

- における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometryによる検討、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
25. 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.
26. 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.
27. 橋本亮太、Translational Research for Schizophrenia、第3回日独先端科学(JGFoS)シンポジウム事前検討会、東京、8.25, 2006.
28. 橋本亮太、うつ病のリスクであるDISC1 遺伝子の Ser704Cys 多型はヒトの脳構造と神経細胞保護作用に影響を与える機能的多型である、国立精神神経センター神経研究所所内発表会、3.14, 2006.
29. 橋本亮太、岩田仲生、オーガナイザー 合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
30. 橋本亮太、気分安定薬の薬理作用の新しい知見、第26回リチウム研究会、東京、4.22, 2006.
31. 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.
32. 橋本亮太、功刀浩、馬場明道、合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、PACAP 遺伝子と統合失調症の関連、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
33. 橋本亮太、座長、Panass Training in OSAKA、大阪、10.21, 2006.
34. 橋本亮太、座長、「その他、遺伝子解析」、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
35. 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.
36. 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.
37. 橋本亮太、精神疾患の包括的研究、

- 浜松医大精神科セミナー, 浜松, 6.12, 2006.
38. 橋本亮太、精神疾患研究の最前線-分子から治療へ-, 大阪大学薬学研究科大学院講義, 大阪, 5.15, 2006.
39. 橋本亮太、千葉幸恵、服部聡子、井池直美、安田由華、野口広子、堀弘明、矢ヶ崎有希、沼川忠広、森健之、根本清貴、大西隆、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、臨床脳神経科学会, 大阪, 6.10, 2006.
40. 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、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、功刀浩、小山司、武田雅俊、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と遺伝子多型との関連、第25回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、長崎、6.2-3(3),2006.
41. 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、岩田仲生、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.
42. 橋本亮太、統合失調症の脆弱性遺伝子と中間表現型、第 79 回日本薬理学会年会、横浜、3.8-10(8), 2006.
43. 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.
44. 橋本亮太、統合失調症研究総論、第二回統合失調症研究会、大阪、5.17, 2006.
45. 橋本亮太、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、愛知病態脳研究会、名古屋、4.25, 2006.
46. 橋本亮太、尾崎紀夫、オーガナイザー 統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
47. 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、統合失調症のトランスレーショナルリサーチ、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
48. 橋本亮太、服部聡子、千葉幸恵、安田由華、井池直美、大井一高、武田雅俊、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態解析、統合脳 5 領域「平成 18 年度 夏の合同班会議」、札幌、8.22-25(22), 2006.
49. 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.
50. 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.
51. 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、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 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.
52. 橋本亮太、野口広子、堀弘明、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、第 102 回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(11), 2006.
53. 橋本亮太、野口広子、堀弘明、服部聡子、千葉幸恵、原田誠一、斉藤治、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子であるディスバインジンの遺伝子多型は記憶や IQ と関連する、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
54. 功刀浩、野口広子、岡本洋平、柳沢洋子、田中美穂、堀弘明、橋本亮太、廣中直行、音性驚愕反応とそのプレパルスインプレクションは記憶機能・実行機能と関連する、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
55. 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斉藤治、廣中直行、統合失調症における情報処理障害の諸相(ワークショップ)、第 102 回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(13), 2006.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 根本清貴、大西隆、森健之、守口善也、橋本亮太、朝田隆、統合失調症における脳形態の共変性変化、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16),

- 2006.
61. 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.
62. 森健之、大西隆、根本清貴、守口善也、功刀浩、斎藤治、橋本亮太、松田博史、BDNF 遺伝子の Val66Met 多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
63. 千葉幸恵、服部聡子、堀弘明、中林哲夫、功刀浩、橋本亮太、統合失調症患者の血中におけるディスバインジン遺伝子の定量解析、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
64. 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.
65. 増井拓哉、橋本亮太、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、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 BCR 遺伝子多型との関連、第 102 回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(13), 2006.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 竹林実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治 英、功刀 浩、うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
70. 飯嶋良味、岡田武也、野口広子、橋本亮太、志津野朋子、堀弘明、中林哲夫、加藤忠史、朝田 隆、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、有馬邦正、斉藤治、功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と人格傾向および血中 BDNF 濃度との関連、第 14 回日本精

神・行動遺伝医学会、筑波、11.18, 2006.

71. 飯嶋良味, 岡田武也, 橋本亮太, 志津野朋子, 堀弘明, 中林哲夫, 加藤忠史, 朝田隆, 巽雅彦, 小菅麻子, 上島国利, 原田誠一, 有馬邦正, 斉藤治, 功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.

72. 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.

73. 服部聡子、千葉幸恵、功刀浩、橋本亮太、dysbindin 欠損マウスは、新奇環境において自発活動の異常を示す、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006. 1.

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。

3. その他

該当なし。

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

研究課題名：統合失調症の遺伝子解析研究

分担研究者 橋本亮太 大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの
分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門

研究要旨

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。そこで、MRIによる構造学的異常、神経繊維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を解析し中間表現型としての脳局所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遺伝子多型との関連、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、生物学的異常に基づく統合失調症の診断を可能とすることを目的とする。

分担研究として遺伝子解析を担当し、脳機能に影響を与えることが知られている機能的多型であるドパミンの代謝酵素のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の Val158Met 多型と脳由来神経栄養因子である BDNF の Val66Met 多型のジェノタイピングを行った。その後の脳構造と組み合わせた解析は大西主任研究者から報告する。次に、DISC1 遺伝子が統合失調症・うつ病と関連すること、そして、DISC1 の遺伝子多型である Ser704Cys 多型が前頭葉脳構造異常と関連すること、その機序として Akt や ERK シグナルの関与を解明した。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、躁うつ病と BDNF の新たな多型との関連も見出した。これらの所見はさらに大サンプルにおける追試研究が必要であると思われるが、機能的な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。

key word: 統合失調症、MRI、遺伝子解析、中間表現型、客観的診断法、うつ病

A. 研究目的

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVによる症状によって操作的に分類する診断法がよく使われるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。しかし、いずれの診断法も客観的な診断法とはいえ、客観的な診断法の開発が待ち望まれている。

そこで、MRIによる構造学的異常、神経繊維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を解析し中間表現型としての脳局所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遺伝子多型との関連、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、生物学的異常に基づく統合失調症の診断を可能とすることを目的とする。

そのためには、統合失調症、健常者、またうつ病などの対照疾患において、脳MRI画像や認知機能検査データと遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像と遺伝子解析を組み合わせた解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

B. 研究方法

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。被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的にMRI撮像（3D画像、拡散テンソル画像、一部の症例についてfMRI）といくつかの認知機能検査バッテリー（知能指数：WAIS-R：Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised、記憶検査：WMS-R：Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査：WCST：Wisconsin Card Sorting Test、視空間ワーキングメモリ検査：ATMT：Advanced Trail Making Test）や性格検査（TCI：Temperament and Character Inventory）を行ったうえで、採血を行いDNAを抽出した。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。分担研究者である橋本は、本年度から大阪大学医学研究科に異動したため、大阪大学医学研究科精神医学教室において新たに統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様や健常被験者をリクルートし、MRI撮像、認知機能検査バッテリー、採血、DNA抽出を行った。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、大阪大学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、

個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。

（倫理面への配慮）

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。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、経済産業省告示第1号の「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、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。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）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会と大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院（医療保護入院や措置入院）している患者様や未成年者は対象から除外する。

個人情報は、書類に記載されたもの（書

類情報）とデータ・ベースに入力されたもの（電子情報）とがあり、前者は、研究参加への同意書と、個人情報や臨床データが記入された個人データ・シートである。書類情報のうち、同意書は2枚綴りであり、1枚をカルテに保管し、もう1枚は個人情報管理者（武蔵病院副院長、補助者：臨床検査室山下智子氏）のもとに集められ、匿名化ID番号を付与されて、臨床検査室内に金庫に保管される。個人データ・シートは武蔵地区の精神科医師がカルテ情報を基に記入した後に一旦臨床検査室のもとに集められ、原本を臨床検査室内の金庫に保管し、データ・シートから氏名、生年月日、院内IDなどの個人識別情報を削除し、匿名化ID番号を付与した後に研究所に送られる。大阪大学においても同様に個人情報管理者が個人情報管理を担当した。

電子情報は、上記の個人識別情報が削除された個人データ・シートに基づいて研究員が外部と切り離されたコンピュータにおいて入力し、フロッピー・ディスクないしMOディスクなどの外部記憶装置を用いて研究責任者が厳重に管理する。また、解析作業を行う場合にも他の一切のコンピュータと切り離された状態で行う。なお、これらの電子情報のファイルには暗証番号を付け、外部記憶装置を紛失した場合でも他人がファイルを開けないような措置を講じる。

C. 研究結果

被験者のリクルートと遺伝子解析を行った。2005年度までに国立精神・神経センターにて健常者、統合失調症あわせて

300 例以上のデータ収集を行ったが、それに加えて 2006 年度には大阪大学において新たに 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 (Val108/158Met) と脳由来神経栄養因子である BDNF の機能的多型 (Val66Met) が報告されている。この二つの遺伝子多型をタックマン法にて決定した。これらの結果を用いた脳画像と遺伝子多型との関連についての検討は主任研究者の大西が行ったので総括報告書にて述べる。

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。

その中でも DISC1 遺伝子については統合失調症、うつ病との関連、脳構造との関連、細胞生物学的検討を行ったので、詳しく述べる (Hashimoto et al, Hum Mol Genet, 2006)。スコットランドの統合失調症をはじめとする精神疾患を多発

する大家系において、一番染色体の一部が 11 番染色体に点座することによって分断される Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) 遺伝子が統合失調症や躁うつ病に関連することが報告されている。我々は、DISC1 の遺伝子多型と統合失調症、うつ病との関連を検討し (統合失調症患者 658 人、うつ病患者 373 人：健常者 717 人)、統合失調症とうつ病のどちらも関連することを示した。ミスセンス変異である Ser704Cys 多型の Cys 型が特にうつ病に多く認められることを見出した。うつ病患者では、前帯状回などの大脳皮質領域において体積の減少が認められ、DISC1 は大脳皮質の発達に関与することが知られていることから、うつ病のリスク多型である Cys 型を持つ健常者 22 名と持たない健常者 86 名における大脳皮質体積の違いについて検討した。その結果、前帯状回において Cys 型を持つ健常者では体積が小さいことが認められた。さらに、拡散テンソル画像を用いると、Cys 型では前頭葉における白質の微小構造の統合性が低いことが認められた。これらの結果から、Cys 型は脳構造に対する脆弱性を持つことから、うつ病のリスクとなることが考えられる。

次に、ミスセンス変異である Ser704Cys 多型の機能について初代神経培養系を用いて検討した。ウィルスベクターを用いて DISC1 のそれぞれのタンパク (Ser704:sDISC1, Cys704:cDISC1) を過剰発現すると、血清除去による神経細胞死に対して保護的に働いた。その保護作用は、sDISC1の方がcDISC1よりも顕著であった。そこで、神経細胞の生存に重要な働きがある Akt と ERK の活性を検討すると sDISC1 の過剰発現により双方の分子の活性化 (リン酸化) が認められたが、cDISC1 ではその程度が小さかった。Akt と ERK の阻害剤である LY294002 または U0126 投与により DISC1 の過剰発現による神経細胞保護

作用は減弱した。次に、内因性の DISC1 の機能を検討するために、DISC1 の siRNA によって発現抑制すると Akt と ERK の活性が減弱し、神経生存度も減少した。これらの結果は、DISC1 は Akt や ERK シグナルを活性化することで神経保護作用を持ち、その作用は sDISC1 と比較して cDISC1 で少ないことを示している。このような DISC1 の機能が統合失調症やうつ病のリスクの生物学的なメカニズムと関連している可能性がある。

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 (Kunugi et al., *J Neural Transm*, 2006)。

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 (Okada et al., *Mol psychiatry*, 2006)。

D. 考察

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、総括報告書に詳しく述べるのでここでは言及しない。

次に、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。

DISC1 遺伝子は、スコットランドの統合失調症をはじめとする精神疾患を多発する大家系における転座によって分断される遺伝子であり、精神疾患の脆弱性遺伝子として最も生物学的な研究が進んでいるものである。この家系においては、統合失調症や双極性障害の発症が認められるものの最も多い精神障害はうつ病であった。しかし、現在まで DISC1 遺伝子とうつ病の関連については報告がなく、我々の報告は世界初のものである。また、DISC1 の Ser704Cys 多型は海馬体積と関連するという先行研究があるが、我々の検討においては海馬体積との関連は認められなかった。この先行研究は白人におけるデータであり、人種差があることが結果が一致しない原因ではないかと考えられる。実際に、DISC1 の Cys704 多型のアレル頻度は日本人では約 10% であるが、白人では約 25% である。海馬体積に影響を与えるほかの遺伝子多型として白人では BDNF の Val66Met 多型が報告されているが、こちらもアレル頻度が日本人と異なる。このようなアレル頻度の違いが、遺伝子多型の脳構造に対する影響を検出する感度に影響している可能性がある。このことは遺伝子多型や脳

構造をパラメーターとする診断技術の開発には、白人などの日本人以外の人種によるデータの有用性は低く、我々日本人におけるデータの蓄積が必要であると考えられる。

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。

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 하나가躁うつ病に関連することを見出した。BDNFのVal66Met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。

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。今回の結果は、ただ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関し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。

E. 結論

我々は、サンプル収集と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。これらの成果と脳画像を組み合わせて解析を行うことにより、本研究班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。

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. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S,

- Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia, *Mol Psychiatry* (in press).
2. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi, *Behavioural Brain Research*, (in press).
 3. Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, (in press).
 4. Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia, *Neurosci Lett*, in press.
 5. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, 16:15-23, 2007.
 6. Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M. A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats, *Neurosci Lett*, 412:195-200, 2007.
 7. Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and

- ERK signaling. *Hum Mol Genet*, 15:3024-3033, 2006.
8. Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tani H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60: S4-S10, 2006.
 9. 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*, 129:399-410, 2006.
 10. 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*, 11:695-703, 2006.
 11. 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*, 9(1):83-88, 2006.
 12. 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*, 113:1337-1346, 2006
 13. 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*, 16(2):49-50, 2006.
 14. Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Ohmori 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*, 113:1569-1573, 2006.

15. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 86:138-146, 2006.
16. Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(17):6747-6752, 2006.
17. Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett* 397(1-2):25-29, 2006.
18. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M. Hyperactivation of Midbrain Dopaminergic System in Schizophrenia could be attributed to the Down-regulation of Dysbindin. *Biochem Biophys Res Commun*, 345:904-909, 2006.
19. Tanaka K, Shintani N, Hashimoto H, Kawagishi N, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Kunugi H, Yamamoto A, Kawaguchi C, Shimada T, Baba A. Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in *Adcyap1*-deficient mice. *J Neurosci*. 26(19):5091-5097, 2006.
20. Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii, R, Ishigami W, Kajimoto O, Yamashita K, Hashimoto R, Shimizu A, Takeda M. Discrepancy of performance among working memory related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics except working memory which could interfere with task execution. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60:312-318, 2006.
21. 橋本亮太、安田由華、大井一高、武田雅俊、気分安定薬の作用メカニズム、*こころの科学*, 131:47-52, 2007.
22. 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、内科医のための脳疾患講座、統合失調症その1, *Brain Medical*, 18(4):382-387, 2006.
23. 武田雅俊、田中稔久、橋本亮太、精神と未病、未病医学入門臨床、金芳堂, 98-102, 2006.
24. 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症は神経変性疾患か？ *脳* 21, 9(4):390-393, 2006.

25. 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症は神経変性疾患か？ 神経生化学的観点から。脳 21, 9(4):409-412, 2006.
26. 橋本亮太、武田雅俊、日本統合失調症学会 創立記念第1回大会。Schizophrenia Frontier, 7(2):140-141, 2006.
27. 橋本亮太、統合失調症関連遺伝子とその機能。脳と精神の医学, 17(1):37-46, 2006.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Translational Research for Schizophrenia, 3rd Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Heidelberg, Germany, 2 - 5 November, 2006.
- 2) Iijima Y, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Kato T, Asada T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. An association study of schizophrenia with complex polymorphic region in the BDNF gene. XIV World Congress on Psychiatry Genetics, Cagliari, Itaria, Oct. 28th-Nov. 1st, 2006
- 3) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H. Genetic variation in dysbindin influences memory and general cognitive ability. The 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.
- 4) Hattori S, Chiba S, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Dysbindin knockout mouse reveals abnormal behavior in novel environment. The 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.
- 5) Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Ryoji M, Knugi H. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorders. The 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.
- 6) S. Numata, S. Ueno, J. Iga, K. Yamauchi, S. Hongwei, S. Kinouchi, S. Shibuya-Tayoshi, S. Tayoshi, S. Sumitani, R. Hashimoto, H. Kunugi, M. Itakura, T. Ohmori. Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) gene in schizophrenia. The 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.
- 7) Hashimoto R, Dysbindin and pathogenesis of schizophrenia. The 7th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), Singapore, July 2-5 (3), 2006.

- 8) 橋本亮太、尾崎紀夫、オーガナイザー 統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
- 9) 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、統合失調症のトランスレーショナルリサーチ、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
- 10) 飯嶋良味、岡田武也、野口広子、橋本亮太、志津野朋子、堀弘明、中林哲夫、加藤忠史、朝田 隆、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、有馬邦正、斉藤治、功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と人格傾向および血中 BDNF 濃度との関連、第 14 回日本精神・行動遺伝医学会、筑波、11.18, 2006.
- 11) 橋本亮太、座長、Panss Training in OSAKA、大阪、10.21, 2006.
- 12) 安田由華、橋本亮太、武田雅俊、不安障害・側頭葉てんかんの診断で紹介され対照的な転帰を辿った青年期の女子二例についての考察、第 47 回日本児童青年精神医学会総会、千葉、10.18-20(19), 2006.
- 13) 橋本亮太、岩田伸生、オーガナイザー 合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 14) 橋本亮太、座長、「その他、遺伝子解析」、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 15) 橋本亮太、功刀浩、馬場明道、合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、PACAP 遺伝子と統合失調症の関連、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 16) Hashimoto R, Noguchi, H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H, Genetic variants in dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia, influence cognitive function、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 17) Yasuda Y, Chiba S, Hattori S, Nakabayashi T, Saito O, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Gene expression analysis of SELENBP1 in blood and brain in schizophrenia、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 18) Chiba S, Hattori S, Nakabayashi T, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Gene expression analysis of dysbindin mRNA in

- peripheral blood in schizophrenia, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 19) Hattori S, Chiba S, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Dysbindin knockout mouse reveals abnormal locomotor activity in novel environment, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 20) 竹林実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治 英、功刀 浩、うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 21) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi K. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 22) 根本清貴、大西隆、森健之、守口善也、橋本亮太、朝田隆、統合失調症における脳形態の共変性変化、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 23) 森健之、大西隆、根本清貴、守口善也、功刀浩、斎藤治、橋本亮太、松田博史、BDNF 遺伝子の Val66Met 多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 24) 飯嶋良味、岡田武也、橋本亮太、志津野朋子、堀弘明、中林哲夫、加藤忠史、朝田隆、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、原田誠一、有馬邦正、斎藤治、功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 25) 吉田哲彦、渡辺嘉之、長谷川千洋、喜多村祐里、安田由華、関山隆史、栗本龍、大西隆、根本清貴、森健之、木村修代、久保嘉彦、徳永博正、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometry による検討、第 28 回日本生物学的精神医

- 学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 26) 功刀 浩、野口広子、岡本洋平、柳沢洋子、田中美穂、堀弘明、橋本亮太、廣中直行、音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 27) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kunugi H, Saitoh Osamu, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, TOHYAMA M. Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(15), 2006.
- 28) 橋本亮太、Translational Research for Schizophrenia、第 3 回日独先端科学(JGFoS)シンポジウム事前検討会、東京、8.25, 2006.
- 29) 橋本亮太、服部聡子、千葉幸恵、安田由華、井池直美、大井一高、武田雅俊、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態解析、統合脳 5 領域「平成 18 年度 夏の合同班会議」、札幌、8.22-25(22), 2006.
- 30) 橋本亮太、野口広子、堀弘明、服部聡子、千葉幸恵、原田誠一、斉藤治、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子であるディスバインジンの遺伝子多型は記憶や IQ と関連する、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 31) 千葉幸恵、服部聡子、堀弘明、中林哲夫、功刀浩、橋本亮太、統合失調症患者の血中におけるディスバインジン遺伝子の定量解析、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 32) 服部聡子、千葉幸恵、功刀浩、橋本亮太、dysbindin 欠損マウスは、新奇環境において自発活動の異常を示す、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 33) 橋本亮太、精神疾患の包括的研究、浜松医大精神科セミナー、浜松、6.12, 2006.
- 34) 橋本亮太、千葉幸恵、服部聡子、井池直美、安田由華、野口広子、堀弘明、矢ヶ崎有希、沼川忠広、森健之、根本清貴、大西隆、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、臨床脳神経科学会、大阪、6.10, 2006.
- 35) 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、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、功刀浩、小山司、武田雅俊、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と遺伝子多型との関連、第 25 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、長崎、6.2-3(3), 2006.
- 36) 橋本亮太、統合失調症研究総論、第

- 二回統合失調症研究会, 大阪, 5.17, 2006.
- 37) 橋本亮太、精神疾患研究の最前線・分子から治療へ、大阪大学薬学研究科大学院講義, 大阪, 5.15, 2006.
- 38) 橋本亮太、野口広子、堀弘明、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバイエンジンによる統合失調症の分子病態研究、第 102 回日本精神神経学会総会, 博多, 5.11-13(11), 2006.
- 39) 増井拓哉、橋本亮太、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、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 BCR 遺伝子多型との関連、第 102 回日本精神神経学会総会, 博多, 5.11-13(13), 2006.
- 40) 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斉藤治、廣中直行、統合失調症における情報処理障害の諸相(ワークショップ)、第 102 回日本精神神経学会総会, 博多, 5.11-13(13), 2006.
- 41) 橋本亮太、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバイエンジンによる統合失調症の分子病態研究, 愛知病態脳研究会, 名古屋, 4.25, 2006.
- 42) 橋本亮太、気分安定薬の薬理作用の新しい知見、第 26 回リチウム研究会, 東京, 4.22, 2006.
- 43) 橋本亮太、うつ病のリスクである DISC1 遺伝子の Ser704Cys 多型はヒトの脳構造と神経細胞保護作用に影響を与える機能的多型である、国立精神神経センター神経研究所内発表会, 3.14, 2006.
- 44) 橋本亮太、統合失調症の脆弱性遺伝子と中間表現型、第 79 回日本薬理学会年会, 横浜, 3.8-10(8), 2006.
- 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。
 - 3 その他
該当なし。

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

拡散テンソル画像を用いた統合失調症における白質、基底核微細構造異常の検討

分担研究者 大西 隆 国立精神・神経センター精神保健研究所心身医学研究部、協力研究員

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。統合失調症の脳の異常としては、灰白質の細胞構築の異常が報告されているが、白質の異常による disconnection, misconnection もその病態に関わる可能性が指摘されている。本研究は健常者と統合失調症を対象とし MRI による拡散テンソル画像計測を行い、統合失調症における白質微細構造、基底核微細構造の異常を明らかにすることを目的として行われた。統合失調症群 42 例と年齢、性の合致した健常コントロール群 42 例を対象として 1.5T MRI を用いて拡散テンソル画像計測を施行し拡散異方性の指標として fractional anisotropy (FA) 計算画像を作成した。得られた FA 画像の群間比較、年齢との相関解析を行った。統合失調症群内では、罹病期間、発症年齢、抗精神病薬の投与量との相関関係も検討した。また 108 例の健常者を対象として統合失調症脆弱性遺伝子の DISC1 の遺伝子多型が白質微細構造に及ぼす影響を検討した。白質微細構造異常:統合失調症群ではコントロール群と比較して、前頭葉-側頭葉、脳梁など白質領域の広範囲にわたる FA 値の低下を示し、統合失調症での白質微細構造の存在が示された。コントロール群では年齢と FA の負の相関は側脳室後角の一部に認められたのに対し、統合失調症群では年齢依存性の FA 値の低下を白質領域広範囲に認めた。統合失調症群での FA の低下は罹病期間と相関したが、発症年齢、抗精神病薬の投与量との有意な相関は認めなかった。基底核微細構造異常:基底核内では淡蒼球および左視床の一部に統合失調症での FA 低下を認めた。基底核-視床での FA は白質での FA の変化と異なり、罹病期間との相関を認めなかった。さらに DISC1 の遺伝子多型のひとつである Ser704Cys 多型は前頭葉の白質微細構造に影響を与えることを明らかにした。

拡散テンソル画像解析を用いることで統合失調症での白質、基底核-視床の微細構造異常の存在を明らかにした。相関解析の結果より白質微細構造は統合失調症における進行性の病理学的変化が起こっている可能性が示唆された。一方、基底核-視床の微細構造異常は罹病期間とは関係なく、統合失調症における trait marker となる可能性が示唆された。また健常者においても脆弱性遺伝子の 1 つである DISC1 の genotype effect を前頭葉白質に認め、統合失調症における FA 値の変化は病前より存在し、脆弱性の基盤となる変化と、発症後の進行性病理変化の両者を反映している可能性が示された。

Key words: 統合失調症、白質、MRI, 拡散テンソル