンス変異である Arg1491Lys と Glu1529Asp のうち、1491Lys-1529Asp のホモ型が統合失調症において優位に多い ($p=0.0064$, odds ratio 2.4, 95% CI 1.3-4.6) ことを示した。このことから、ALK 遺伝子は統合失調症と関連することが示唆された。

双極性障害においては BDNF の新しい 2 塩基繰り返し配列、塩基挿入、塩基欠損、塩基置換の組み合わせによる BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) を同定し、全部で 23 個ある多型のうちの 하나가双極性障害と関連することを見出した。さらに、この双極性障害のリスクとなる多型は神経細胞培養系におけるルシフェラーゼレポーターアッセイにより、転写活性が少ないことを明らかにした。この結果は、BDNF の新たに同定した多型は転写活性が低いことから双極性障害のリスクとなる可能性を示唆するものである。

うつ病においては、神経突起の形態制御を行い、神経回路システムの構築に重要な役割を果たす Rho の GAP (Rho GTPase activating protein) の一種である、GMIP (Gem-interacting protein) について、大うつ病との関連について検討した。その結果、転写開始点から 525bp 上流に位置する G(-525)A において、有意な関連が認められた ($p=0.03$, OR[95%CI]=1.7[1.0-2.8])。また、うつ病のリスクとなる G(-525)A の A アレルをもつコンストラクトは G アレルと比較してルシフェラーゼレポーターアッセイにより、転写活性が少ないことを明らかにした。これらのことから、GMIP 遺伝子の -525A 多型は転写活性が低いことからうつ病のリスクとなることが示唆された。

D. 考察

(1) MRI, 神経心理学的研究

BDNF の Val66Met 多型に関しては欧米の報告とは異なる結果を得た。すなわち 1) 海馬に対する多型効果がないこと 2) 海

馬傍回、尾状核の灰白質容積に影響を及ぼすこと。3) エピソード記憶に関して有意な影響を与えないこと、これら3つの異なる結果を明らかにした。さらに新たな知見として正常加齢に伴う脳萎縮に Val66Met 多型が強い影響を及ぼし、その影響が女性において顕著であることを明らかにした。BDNF は記憶や学習の素過程と考えられている海馬におけるシナプス長期増強や、神経細胞保護作用に関与する物質である。BDNF の Val66Met の多型は神経活動依存性の BDNF の分泌能に影響を与える機能的単塩基多型であり、Met-BDNF は細胞内移動の能力が低下しているとされている。欧米人での検討では、健常人でのエピソード記憶の個人差、海馬体積の個人差 (Met-BDNF での記憶機能の低下、海馬体積の減少) に影響するとされている。今回の我々の結果は、この単塩基多型が日本人においては欧米人とは異なる影響を与える可能性を示唆している。また神経心理学的研究においてはエピソード記憶に対する影響を示さないにもかかわらず、記憶機能と深い関係にある海馬傍回の容積に影響を与えることは、高解像度 MRI による容積測定法がより鋭敏な指標であることを示唆している。新たな知見として得られた加齢に伴う脳萎縮に及ぼす影響に関しては、Val66Met-BDNF の多型が神経可塑性に対する影響以外にも、神経細胞保護作用に対する機能的 SNP である可能性を示しており、今後細胞レベルでの検証が必要と考えられる。最近、Harris らにより Val66Met 多型が一般的な知的機能を反映する reasoning skill の加齢に伴う変化に影響を与えるとの報告 (Met-BDNF 群での年齢依存性の認知機能低下) があり、我々が今回得た Met-BDNF 群での前頭前野の加齢に伴う萎縮促進は Harris らの報告した加齢に伴う認知機能低下に与える Val66Met 多型の影響と関連していると推察される。我々のサンプルにおいても、加齢に伴う認知機能の変化と Val66Met 多型の関連を検討する予定である。COMT の Val158Met 多型は統合失調症関連

遺伝子として最も有望なもの1つとして知られている。その根拠として Val158Met 多型はドパミン代謝、特に前頭前野のドパミン代謝に影響を与えること、統合失調症の認知機能障害の1つであり、健常同胞においても障害されている作業記憶に対する影響が健常者において見出されている点が挙げられる。我々の検討では、前頭葉機能を反映するウイソコンシンカードソーティング検査の成績に健常者、統合失調症群とも COMT の多型の影響は認められなかった。一方、脳形態においては、健常者では多型の影響は認めないが、統合失調症群において辺縁系、視床、上側頭回の構造変化に Val158Met 多型が強い影響を及ぼすことを明らかにした。これらの領域は統合失調症での形態異常が起こっているとの報告が多い部位であり、この多型が統合失調症での形態異常に深く関与している可能性を示している。また COMT の多型により形態学的に異なる変化を示す統合失調症のサブタイプの存在が示唆される。BDNF 同様、COMT の遺伝子多型の検討においても脳形態計測は神経心理学的検査より鋭敏であり、遺伝子多型の影響をよく反映する測定法であることが示された。

今後、日本においても COMT 抑制剤の統合失調症への応用が予測されるが、Val158Met 多型による治療反応性の違いも検討していく必要があると考えられる。Dysbindin は統合失調症において前頭前野での mRNA の発現低下、陰性症状との関連の報告があり、前頭葉機能・形態との関連を予測していたが、我々の検討では脳形態、認知機能に対する明らかな多型の効果は認めなかった。今後より大きなサンプルでの再検討を行う予定である。白質の神経線維連絡については、拡散テンソル画像による測定、評価を行った。遺伝子多型との関連に関しては、今回検討した3つの遺伝子多型の白質微細構造に対する影響は検出しえなかった。Davisらは統合失調症死後脳でミエリン関連遺伝子の発現が低下しているとの報告をしており、今後、ミエリン関連遺伝子の多

型との関連を検討する必要があると考えられた。一方、統合失調症においては健常者と比較して、白質の広い範囲において障害が存在することが示された。またその障害の程度は、罹病期間と相関を示し、統合失調症での白質微細構造異常が進行性の変化であることを明らかにした。

(2) 分子遺伝学的研究

COMT 遺伝子の Val/Met 多型と BDNF 遺伝子の Val/Met 多型に関して遺伝子多型を決定した。この遺伝子多型と脳構造との関連に関しては、前項に記したとおりである。統合失調症、双極性障害、うつ病のそれぞれの疾患に関して脆弱性遺伝子を見出した。

ALK 遺伝子は、染色体の転座がある未分化のリンパ腫にて活性化されている発癌遺伝子として発見された。その後、この遺伝子はインシュリン受容体ファミリーに属する受容体型のチロシンキナーゼであることがわかった。この遺伝子は神経発達に重要な役割を果たす神経栄養因子群の受容体としても働くと考えられている。よって、この遺伝子のミスセンス変異が統合失調症と関連することは大変興味深い所見であると考えられる。また、このミスセンス変異は、このタンパクのC端にある NPTY モチーフの近傍にある。NPTY モチーフは、受容体型のチロシンキナーゼとそのシグナル分子である insulin receptor substrate-1 などとの相互作用を制御していると考えられている。よって、Arg1491Lys と Glu1529Asp 変異は、この NPTY モチーフの機能に影響を与える可能性が考えられる。

一方、本研究において、疾患特異性という観点において、躁うつ病やうつ病についても検討していく必要がある。まず、最初に躁うつ病に関しては、BDNF の新たな遺伝子多型を同定し (BDNF-LCPR)、そのうちの1つが躁うつ病に関連することを見出した。BDNF の Val166Met 多型は、白人などの人種では躁うつ病や統合失調症との関連が報告されてきたが、日本人においてはその関連について否定的な報告

がなされてきた。その理由として、人種差が挙げられてきたが、我々の同定したBDNF-LCPRは、BDNFのVal66Met多型と連鎖不平衡にあることから、今までのBDNFのVal66Met多型との関連はBDNF-LCPRによるものであり、真の脆弱性多型はBDNF-LCPRであると考えられる。しかも、躁うつ病に関連する多型では転写活性が低い機能的な多型であり、病態を考える上で重要な知見であると考えられる。

次にうつ病における脆弱性遺伝子として、GMIPを見出した。この遺伝子は、神経突起の形態制御を行い、神経回路システムの構築に重要な役割を果たすRhoのGAP (Rho GTPase activating protein) の一種である。我々は、転写開始点の上流に位置するG(-525)A多型のAアレルがうつ病のリスクでありそのAアレルは転写活性が低い機能的な多型であることを見出した。うつ病は精神疾患の中でもっとも頻度が高く(発症頻度: 約10%、統合失調症: 1%、双極性障害: 1%)、うつ病に関しても検討を進めていく必要があると考えられる。

これらの遺伝子は我々のサンプルにおいてそれぞれの疾患との関連が認められたが、他の日本人のサンプルまたは他の人種におけるサンプルで追試研究を行い、結果を確認する必要があると考えられる。

E. 結論

本研究ではサンプル収集(ゲノム、MRIデータ、神経心理検査)と画像解析、遺伝子解析を行った。その結果、統合失調症、双極性障害、うつ病のそれぞれの機能的な精神疾患において脆弱性遺伝子多型を見出すことができた。これらの遺伝子多型とMRIを組み合わせて解析を行うことにより、本研究が目的とする統合失調症の客観的診断法が確立し、国民の健康・福祉・医療に貢献できると考えられる。また今回の結果は、遺伝子多型と精神疾患の関連を解析するのみではなく精神疾患と関連する多型の機能についても検討を行ったことから、その病態機序の解明により貢献できると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

1. 論文発表

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Yamada M, 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* (in press).

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* (in press)

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Effect of Benzodiazepine Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and P_{aco2} to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep. *J*

- Neurophysiol. 2005 Oct 26; [Epub ahead of print]
- Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. 2005 Aug 26; [Epub ahead of print]
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927-31..
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005 Jul 15;382(3):269-74.
- Moriguchi Y, Ohnishi T, Kawachi T, Mori T, Hirakata M, Yamada M, Matsuda H, Komaki G. Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces. *Neuroreport*. 2005 Feb 8;16(2):133-6.
- Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study. *J Appl Physiol*. 2005 May;98(5):1846-54.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T. A possible association between -116C/G single nucleotide polymorphism of XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. (in press)
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T. Lithium response and Val66Met polymorphism of the BDNF gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* (in press)
- Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T. Relationship between XBP1 genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI. *Neurosci Lett*. (in press).
- Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder.

- Biological Psychiatry, 57(10): 1097-1102, 2005.
- Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm*, 112(2):303-307, 2005.
- Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H. The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder *Neurogenetics*, 6(3):127-33, 2005.
- Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada M, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hashimoto R, Fukuzako H, Yagi T. Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and beta gene clusters. *Gene*, 349:1-14, 2005.
- 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、服部聡子、千葉幸恵、岡田武也、功刀浩 *dysbindin(DTNBP1)分子精神医学*, 5(4), 64-65, 2005.
- 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：分子から治療まで、統合失調症の病態とディスバインジン 脳21、8(1)、29-33、2005
- 橋本亮太 統合失調症脆弱性遺伝子 *dysbindin* の機能に関する新たな知見 *Congress Reports: Psychiatry Today*, Supplements II, p14, 2005.
- 2.学会発表
- Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saito 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, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- Nemoto K, Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Moriguchi Y, Shizuno T, Okada K, Asada T, Kunugi H. The Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene Affects Brain Morphology and Aging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- Mori T, Ohnishi T, Nemoto K, Hashimoto R, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Age-Dependent White Matter Integrity Disruption in Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- 根本清貴, 大西隆, 橋本亮太, 森健之, 守口善也, 朝田隆, 功刀浩 *BDNF*

- Val66Met SNP が脳構造および加齢性変化に及ぼす影響 第 13 回日本精神・行動遺伝医学会、福岡、10.1, 2005.
- 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像：第 28 回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28), 2005.
- 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像：第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
- 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、根本清貴、森健之、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、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- 橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩 Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は見当識と関連する 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- 大西隆、橋本亮太、根本清貴、森健之、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、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型は統合失調症での脳形態異常に関与する 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
- 根本清貴、大西隆、橋本亮太、森健之、守口善也、志津野朋子、岡田景子、朝田隆、功刀浩 BDNF 遺伝子の一塩基多型 Val66Met が脳構造および加齢に及ぼす影響 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
- 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、斉藤治、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 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T, Association study between Val66Met SNP of BDNF gene and lithium prophylaxis in Japanese patients with bipolar disorder, Society for neuroscience annual meeting, Washington DC, USA, November 12-16(14), 2005.
- Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi

- H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder, 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(16), 2005
- Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H, The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder, 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(17), 2005
- Hashimoto R, Okada T, Shizuno T, Okada K, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The Breakpoint Cluster Region (BCR) Gene on Chromosome 22q11 is Associated with Bipolar Disorder, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- 尾崎紀夫、橋本亮太 オーガナイザー シンポジウム<遺伝子解析のための intermediate phenotype 第13回日本精神・行動遺伝医学会、福岡、10.1, 2005.
- 橋本亮太、Dysbindin and pathogenesis of schizophrenia 第48回日本神経化学合同年会、福岡、9.28-30(29), 2005.
- 橋本亮太 統合失調症の脆弱性遺伝子による分子病態研究 徳島大学医学部精神科臨床検討会、9.14, 2005.
- 橋本亮太、功刀浩 一塩基多型と認知、脳構造、精神疾患との関連 第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28), 2005.
- 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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- R Hashimoto, Takeya Okada, Tomoko Shizuno, Keiko Okada, Tadafumi Kato, Asako Kosuga, Masahiko Tatsumi, Kunitoshi Kamijima, and Hiroshi Kunugi The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
- 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、根本清貴、森健之、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、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- 橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩 Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は見当識と関連する 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.

Takuya Masui, Ryota Hashimoto, Ichiro Kusumi, Katsuji Suzuki, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Tatsuyo Suzuki, Nakao Iwata, Norio Ozaki, Tadafumi Kato, Hiroshi Kunugi, Tsukasa Koyama 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.

功刀浩、橋本亮太、堀弘明、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、朝田隆、原田誠一、有馬邦正、斉藤治 Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子と統合失調症との関連 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.

橋本亮太、統合失調症研究の最前線・分子から治療へ 大阪大学大学院薬学研究科大学院講義、6.13, 2005.

橋本亮太、野口広子、志津野朋子、中林哲夫、2、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、斉藤治、功刀浩 統合失調症におけるCOMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と前頭葉遂行機能(WCST)の検討 第101

回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.

橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田伸生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩 BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性 第101回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.

根本清貴、橋本亮太、朝田隆、功刀浩 BDNF 遺伝子の一塩基多型が脳構造に及ぼす影響 第101回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.

増井拓哉、橋本亮太、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、功刀浩、小山司 双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と XBP1 遺伝子多型との関連 第101回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業） 分担研究報告書

統合失調症関連遺伝子の遺伝子多型が認知機能、脳機能・形態に及ぼす影響

主任研究者 大西 隆 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部医長

要旨:統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。本研究の目的は健常者と統合失調症を対象として遺伝子解析と磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging :MRI)による脳構造・機能の計測、認知機能検査を行い統合失調症関連遺伝子が脳に及ぼす影響を明らかにし、これら中間表現型と遺伝子多型の関連、認知機能異常との関連を明らかにし、生物学的指標に基づく統合失調症の診断を可能とすることである。

平成18年度は健常者、統合失調症を対象に295例でのデータ収集(遺伝子解析、認知機能検査、MRI 検査)を行い以下の結果を得た。

(1)MRI 研究:統合失調症関連遺伝子(catechol-O-methyl transferase :COMT 遺伝子, brain-derived neurotrophic factor ; BDNF 遺伝子, Dysbindin)の遺伝子多型が統合失調症、健常者の脳形態に及ぼす影響を明らかにした。これら3つの遺伝子多型のうち健常者の脳灰白質形態に影響を示すのはBDNFのみで、統合失調症との関連のあるMet-BDNF保有者は海馬傍回、尾条核の灰色質体積が小さいことが明らかになった。またCOMTの遺伝子多型は統合失調症においてのみVal-COMT保有者の辺縁系の灰白質形態に強い影響を与えることを明らかにした。Dysbindinの遺伝子多型は健常者、統合失調症ともに明らかな影響を示さなかった。また拡散テンソル画像による白質評価では遺伝子多型と白質の変化の関連は認めなかった。一方、神経心理学的研究では、これらの遺伝子多型の認知機能への影響は認めなかった。

統合失調症の病態解明と生物学的指標に基づく診断法開発を目指した研究を行った。統合失調症関連遺伝子のBDNFとCOMTは辺縁系、基底核など統合失調症と関わりの深い部位の形態変化に関与することが示された。MRIの形態変化は認知機能検査よりも鋭敏な指標であり、一般臨床に直ちに应用可能であり、遺伝子解析と組み合わせることによる診断法として有望であることが示された。

A. 研究目的

統合失調症は行動レベルでの異常(症候)により規定される多因子性の症候群であり、原因、発症機序には、脆弱性遺伝子に代表される生物学的異常と環境要因が関与し、サブタイプが存在すると考えられている。従来、神経画像を用いた統合失調症の研究は行動レベルでの異常をもとに、その神経機構を明らかにすることを目的として行われてきたが、そのようなアプローチでは多様な生物学的異常を背景とする統合失調症の病態を還元的に説明することは困難である。一方、分子遺伝学的手法の発達には統合失調症に関与すると考えられる脆弱性遺伝子を検出してきたが、真の脆弱性遺伝子を決定するための戦略が問題となっている。本研究は、MRIによる脳の構造学的異常、神経線維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を詳細な検討が可能な新しい方法論で解析し中間表現型としての脳局所レベル及びシステムレベルでの異常を明らかにし、それら中間表現型の異常と脆弱性遺伝子多型との関連、行動レベルでの異常の原因となる認知機能異常との関連を明らかにすることにより、統合失調症のサブタイプを明らかにし診断可能とすることを目標とする。

B 研究方法

MRI, 神経心理学的研究

MRIによる解析では、高解像度MRI画像による灰白質容積解析と白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析を用いた。神経心理学的検査としてはWAIS-Rによる知能指数、ウエクスラー記憶検、ウィスコンシンカード課題を施行した。すなわち統合失調症の代表的な認知障害である知

能、記憶、前頭葉機能について評価した。

これら認知機能と脳形態に遺伝子多型の及ぼす影響を健常者190名と統合失調症患者50名を対象に1)脳栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)の遺伝子多型の1つであるVal66Met多型, 2)前頭葉のドパミン代謝に影響を与えるcatechol-O-methyl transferase(COMT)の遺伝子多型の1つであるVal158Met多型, 3)統合失調症との関連が報告されているDysbindin rs3213207 A/G, 3つの統合失調症関連遺伝子の遺伝子多型について検討した。

(倫理面への配慮)

研究計画は、国立精神・神経センター武蔵地区による承認のもと施行した。統合失調症群、健常対照群を対象に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認したうえで文書によるインフォームドコンセントが得られた例について検査を行った。遺伝子解析においてはゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、試料提供者の姓名、生年月日、カルテ番号等の個人情報を匿名化して、研究を行った。MRI, 神経心理検査については、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。

C. 研究結果

1. BDNFの多型効果：健常者においてはassociation studyで統合失調症、うつ病との関連が報告されているMet-BDNF群で記憶と関連深い海馬傍回、前頭葉—基底核回路のなかで認知機能との関連が報告されている尾状核の灰白質容積がVal/Val-BDNF群と比較し、有意に小さい

ことを明らかにした。欧米で報告されている海馬容積、前頭前野の容積への影響は示されなかった。一方、統合失調症群においては、Val66Met 多型の影響は認められなかった。また欧米での報告は BDNF の多型は健常者における記憶機能の個人差に影響を与えるとされているが、我々のサンプルではエピソード記憶に対する多型の効果は認めなかった。また新たな知見として、Val66Met 多型は健常者の老化に伴う加齢性の脳萎縮の進行に関与することを明らかにした。Met-BDNF 群は前頭前野の加齢に伴う萎縮が Val/Val-BDNF 群に比べ急速であり、その傾向は女性でより顕著であることを明らかにした。

2. Val158Met COMT 遺伝子多型の脳形態、認知機能 (IQ, 作業記憶) に及ぼす影響: この多型は Val 型で統合失調症との関連、前頭葉機能、特にワーキングメモリの機能が低下していることが欧米より報告されている。我々の検討では、認知機能への影響は健常者、統合失調症群ともに認めなかった。一方、脳形態においては、健常者に対しては多型の影響は認めなかったが、統合失調症群では Val/Val-COMT 群で海馬、扁桃核、前帯状回、視床、上側頭回の灰白質容積が Met-COMT 群に対して有意に小さいという結果を得た。

3. Dysbindin に関しては統合失調症との関連が報告されている rs3213207 A/G について検討したが、脳形態及び認知機能への影響は健常群、統合失調症群とも見出せなかった。一方、白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析も同様のアプローチで遺伝子多型との関連、統合失調症での変化を検討した。検討した3つの遺伝子多型のいずれも、健常者群、統合失調症群ともに多型の効果を認めなかった。また統合失

調症群においては健常者と比較して年齢依存性の白質障害が強く起こること、罹病期間と相関する白質障害が存在することを明らかにした。

D. 考察

BDNF の Val66Met 多型に関しては欧米の報告とは異なる結果を得た。すなわち 1) 海馬に対する多型効果がないこと 2) 海馬傍回、尾状核の灰白質容積に影響を及ぼすこと。3) エピソード記憶に関して有意な影響を与えないこと、これら3つの異なる結果を明らかにした。さらに新たな知見として正常加齢に伴う脳萎縮に Val66Met 多型が強い影響を及ぼし、その影響が女性において顕著であることを明らかにした。BDNF は記憶や学習の素過程と考えられている海馬におけるシナプス長期増強や、神経細胞保護作用に関与する物質である。BDNF の Val66Met の多型は神経活動依存性の BDNF の分泌能に影響を与える機能的単塩基多型であり、Met-BDNF は細胞内移動の能力が低下しているとされている。欧米人での検討では、健常人でのエピソード記憶の個人差、海馬体積の個人差 (Met-BDNF での記憶機能の低下、海馬体積の減少) に影響するとされている。今回の我々の結果は、この単塩基多型が日本人においては欧米人とは異なる影響を与える可能性を示唆している。また神経心理学的研究においてはエピソード記憶に対する影響を示さないにもかかわらず、記憶機能と深い関係にある海馬傍回の容積に影響を与えることは、高解像度 MRI による容積測定法がより鋭敏な指標であることを示唆している。新

たな知見として得られた加齢に伴う脳萎縮に及ぼす影響に関しては、Val66Met-BDNF の多型が神経可塑性に対する影響以外にも、神経細胞保護作用に対する機能的 SNP である可能性を示しており、今後 細胞レベルでの検証が必要と考えられる。最近、Harris らにより Val66Met 多型が一般的な知的機能を反映する reasoning skill の加齢に伴う変化に影響を与えるとの報告 (Met-BDNF 群での年齢依存性の認知機能低下) があり、我々が今回得た Met-BDNF 群での前頭前野の加齢に伴う萎縮促進は Harris らの報告した加齢に伴う認知機能低下に与える Val66Met 多型の影響と関連していると推察される。我々のサンプルにおいても、加齢に伴う認知機能の変化と Val66Met 多型の関連を検討する予定である。COMT の Val158Met 多型は統合失調症関連遺伝子として最も有望なもの1つとして知られている。その根拠として Val158Met 多型はドパミン代謝、特に前頭前野のドパミン代謝に影響を与えること、統合失調症の認知機能障害の1つであり、健常同胞においても障害されている作業記憶に対する影響が健常者において見出されている点が挙げられる。我々の検討では、前頭葉機能を反映するウイスコンシンカードソーティング検査の成績に健常者、統合失調症群とも COMT の多型の影響は認められなかった。一方、脳形態においては、健常者では多型の影響は認めないが、統合失調症群において辺縁系、視床、上側頭回の構造変化に Val158Met 多型が強い影響を及ぼすことを明らかにした。これらの領域は統合失調症での形態異常が起こっているとの報告が多い部位であり、この多型が統合失調症での形態異常に深く関与している可能性を示している。また COMT の多型により形態学的に異なる

変化を示す統合失調症のサブタイプの存在が示唆される。BDNF 同様、COMT の遺伝子多型の検討においても脳形態計測は神経心理学的検査より鋭敏であり、遺伝子多型の影響をよく反映する測定法であることが示された。

今後、日本においても COMT 抑制剤の統合失調症への応用が予測されるが、Val158Met 多型による治療反応性の違いも検討していく必要があると考えられる。Dysbindin は統合失調症において前頭前野での mRNA の発現低下、陰性症状との関連の報告があり、前頭葉機能・形態との関連を予測していたが、我々の検討では脳形態、認知機能に対する明らかな多型の効果は認めなかった。今後より大きなサンプルでの再検討を行う予定である。白質の神経線維連絡については、拡散テンソル画像による測定、評価を行った。遺伝子多型との関連に関しては、今回検討した3つの遺伝子多型の白質微細構造に対する影響は検出しえなかった。Davis らは統合失調症死後脳でミエリン関連遺伝子の発現が低下しているとの報告をしており、今後、ミエリン関連遺伝子の多型との関連を検討する必要があると考えられた。一方、統合失調症においては健常者と比較して、白質の広い範囲において障害が存在することが示された。またその障害の程度は、罹病期間と相関を示し、統合失調症での白質微細構造異常が進行性的変化であることを明らかにした。

E. 結論

本研究ではサンプル収集 (MRI データ、神経心理検査) と画像解析、遺伝子解析を行

った。遺伝子多型とMRIを組み合わせ解析を行うことにより、本研究が目的とする統合失調症の客観的診断法が確立し、国民の健康・福祉・医療に貢献することができると考えられる。また今回の結果は、遺伝子多型と精神疾患の関連を解析するのみではなく精神疾患と関連する多型の機能についても検討を行ったことから、その病態機序の解明により貢献できると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

1. 論文発表

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Yamada M, 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* (in press).

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* (in press)

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Effect of Benzodiazepine

Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and Paco₂ to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep. *J Neurophysiol*. 2005 Oct 26; [Epub ahead of print]

Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. 2005 Aug 26; [Epub ahead of print]

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927-31..

Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005 Jul 15;382(3):269-74.

Moriguchi Y, Ohnishi T, Kawachi T, Mori T, Hirakata M, Yamada M, Matsuda H, Komaki G. Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces.

- Neuroreport. 2005 Feb 8;16(2):133-6.
- Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study. *J Appl Physiol*. 2005 May;98(5):1846-54.
- 2.学会発表
- Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saito 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, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- Nemoto K, Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Moriguchi Y, Shizuno T, Okada K, Asada T, Kunugi H. The Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene Affects Brain Morphology and Aging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- Mori T, Ohnishi T, Nemoto K, Hashimoto R, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Age-Dependent White Matter Integrity Disruption in Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
- 根本清貴, 大西隆, 橋本亮太, 森健之, 守口善也, 朝田隆, 功刀浩 BDNF Val66Met SNP が脳構造および加齢性変化に及ぼす影響 第13回日本精神・行動遺伝医学会、福岡、10.1, 2005.
- 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像: 第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28), 2005.
- 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像: 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
- 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、根本清貴、森健之、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、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
- 橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩 Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は見当識と関連する 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.

大西隆、橋本亮太、根本清貴、森健之、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、斉藤治、功刀浩 C
OMT (カテコールアミンメチルトランス
フェラーゼ) Val/Met 多型は統合失調症で
の脳形態異常に関与する 第 35 回日本神経
精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神
医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.

根本清貴、大西隆、橋本亮太、森健之、守口
善也、志津野朋子、岡田景子、朝田隆、功
刀浩 BDNF 遺伝子の一塩基多型 Val66Met
が脳構造および加齢に及ぼす影響 第 35 回
日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物
学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6),
2005.

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、斉藤治、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
35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本
生物学的精神医学会合同年会、大阪、
7.6-8(7), 2005.

増井拓哉、橋本亮太、久住一郎、鈴木克治、
田中輝明、中川伸、功刀浩、小山司 双極性
障害患者におけるリチウム治療反応性と
XBP1 遺伝子多型との関連 第 101 回日本
精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17),
2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし