

200730006A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

磁気共鳴画像及び遺伝子解析による

統合失調症の診断法の開発

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者名 大西 隆

平成20 (2008) 年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
磁気共鳴画像及び遺伝子解析による統合失調症の診断法の開発 大西 隆	1
II. 分担研究報告	
1. 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 大西 隆	24
2. 統合失調症に特徴的な性格病理に関する機能的磁気共鳴画像研究 小牧 元	30
3. 統合失調症の遺伝子解析研究 橋本 亮太	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----48
IV. 研究成果の刊行物・別刷	60

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告書

磁気共鳴画像及び遺伝子解析による統合失調症の診断法の開発

主任研究者 大西 隆

国立精神・神経センター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。本研究は、MRI による脳の構造学的な異常、神経線維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を詳細な検討が可能な新しい方法論で解析し中間表現型としての脳局所レベル及びシステムレベルでの異常を明らかにし、それら中間表現型の異常と脆弱性遺伝子多型との関連、行動レベルでの異常の原因となる認知機能異常との関連を明らかにし、さらにそれらの異常の基盤となる脆弱性遺伝子の及ぼす細胞レベルでの異常を解明し、生物学的指標に基づき統合失調症の診断を目標とする。本研究の研究期間3年間でリソースとして400名分のMRIおよびゲノムのデータを収集し以下の結果を得た。統合失調症関連遺伝子に関して、1) COMT 遺伝子 Val158Met 多型が、統合失調症の脳形態変化に強い影響を及ぼすこと2) BDNF 遺伝子の Val66Met 多型が脳の加齢性変化に影響をすること、また Met allele の濃度依存的に記憶課題遂行中の海馬の神経活動が低下することを明らかにした。3) DISC1 遺伝子 Ser704Cys 多型とうつ病、前頭葉脳構造異常と関連、その機序として Akt や ERK シグナルの関与を解明。これらの結果は、統合失調症関連遺伝子の genotype effect が脳機能、構造に影響を与え、脆弱性に寄与していることを示唆していると考えられた。MRI による診断マーカーとしては、1) 脳形態 2) 白質微細構造異常が有用であると考えられた。脳形態に関して、ロジスティック回帰モデルを用いて健常者との弁別能を算出し 83%の正診率を得た。更に遺伝子解析との組み合わせにおいて、COMT 遺伝子の Val158Met 多型が統合失調症脳の形態異常に強い変化を及ぼすことが明らかになったため、この多型を考慮して弁別能を算出した結果、90%の正診率を得た。今年度、新たに DTI による淡蒼球の微細構造異常が統合失調症で存在することが明らかになったため、診断パラメータとして加えたところ 93%の正診率を得た。中間表現系を用いた統合失調症関連遺伝子の研究は、病態解明に有用な方法である。また多型を考慮することによる MRI を用いた診断能の向上を認め、テーラーメイド診断の有用性が示された。今後、多くの施設で本研究で得られた成果が応用できるように、MRI 画像の補正法開発、共有化が課題である。

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

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（特  
任助手）

小牧 元・国立精神・神経センター精神  
保健研究所心身医学研究部(部長)

#### A. 研究目的

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

我々は、統合失調症の生物学的マーカーとしては、**trait marker** と **state marker** の両者の開発が必要であると考えた。ハイリスク群における発症前早期介入を可能とするためには **trait marker** による診断法開発（発症予測）は必須である。一方、**state marker** の開発は客観的な治療効果判定、**state marker** を代替エンドポイントとした合理的な臨床試

験の推進による新薬開発促進に寄与できると考えられる。形態学的変化は様々な報告により比較的一貫した異常の報告がなされており、これらの形態異常は発症前より存在するとの報告もあり統合失調症の生物学的な **trait marker** である可能性が高い。一方、近年の薬物負荷機能的 MRI による検討では、機能的 MRI による神経活動測定は薬効評価、治療反応性予測に有用であるとの報告がなされている。そこで、我々は形態学的異常を **trait marker** の候補として機能的 MRI を **state marker** の候補として検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) MRI, 神経心理学的研究

MRI による解析では、高解像度 MRI 画像による灰白質容積解析と白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析を用いた。また神経活動に及ぼす遺伝子多型効果を検討するため、エピソード記憶課題遂行時の機能的 MRI, 統合失調症の治療反応性に関するマーカーの探索を目的とした機能的 MRI を健常人を対象として行った。

神経心理学的検査としては WAIS-R による知能指数、ウエクスラー記憶検査、ウィスコンシンカード課題を施行した。すなわち統合失調症の代表的な認知障害である知能、記憶、前頭葉機能について評価した。これら認知機能と脳形態に遺伝子多型の及ぼす影響を健常者 250 名と統合失調症患者 100 名を対象に 1) 脳栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) の遺伝子多型の 1 つである Val66Met 多型, 2) 前頭葉のドパミン代謝に影響を与える catechol-O-methyl transferase(COMT) の遺伝子多型の 1 つである Val158Met 多型, 3) 統合失調症との関連が報告されている *Dysbindin* rs3213207 A/G, 4) 統合失調症、双極性障害との関連が報告されている *DISC1*, 以上、4 つの統合失調症関連遺伝子の遺伝子多型について検討した。

##### (2) 分子遺伝学的研究

国立精神・神経センター武蔵病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。さらに既存の DNA サンプル（統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者）を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied Biosystems の TaqMAN 法を用いた。

#### （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。MRI、神経心理検査については、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。さらに多施設共同研究によるMRIデータ収集のために東京大学、富山大学の各倫理委員会においてMRIデータ収集、及びデータベースの共有化に関する承認を得た。

### C. 研究結果

#### (1) MRI, 神経心理学的研究

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

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

機能的 MRI においては、エピソード記憶課題を用いて海馬神経活動と BDNF の多型効果を健常人を対象に検討した。その結果、encoding 時の海馬、海馬傍回の活動は met allele の数が多い程低く (Val/Val > Val/Met > Met/Met) この多型が記憶中の海馬神経活動に影響を及ぼすことを明らかにした。一方、retrieval 時の神経活動には genotype effect は認めず、fMRI 施行中の行動レベルでの記憶機能の違いも認めなかった。

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

3. Dysbindin に関しては統合失調症との関連が報告されている rs3213207 A/G について検討したが、脳形態及び認知機能への影響は健常群、統合失調症群とも見出せなかった。一方保護的なハプ

ロタイプ (A/A, A/O, O/O) は言語性記憶と関連し、ハプロタイプ A に対して他のハプロタイプでは WMS-R の言語性記憶の成績が有意に低下していることが、健常者、統合失調症の両群にて示された。

4. DISC1 に関しては association study, MRI study, Cell biology について検討した。Association study では、Ser704Cys 多型と統合失調症、うつ病との関連を認め、cys-DISC は統合失調症、うつ病のリスクファクターであることが示された。健常者を対象として MRI による計測では、リスク群である cys-DISC 群での前帯状回の灰白質容積の減少と拡散テンソル画像による前頭葉白質の微細構造異常を認めた。

5. 一方、白質の神経線維連絡を評価する新しい方法である拡散テンソル画像解析も同様のアプローチで統合失調症での変化を検討した。統合失調症では白質の広い範囲に FA の低下を認め、白質微細構造の異常が存在することが示唆された。またこの変化は罹病期間と関連し、統合失調症において進行性の白質病変が存在する可能性を示した。また淡蒼球においては、統合失調症群での FA の低下を認めた。この変化は服薬量、罹病期間との関連は認めず、白質における変化とは異なるものと考えた。

#### (2) 分子遺伝学的研究

被験者のリクルートと遺伝子解析を行った。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、7 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と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)。

### 3) 遺伝子解析とMRIを用いた統合失調症の診断

統合失調症の生物学的マーカーとしては、trait markerとstate markerの両者の開発が必要である。MRIによる形態学的異常は従来多くの報告があり、その結果も比較的一貫している。我々は形態学的異常をtrait markerの候補として、その診断能を検討した。まず統合失調症に特徴的な形態変化を主成分分析にて抽出した。その結果、海馬、海馬傍回、島、前帯状回、上側頭回の形態変化が第一因子として抽出された。これらの形態変化のパラメータを変数としてロジスティック回帰モデルによる診断能を算出したところ、オッズ比 2.56、感度 92.8%、正診率 82.6%であった。この第一因子の領域は統合失調症群で COMT の遺伝子多型 (val158met 多型) の genotype effect を強く認める領域であることより、COMT 多型を考慮して、ロジスティックモデルの再検討を行った場合、オッズ比 3.23、感度 94.8%、正診率 90.2%と診断能の向上を認めた。さらに淡蒼球においては非進行性の FA 低下 (微細構造異常を反映していると推測される) を認めたため、その因子を加えたところ、オッズ比 3.25、感度 96.3%、正診率 92.6%と高い診断能を得ることができた。

一方、state marker としては神経活動測定が適しているとの仮説のもと、機能的MRIによるstate marker、特に治療反応性マーカーの探索を目的として健常者を対象に課題の開発を行った。社会性

を反映する課題として1)ミラーニューロン課題、2)心の理論課題、3)痛みの共感課題を用いてfMRI測定を施行した。健常者はTASと構造化面接によりアレキシサイミア傾向を測定し、アレキシサイミア群と非アレキシサイミア群に分けて群間比較を行った。また心理学的指標と脳活動との関連を検討した。健常者内においても、アレキシサイミア群は他者の意図検出、適切性に劣り、他者の痛みの認知も悪いという心理学特徴を示した。fMRI計測では、ミラーニューロン課題で、アレキシサイミア群は運動前野、頭頂連合野の活動亢進を示した。心の理論課題ではアレキシサイミア群での内側前頭前野の活動低下、痛みの共感課題においては、背側前頭前野、前帯状回、橋背側、小脳の活動低下、島皮質の活動亢進を認めた。

### D. 考察

#### (1) MRI, 神経心理学的研究

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



与える可能性を示唆している。また神経心理学的研究においてはエピソード記憶に対する影響を示さないにもかかわらず、記憶機能と深い関係にある海馬傍回の容積に影響を与えることは、高解像度 MRI による容積測定法がより鋭敏な指標であることを示唆している。また、一方、機能的 MRI による検討では欧米人での検討と類似した結果を得た。記憶中の海馬の神経活動は met アレル数に依存して低下していることを明らかにした。この所見は神経活動依存性 BDNF の細胞移動能の違いを反映したものと考えられ、機能的 MRI が高い assay sensitivity を持つ手法であることを示していると考えられる。新たな知見として得られた加齢に伴う脳萎縮に及ぼす影響に関しては、Val66Met-BDNF の多型が神経可塑性に対する影響以外にも、神経細胞保護作用に対する機能的 SNP である可能性を示しており、今後 細胞レベルでの検証が必要と考えられる。最近、Harris らにより Val66Met 多型が一般的な知的機能を反映する reasoning skill の加齢に伴う変化に影響を与えるとの報告 (Met-BDNF 群での年齢依存性の認知機能低下) があり、我々が今回得た Met-BDNF 群での前頭前野の加齢に伴う萎縮促進は Harris らの報告した加齢に伴う認知機能低下に与える Val66Met 多型の影響と関連していると推察される。我々のサンプルにおいても、加齢に伴う認知機能の変化と Val66Met 多型の関連を検討する予定である。

COMT の Val158Met 多型は統合失調症関連遺伝子として最も有望なもの1つとして知られている。その根拠として Val158Met 多型はドパミン代謝、特に前頭前野のドパミン代謝に影響を与えること、統合失調症の認知機能障害の1つであり、健常同胞においても障害されている作業記憶に対する影響が健常者において見出されている点が挙げられる。我々の検討では、前頭葉機能を反映するウィスコンシンカードソーティング検査の成績に健常者、統合失調症群とも COMT

の多型の影響は認められなかった。一方、脳形態においては、健常者では多型の影響は認めないが、統合失調症群において辺縁系、視床、上側頭回の構造変化に Val158Met 多型が強い影響を及ぼすことを明らかにした。これらの領域は統合失調症での形態異常が起こっているとの報告が多い部位であり、この多型が統合失調症での形態異常に深く関与している可能性を示している。また COMT の多型により形態学的に異なる変化を示す統合失調症のサブタイプの存在が示唆される。BDNF 同様、COMT の遺伝子多型の検討においても脳形態計測は神経心理学的検査より鋭敏であり、遺伝子多型の影響をよく反映する測定法であることが示された。

今後、日本においても COMT 抑制剤の統合失調症への応用が予測されるが、Val158Met 多型による治療反応性の違いも検討していく必要があると考えられる。Dysbindin は統合失調症において前頭前野での mRNA の発現低下、陰性症状との関連の報告があり、前頭葉機能・形態との関連を予測していたが、我々の検討では脳形態、脳機能に対する明らかな多型の効果は認めなかった。一方、言語性記憶に対する genotype effect を認め、今後より大きなサンプルでの再検討、海馬領域の詳細な検討を行う予定である。

DISC1 に関しては Ser704Cys 多型と統合失調症、うつ病との関連を認め、cys-DISC1 は統合失調症、うつ病のリスクファクターであることが示された。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不一致の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。また cys-DISC 群では、前帯状回の灰白質容積の減少と拡散テンソル画像による前頭葉白質の微細構造異常を認めた。これらの異常の機序として ERK のリン酸化が関与している可能性が明らかになった。

白質の神経線維連絡については、拡散テンソル画像による測定、評価を行った。遺伝子多型との関連に関しては、DISC1 多型が前頭葉白質の微細構造に影響を与えることが明らかとなった。この多型では帯状回灰白質構造にも影響を認め、うつ病、統合失調症のリスクとなることより、cys-DISC1 キャリアでの、前頭葉一帯状回の構造異常が、これら精神疾患に対する脆弱性に関与していると考えられた。近年の報告では統合失調症死後脳でミエリン関連遺伝子の発現が低下しているとの報告をしており、今後、ミエリン関連遺伝子の多型との関連を検討する必要があると考えられた。一方、統合失調症においては健常者と比較して、白質の広い範囲において障害が存在することが示された。またその障害の程度は、罹病期間と相関を示し、統合失調症での白質微細構造異常が進行性的変化であることを明らかにした。

## (2)分子遺伝学的研究

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

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

一方、本研究において、疾患特異性という観点において、躁うつ病やうつ病に関しても検討していく必要がある。まず、最初に躁うつ病に関しては、BDNF の新たな遺伝子多型を同定し (BDNF-LCPR)、そのうちの一つが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。

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

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

### 3) 遺伝子解析と MRI を用いた統合失調症の診断

我々は、統合失調症の生物学的マーカーとしては、**trait marker** と **state marker** の両者の開発が必要であると考えている。ハイリスク群における発症前早期介入のためには **trait marker** による診断法は必須である。一方、**state marker** の開発は客観的な治療効果判定、**state marker** を代替エンドポイントとした合理的な臨床試験の推進による新薬開発促進に寄与できると考えられる。形態学的変化は様々な報告により比較的一貫した異常の報告がなされており、これらの形態異常は発症前より存在するとの報告もあり統合失調症の生物学的な **trait marker** である可能性が高い。一方、近年の薬物負荷機能的 MRI による検討では、機能的 MRI による神経活動測定は薬効評価、治療反応性予測に有用であるとの報告がなされている。そこで、我々は形態学的異常を **trait marker** の候補として検討し、機能的 MRI を **state marker**

の候補として検討した。

今回、我々のサンプルに対して主成分分析を用いて統合失調症の形態学的特長抽出を行った。その結果、海馬、海馬傍回、島、前帯状回、上側頭回の形態変化が第一因子として抽出されたが、これらの領域は MRI による統合失調症の形態異常のメタアナリシスでも、**effect size** の大きな領域であり、統合失調症の形態異常を良く反映していると考えられた。この領域の形態変化を変数した場合、正診率 82.6%であり、MRI による形態変化は統合失調症の生物学的な診断マーカーとして優れていることが示された。また第一因子の領域は統合失調症群で COMT の遺伝子多型 (val158met 多型) の多型効果を強く認める領域であることより、COMT 多型を考慮することにより、診断能向上が期待される。COMT 多型を考慮した場合の正診率は 90.2%と診断能の向上を認めた。また異なる因子(独立の因子)として拡散テンソル画像における淡蒼球の FA 値低下をパラメータに組み込むことにより、最終的な正診率は約 93%と優れた診断能を示すことができた。治療領域では個人差(遺伝子多型)を考慮したオーダーメイド(テーラーメイド)治療が望まれているが、診断領域においてもテーラーメイド診断による診断精度の向上が期待される。我々のサンプルは慢性期統合失調症であり抗精神病薬の影響、進行性病理学的変化などに対する変化の可能性もある。また COMT の遺伝子多型による構造変化についても、抗精神病薬に対する脳の脆弱性が関与している可能性もある。しかし、最近報告された発症前の **high risk group** 及び **Velocardiofacial syndrome** を対象とした研究においても Val 多型と統合失調症発症の関連と脳形態異常が報告されており、Val 多型による脳構造異常は統合失調症の **trait marker** として有望であり、今後、発症前診断、早期介入への応用が期待される。MRI 形態解析法を用いた統合失調症診断を臨床応用可能とするためには、他のコホートで同様の診断能を示

す必要性、すなわち交差妥当性の検討が今後必要である。また解析法の標準化・MRI 機種間補正法の開発も重要である。そのため今年度より解析法、機種間補正の開発を目指して大阪大学、東京大学、富山大学との多施設共同研究を行い、MR 磁場の不均一性の補正を行うことによりある程度の機種間補正が可能となった。今後、機種間補正を行うことによりMRI を用いた診断法の普及が可能になると考える。

State marker としての機能的 MRI の課題としては社会性に関する課題を探索した。従来の報告ではワーキングメモリー課題に代表される前頭葉機能を対象とした課題が多く用いられており、統合失調症における認知機能障害の state marker として応用が期待される。統合失調症における真の治療エンドポイントは、患者の社会復帰にあり、社会復帰を妨げる要因として陰性症状、認知機能障害が問題となっている。我々は陰性症状の基盤となる社会相互作用の障害を評価するための fMRI 用の課題を作成し、その妥当性を検討した。課題としては 1) ミラーニューロン課題、2) 心の理論課題、3) 痛みの共感課題を用いて、健常者を対象に行った。健常者に対しては TAS にて失感情症スコアを算出し、失感情症傾向と課題により誘発される神経活動の関連を検討した。その結果健常者内においても、アレキシサイミア群は他者の意図検出、適切性に劣り、他者の痛みの認知も悪いという心理学特徴を示した。fMRI 計測では、ミラーニューロン課題で、アレキシサイミア群は運動前野、頭頂連合野の活動亢進を示した。心の理論課題ではアレキシサイミア群での内側前頭前野の活動低下、共感課題においては、背側前頭前野、前帯状回、橋背側、小脳の活動低下、島皮質の活動亢進を認めた。これらの結果は、アレキシサイミアの情動処理障害が自己の客体外の障害であり、特に実行機能、感情制御の脳機構の機能障害が関与していることを示している。統合失調症において失感情傾向が強いこ

とはよく知られており、今後、これらの課題の state marker としての妥当性を検討する予定である。

#### D. 結論

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

#### E. 健康危険情報

特記事項はない。

#### G. 発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. 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).
3. 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.
  4. 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.
  5. Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 57(10): 1097-1102, 2005.
  6. Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm*, 112(2):303-307, 2005.
  7. 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).
  8. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. 2005 Aug 26; [Epub ahead of print]
  9. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005 Jul 15;382(3):269-74.
  10. Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H.

- Effect of Benzodiazepine Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and Paco<sub>2</sub> to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep. *J Neurophysiol.* 2005 Oct 26; [Epub ahead of print]
11. Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study. *J Appl Physiol.* 2005 May; 98(5):1846-54.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R,

- Kunugi H, Kato T, Koyama T. Relationship between XBP1 genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI. *Neurosci Lett.* (in press).
18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada M, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hashimoto R, Fukuzako H, Yagi T. Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and beta gene clusters. *Gene*, 349:1-14, 2005.
  22. 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).
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
26. 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 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.
  27. 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.
  28. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005;16(9):927-31..
  29. Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H, The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder *Neurogenetics*, 6(3):127-33, 2005.
  30. 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.
  31. Ando T, Komaki G, Naruo T, Okabe K, Takii M, Kawai K, Konjiki F, Takei M, Oka T, Takeuchi K, Masuda A, Ozaki N, Suematsu H, Denda K, Kurokawa N, Itakura K, Yamaguchi C, Kono M, Suzuki T, Nakai Y, Nishizono-Maher A, Koide M, Murakami K, Nagamine K, Tomita Y, Ookuma K, Tomita K, Tonai E, Ooshima A, Ishikawa T, Ichimaru Y. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Aug 18;141B(8):929-934
  32. Ando T, Hashiro M, Noda K, Adachi J, Hosoya R, Kamide R, Ishikawa T, Komaki G. Development and validation of the psychosomatic scale for atopic dermatitis in adults. *J*



- Dermatol. 2006 Jul;33(7):439-50.
33. Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):1472-82.
  34. Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G. Empathy and Judging Other's Pain: An fMRI Study of Alexithymia. *Cerebral cortex*, in press.
  35. 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.
  36. 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、岡田武也、服部聡子、千葉幸恵、功刀浩、統合失調症：分子から治療まで、統合失調症の病態とディスバインジン *脳* 21、8(1)、29-33、2005
  37. 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、服部聡子、千葉幸恵、岡田武也、功刀浩 *dysbindin(DTNBP1)*分子精神医学, 5(4), 64-65, 2005.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 橋本亮太統合失調症脆弱性遺伝子 *dysbindin* の機能に関する新たな知見 *Congress Reports: Psychiatry Today, Supplements II*, p14, 2005.
  44. 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.
  45. 山田久美子、辻裕美子、廣瀬一浩、石川俊男、小牧元. 更年期女性患者へのヨーガ療法の試み. *心身医学* (0385-0307)46 巻 9 号 Page840-841(2006.09)
  46. 守口善也、前田基成、小牧元. 大規模サンプルを用いた、アレキシサイミアに対する年齢の影響の検討. *心身医学* (0385-0307)46 巻 6 号 Page599(2006.06)
  47. 安藤哲也、成尾鉄朗、岡部憲二郎、瀧井正人、河合啓介、武井美智子、岡孝和、竹内香織、板倉康太郎、山口力、河野政樹、増田彰則、石川俊男、庄子雅保、近喰ふじ子、小牧元. 摂食障害の罹患感受性におけるグレリン遺伝子多型の役割とそのメカニズムの解析. *心身医学* (0385-0307)46 巻 6 号 Page549(2006.06)
  48. 安藤哲也、小牧元. 肥満・摂食障害の分子機構 摂食障害の罹患感受性における食欲・体重調節物質の役割-グレリン

- 遺伝子多型の解析. 心身医学 (0385-0307)46 巻 6 号 Page484(2006.06)
49. 守口善也, 前田基成, 小牧元. 情動形成とその異常の脳内機構 情動と心身 相関の Black Box に迫る 情動認知の障害(アレキシサイミア)と他者理解に関する脳機能画像研究. 心身医学 (0385-0307)46 巻 6 号 Page469(2006.06).
50. 安藤哲也, 小牧元. 【神経性食欲不振症の今日的課題点】 摂食障害の遺伝子解析. ホルモンと臨床(0045-7167)54 巻 4 号 Page343-351(2006.04)
51. 可知悠子, 前田基成, 笹井恵子, 後藤直子, 守口善也, 庄子雅保, 廣山夏生, 瀧井正人, 石川俊男, 小牧元. 摂食障害患者におけるアレキシサイミアの特徴. 心身医学(0385-0307)46巻3号 Page215- 222(2006.03)
2. 学会発表
1. 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.
2. 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.
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. 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.
5. Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder, 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(16), 2005
6. Hashimoto R, Okada T, Shizuno T, Okada K, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The Breakpoint Cluster Region (BCR) Gene on Chromosome 22q11 is Associated with Bipolar Disorder, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
7. Hashimoto R, Translational

- Research for Schizophrenia, 3rd Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Heidelberg, Germany, 2 - 5 November, 2006.
8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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
  12. 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.
  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. Association study between Val66Met SNP of BDNF gene and lithium prophylaxis in Japanese patients with bipolar disorder, Society for neuroscience annual meeting, Washington DC, USA, November 12-16(14), 2005.
  14. Mori T, Ohnishi T, Nemoto K, Hashimoto R, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Age-Dependent White Matter Integrity Disruption in Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
  15. Nemoto K, Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Moriguchi Y, Shizuno T, Okada K, Asada T, Kunugi H. The

- Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene Affects Brain Morphology and Aging, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
16. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saito O, Kunugi H. The Association between the Val158Met Polymorphism of the Catechol-O-Methyl Transferase Gene and Morphological Abnormalities of the Brain in Chronic Schizophrenia, 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
  17. R Hashimoto, Takeya Okada, Tomoko Shizuno, Keiko Okada, Tadafumi Kato, Asako Kosuga, Masahiko Tatsumi, Kunitoshi Kamijima, and Hiroshi Kunugi The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
  18. 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.
  19. Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H. The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder, 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(17), 2005
  20. 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.
  21. Takuya Masui, Ryota Hashimoto, Ichiro Kusumi, Katsuji Suzuki, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Tatsuyo Suzuki, Nakao Iwata, Norio Ozaki, Tadafumi Kato, Hiroshi Kunugi, Tsukasa Koyama 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
  22. 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