

病薬としての単剤投与とし、0週及び8週での症状評価をPANSSで行った。その他の副作用情報も同時に取得した。

## 2. サンプルの調整

末梢血からBリンパ球を分離精製しEBウィルスを感染させることにより不死化させ株化を行った。株化Bリンパ球より通常の方法でDNAを抽出し以後の解析に使用した。

## 3. 候補遺伝子関連解析

候補遺伝子として、ドパミン関連遺伝子（ドパミン受容体遺伝子（DRD1-DRD5）、AKT1、GSK3遺伝子）、セロトニン関連遺伝子（HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2C, HTR6, HTR7）内の30の遺伝子多型をタイプした。対象として抗精神病薬投与歴のない120例の統合失調症患者をRIS単剤治療において8週間の治療反応性をPANSSによって評価した。統計解析として他の予測因子（発症年齢・性別・未治療期間・当初の精神症状）を加味した重回帰分析を行うことにより、どの遺伝子型が治療反応性を予測するかを検定した。

## 4. 統計学的解析

抗精神病薬の治療反応性予測因子としてはこれまでの臨床報告から、発症年齢・未治療期間・性別・初診時の症状の程度などが関連すると考えられており、これらの要因も同時に解析する目的で多重回帰解析を用いて行った。

### （倫理面への配慮）

本研究課題は、統合失調症患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究である。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」に即して編成された藤田保健衛生大学倫理委員会において本研究課題に直結するゲノム研究に関する課題、「遺伝子解析によるこころの健康

ところの病気に対するかかりやすさ（発症脆弱性）や薬の効きめや副作用（治療反応性）等の解明に関する研究」の研究計画書を提出し、承認を受け、これまでも研究を遂行してきた。

平成18年度も（平成19年度以降も）、試料提供者へのインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底し、倫理的配慮を持って研究を進める。

また申請者は日本人類遺伝学会の臨床遺伝専門医として藤田保健衛生大学病院遺伝医療相談を担当しており、本研究のみならず様々な遺伝相談に応じる体制を構築し対応する環境を整備している。

### C. 研究結果

DRD2 の-241A>G と TaqIA、AKT1 の AKT1-SNP1 と AKT1-SNP5 が有意な予測因子である可能性が示された。

DRD2 についての結果を表1に示す。この寄与率は6.9%となっており、ベースラインの症状重症度が3.3%であることを考えると十分有用な予測因子の一つであると考えられた。

AKT1/GSK3 cascadeの遺伝子群ではAKT1-SNP5の寄与率が6.0%であり、これもベースラインの症状重症度5.3%よりも高い予測因子として同定された（表2）。

### D. 考察

本年度の解析においてこれまで仮説上統合失調症と関連する遺伝子群を検討した。この中でドパミン D2 受容体とそのシグナル伝達経路で特に神経伸張などに関連する AKT1 遺伝子の両遺伝子での遺伝子多型と治療反応性を予測しうる可能性が示された。これはファーマコジェネティクスの方法論は従来の仮説上の統計モデルに当てはめて反応性を予測する手法とは大きく異なり、決定論的にその結果を予測する方法が開発できる

可能性を示したと考えることができる。

昨今のゲノム研究での技術革新から簡便・安価に全ゲノム上で遺伝子多型をタイプすることが可能となっている。次年度以降は網羅的解析を行うことにより事前仮説によらない遺伝子多型でのより正確な予測法の確率を目指す。

またこの方法によりこれまでの仮説からは発見できなかった新規の抗精神病薬治療標的分子の同定も期待できる。

## E. 結論

抗精神病薬治療反応性を予測する方法をファーマコジェネティクスは高い確度で提供しうる可能性が示された。本年度の検討ではDRD2とAKT1の遺伝子多型がリスペリドン治療反応性を予測することを明確にした。今後は全ゲノム解析をすすめることにより、より精度の高い治療反応性予測法を確立していきたい。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 2007年に発表されたもの

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N. No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 17; [Epub ahead of print]

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 14; [Epub ahead of print]

Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata

N, Inada T, Noda Y, Ozaki N. Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder.

*Schizophr Res.* 2007 Dec 4; [Epub ahead of print]

Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Oct 19; [Epub ahead of print]

Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007 Oct;12(10):891-3. Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, Sarai M, Kosaka K, Iwata N, Katada K. Evaluation of probable or possible dementia with lewy bodies using 123I-IMP brain perfusion SPECT, 123I-MIBG, and 99mTc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med.* 2007 Oct;48(10):1641-50. Epub 2007 Sep 14.

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Jan 1;32(1):204-8. Epub 2007 Aug 19.

Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K. Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Apr;11(2):261-7. Epub 2007 Aug 13.

Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada

- T, Ozaki N. Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet.* 2007 Aug;17(4):227-31.
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry.* 2007 Jul;164(7):1105-14.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Jun 20; [Epub ahead of print]
- Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry.* 2007 Jun 5; [Epub ahead of print]
- Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H. Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng.* 2007 Apr;103(4):303-10.
- Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry.* 2007 May 1; [Epub ahead of print]
- Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA. The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Res.* 2007 Sep 30;153(1):61-7.
- 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.* 2007 Mar 27; [Epub ahead of print]
- Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Carroll L, Peirce T, Moskvina V, Segurado R, Nikolov I, Williams NM, Ikeda M, Iwata N, Owen MJ, O'donovan MC. Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):58-65.
- Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Albalushi T, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett.* 2007 May 7;417(3):326-9.
- Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case-control population. *Neurosci Res.* 2007 Jun;58(2):145-8.
- Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, Ozaki N. Association Study between Vesicle-Associated Membrane Protein 2 Gene Polymorphisms and Fluvoxamine Response in Japanese Major Depressive Patients. *Neuropsychobiology.* 2006;54(4):226-30.
- Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and

schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1-3):22-6.

Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T. A Promoter Haplotype of the

Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Aug;32(8):1727-37.

Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007 Feb;6(1):107-12.

Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y.

Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Apr 5;144(3):271-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究課題からの特許出願はない。

2. 実用新案登録

本研究課題からの登録はない。

3. その他

特になし。

表 1

D2 family Variable	P-values (Prob> t )	P-values* (Prob>F)
gender	-	0.889
age (1-year increments)	-	0.209
DUP (1-month increments)	-	0.617
RIS Dose (1-mg increments)	-	0.864
Baseline PANSS total score (1-point increments)	-	<b>0.0461</b>
-Genotype of D2 family		
DRD2 -141 Ins/Del		0.329
DRD2 TaqA1		<b>0.0166</b>
	A2/A2	0.629
	A2/A1	<b>0.0050</b>
	A1/A1	<b>0.0199</b>
DRD3 Ser9Gly		0.957
DRD4 120bp duplication		0.544
DRD4 -616G>C		0.302
DRD4 -521T>C		0.972
DRD4 48bp repeat in exon III		0.807

表 2

<b>AKT/GSK3</b>		<b>P-values</b>	<b>P-values*</b>
<b>Variable</b>		<b>(Prob&gt; t )</b>	<b>(Prob&gt;F)</b>
gender		–	<b>0.895</b>
age (1-year increments)		–	<b>0.181</b>
DUP (1-month increments)		–	<b>0.987</b>
RIS Dose (1-mg increments)		–	<b>0.599</b>
Baseline PANSS total score (1-point increments)		–	<b>0.0102</b>
–Genotype of AKT/GSK3			
AKT1-SNP1 rs3803300			<b>0.0628</b>
AKT1-SNP2 rs1130214			<b>0.394</b>
AKT1-SNP3 rs3730358			<b>0.932</b>
AKT1-SNP4 rs 2498799			<b>0.597</b>
AKT1-SNP5 rs2494732			<b>0.0237</b>
	T/T	<b>0.0662</b>	
	T/C	<b>0.0396</b>	
	C/C	<b>0.0064</b>	
GSK3B-SNP6 rs1574154			<b>0.466</b>
GSK3B-SNP8 rs2037547			<b>0.936</b>

厚生労働科学研究費補助金  
(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究)  
分担研究報告書

向精神病薬による QTc 延長に関する研究

分担研究者 尾関祐二

国立精神・神経センター 神経研究所  
疾病研究第三部・室長

研究要旨

統合失調症患者は心室性不整脈による突然死の割合が高いこと知られている。心電図上の QT 間隔の延長が心室性不整脈の予測因子であるが、QT 延長と各種抗精神病薬との関連に関する検討はほとんどなされていないため、1017 人の統合失調症患者を対象に、どのような因子が QT 延長に関連するかを検討した。その結果、抗精神病薬の総量の用量依存的に QTc 異常の割合が増加することが明らかになり、相対危険率は 1.06 ( $p < 0.001$ ) であった。各抗精神病薬と QTc 異常との関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、スルトプリドの経口投与が用量依的に QTc 延長を引き起こすことが示された。2mg のハロペリドール静脈内投与、100mg のクロルプロマジン経口投与、スルトプリド 100mg の経口投与で各々の QTc 異常の相対危険率は 1.30 ( $p < 0.001$ ), 1.35 ( $p < 0.005$ ) 1.38 ( $p < 0.001$ ) であった。さらにハロペリドールの静脈内投与、経口投与、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドの経口投与が QT 間隔の延長と関連することが重回帰分析で明らかになった。心筋の活動に関連し、その遺伝子変異が QT 延長を引き起こし、抗精神病薬が機能低下を引き起こすことが知られている HERG 遺伝子に関して、16 個のエクソン部分の遺伝子配列を 16 人の QT 延長患者を対象に検討したが、QT 延長と関連するような遺伝子多型は見られず、今後さらに検討する必要がある。

A. 研究目的

統合失調症患者は突然死をきたす割合が一般人口よりも高いことが知られている。その頻度は一般健康人の 2-3 倍であると報告されており、その主な原因としては、抗

精神病薬による副作用である心室性の不整脈が指摘されている。実際 554 人の突然死した症例を対象にした検討では、抗精神病薬の服用が突然死のリスクを 3 倍にすることが明らかになっている。一方、心電図上

の QT 間隔の延長が致死的な心室性不整脈の予兆であることは古くから知られている。これまでの報告は服用している抗精神病薬の総量が QT 間隔の延長と有意に関連すること、QT 間隔延長は抗精神病薬の種類によってその影響が異なることが報告されている。しかし、これまでの統合失調症患者を対象とした報告は、抗精神病薬個々の影響に関しては服用の有無がどの程度危険かを検討しているに過ぎず、個々の薬剤の実際の服用量までには言及されていないのが現状であり、少数の健常人を対象とした検討があるに過ぎない。

そのため今回我々は 1000 人以上の大規模な統合失調症入院患者を対象として、心電図上の QT 間隔を測定し、実際の臨床場面での内服状況やその他臨床状況との関連を検討することとした。

また、抗精神病薬による QT 間隔の延長は、心筋細胞上に存在するカリウムチャンネルのひとつである HERG の抗精神病薬による機能低下が原因であると考えられている。他分野の薬剤による QT 延長が HERG の一塩基置換によって生じやすくなることが知られていることから、抗精神病薬による QT 延長に関しても HERG の特定の遺伝子多型がリスクになっている可能性があり、テーラーメイド医療への情報を提供する可能性があるため、QT 延長した患者の DNA を対象に、HERG の遺伝子配列を検討した。

## B. 研究方法 (倫理面への配慮)

4 つの独立した精神科病棟に入院中の統合失調症患者 1065 人の臨床情報を収集し

た。情報収集、DNA 採取にあたっては各病院での倫理委員会の承認を得た。1065 人中、QT 間隔に影響を与える可能性がある因子を持つ患者を除外した (低カリウム血症 ( $K < 3.5 \text{mEq/L}$ ) 37 人、甲状腺機能低下症 2 人、WPW 症候群 1 人、急性心筋梗塞後 2 人、房室ブロック 1 人、不完全右脚ブロック 4 人、心房中核欠損術後 1 人)。なお、肝機能、腎機能が著しく低下した患者は見られなかった。最終的に 1017 人 (男性: 534 人、女性: 483 人) の統合失調症患者を対象に、QT 間隔の検討を行った。QT 間隔は心拍数に影響を受けるため、実際には QT 間隔を RR 間隔で補正した  $QT_c$  を用いて検討した (Bazett の補正式 ( $QT_c: QT_c = QT / RR^{1/2}$ ))。  $QT_c$  をまず、心電図計により自動測定し、  $QT > 430 \text{msec}^{1/2}$  の患者に対しては手動で再測定し、最終的に得られた値が  $QT \geq 470 \text{msec}^{1/2}$  であるものを異常とした。内服薬と  $QT_c$  との関連は、各薬剤を標準薬へ等価換算を行った上で比較した。すなわち、抗精神病薬はクロルプロマジン、抗パーキンソン薬はビペリデン、ベンゾジアゼピン系薬物はジアゼパムに換算した。バルプロ酸、カルバマゼピン、炭酸リチウムも同時に検討した。抗精神病薬に関しては、個々の薬剤投与量とも関連を検討した。薬剤は心電図測定の前 24 時間前までに内服していた薬剤を対象とした。心電図は最も  $QT_c$  が長いときのものを対象に検討した。  $QT_c$  異常の有無と標準化した薬剤、各抗精神病薬との関連はロジスティック回帰分析、  $QT_c$  の値と各抗精神病薬との関連は重回帰分析で検討した。なお薬剤は 3%以上の患者が使用しているもののみを対象としている。

DNA は患者本人より書面で説明を行い、

書面にて同意を得て採血し、DNA を抽出した。HERG の遺伝子配列はダイレクトシーケンス法にて各エクソンの遺伝子配列を直接検討した。

### C. 研究結果

QTcが470msec<sup>1/2</sup>以上の異常値を示した患者は39人(3.8%)であった。各抗精神病薬を服用している患者で見られたQTc延長を示す人数は表1にまとめた。等価換算した各薬物、性別、年齢を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、クロルプロマジン換算した抗精神病薬とQTc延長との間に関連が認められた。変数減少法を用いた補正による100mgあたりのクロルプロマジン換算抗精神病薬のQTc延長に対する相対危険度は1.06(p<0.001)であった。結果は表2に示す。

各抗精神病薬とQTc異常との関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、スルトプリドの経口投与が用量依存的にQTc延長を引き起こすことが示された。2mgのハロペリドール静脈内投与、100mgのクロルプロマジン経口投与、スルトプリド100mgの経口投与で各々のQTc異常の相対危険率は1.30(p<0.001), 1.35(p<0.005) 1.38(p<0.001)であった。表3に結果をまとめた。

QTcを連続変数として、各抗精神病薬とQTc時間との関連を重回帰分析にて検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、ハロペリドール経口投与、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドが、用量依存的にQTc時間を延長させることが明らか

かになった。ステップワイズ法で補正した後のクロルプロマジン換算100mgあたりの各抗精神病薬が延長させるQTcの大きさなどを表4にまとめた。

16人のQTcが延長した患者のHERG遺伝子のエクソン部分(16エクソン)の遺伝子配列をダイレクトシーケンス法で検討したが、QTc延長に関連するような遺伝子多型は見出されなかった。

### D. 考察

今回の研究より、抗精神病薬の総量が増加するとQTcが延長すること、抗精神病薬の中でも特にハロペリソール、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドが危険であることが判明した。また逆に、第二世代抗精神病薬といわれる、リスパダール、オランザピン、クエチアピン、ゾテピンはQTc延長との関連が見出せず、心室性不整脈を原因とした突然死を起こす可能性が低い抗精神病薬であるといえた。

QTc延長を個人レベルで予測することを目的にHERG遺伝子の配列を検討したが、特別な遺伝子配列を見出すことはなく、HERGチャンネルのエクソン部分の遺伝子配列情報だけでは抗精神病薬服用前にQTc延長をきたす可能性があるかどうかを予測することはできないことが明らかになった。

以上の情報よりQT延長を防ぐためには抗精神病薬の総量を抑えることと薬剤の選択が重要であることが判明した。用量を増やさざるを得ない場合には、頻回の心電図モニターが必要である。

### E. 結論

抗精神病薬の総量が増加すればQTc延長



が生じやすいこと、ハロペリドール、クロロプロマジン、レボメプロマジン、スルトブリドがQTc延長をきたす危険性があることが、臨床サンプルを用いて明らかにされた。リスパダール、オランザピン、クエチアピンはQTc延長との関連は見出せなかった。HERG 遺伝子のエクソン部の遺伝子配列でQTcと関連するような多型は認められなかった。

## F. 健康危険情報

### 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

**Yuji Ozeki**, Kumiko Fujii, Naoki Kurimoto, Keiko Tsuji, Naoto Yamada, Masako Okawa, Takesuke Aoki, Jyun Takahashi, Nubuya Ishida, Minoru Narita, Osamu Saito, Minoru Horie, Hiroshi Kunugi. Risk factors of QT interval prolongation in 1000 patients with schizophrenia Fourteenth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders 2.3-7 2008 Montreux, Switzerland

**尾関祐二**、藤井久彌子、栗本直樹、辻啓子、山田尚登、大川匡子、青木建亮、高橋淳、石田展弥、成田実、斎藤治、堀江稔、功刀浩 統合失調症患者を対象としたQT延長をきたす要因の検討 第17回日本臨床精神神経薬理学会 10.3-5 2007 大阪

**尾関祐二**、藤井久彌子、栗本直樹、辻啓子、山田尚登、大川匡子、青木建亮、高橋淳、石田展弥、成田実、斎藤治、堀江稔、功刀

浩 統合失調症患者を対象としたQT延長をきたす要因の検討 第29回日本生物学的精神医学会 7.11-13 2007 札幌

## 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 |
| 3. その他    | なし |

表 1. 対象患者数とQTc異常患者の頻度

	総数		QTc>470 msec <sup>1,2</sup>	
	n	平均 (標準偏差)	n	(%)
患者総数	1017		39	(3.8)
年齢	1017	42.6 (18.2)		
知ルプロマシ等価	875	963.0 (879.0)		
ビペリデン等価	645	3.8 (2.2)		
ジアゼパム等価	672	14.6 (14.6)		
プロメチドール	49	10.7 (8.6)	0	(0)
知ルプロマシ	299	190.5 (198.7)	14	(4.7)
プロメチドール	375	15.9 (12.6)	16	(4.3)
プロメチドールiv	47	16.0 (10.5)	11	(23)
レボプロマシ	258	91.9 (94.5)	16	(6.2)
オキサギン	104	15.6 (6.4)	1	(1.0)
エチアピン	60	375.5 (258.5)	0	(0)
リスベリデン	248	5.6 (3.7)	7	(2.8)
スルピリド	49	1032.9 (810.2)	11	(22.4)
ゾピレド	116	179.9 (124.9)	4	(3.4)
カルバマゼピン	74	478.9 (201.8)	3	(4.1)
炭酸チウム	47	587.2 (199.6)	4	(8.5)
バルプロ酸	54	650.0 (334.1)	2	(3.7)

iv: 静脈内投与

表 2: QTc異常の要因の検討。等価換算した各薬物、性別、年齢を独立変数としたロジステック回帰分析

	未調整相対危険度 (95%CI)	値	調整済み相対危険度 (95%CI)	p 値
年齢	1.00	(9.84-1.02)	0.75	
性別 (女性のリスク)	1.02	(0.52-2.01)	0.95	
知ルプロマシ等価 (100mg)	1.07	(1.03-1.10)	<0.001	1.06 (1.03-1.08) <0.001
ビペリデン等価 (1mg)	0.96	(0.83-1.12)	0.59	
ジアゼパム等価 (1mg)	0.99	(0.97-1.02)	0.66	
カルバマゼピン (100mg)	0.93	(0.72-1.20)	0.59	
炭酸チウム (100mg)	1.16	(0.97-1.38)	0.11	
バルプロ酸 (100mg)	0.86	(0.64-1.16)	0.33	
	the Hosmer-Lemeshow 検定 $\chi^2=7.85$ df=8 p=0.45		the Hosmer-Lemeshow 検定 $\chi^2=12.0$ df=8 p=0.15	

表 3: 各抗精神病薬服用量とQTc異常との関連 ロジスティック回帰分析による

		未調整相対危険度 (95%CI) p 値		調整済み相対危険度 (95%CI) p 値	
年齢		1.03	(1.00-1.05)	0.03	
性別 (女性のリスク)		1.19	(0.57-2.50)	0.64	
プロムペリドール (2mg)		0.00	(0.00-0.00)	0.99	
クロルプロマジン (100mg)		1.35	(1.13-1.59)	<0.005	1.31 (1.11-1.55) <0.005
ハロペリドール (2mg)		0.97	(0.91-1.04)	0.37	
ハロペリドール iv (2mg)		1.14	(1.17-1.43)	<0.001	1.30 (1.19-1.43) <0.001
レボメアロマジン (100mg)		1.54	(0.98-2.43)	0.06	
オランザピン (2.5mg)		0.63	(0.35-1.14)	0.13	
クエチアピン (66mg)		0.00	(0.00-0.00)	0.97	
リスヘリドール (1mg)		0.97	(0.84-1.13)	0.73	
スルトアピド (200mg)		1.37	(1.21-1.56)	<0.001	1.38 (1.24-1.55) <0.001
ゾレテン (66mg)		0.94	(0.67-1.31)	0.70	
iv: 静脈内投与		the Hosmer-Lemeshow 検定 $\chi^2=5.80$ df=8 p=0.67		the Hosmer-Lemeshow 検定 $\chi^2=12.59$ df=8 p=0.13	

表 4: QTc間隔と各種抗精神病薬の用量との関連 重回帰分析による

	強制的投入法		ステップワイス法		クロルプロマジン換算 100mgあたりのQTc延長の 割合
	偏回帰係数 (95%)	p 値	偏回帰係数 (95%)	p 値	
年齢	0.19	(0.10-0.28)	<0.001	0.20 (0.11-0.29)	<0.001
性別 (女性のリスク)	3.22	(-0.01-6.44)	0.05		
プロムペリドール (2mg)	0.03	(-0.51-0.57)	0.92		
クロルプロマジン (100mg)	0.04	(0.03-0.05)	<0.001	0.04 (0.03-0.05)	<0.001
ハロペリドール (2mg)	0.22	(0.05-0.38)	0.01	0.19 (0.03-0.36)	0.02
ハロペリドール iv (2mg)	1.58	(1.18-1.98)	<0.001	1.57 (1.17-1.96)	<0.001
レボメアロマジン (100mg)	0.05	(0.02-0.08)	<0.001	0.05 (0.02-0.07)	<0.001
オランザピン (2.5mg)	0.12	(-0.19-0.43)	0.46		
クエチアピン (66mg)	0.00	(-0.01-0.02)	0.82		
リスヘリドール (1mg)	0.06	(-0.48-0.60)	0.82		
スルトアピド (200mg)	0.02	(0.01-0.02)	<0.001	0.02 (0.01-0.02)	<0.001
ゾレテン (66mg)	-0.01	(-0.03-0.02)	0.61		

分担研究報告書

抗精神病薬の治療効果に関する薬力学的研究

分担研究者 稲田 俊也

帝京大学医学部附属ちび総合医療センター・教授

研究要旨

P-糖タンパク質(ABCB1)は血液脳関門、小腸上皮細胞に発現しており、薬物が消化管から吸収されて中枢神経系で分布されるにあたり重要な役割が示唆される分子である。本研究では、統合失調症を対象として、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と疾患との関連解析を行った。その結果、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と統合失調症との関連は認められなかった。また、抗精神病薬の投与量との間の関係も調べたが、有意な関連は認められていない。

今回の結果から、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と統合失調症、抗精神病薬の投与量との間には関連は認められないことが示唆された。しかし、*ABCB1* 遺伝子の他の多型に対する解析も行い、ハプロタイプ解析を含めた今後のさらなる解析が必要である。

I. 研究目的

統合失調症の治療において抗精神病薬の効果の個人差を知ることは重要である。ABC トランスポーターの一種である P-糖タンパク質(ABCB1)は血液脳関門、小腸上皮細胞に発現しており、薬物が消化管から吸収されて中枢神経系で分布されるにあたり重要な役割が示唆される分子である。

本研究では、統合失調症患者を対象として *ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)との関連解析を行った。さらにこの多型が抗精神病薬の投与量に与える影響について検討した。

J. 研究方法

1. 対象

統合失調症患者 351 名を対象とした。診断は DSM-IV に基づいて行い、すべての対象者からは十分な説明の後、文書による同意を得た。尚、本研究を実施するにあたり、倫理委員会の承認を得た。

2. 遺伝子型解析

SNP の遺伝子型は TaqMan 法により同定した。

3. 統計学的解析

SNP の遺伝子関連解析およびハーディ - ワインベルグ平衡からの逸脱の評価は SNPalyze を用いて行った。対立遺伝子頻度、遺伝子型頻度の関連解析は  $\chi^2$  検定を用いた。また、抗精神病薬の投与量と多型との間の相関関係の解析には SPSS を用いて解析した。すべての統計解析における有意水準を  $p < 0.05$  とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、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。

## K. 研究結果

*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)の対立遺伝子頻度、遺伝子型頻度について統合失調症群と健常者群と比較したところ、いずれにおいても有意な関連は認められなかった(表1)。さらに統合失調症患者を対象として *ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)が抗精神病薬の1日投与量に与える影響について検討したが、有意な差は得られなかった(表2)。

## L. 考察

本研究において、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と統合失調症患者との関連解析、抗精神病薬の投薬量との間に、有意な関連は認められなかった。今回はまだサンプル数が限られていることもあり、今後サンプルや調べる遺伝子多型を増やすことで *ABCB1* 遺伝子が統合失調症の発症と関係があるのか、具体的には C1236T や G2677T といった SNPs が考えられる。今後はこれらの SNPs とハプロタイプ解析を行うことでより正確な答えが出せることを期待する。

## M. 結論

*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と統合失調症および患者への投薬量との間に有意な関連は認められなかった。しかし、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)は synonymous 変異であるが *ABCB1* が正しい基質特異性を持つ上で重要な SNP であるとの報告がある。さらにこの SNP は C1236T や G2677T とハプロタイプを組み合わせることでその基質特異性に対してより大きな効果が得られることが報告されているので、統合失調症および投薬量との

関係もハプロタイプ解析を行うことが重要である。C1236T-G2677T-C3435T の存在意義が明確化されることで、各疾患の病態像を知る上でも重要な知見が得られるものと考えられる。

## N. 研究発表

### 1. 論文発表

Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Apr;18(4):317-23.

・Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N: An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 19 (4):471-473, 2008

・Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T: A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 (1):204-8, 2008

### 2. 学会発表

・齋藤真一, 高橋長秀, 伊藤圭人, Branko A, 石原良子, 吉田契造, 稲田俊也, 飯高哲也, 貝淵弘三, 尾崎紀夫: MAPK1 (Mitogen activated protein kinase 1) を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究. BP/NP 合同年

会, 2007

・臼井比奈子, 高橋長秀, 齋藤真一, 石原良子,  
吉田契造, 飯高哲也, 稲田俊也, 尾崎紀夫:  
MPZL1 遺伝子と統合失調症との関連解析. BP/NP  
合同年会, 2007

・池田匡志, 高橋長秀, 齋藤真一, 山之内芳雄,  
木下葉子, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫,  
岩田仲生: 日本人統合失調症患者と NRG1 の関  
連解析. 第2回日本統合失調症学会, 2007

・Usui H, Nagahide Takahashi, Shinichi Saito,  
Ryoko Ishihara, Masashi Ikeda, Tatsuyo  
Suzuki, Tsuyoshi Kitajima, Yoshio  
Yamanouchi, Yoko Kinoshita KY, Toshiya Inada,  
Tetsuya Iidaka, Nakao Iwata, Ozaki N:  
Association study between the MPZL1/PZR gene  
and schizophrenia in the Japanese population.  
15th World Congress on Psychiatric Genetics,  
2007

・Saito S, Takahashi N, Ito Y, Aleksic B,  
Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T,  
Ozaki N: Association study between the TACR3  
gene polymorphisms and Japanese  
schizophrenia. 15th World Congress on  
Psychiatric Genetics, 2007

## 0. 知的財産権の出願・登録状況

### 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。

表 1 ABCB1 遺伝子多型と統合失調症との関連

	N	Genotype count (frequency)			$\chi^2$	P	Allele count (frequency)				HWE	
		T/T	C/T	C/C			T	C	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
Schizo	350	66 (0.19)	173 (0.49)	111 (0.32)			305 (0.44)	395 (0.56)			0.01	0.92
Controls	324	61 (0.19)	155 (0.48)	108 (0.33)	0.22	0.89	277 (0.43)	371 (0.57)	0.09	0.76	0.17	0.68

表 2 ABCB1 遺伝子多型と抗精神病薬 1 日投与量 (クロルプロマジン換算) の関連

遺伝子型	投与量	SD
T/T	755.25 ±	789.78
C/T	695.72 ±	824.34
C/C	853 ±	809.79

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H	Genetic Variations of Human Neuropsin Gene and Psychiatric Disorders: Polymorphism Screening and Possible Association with Bipolar Disorder and Cognitive Functions.	Neuropsychopharmacology			2008 Epub
Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T	A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia.	Schizophr Res			2008 Epub
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T	A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	32(1)	204-8	2008
Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder.	J Hum Genet.	52(10)	794-803	2007
Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T	TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia.	J Psychiatr Res	42(6)	425-32	2008
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.	12(11)	1026-32	2007
Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder	Neurosci Lett	417(3)	316-21	2007
Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H	Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	31(4)	873-7	2007



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T	Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia.	Pharmacogenet Genomics	18(4)	317-23	2008
Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N	An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population.	Neuroreport	19 (4)	471-473	2008
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T	A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	32 (1)	204-8	2008
Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N	No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.			2007 Epub
Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T	Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet			2007 Epub
Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T	Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia.	Mol Psychiatry	12(10)	891-3	2007
Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K	Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea.	Int J Neuropsychopharmacol	11(2)	261-7	2008
Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada T, Ozaki N	Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population.	Psychiatr Genet	17(4)	227-31	2007
Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA	The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training.	Psychiatry Res.	153(1)	61-7	2007
Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Carroll L, Peirce T, Moskvina V, Segurado R, Nikolov I, Williams NM, Ikeda M, Iwata N, Owen MJ, O'donovan MC	Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample.	Schizophr Res	93(1-3)	58-65	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T	PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case-control population.	Neurosci Res	58(2)	145-8	2007
Ikeda M et al	Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large sample	Schizophr Res		In press	

## A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder

Takuya Masui<sup>a</sup>, Ryota Hashimoto<sup>b,c,d,\*</sup>, Ichiro Kusumi<sup>a</sup>, Katsuji Suzuki<sup>a</sup>, Teruaki Tanaka<sup>a</sup>, Shin Nakagawa<sup>a</sup>, Tatsuyo Suzuki<sup>e</sup>, Nakao Iwata<sup>e</sup>, Norio Ozaki<sup>f</sup>, Tadafumi Kato<sup>g</sup>, Masatoshi Takeda<sup>b,c</sup>, Hiroshi Kunugi<sup>d</sup>, Tsukasa Koyama<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita 15 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8638, Hokkaido, Japan

<sup>b</sup> The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, Japan

<sup>d</sup> Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashicho, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

<sup>e</sup> Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan

<sup>f</sup> Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

<sup>g</sup> Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders Brain Science Institute, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, Japan

Received 4 February 2007; received in revised form 13 August 2007; accepted 13 August 2007

Available online 19 August 2007

### Abstract

Lithium is one of the most commonly used drugs for the treatment of bipolar disorder. To prescribe lithium appropriately to patients, predictors of response to this drug were explored, and several genetic markers are considered to be good candidates. We previously reported a significant association between genetic variations in the breakpoint cluster region (BCR) gene and bipolar disorder. In this study, we examined a possible relationship between response to maintenance treatment of lithium and Asn796Ser single-nucleotide polymorphism in the BCR gene. Genotyping was performed in 161 bipolar patients who had been taking lithium for at least 1 year, and they were classified into responders for lithium monotherapy and non-responders. We found that the allele frequency of Ser796 was significantly higher in non-responders than in responders. Further investigation is warranted to confirm our findings.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** BCR (breakpoint cluster region); Bipolar disorder; Lithium; SNP (single-nucleotide polymorphism)

### 1. Introduction

Bipolar disorder (BPD) is one of the most distinct syndromes in psychiatry, which is characterized by recurrent episodes of

mania and depression. Three representative mood stabilizers, lithium, valproate and carbamazepine, are used worldwide for its treatment, and American Psychiatric Association guideline listed lithium as a first line agent (American Psychiatric Association, 2002). However, these treatments are associated with variable rates of efficacy and often with intolerable side effects. Therefore, many researchers explored psychopathological and biological markers for good response to lithium treatment (Gelenberg and Pies, 2003; Ikeda and Kato, 2003). To date, several studies investigated possible molecular predictors of lithium efficacy. The functional polymorphism in the upstream regulatory region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) has been associated with lithium efficacy in two independent studies (Serretti et al., 2001;

*Abbreviations:* ANOVA, analysis of variance; BCR, breakpoint cluster region; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BPD, bipolar disorder; BP I, bipolar I disorder; BP II, bipolar II disorder; PH domain, pleckstrin homology domain; SNP, single-nucleotide polymorphism.

\* Corresponding author. The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. Tel.: +81 6 6879 3074; fax: +81 6 6879 3059.

E-mail address: [hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp](mailto:hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp) (R. Hashimoto).

0278-5846/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.010

Del Zompo et al., 1999), although the polymorphism associated with better lithium response was opposite. Other numerous genetic variants including catechol-*O*-methyltransferase were not associated with lithium response (Serretti et al., 2002). The association between prophylactic lithium response and the polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene was reported (Rybakowski et al., 2005); however, this association was not replicated in subsequent studies (Masui et al., 2006; Michelon et al., 2006).

We previously reported a significant association between genetic variants in the breakpoint cluster region gene (*BCR*), which is located on chromosome 22q11, and BPD (Hashimoto et al., 2005). The *BCR* is highly expressed in hippocampal pyramidal cell layer and dentate gyrus (Fioretos et al., 1995), and encodes a Rho GTPase-activating protein (GAP), which inactivate the Rho GTPase playing an important role in neuronal development (Dickmann et al., 1991; Negishi and Katoh, 2002). The A2387G single-nucleotide polymorphism (SNP) in the *BCR* gene [National Center for Biotechnology Information (NCBI) SNP ID: rs140504] is the non-conservative SNP giving rise to an amino acid change of asparagine to serine at codon 796 (Asn796Ser; NCBI Protein ID: NP\_004318). Ser796 allele showed a significant association with BPD and stronger evidence for an association with bipolar II disorder (BPII) than bipolar I disorder (BPI) (Hashimoto et al., 2005). It has been reported that patients with BPII have greater number of abnormal mood episodes and comorbidity of other psychiatric illnesses than patients with BPI (Ayuso-Gutierrez and Ramos-Brieva, 1982; Berk and Dodd, 2005). These clinical features of BPII have been also considered as markers for poor response to lithium treatment (Ikeda and Kato, 2003). Therefore, Ser796 allele of the *BCR* gene may contribute to poorer response to lithium therapy in BPD.

In this study, we examined the possible association between prophylactic effect of lithium and Asn796Ser SNP of the *BCR* gene in Japanese patients with BPD.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Subjects were 161 patients with BPD (83 patients were BPI, and 78 patients were BPII). Consensus diagnosis was made for each patient by at least two psychiatrists according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) criteria. The presence of concomitant diagnoses of mental retardation, drug dependence, or other Axis I disorder, together with somatic or neurological illnesses that impaired psychiatric evaluation, represented exclusion criteria. They were composed of 76 males and 85 females with mean age of  $48.2 \pm 12.8$  years (mean  $\pm$  S.D.). All the subjects were biologically unrelated Japanese. Patients had been treated with lithium carbonate and its serum concentration was maintained between 0.4 and 1.2 mEq/L at least for one year, in a completely naturalistic setting.

Response to lithium treatment was retrospectively determined for each patient from all available information including clinical interview and medical records, by at least two psychiatrists, and

the patients were classified into lithium responders and non-responders. The phenotype definition of lithium prophylaxis is a very difficult issue. Lithium responders were defined as those patients without any affective episodes during the maintenance period of lithium mono-therapy. During the maintenance period, the addition of antidepressants, antipsychotics, or anticonvulsants was regarded as a relapse, and excluded from the responder group. However, coadministration of hypnotics for sleep disturbance was allowed, and was not regarded as a relapse when subsequent affective episode did not appear.

Our definition of response to lithium treatment is full response without any affective episode during lithium treatment. This definition is similar to "excellent lithium responders" used as clinical endophenotypic marker of BPD in some molecular-genetic research (Rybakowski et al., 2005; Mamdani et al., 2007). On the other hand, recurrence index [number of episodes/duration of illness (years)] before and during lithium treatment is a better method to measure the response to lithium including partial response (Gasperini et al., 1993; Serretti et al., 2002). However, more clinical information is necessary to calculate the recurrence index. We investigated the association between the change of recurrence index and clinical variables in parts of total subjects (24 patients) whose recurrence pattern were clearly established during more than 1 year [mean  $5.8 \pm 5.0$  (range 1.3–21.0) years] before lithium treatment. They were composed of 9 BPI and 15 BPII patients, whose age of onset was  $35.4 \pm 9.5$  years old, duration from onset of illness to lithium treatment was  $9.5 \pm 7.0$  (range 1.3–22.0) years, number of episodes which could be clearly identified before lithium treatment was  $16.3 \pm 30.3$  (range 3.0–150.0), duration of lithium treatment was  $6.0 \pm 4.3$  (range 1.0–14.3) years, number of episodes during lithium treatment was  $6.8 \pm 6.0$  (range 0.0–26.0) and recurrence index before and during lithium were  $2.7 \pm 2.8$  (range 0.6–14.2) and  $1.8 \pm 1.5$  (range 0.0–5.3), respectively.

After complete description of the study, written informed consent was obtained from every subject. The study protocol was approved by institutional ethics committees.

Table 1  
Clinical characteristics of subjects, sorted by response to lithium treatment

	Response to lithium treatment		
	Responders (N=43)	Non-responders (N=118)	
Subtype			$\chi^2$ test
BPI	29 (34.9%)	54 (65.1%)	$p < 0.05$
BPII	14 (18.0%)	64 (82.0%)	
Gender			NS
Male	25 (32.9%)	51 (67.1%)	NS
Female	18 (21.2%)	67 (78.8%)	
Age at last observation	$54.4 \pm 11.8$	$46.1 \pm 12.4$	<i>t</i> -test
Age of onset	$41.5 \pm 13.6$	$32.9 \pm 10.7$	$p < 0.01$
Duration of illness	$12.9 \pm 9.0$	$13.2 \pm 9.9$	NS

Continuous values were represented as the mean  $\pm$  SD.  
BPI=bipolar I disorder, BPII=bipolar II disorder,  
NS=not significant.