

200730002A

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

『ゲノム医学を活用した統合失調症及び  
気分障害に対する個別化治療法の開発』

平成19年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 染 矢 俊 幸

平成20(2008)年3月

# 目次

I.総括研究報告	1
『ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発』 染矢 俊幸	2
II.分担研究報告	7
1. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発 染矢 俊幸	8
2. リスペリドンを用いた統合失調症の急性期治療と受容体および血液脳関門関連 遺伝子多型の関係について 兼子 直	12
3. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発 尾崎 紀夫	15
4. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発 山田 光彦	20
III.研究成果の刊行に関する一覧表	24
IV.研究成果の刊行物・別刷	29

# I. 総括研究報告

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

主任研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性・副作用には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標ははまだ開発されていない。本研究では、統合失調症及び気分障害の患者を対象として、薬物の反応性・副作用に関連した遺伝子多型を同定し、精神科医療における個別化治療の確立と画期的治療薬の開発を目指した。

平成 19 年度は以下の検討を行い、有用な知見が得られた。

1) リスペリドン(RIS)の臨床効果とドパミン D2 受容体(DRD2)遺伝子、Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1)遺伝子多型との関連についての検討で、C3435T 遺伝子型の違いにより総 BPRS スコア改善率が異なる傾向がみられた。また、DRD2 -141C Ins/Del 多型の Del 非保有者で陽性症状の改善率が有意に高かった。

2) 抗精神病薬の副作用である血中プロラクチン(PRL)上昇とDRD2遺伝子との関連について検討し、抗精神病薬内服中の成人統合失調症患者において、DRD2 -141C Ins/Del多型のDelアレル保有群では、著しい血中PRL上昇をきたす患者頻度がDelアレル非保有群と比較して有意に高いという結果を得た。

3) 未治療および急性期の統合失調症患者に対してオランザピン(OLZ)単剤療法を行い、BMI 変化とアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型との関連について検討した。その結果、OLZ 開始後 24 週時に 5% 以上の BMI 増加をきたした患者の頻度は 45T/G 多型の G アレルを持つ群では、G アレルを持たない群と比較して有意に高かった。

4) 大うつ病患者を対象として、SNRI であるミルナシプラン(MIL)の治療反応性と機能的遺伝子多型である TH Val81Met、COMT Val158Met、BDNF Val66Met 多型との関連について検討し、COMT Val158Met の Met/Met 遺伝子型、BDNF Val66Met の Val/Met 遺伝子型では、MIL 反応性が良好であった。

5) うつ病患者を対象として、フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関連について検討を行い、中等・重症群における receiver operating characteristic curve 解析では、FLV 血中濃度 61.4 ng/ml 以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度が FLV 治療の寛解を予測する目安になると考えられた。

6) 嗅球摘出ラット及び同処置に SNC80 または抗うつ薬のイミプラミンを反復投与したラットの脳内遺伝子発現プロファイルを比較検討した。その結果、SNC80 およびイミプラミンにより行動が改善したラットにおいて、共通して発現変化する遺伝子群を同定した。

本研究では、薬理ゲノム研究の進展により、これまで明らかにされなかった臨床効果のばらつき、副作用の個人差などに関して、有益な所見が蓄積されつつある。今後はさらに多くの施設が参加する大規模研究の基盤を整備するとともに、ゲノム科学と臨床薬理学を結集して、安全かつ無駄のないテーラーメイド薬物治療の確立に向けて研究を進めたい。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

染矢俊幸	新潟大学・教授
兼子直	弘前大学・教授
尾崎紀夫	名古屋大学・教授
山田光彦	国立精神・神経センター 精神保健研究所・部長

A. 研究目的

統合失調症は生涯有病率が高い疾患で、22 万人が入院生活を送っており、その入院費は年間 1 兆円に及んでいる。統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が中心であるが、薬剤反応性が

不十分なままに時間が経過する症例が少なくなく、このことが長期入院の原因となっている。また、近年、多くの統合失調症患者が抱えている身体合併症として、抗精神病薬が惹起する耐糖能異常・肥満などの副作用が注目されている。一方、うつ病は生涯有病率がさらに高く、わが国の自殺問題の大半を占めている。うつ病による自殺は、適切な診断と抗うつ薬による治療により減少が期待できるが、抗うつ薬治療においても治療早期の薬剤反応不良例や副作用による中断例が多く、自殺リスクが減少しにくいという問題がある。したがって統合失調症、うつ病の治療では、治療早期から薬剤の効果を得ること、副作用を回避することが重要であり、それらを可能とする生物学的マーカーの獲得が期待されている。本研究では、統合失調症およびうつ病を対象に、精神科医療における個別化治療の確立に向けて、向精神薬の反応性および副作用とゲノム情報との関連についての検討およびデータベースの構築を進めることを目的とした。

平成 19 年度は研究最終年度として、以下の検討を行った。

## B. 研究方法

### 抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、兼子、尾崎が担当

#### ①対象と臨床評価

統合失調症患者を対象とし、抗精神病薬の開始前と開始後に臨床症状評価・副作用評価、血液生化学検査、DNA サンプル収集、その他臨床データの収集を行った。

#### ②遺伝子解析

得られた DNA サンプルについて、薬力学的因子、薬物動態学的因子、糖代謝関連因子に関連する各種遺伝子の機能多型を解析し、薬剤反応性・副作用の臨床データとの関連を網羅的に解析した。

### 抗うつ薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、尾崎、山田が担当

#### ①対象と臨床評価

大うつ病性障害患者を対象とし、抗うつ薬の開始前と開始後に臨床症状評価・副作用評価、血液生化学検査、DNA サンプル収集、その他臨床データの収集を行った。

#### ②遺伝子解析

得られた DNA サンプルについて、薬力学的因子、薬物動態学的因子に関連する各種遺伝子の機能多型を解析し、薬剤反応性・副作用の臨床データとの関連を解析した。

### 抗うつ薬奏効機転関連分子の機能解明とその遺伝子多型の探索：山田が担当

うつ病の治療機転において重要な役割を果たしているヒト蛋白分子の機能を実験動物および神経系培養細胞を用いて決定する手法により、うつ病患者の抗うつ薬療法反応性の背景にあるヒト遺伝子多型研究のための候補分子システムの系統的探索を試みた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は統合失調症および気分障害の患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者の遺伝的素因を研究するため、倫理的、社会的問題を招く可能性が考えられる。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、各研究施設に設置されている遺伝子倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。また試料提供者への文書によるインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）を徹底した。すべての動物実験は動物愛護上十分な配慮をし、施設内審査委員会の規定に則り倫理性と科学性に十分配慮して実施した。

## C. 研究結果

### 抗精神病薬

1) リスペリドン(RIS)の臨床効果とドパミン D2 受容体(DRD2)遺伝子、Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1)遺伝子多型との関連について検討を行い、MDR1 C3435T 遺伝子型の違いにより総 BPRS スコア改善率が異なる傾向がみられた。また、DRD2 -141C Ins/Del 多型の Del 非保有者で

陽性症状の改善率が有意に高かった。

2) 抗精神病薬の副作用である血中プロラクチン(PRL)上昇とDRD2遺伝子との関連について検討し、抗精神病薬内服中の成人統合失調症患者において、DRD2 -141C Ins/Del多型のDelアレル保有群では、著しい血中PRL上昇をきたす患者頻度がDelアレル非保有群と比較して有意に高いという結果を得た。

3) 未治療および急性期の統合失調症患者に対してOLZ単剤療法を行い、BMI変化とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連について検討した。その結果、OLZ開始後24週時に5%以上のBMI増加をきたした患者の頻度は45T/G多型のGアレルを持つ群では、Gアレルを持たない群と比較して有意に高かった。

#### 抗うつ薬

1) 大うつ病患者を対象として、SNRIであるミルナシプラン(MIL)の治療反応性と機能的遺伝子多型である TH Val81Met、COMT Val158Met、BDNF Val66Met 多型との関連について検討し、COMT Val158Met の Met/Met 遺伝子型、BDNF Val66Met の Val/Met 遺伝子型では、MIL 反応性が良好であった。

5) うつ病患者を対象として、フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関連について検討を行い、中等・重症群における receiver operating characteristic curve 解析では、FLV 血中濃度 61.4 ng/ml 以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度が FLV 治療の寛解を予測する目安になると考えられた。

6) 嗅球摘出ラット及び同処置に SNC80 または抗うつ薬のイミプラミンを反復投与したラットの脳内遺伝子発現プロファイルを比較検討した。その結果、SNC80 およびイミプラミンにより行動が改善したラットにおいて、共通して発現変化する遺伝子群を同定した。

#### D. 考察

##### 1) 達成度について

共通の評価尺度にもとづいたサンプル収集が順調にすすめられ、平成19年度までに抗精神病薬関連900、抗うつ薬関連500のサンプルを獲得した。

また、抗精神病薬、抗うつ薬いずれに関しても有用な知見が得られており、当初の目的は達成されたといえる。

##### 2) 研究成果の学術的意義について

本研究における研究成果を国内外の学会にて発表するとともに、多くの論文が国際一流専門誌に掲載された。

##### 3) 研究成果の行政的意義について

本研究では、向精神薬の反応性及び副作用に関連するゲノム情報との関連を解析し、有用な向精神薬の反応性、副作用予測に関わる遺伝子多型の発見と新しい診断法、治療法の開発のための基盤的知識が獲得された。これらの成果をもとに、個々の症例に即した薬物の選択、投与量の調節が可能となり、個別化薬物療法が実現可能となることが期待される。その結果、統合失調症およびうつ病の症状・社会機能低下の持続期間が短縮し、自殺数の減少、症例の生活の質(QOL)の改善、症例の休職期間の短縮・社会全体における労働力の向上、入院期間の短縮による医療費の削減、精神科病床数の削減、向精神薬の副作用に関する医療費の削減など、わが国の精神科医療における保健施策上の利益が期待できる。これは厚生労働省施策「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」の「こころの健康づくり」の目標である、ストレスの低減、睡眠の確保および自殺者の減少とも合致すると考えられる。

##### 4) その他特記すべき事項について

なし

#### E. 結論

本研究の成果により、向精神薬の臨床効果および副作用のゲノムレベルでの機序の解明、ならびに治療反応性に関連した遺伝子多型の発見と新しい診断法・治療法の開発のための基盤的知識が得られたと考える。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

口頭発表	31件
原著論文による発表	18件
それ以外（レビュー等）の発表	7件

そのうち主なもの

論文発表

Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effects of the 3435C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 29(2): 185-189, 2007.

Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. Association between Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 31:1230-4, 2007.

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* 54 (4):226-230, 2007.

Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. *Hum Psychopharmacol* (in press).

学会発表

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.4.

大阪> ○鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 澤村一司, 須貝拓朗, 小野信, 熊田智, 井上義政, 染矢俊幸: CYP2C19 遺伝子多型が定常状態 fluvoxamine 血中濃度に与える影響.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5.

大阪>○古郡規雄, 斉藤まなぶ, 中神卓, 古郡華子, 鈴木昭仁, 三原一雄, 近藤毅, 兼子直: 統合失調症におけるリスペリドンによる治療効果と血漿薬物濃度の関係について.

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定も含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## II. 分担研究報告



ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

分担研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

平成 19 年度は以下についての検討を行った。

1) 抗精神病薬による血中プロラクチン(PRL)の著明上昇とドパミンD2受容体遺伝子との関連

抗精神病薬の副作用である血中プロラクチン(PRL)上昇とDRD2遺伝子との関連について検討し、抗精神病薬内服中の成人統合失調症患者において、DRD2 -141C Ins/Del多型のDelアレル保有群では、著しい血中PRL上昇をきたす患者頻度がDelアレル非保有群と比較して有意に高いという結果を得た。2)

オランザピン(OLZ)が惹起する体重増加とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連

未治療および急性期の統合失調症患者に対してOLZ単剤療法を行い、BMI変化とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連について検討した。その結果、OLZ開始後24週時に5%以上のBMI変化をきたした患者の頻度は45T/G多型のGアレルを持つ群では、Gアレルを持たない群と比較して有意に高かった。

3) フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関係

うつ病患者を対象として、FLV血中濃度と臨床効果との関連について検討を行い、中等・重症群におけるreceiver operating characteristic curve解析では、FLV血中濃度61.4 ng/ml以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度がFLV治療の寛解を予測する目安になると考えられた。

A. 研究目的

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。各向精神薬の薬理作用や疾患の治癒機転を解明するためには薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われるが、その蓄積は十分ではない。

新規抗精神病薬は錐体外路症状などの副作用の頻度が少ない半面、体重増加、耐糖能異常などの副作用の危険性が高いことが問題視されている。こうした副作用には、薬物動態や、薬剤の作用部位である受容体への結合親和性、受容体占有率などが関与していると考えられている。さらに、薬物の受容体への結合親和性や受容体占有率には、受容体の発現や機能を規定する遺伝子多型が影響を与えているとされている。

平成19年度は、以下の検討を行った。

B. 研究方法

抗精神病薬

1) 抗精神病薬による血中プロラクチンの著明上昇とドパミンD2受容体遺伝子との関連

抗精神病薬による治療を受けている成人統合失調症患者において、同一薬剤・同一用量で少なくとも4週経過した早朝服薬前に血中PRL濃度を測定し、ドパミンD2遺伝子-141C Ins/Del多型のDelアレル保有群と非保有群の2群に分けて高PRL血症の頻度を比較検討した。

2) オランザピン(OLZ)が惹起する体重増加とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連

未治療および急性期の統合失調症患者に対してOLZ単剤療法を行い、OLZ開始前、開始後4週、8週、24週時の体重を測定した。さらにBMI変化とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連について検討した。

抗うつ薬

フルボキサミン(FLV)血中濃度と臨床効果との関

連

うつ病患者に対して、実際の臨床に即したFLV低用量からの用量漸増法により、FLV血中濃度とうつ病の寛解との関係を検討した。解析には、Y軸；累積寛解率、X軸；累積非寛解率、FLV血中濃度順にプロットした Receiver Operating Characteristics (ROC) curve を用いて、うつ病の寛解を予測する有用な血中濃度の検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており、対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け、書面で同意の得られた者のみとした。

## C. 研究結果

### 抗精神病薬

1) 抗精神病薬による血中PRLの著明上昇とドパミンD2受容体遺伝子との関連について

血中PRL濃度が100 ng/ml以上という著明な高PRL血症と-141C Ins/Del多型との間に有意な関連を認めた。一方で、正常値を超える高PRL血症という弱い臨床表現型と-141C Ins/Del多型との間には関連を認めなかった。

2) OLZが惹起する体重増加とアディポネクチン遺伝子45T/G多型との関連について

OLZ開始後24週時に5%以上のBMI変化をきたした患者の頻度は45T/G多型のGアレルを持つ群では、Gアレルを持たない群と比較して有意に高かった。

また、これらの遺伝情報以外にも、新規抗精神病薬は食後低血糖をもたらす危険性があること、リスペリドンは致死的不整脈の原因となるQT延長の危険性が高いことなど、臨床的に有用な知見が得られた。

### 抗うつ薬

FLV 血中濃度と臨床効果との関係

中等・重症群におけるROC curve解析では、FLV血中濃度61.4 ng/ml以上で寛解と非寛解の比が急激に増加した。本濃度がFLV治療の寛解を予測する目安になると考えられた。

## D. 考察

DRD2 -141C Ins/Del多型が、著しい血中PRLの上昇を予測するマーカーとなることが示唆された。一方で、正常値を超える高PRL血症と-141C Ins/Del多型との間に関連は見出されなかった。血中PRL濃度には、抗精神病薬の種類・用量、性差、年齢などの様々な因子も影響するためと考察した。薬理ゲノム研究においては臨床表現型の選択が重要であると考えられた。

OLZによる体重増加とadiponectin遺伝子45T/G多型との関連が見出された。過去の知見によると、45T/G多型のG/G遺伝子型を有する個体では、他の遺伝子型の群と比較して体重増加をきたしやすい可能性がある。45T/Gはsilent SNPであるが、-11391G/A遺伝子多型と連鎖不平衡の関係にあり、この遺伝子多型がadiponectin血中濃度に影響を及ぼしているかもしれない。

FLVによるうつ病治療では、FLV濃度を61.4 ng/ml以上にすることで、FLVの治療効果を引き出せると考えられた。これまでの研究では、FLVを含む新規抗うつ薬の用量・濃度と臨床効果との関係は見出されていなかった。本研究でその関係を見出せた原因として、①臨床に即した低用量からの用量漸増法を用いたこと、②臨床効果の判定基準としてうつ病の寛解を用いたこと、などが考えられる。

## E. 結論

新規抗精神病薬、新規抗うつ薬における臨床効果のばらつき、副作用の個人差などに関して、有益な所見が蓄積されつつある。今後は症例数をさらに増やし、より包括的な薬理ゲノム解析を進めることにより、臨床上有用な情報となりうる遺伝的背景因子の獲得が期待できる。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B: Mapping translational research in

- personalized therapeutics: From molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics* 8(2): 177-185, 2007.
- Ozdemir V, Williams-Jones B, Graham JE, Preskorn SH, Gripeos D, Glatt SJ, Friis RH, Reist C, Szabo S, Lohr JB, Someya T: Asymmetry in scientific method and limits to cross-disciplinary dialogue: Toward a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics. *J Invest Med* 55(3): 130-141, 2007.
- Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effects of the 3435C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 29(2): 185-189, 2007.
- 染矢俊幸: 抗うつ薬の副作用. 今日の治療指針 2007年版(山口徹, 北原光夫, 福井次矢編). pp701-702. 医学書院, 東京, 2007.
- 染矢俊幸, 高橋誠: 診断と分類. 統合失調症の治療(佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). pp7-14. 朝倉書店, 東京, 2007.
- 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: SSRIの薬物動態と代謝 -フルボキサミン, パロキセチンを中心に-. SSRIのすべて(小山司編). pp56-62. 先端医学社, 東京, 2007.
- 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 薬物動態および薬力学(臨床効果, 副作用)の予測, オーダーメイド薬物治療. 月刊Mebio 24(2): 108-117, 2007.
- 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 染矢俊幸: 精神疾患とメタボリック・シンドローム. *臨床精神薬理* 10(3): 387-393, 2007.
- 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性および副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究. *脳と精神の医学* 18(1): 27-33, 2007.
- 湯川尊行, 渡部雄一郎, 小泉暢大栄, 染矢俊幸: Olanzapineから aripiprazole への置換によりメタボリックシンドロームと高プロラクチン血症が改善した統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 10(9): 1757-1762, 2007.
2. 学会発表
- <第 29 回日本生物学的精神医学会 2007.7.13. 札幌> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 染矢俊幸: 悪性症候群とドーパミン D3 受容体遺伝子多型との関連研究.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.4. 大阪> ○鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 澤村一司, 須貝拓朗, 小野信, 熊田智, 井上義政, 染矢俊幸: CYP2C19 遺伝子多型が定常状態 fluvoxamine 血中濃度に与える影響.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.4. 大阪> ○渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 熊田智, 鈴木雄二, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬が QT 間隔に与える影響のホルター心電図による比較.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5. 大阪> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 齋藤道男, 鈴木好文, 鈴木雄二, 桝倉博, 長島清, 村田繁雄, 染矢俊幸: 抗精神病薬による血中プロラクチンの著明上昇とドーパミン D2 受容体遺伝子との関連について.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5. 大阪> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 小野信, 熊田智, 齋藤道男, 鈴木好文, 鈴木雄二, 桝倉博, 長島清, 村田繁雄, 和知学, 染矢俊幸: 悪性症候群と薬力学および薬物動態学的候補遺伝子との関連研究.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5. 大阪> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 福井直樹, 熊田智, 須貝拓朗, 小野信, 染矢俊幸: オランザピンが惹起する体重増加と adiponectin 遺伝子 45T/G 多型との関連.
- <第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○熊田智, 鈴木雄太郎, 布川綾子, 小野信, 澤村一司, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: 低用量の perospirone により副作用の出現なしに精神病症状が改善した一症例.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○渡部雄一郎, 湯川尊行, 小泉暢大栄, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への置換によりメタボリックシンドロームと高プロラクチン血症が改善した統合失調症の 1 例.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 熊田智, 染矢俊幸: フルボキサミン治療反応性と治療開始時 HAM-D symptom cluster との関係についての検討.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.5.

大阪> ○横山裕一, 渡部雄一郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: Paroxetine と nortriptyline の薬物相互作用により錐体外路症状がみられた 1 例.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

リスペリドンを用いた統合失調症の急性期治療と受容体および血液脳関門関連遺伝子多型の関係について

分担研究者 兼子 直 弘前大学医学部 教授

#### 研究要旨

主要 DRD2 遺伝子多型である Taq1A および-141C Ins/Del 多型と血液脳関門機能に関連する Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1) 遺伝子に注目し、非定型抗精神病薬リスペリドンの臨床効果に及ぼす DRD2 遺伝子多型のと MDR1 遺伝子の役割について検討した。50 例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者にリスペリドン (6 mg/day) による治療を 4 週間行い、毎週臨床評価を行った。リスペリドンに関して、MDR1 遺伝子 C3435T 多型の 3 群間の比較では、総 BPRS スコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応には差がなかった。DRD2 遺伝子多型に関してリスペリドンの症状改善率との間に Taq1A では有意な差は見られなかったが、-141C Ins/Del では Del 非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かった。

#### A. 研究目的

ドパミン受容体 D2 (DRD2) は抗精神病薬の標的となり、その個人差は抗精神病薬の薬物応答性の個人差につながる。そこでわれわれは、主要 DRD2 遺伝子多型である Taq1A および-141C Ins/Del 多型に注目し、非定型抗精神病薬リスペリドンの臨床効果に及ぼす DRD2 遺伝子多型の役割について検討した。

P 糖タンパクは腸管、肝臓、腎臓および血液脳関門に存在し、汲みだしポンプとして作用する薬物輸送トランスポーターである。P 糖タンパクをコードする Multiple Drug Resistance1 (MDR1/ABCB1) 遺伝子にはいくつかの多型が存在する。この多型が血液脳関門に発現する P 糖タンパク機能を規定し、中枢神経薬の脳内濃度の個人差を導き出す可能性がある。そこでわれわれは、定型抗精神病薬プロムペリドールと非定型薬リスペリドンの臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子 MDR1 多型の役割について検討した。

#### B. 研究方法

対象は、本研究に対し文書での同意が得られた 50 例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者であった。平均年齢は 35±15 歳、体重は 58±11kg であった。リスペリドン (6 mg/day) による治療を 4 週間行い、毎週 BPRS と UKU 副作用スケールによる臨床評価および血漿薬物濃

度測定用の採血を行った。血漿濃度は HPLC で測定し、代表的な MDR1 遺伝子多型である C3435T を PCR-RFLP 法で同定し、代表的な DRD2 遺伝子多型である Taq1A および-141C Ins/Del は ABI discrimination assay で同定した。精神症状は、陽性症状、興奮症状、認知障害、陰性症状および不安抑うつ症状の 5 症状に分類し、副作用は精神神経症状、錐体外路性症状および自律神経症状の 3 症状に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコルは三省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき作成され、弘前大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

#### C. 研究結果

リスペリドンに関して、C3435T 多型の 3 群間の比較では、総 BPRS スコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応には差がなかった。遺伝子多型、年齢、体重、性別および血漿薬物濃度を独立変数にそれぞれの臨床反応を従属変数に多変量解析を行ったところ、C3435T 遺伝子型と有意な相関を認めなかった。副作用はいずれの変数とも差がなかった。

DRD2 遺伝子多型に関してリスペリドンの症状改善率との間に Taq1A では有意な差は見られなかったが、-141C Ins/Del では Del 非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かった。

#### D. 考察

本研究では Taq1A に相関がみられず、-141C Ins/Del のみに、Del 非保有者の方が陽性症状の改善率が有意に高かったという結果を得た。Del 非保有者はドパミン密度が低いことが示唆されているため、Del 非保有者のドパミン神経が早期に適切に遮断されたと考えられる。

これまでの先行研究においては、選択的ドパミン遮断薬では、DRD2 遺伝子多型が与える臨床効果で、Taq1A が陽性症状、-141C Ins/Del では不安-抑うつ症状の改善率に関係していた。本研究との結果の矛盾は明らかではない。

一方、C3435T による 3 群間では総 BPRS スコア改善率が異なる傾向が見られたが、その他の臨床反応にも差がなかった。本研究結果からは、MDR1 遺伝子多型の臨床反応に対する影響は少ないといえるが、今後症例数を増やすことや、多施設から別サンプルでの研究結果を待つことにより結論が導かれるだろう。

#### E. 結論

ドパミン遺伝子の多型は抗精神病薬の薬効に関与する可能性が示された。今後は、脳内薬物濃度を規定する因子も薬効予測に必要である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Niioka T, Sato Y, Fujii A, **Kaneko S**. Different serum concentrations of valproic acid at steady state between two sustained-release formulations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 61: 308-12, 2007.

Katagai H, Yasui-Furukori N, Kikuchi A, **Kaneko S**. Effective ECT in a 92-year-old dementia patient with psychotic feature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 61: 568-70, 2007.

Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, **Kaneko S**. Association between

Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 31: 1230-4, 2007.

Iwashima K, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito M, Nakagami T, Tsuchimine T, **Kaneko S**. No association between CYP2D6 polymorphisms and personality trait in Japanese. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 64: 96-9, 2007.

Yasui-Furukori N, Saito M, Inoue Y, Niioka T, Sato Y, Tsuchimine S, **Kaneko S**. Terbinafine increases the plasma concentration of paroxetine after a single oral administration of paroxetine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 63:51-6, 2007.

Sato Y, Yasui-Furukori N, Moriyama T, **Kaneko S**. New-onset diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient with multiple autoimmune disease during treatment with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32:577-8, 2008.

Yasui-Furukori N, Kaneda A, Iwashima K, Saito M, Nakagami T, Tsuchimine T, **Kaneko S**. Association between CYP2C19 polymorphisms and Harm Avoidance in Japanese. *Am. J. Med. Genetics* 144B: 724-727, 2007.

##### 2. 学会発表

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5. 大阪>○古郡華子, 古郡規雄, 斉藤なまぶ, 中神卓, 楠木将人, 三浦淳, 近藤毅, 兼子直: 統合失調症のリスペリドンによる初期治療におけるプロラクチン反応.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5. 大阪>○古郡規雄, 斉藤なまぶ, 中神卓, 古郡華子, 鈴木昭仁, 三原一雄, 近藤毅, 兼子直: 統合失調症におけるリスペリドンによる治療効果と血漿薬物濃度の関係について.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5.

大阪>○楠木将人, 古郡規雄, 斉藤なまぶ,  
中神卓, 古郡華子, 鈴木昭仁, 近藤毅, 兼子  
直: 統合失調症におけるリスペリドンの早期  
治療反応性を用いた治療効果予測の試み.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5.

大阪>○中神卓, 古郡規雄, 土嶺章子, 斉藤ま  
なぶ, 古郡華子, 高橋一志, 樋口久, 近藤毅,  
兼子直: 抗精神病薬の薬物応答性における主  
要 MDR1 遺伝子多型の役割について.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 2007.10.3-5.

大阪>○斉藤まなぶ, 古郡規雄, 中神卓, 古  
郡華子, 石田正之, 田中治, 三原一雄, 鈴木  
昭仁, 大谷浩一, 近藤毅, 兼子直: 急性期に  
おける risperidone と選択的 dopamine 遮断薬  
の治療反応性の比較.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 教授

研究要旨

1) 大うつ病患者を対象としてSNRIであるmilnacipran単剤によって8週間の治療反応性をMontgomery and Asberg depression rating scale (MADRS) スコアによって確認し、milnacipranの抗うつ効果と機能的遺伝子多型であるTH Val81Met、COMT Val158Met、BDNF Val66Metとの関連を検討した。1)の結果、COMT Met/Metは、milnacipran反応性が良好であった。BDNF Val/Metがmilnacipranの良好な抗うつ効果と関連していた。TH Val81Metとは関連がなかった。

2) リチウム単剤で一年以上経過を観察し、再発予防効果の有無が確認された双極性障害患者を対象としてbreakpoint cluster region遺伝子とリチウムの再発予防効果との関連を検討した。その結果、双極性障害とも関連を示すSer型は再発予防効果が不良であった。

A. 研究目的

抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬などの向精神薬を投与する際、その至適薬用量、効果・副作用発現には個人により差異があり、これらを予測できる生物学的あるいは症候的なマーカーは未だ明らかにされていない。一方、ゲノム医学の進展から個人々の遺伝的差異の指標である一塩基置換多型 (SNPs) をはじめとする遺伝子多型を用いて個人々に最適の治療を事前に予測できる個別化医療ないしテーラーメイド医療の臨床実用が期待されている。

この点を踏まえ、本年は以下の2課題に関する検討を行った。

1) セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) milnacipran 反応性の薬理遺伝学

抗うつ薬の中で、近年は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)とともにセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) が汎用されている。SNRIはSSRIと同じく、従来の三環系抗うつ薬に比べ、副作用は少ないものの、効果においては、従来薬と同様に個人差が大きい。したがって、薬理遺伝学的検討によって、SNRI反応性の指標を得ることが求められている。

SNRIのノルアドレナリン(NA)の再取り込みを阻害する点に特色があるが、NAの合成系の律速

段階酵素がTyrosine Hydroxylase (TH)であり、異化系の酵素がCatechol-o-methyltransferase (COMT)である。

TH遺伝子にはVal81Met多型が存在し、THの酵素活性に関与すると考えられている部位に存在するアミノ酸置換であるとともに、alcoholismとの関連が報告されている。また、COMT遺伝子には、Val158Met多型が存在するが、Valホモ接合体と比べてMetホモ接合体は4分の1の活性を持ち、ヘテロ接合体ではその中間となっている (Val/Val>Val/Met>Met/Met)。また、Val型ではprefrontal cortex (PFC)でのドーパミン代謝がMet型と比較し増加している可能性があり、実際、PFC機能の低下が報告されている。さらに、COMTのVal158MetのVal/Valは大うつ病に頻度が高いことが示されている。

大うつ病の病態に、海馬における神経細胞死や可塑性低下の関与が注目されている。その様な流れに沿い、neurotrophic factorの一種であるBrain-derived neurotrophic factor (BDNF)は、記憶や学習といった認知プロセスのみならず、気分障害の病態に役割を有すると考えられている。

抗うつ薬の直接的標的分子は神経伝達物質トランスポーターや受容体、代謝酵素と多様であるが、直接的標的分子の差異にかかわらず抗うつ薬は



最終的に共通の分子を活性化または不活性化させ、それが抗うつ効果の発現に関与するという知見が得られつつある。この様な分子の代表といえるのが、前述した BDNF である。

この BDNF 遺伝子コドン Val66Met 多型が存在するが、Met-BDNF は Val-BDNF に比べて動きや放出が悪く、シナプス長期増殖が生じにくく、記憶課題の成績が良くないこと、さらに Met carrier では MRI で計測された海馬の体積が減少することが報告されている。

以上を踏まえて、SNRI である milnacipran の抗うつ効果と TH Val81Met、COMT Val158Met、BDNF Val66Met との関連を検討した。

## 2) 双極性障害におけるリチウムによる再発予防効果に関与する遺伝子の検討

双極性障害の薬理遺伝学的研究は、大うつ病性障害に比較して非常に少ない。炭酸リチウムその他気分安定薬の作用機序が未だ十分に解明されていないため、候補遺伝子の選択が困難であることや、治療反応性をどの様にして判定するのかが十分なコンセンサスが得られていないということがその主要な理由であると考えられる。

我々は、lithium の再発予防効果の指標を策定し、この再発予防効果を lithium の治療効果の指標としてゲノム解析を行ってきた。

双極性障害の病態や lithium の効果には神経可塑性が関与していると考えられているが、breakpoint cluster region は神経可塑性に関わり、ゲノム解析で双極性障害との関連が報告されている。

そこで、今回は、lithium 単剤で一年以上経過を観察し、再発予防効果の有無が確認されたサンプルを用いて breakpoint cluster region 遺伝子との関連を検討した。

## B. 研究方法

### 1) Milnacipran 反応性と遺伝子多型

DSM.IV 診断基準により大うつ病と診断され、Montgomery and Asberg depression rating scale (MADRS)スコアの得点が 21 点以上、年齢 20~69

歳の患者を対象とした。他の精神疾患併存が明らかかなものは試験に導入しなかった。

基準を満たすうつ病患者に対して、milnacipran を 6 週間にわたり投与した。Milnacipran の投与量は、投与開始から 1 週間後までは 50mg day、以降は 100mg day とした。試験期間中は、不眠に対して brotizolam 0.25-0.5mg/day のみ投与出来ることとし、他の向精神薬は併用しなかった。

薬剤投与開始前および 1、2、4、6 週間後に、抑うつ症状を MADRS を用いて評価した。試験終了時点の MADRS スコア総得点が試験開始前に比べて 50%以上低下しているものを responder、50%未滿しか改善していないものを non-responder と定義した。投与開始から 4 週間後の評価時に、血液サンプルの採取を行い、PCR 法を用いて遺伝子型を同定した。高速液体クロマトグラフィーを用いて milnacipran の血中濃度を測定した。

Responder と non-responder の間で性別、年齢、前病相回数、メランコリアの有無に関して有意差はみられなかった。

### 2) Lithium の再発予防効果と breakpoint cluster region 遺伝子多型

対象は DSM で双極性障害と診断し、lithium 単剤で一年以上経過を観察した症例 151 例とした。

・Lithium の再発予防効果は以下の規準で判定した。

・完全反応者(Complete responder) : Lithium 治療中 1 年間以上経過観察をしたが、コンプライアンスは良好で、明らかな再発は見られなかった。

・部分反応者(Partial Responder) : Lithium 治療中 1 年間以上経過観察をしたところ、コンプライアンスが良好な期間に再発が見られた。ただしその重症度ないし頻度は lithium 治療開始前に比べて減少していた。

・完全非反応者(Complete Non-responder) : Lithium 治療中 1 年間以上経過観察をしたが、コンプライアンスが良好であるにもかかわらず、投与前と同じ頻度で再発が続いた。

・判定不能：上記の基準でどこにも判定できない者。観察期間が足りない、コンプライアンスが悪い等。

対象から得たゲノムサンプルを用いて、breakpoint cluster region 遺伝子の遺伝子型を同定した。

・ Genotyping には PCR-RFLP 法、TaqMan 法、direct sequencing 法を用いた。  
(倫理面への配慮)

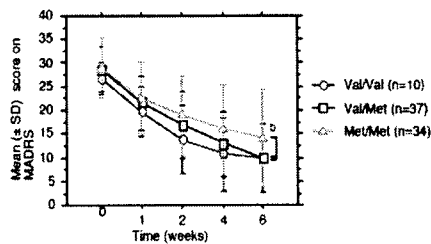
本研究は三省合同のゲノム研究に関する倫理指針に則った名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

### C. 研究結果

#### 1) Milnacipran 反応性と遺伝子多型

・ Milnacipran 反応性と THVal81Met 遺伝子多型

Figure 1. MADRS scores during 6 weeks of treatment in three TH val81met genotype groups<sup>a</sup>

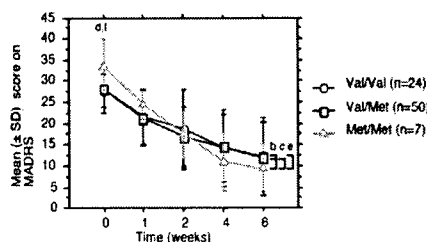


<sup>b</sup> No significant genotype x time interaction among all three genotype groups interaction ( $F=0.99$ ,  $df=8$ ,  $p=0.44$ )

関連は見られなかった。

・ Milnacipran 反応性と COMTVal158Met 遺伝子多型

Figure 2. MADRS scores during 6 weeks of treatment in three COMT val158met genotype groups<sup>a</sup>

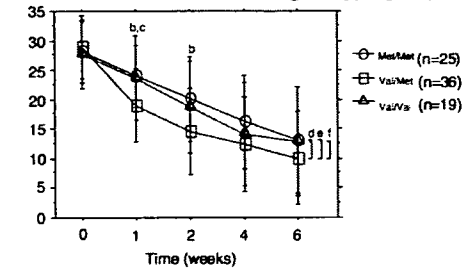


<sup>b</sup> a significant genotype x time interaction among all three genotype groups ( $F=2.00$ ,  $df=8$ ,  $p=0.046$ ); <sup>c</sup> a significant genotype x time interaction between the val/met and met/met genotype groups ( $F=3.31$ ,  $df=4$ ,  $p=0.011$ ); <sup>d</sup> significant difference at the 0 week between the val/met and met/met group ( $F=3.19$ ,  $df=4$ ,  $p=0.098$ ); <sup>e</sup> significant genotype x time interaction between the val/met and met/met groups ( $F=3.19$ ,  $df=4$ ,  $p=0.011$ ); <sup>f</sup> significant difference at the 0 week between the val/met and met/met group ( $p=0.013$ ).

COMT Met/Met は、milnacipran 反応性が良好であった。

・ Milnacipran 反応性と BDNFVal66Met 遺伝子多型

MADRS scores during 6 weeks of milnacipran treatment in BDNF Val61Met genotype groups



<sup>1</sup> Significant difference at each point between the G/A and G/G groups ( $p<0.001$  at week 1 and  $p<0.0056$  at week 2); <sup>2</sup> Significant difference between the G/A and A/A groups ( $p=0.011$  at week 1); <sup>3</sup> Significant genotype x time interaction among all three genotype groups ( $F=2.30$ ,  $df=8$ ,  $p=0.021$ ); <sup>4</sup> Significant genotype x time interaction between the G/A and G/G groups ( $F=3.54$ ,  $df=4$ ,  $p=0.0077$ ); <sup>5</sup> Significant genotype x time interaction between the G/A and A/A groups ( $F=2.56$ ,  $df=4$ ,  $p=0.059$ ).

BDNF Val/Met が milnacipran の良好な抗うつ効果と関連していた。

2) Lithium の再発予防効果と breakpoint cluster region 遺伝子多型

Table 3. Genotype distribution and allele frequencies in responders and nonresponders (milnacipran treatment)<sup>a</sup>

	Genotype distribution <sup>b</sup>			Allele frequency <sup>c</sup>	
	G/G	G/A	A/A	G	A
Responder	13 (26.0%)	26 (52.0%)	11 (22.0%)	52 (52.0%)	48 (48.0%)
Nonresponder	12 (40.0%)	10 (33.3%)	9 (26.7%)	34 (56.7%)	26 (43.3%)

<sup>a</sup> Analysis performed with the use of the  $\chi^2$  test.

<sup>b</sup> No significant difference between responders and nonresponders ( $\chi^2=2.80$ ,  $df=2$ ,  $p=0.25$ ).

<sup>c</sup> No significant difference between responders and nonresponders ( $\chi^2=0.050$ ,  $df=1$ ,  $p=0.87$ ).

Ser 型は再発予防効果が不良であった。

### D.E. 考察と結論

COMT Met/Met は、milnacipran 反応性が良好であった。COMT Met/Met は COMT 活性が低く、シナプス間隙には NA の濃度が高いことが予測され、それが SNRI である milnacipran に対する良好な治療反応性に繋がったと考える。

また、BDNF Val/Met が milnacipran の良好な抗うつ効果と関連していた。ヘテロ接合体が機能的にホモ接合体と異なるには molecular heterosis を確認する必要があると考える。

一方、breakpoint cluster region 遺伝子 Ser 型は lithium の再発予防効果が不良であった。Ser 型は双極性障害そのものとも関連を示しており、病因に関与するとともに重症度を増す多型と考えら

れる。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 21 (6):650-6, 2007.

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* 54 (4):226-230, 2007.

Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. *Hum Psychopharmacol* (in press).

Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N: Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neurosci Lett* (in press).

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* 1-7 (in press).

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* (in press).

### 2. 学会発表

<15th World Congress on Psychiatric Genetics, 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.

<2nd WFSBP International Congress of Biological Psychiatry :Symposium Pathogenesis of Schizophrenia, 2007>○Ozaki N, Ikeda M, Taya S, Kaibuchi K, Iwata N: DISC1-interacting molecules and pathogenesis of schizophrenia: A Candidate gene approach.

<BP/NP 合同年会, 2007> ○齋藤真一, 高橋長秀, 伊藤圭人, Branko A, 石原良子, 吉田製造, 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.

<日本睡眠学会第32回定期学術集会・第14回日本時間生物学会学術大会(合同大会), 2007> ○野田明子, 湧田雄基, 小島隼, 原祐樹, 助川真代, 宮田聖子, 中田誠一, 尾崎紀夫, 福田敏男, 古池保雄: 睡眠-覚醒リズムコントロール法.

<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.

<第 15 回日本精神・行動遺伝医学会, 2007> ○ 白井比奈子, 吉村智子, 吉見陽, 齋藤真一, 石原良子, 吉田契造, 飯高哲也, 稲田俊也, 尾崎紀夫: GDNF 遺伝子と統合失調症との関連解析.

<日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 2007> ○岸太郎, 北島剛司, 池田匡司, 山之内芳雄, 木下葉子, 川島邦裕, 大河内智, 尾崎紀夫, 岩田仲生: Nuclear receptor Rev-erb $\alpha$  遺伝子(NR1D1)と日本人双極性障害との関連解析.

<第 17 回日本臨床精神神経薬理学会, 2007> ○ 岩本邦弘, 高橋正洋, 中村由嘉子, 川村由季子, 石原良子, 内山祐二, 江部和俊, 野田明子, 吉田契造, 飯高哲也, 尾崎紀夫: 抗うつ薬が運転技能及び認知機能に与える影響.

<日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007> ○尾崎紀夫: シンポジウム「疾患領域横断的遺伝学」統合失調症のゲノム解析: 表現型同定と CDCV 仮説の問題を中心に.

<日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007> ○伊藤圭人, 齋藤真一, 高橋長秀, 稲田俊也, 岩田仲生, 尾崎紀夫: ポスター; FXD6 遺伝子と統合失調症との関連解析. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007

<第 103 回精神神経学会教育講演, 2007> ○尾崎紀夫: 精神障害に関与する遺伝因と環境因をどの様に患者・家族に伝えるべきか: 精神科臨床における遺伝カウンセリング.

<医学会総会 2007: セッション名-新しい「うつ」の理解と対応, 2007> ○尾崎紀夫: うつ病の病態: 「心か脳か?」から「心も脳も」への発想へ.

<第 14 回日本産業精神保健学会: 特別講演, 2007> ○尾崎紀夫: 現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ: 今一度、うつ病と

は何かを考える.

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