

- 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.
23. 安田由華、橋本亮太、武田雅俊、不安障害・側頭葉てんかんの診断で紹介され対照的な転帰を辿った青年期の女子二例についての考察、第47回日本児童青年精神医学会総会、千葉、10.18-20(19), 2006.
24. 吉田哲彦、渡辺嘉之、長谷川千洋、喜多村祐里、安田由華、関山隆史、栗本龍、大西隆、根本清貴、森健之、木村修代、久保嘉彦、徳永博正、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometryによる検討、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
25. 橋本亮太 統合失調症の脆弱性遺伝子による分子病態研究 徳島大学医学部精神科臨床検討会、9.14, 2005.
26. 橋本亮太、功刀浩 統合失調症関連候補遺伝子とその機能 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
27. 橋本亮太、Translational Research for Schizophrenia、第3回日独先端科学(JGFoS)シンポジウム事前検討会、東京、8.25, 2006.
28. 橋本亮太、うつ病のリスクであるDISC1 遺伝子の Ser704Cys 多型はヒトの脳構造と神経細胞保護作用に影響を与える機能的多型である、国立精神神経センター神経研究所所内発表会、3.14, 2006.
29. 橋本亮太、岩田仲生、オーガナイザー 合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
30. 橋本亮太、気分安定薬の薬理作用の新しい知見、第26回リチウム研究会、東京、4.22, 2006.
31. 橋本亮太、功刀浩 一塩基多型と認知、脳構造、精神疾患との関連 第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28), 2005.
32. 橋本亮太、功刀浩、馬場明道、合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、PACAP 遺伝子と統合失調症の関連、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
33. 橋本亮太、座長、Panss Training in OSAKA、大阪、10.21, 2006.
34. 橋本亮太、座長、「その他、遺伝子解析」、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
35. 橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩 Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセン

- ス多型は見当識と関連する 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
36. 橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩 Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は見当識と関連する 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
37. 橋本亮太、精神疾患の包括的研究、浜松医大精神科セミナー、浜松、6.12, 2006.
38. 橋本亮太、精神疾患研究の最前線-分子から治療へ、大阪大学薬学研究科大学院講義、大阪、5.15, 2006.
39. 橋本亮太、千葉幸恵、服部聡子、井池直美、安田由華、野口広子、堀弘明、矢ヶ崎有希、沼川忠広、森健之、根本清貴、大西隆、功刀浩、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、臨床脳神経科学会、大阪、6.10, 2006.
40. 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、功刀浩、小山司、武田雅俊、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と遺伝子多型との関連、第 25 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、長崎、6.2-3(3), 2006.
41. 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩 BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
42. 橋本亮太、統合失調症の脆弱性遺伝子と中間表現型、第 79 回日本薬理学会年会、横浜、3.8-10(8), 2006.
43. 橋本亮太、統合失調症研究の最前線-分子から治療へ- 大阪大学大学院薬学研究科大学院講義、6.13, 2005.
44. 橋本亮太、統合失調症研究総論、第二回統合失調症研究会、大阪、5.17, 2006.
45. 橋本亮太、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、愛知病態脳研究会、名古屋、4.25, 2006.
46. 橋本亮太、尾崎紀夫、オーガナイザー 統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
47. 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、統合失調症のトランスレーショナルリサーチ、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
48. 橋本亮太、服部聡子、千葉幸恵、安田由華、井池直美、大井一高、武田雅俊、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態解析、統合脳 5 領域「平成 18 年度 夏の合同班会議」、札幌、8.22-25(22), 2006.
49. 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、

- 根本清貴、森健之、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、原田誠一、有馬邦正、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
50. 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、根本清貴、森健之、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、原田誠一、有馬邦正、斉藤治、功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7), 2005.
51. 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、中林哲夫、堀弘明、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、原田誠一、有馬邦正、斉藤治、功刀浩 統合失調症における COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と前頭葉遂行機能 (WCST) の検討 第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
52. 橋本亮太、野口広子、堀弘明、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレインジンによる統合失調症の分子病態研究、第 102 回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(11), 2006.
53. 橋本亮太、野口広子、堀弘明、服部聡子、千葉幸恵、原田誠一、斉藤治、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子であるディスプレインジンの遺伝子多型は記憶や IQ と関連する、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
54. 功刀 浩、野口広子、岡本洋平、柳沢洋子、田中美穂、堀弘明、橋本亮太、廣中直行、音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
55. 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斉藤治、廣中直行、統合失調症における情報処理障害の諸相(ワークショップ)、第 102 回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(13), 2006.
56. 功刀浩、橋本亮太、堀弘明、中林哲夫、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、朝田隆、原田誠一、有馬邦正、斉藤治 Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子と統合失調症との関連 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
57. 根本清貴、大西隆、橋本亮太、森健之、守口善也、志津野朋子、岡田景子、朝田隆、功刀浩 BDNF 遺伝子の一塩基多型 Val66Met が脳構造および加齢に及ぼす影響 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6), 2005.
58. 根本清貴、大西隆、橋本亮太、森健

- 之, 守口善也, 朝田隆, 功刀浩 BDNF Val66Met SNP が脳構造および加齢性変化に及ぼす影響 第 13 回日本精神・行動遺伝医学会, 福岡, 10.1, 2005.
59. 根本清貴, 橋本亮太, 朝田隆, 功刀浩 BDNF 遺伝子の一塩基多型が脳構造に及ぼす影響 第 101 回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.16-18(17), 2005.
60. 根本清貴, 大西隆, 森健之, 守口善也, 橋本亮太, 朝田隆, 統合失調症における脳形態の共変性変化, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋, 9.14-16(16), 2006.
61. 森健之, 大西隆, 根本清貴, 橋本亮太, 野口広子, 志津野朋子, 岡田景子, 中林哲夫, 堀弘明, 馬場敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 原田誠一, 有馬邦正, 斎藤治, 功刀浩, 松田博史 統合失調症における進行性の白質変化～拡散テンソル画像による検討 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会, 大阪, 7.6-8(7), 2005.
62. 森健之, 大西隆, 根本清貴, 守口善也, 功刀浩, 斎藤治, 橋本亮太, 松田博史, BDNF 遺伝子の Val66Met 多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋, 9.14-16(14), 2006.
63. 千葉幸恵, 服部聡子, 堀弘明, 中林哲夫, 功刀浩, 橋本亮太, 統合失調症患者の血中におけるディスバインジン遺伝子の定量解析, 第 29 回日本神経科学学会年, 京都, 7.19-21(21), 2006.
64. 増井拓哉, 橋本亮太, 久住一郎, 鈴木克治, 田中輝明, 中川伸, 功刀浩, 小山司 双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と XBP1 遺伝子多型との関連 第 101 回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.16-18(17), 2005.
65. 増井拓哉, 橋本亮太, 久住一郎, 鈴木克治, 田中輝明, 中川伸, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 功刀浩, 小山司, 双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と BCR 遺伝子多型との関連, 第 102 回日本精神神経学会総会, 博多, 5.11-13(13), 2006.
66. 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像: 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会, 大阪, 7.6-8(6), 2005.
67. 大西隆 自閉症スペクトラムの神経画像: 第 28 回日本神経科学学会年会, 横浜, 7.26-28(28), 2005.
68. 大西隆, 橋本亮太, 根本清貴, 森健之, 野口広子, 志津野朋子, 岡田景子, 中林哲夫, 堀弘明, 馬場敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 原田誠一, 有馬邦正, 斎藤治, 功刀浩 COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型は統合失調症での脳形態異常に関与する 第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会, 大阪, 7.6-8(6), 2005.

69. 竹林実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治 英、功刀 浩、うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
70. 飯嶋良味、岡田武也、野口広子、橋本亮太、志津野朋子、堀弘明、中林哲夫、加藤忠史、朝田 隆、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、有馬邦正、斉藤治、功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と人格傾向および血中 BDNF 濃度との関連、第 14 回日本精神・行動遺伝医学会、筑波、11.18, 2006.
71. 飯嶋良味、岡田武也、橋本亮太、志津野朋子、堀弘明、中林哲夫、加藤忠史、朝田隆、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、原田誠一、有馬邦正、斉藤治、功刀浩、BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
72. 尾崎紀夫、橋本亮太 オーガナイザーシンポジウム<遺伝子解析のための intermediate phenotype 第 13 回日本精神・行動遺伝医学会、福岡、10.1, 2005.
73. 服部聡子、千葉幸恵、功刀浩、橋本亮太、dysbindin 欠損マウスは、新奇環境において自発活動の異常を示す、第 29 回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006. 1.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

拡散テンソル画像を用いた統合失調症における白質、基底核微細構造異常の検討

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

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

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

Key words: 統合失調症、白質、MRI, 拡散テンソル

A 研究目的

統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。統合失調症の脳構造異常としてはCT,MRIによる計測で辺縁系、側頭葉、前頭葉皮質での灰白質容積減少の報告が数多くあり、これらの変化は初回エピソード、発症前 high risk 群においても認められるとの報告もあり、統合失調症の neurodevelopmental disorder

hypothesis を支持するものである。しかし画像研究での一貫性に対して神経病理学的研究においては灰白質の細胞構築の異常等が報告されているが、結果の一貫性に欠けている。統合失調症においては灰白質だけでなく、白質の異常による

(abnormalities in axonal integrity and organization) disconnection, misconnection もその病態に深く関わっているとの仮説がある。多発性硬化症をはじめとした白質病変を主体とした神経疾患において精神症状を呈することはよく知られている。近年、拡散テンソル画像を用いた白質微細構造の評価が可能となった。本研究は健常者と統合失調症を対象としMRIによる拡散テンソル画像計測を行い、統合失調症における白質微細構造、基底核微細構造の異常を明らかにすることを目的として行った。

B 研究方法

(2) MRI 計測

統合失調症群 42 例と年齢、性の合致した健常コントロール群を対象として 1.5T MRI を用いて拡散テンソル画像計測を

施行した(TR/TE=4000/100 ms, 256 x 256 matrix, FOV 240 mm, b =1000 s/mm², NEX=4, 20 slices, 5 mm slice thickness, 1.5 mm gap. 6 non-collinear directions). 拡散異方性の指標として fractional anisotropy (FA) 計算画像を作成した。得られた FA 画像は high dimensional warping を用いて解剖学的標準化を行い voxel-by voxel 法、regions of interest 法による群間比較、年齢との相関解析を行った。統合失調症群内では、罹病期間、発症年齢、抗精神病薬の投与量との相関関係も検討した。

DISC1 遺伝子の遺伝子多型(Ser704Cys) に関しては年齢、性、背景因子(教育歴、IQ 等)の合致した、22 例の cys-DISC1 carriers と 86 例の ser/ser-DISC1 を比較した。

(2)分子遺伝学的研究

健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。さらに既存の DNA サンプル(統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者)を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied Biosystems の TaqMAN 法を用いた。本研究は、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理 (匿 名 化) な ど を 徹 底 さ せ た。

(倫理面への配慮)

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

ては、日本神経科学会・ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針に基づいて行った。

B. 研究結果

白質微細構造異常：コントロール群との比較において、統合失調症群ではコントロール群と比較して、前頭葉-側頭葉、脳梁など白質領域の広範囲にわたるFA値の低下を示し、統合失調症での白質微細構造の存在が示された(図1)。

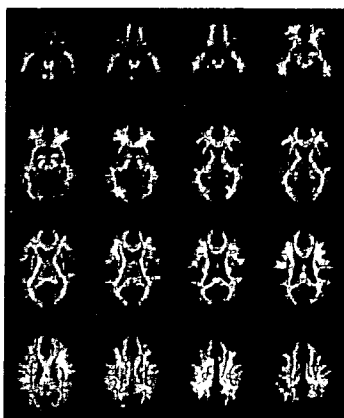


図1

コントロール群では年齢とFAの負の相関は側脳室後角の一部に認められたのに対し、統合失調症群では年齢依存性のFA値の低下を白質領域広範囲に認めた(図2)。統合失調症群でのFAの低下は罹病期間と相関したが、発症年齢、抗精神病薬の投与量との有意な相関は認めなかった。

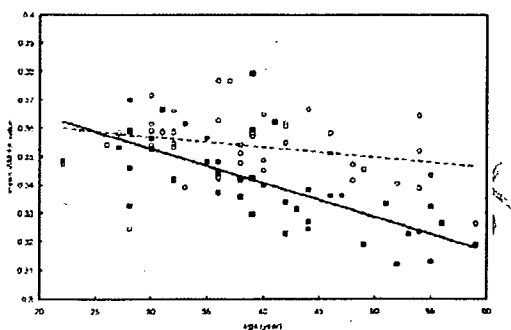


図2

基底核微細構造異常：基底核内では淡蒼球および左視床の一部に統合失調症でのFA低下を認めた(図3)

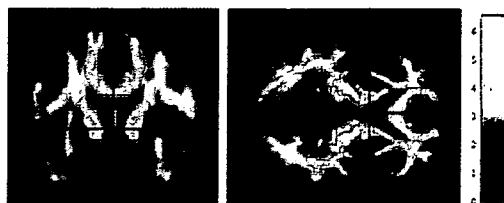


図3

基底核-視床でのFAは白質でのFAの変化と異なり、罹病期間との相関を認めなかった。

健常者における DISC1 の genotype effect:

DISC1は統合失調症、双極性障害との関連が報告されている遺伝子である。我々の大規模サンプルによる検討では、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。拡散テンソル画像解析では、cys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図4)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。

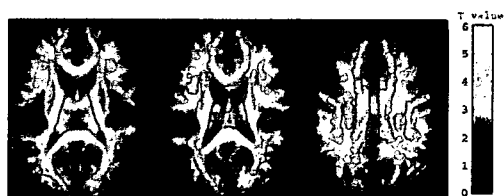


図4

C. 考察

D. 統合失調症における白質の異常を基盤とする disconnection, misconnection が精神症状に関与するとの仮説は古くからある。臨床的には、白質病変を示す

MSなどの神経疾患の存在、最近のDavisらによる統合失調症死後脳でのミエリン関連遺伝子の発現の低下などは、統合失調症における白質異常の関与を支持するものである。近年のMRIの発達により、拡散テンソル画像を用いることで、生体内白質微細構造異常が高い感度で検出可能となった。Crossing fiberの関与など技術的な問題の他、観測された異常が、変性なのかneurodevelopmentalな異常なのか、質的な違いがわからないという根源的な問題を含んでいるが、従来行えなかった定量的に白質異常を評価できる点で優れた方法である。拡散テンソル画像の登場と同時に、disconnection/misconnection仮説のある疾患として統合失調症はその研究対象となってきた。多くの報告では統合失調症における、前頭葉、側頭葉、脳梁などでのFAの低下に示される白質微細構造の異常が報告されている。しかしながら、発症初期の症例では、慢性期の症例と比較してFAの変化は比較的狭い領域に限局するとの報告もあり、FAの変化が進行性的変化である可能性も指摘されている。我々の検討では、従来の報告同様、広範囲の白質の微細構造異常を認めた。またこの変化は罹病期間と相関を認め、統合失調症における進行性の病理変化を反映したものと考えられた。統合失調症において、進行性の脳構造変化を示すことは灰白質容積の減少においても多くの報告があり、その要因のひとつとして抗精神病薬の投与、特に定型抗精神病薬の影響が示唆されている。我々の検討では白質病変と罹病期間との相関は認めたが、抗精神病薬の投与量との関連は認めず、白質病変の進行は抗精神病薬投与に伴う変化ではないと考える。

一方、基底核領域においては、非進行性的変化を淡蒼球、及び視床の一部で認めた。淡蒼球は灰白質成分のなかではミエリンの豊富な組織であり、拡散テンソル画像計測においても組織学的所見を反映して高いFAを示す領域である。所見であると考えられる。統合失調症においては、カタトニアをはじめとした基底

核一視床ネットワークの障害に起因すると考えられる障害がしばしば観察される。今回の結果は基底核領域における異常を反映したものと考えられる。これらの変化の病理学的変化としては、Uranovaらにより報告された、統合失調症患者脳におけるmyelin sheath lamellaeの損傷、oligodendrogliaのミトコンドリア密度の減少などが関与していると推測される。

DISC1多型での検討では、統合失調症、うつ病のリスクファクターであるcys-DISC1 carrier群での有意なFAの低下を前頭葉白質内に認め(図4)、白質微細構造の異常が、精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性が示唆された。

この結果は、先に述べた統合失調症における白質微細構造の変化が進行性変化であることと一見矛盾するようであるが、我々は、統合失調症における白質微細構造異常は病前より存在し、脆弱性の基盤となる変化と、発症後の進行性病変の両者があり、拡散テンソル画像においては両者の変化を反映していると考えている。

E 結論

本研究ではサンプル収集と画像解析、遺伝子解析を行った。その結果、拡散テンソル画像解析が統合失調症をはじめとした精神疾患の病態機序の解明に有用であることが示された。

E. 健康危険情報 特記事項はない。

G. 発表

1. 論文発表 平成18年度分

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*, 2006 (in press).
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet*. 2006;15(20):3024-33.
- Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;59:173-81. Review.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):218-26.
- Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, et al. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage*. 2006 32(3):1472-82
- Ohnishi T, Matsuda H, Hirakata M, Ugawa Y. Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Res*. 2006;55(4):361-9
- Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60 Suppl 1:S4-S10.7.
- Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006;27(2):151-6.
- Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*. 2006;397(1-2):25-9.
- Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori, 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. 2006;129(Pt 2):399-410.

Masataka N, Ohnishi T, Imabayashi E, Hirakata M, Matsuda H. Neural correlates for numerical processing in the manual mode. J Deaf Stud Deaf Educ. 2006;11(2):144-52

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 relationship of blood pressure and Paco2 to cerebral blood flow during human non-rapid eye movement sleep. J Neurophysiol. 2006 Apr;95(4):2293-303.

2.学会発表

平成 18 年度分

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, Human Brain Mapping 2006, Florence, Italy, June 11-15(13), 2006.

大西隆 BDNF の遺伝子多型の脳機能・形態に及ぼす影響 第 15 回海馬と高次脳機能学会、東京、11/4, 2006.

大西隆 統合失調症脆弱性遺伝子多型の脳機能、形態に及ぼす影響：第 36 回日本神経精神薬理学会・第 28 回日本生物学的精神医学会合同年会、名古屋、9/14, 2006.

大西隆 BDNF の遺伝子多型の脳機能・形態に及ぼす影響：第 29 回日本神経科学学会年会、京都、7.19, 2006.

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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

研究課題名：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

分担研究者 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

要旨：統合失調症に現れる症状の一つの一貫した特徴として、自他の区別の混乱や、自己や他者の心を理解する能力の障害があり、統合失調症の病理構造の基本部分を形成していると考えられる。この研究では、脳の機能的な磁気共鳴画像解析を用いて、様々な自己や他者理解の障害が、お互いにどのように関連し、さらに脳のどの部位の活動として表現されているのかを検討し、自己・他者表象の障害という観点から、脳機能画像を用いた客観的な統合失調症の診断につながるような認知課題の開発を目的とする。

今回は、統合失調症などにおいて認められる自己表象の障害である、アレキシサイミックな性格傾向（Alexithymic trait）に注目した。「心の理論」や「共感」といった他者理解を必要とする認知的視覚刺激を開発し、高アレキシサイミア・スコアの被験者に対して磁気共鳴画像を用いた機能的MRI実験を試行し、アレキシサイミアが他者理解の障害とも共通の要素を有しており、さらにその共通要素は、自他の区別に関わる「視点取得」の能力とより関係することを見いだした。つまりこれらの課題は自己表象と他者表象を分離する能力をもっとも要求されている課題であり、統合失調症における自己・他者表象の障害の評価に適していると考えられた。今後さらに病型別の比較にも有用と思われる。

Key word: 統合失調症、fMRI、自他分離、心の理論、共感、客観的診断法、

A. 研究目的

統合失調症に現れる症状の一貫した特徴として、自他の区別の混乱や、自己や他者の心を理解する能力の障害があり、統合失調症の病態特徴の主要な部分を形成していると考えられる。本研究では、脳の機能的な磁気共鳴画像解析を用いて、様々な自己や他者理解の障害が、お互いにどのように関連し、さらに脳のどの部位の活動として表現されているのかを検討し、自己・他者表象の障害という観点から、脳機能画像を用いた客観的な統合失調症の診断につながるような認知課題の開発を目的とした。

今回は、統合失調症において認められる自己表象の障害であるアレキシサイミア (Alexithymia; 失感情言語化症) という性格傾向に注目した。そもそもアレキシサイミアは精神身体疾患 (=心身症) に関わる性格特性として提唱されたものであり (Sifneos 1972)、自己の感情の気づきや表象の困難という、自己の情動処理の障害をその特徴とするものである。しかし統合失調症の一部にも快感消失

(Anhedonia) を症状に持つものが認められ、統合失調症における精神病理と情動処理における障害 = アレキシサイミアとの関係について、その共通性が従来論議されてきた (Maggini & Raballo 2004)。

従って、我々はまず、健常者を対象に脳機能画像研究的手法あるいは脳の形態の画像分析を用いて、他者理解・表象に関わる脳活動の障害という観点よりアレキシサイミアの特徴を検討し、統合失調症の診断につながる認知課題作成の可能性を探った。

B. 研究方法

統合失調症の既往のない健常対象者の中から、アレキシサイミア測定自記式質問紙 (Toronto Alexithymia Scale-20; TAS-20, Komaki et al. 2003) と構造化面接 (Structured Interview by the modified edition of Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire; SIBIQ, Arimura, Komaki et al. 2002) を用いて、アレキシサイミアスコアの高い群 (n=16) と低い群 (n=14) を対象に、functional MRI を用いて他者理解 (「心の理論」) に関わるアニメーション課題 (Frith et al, 2003)、ミ

ラーニューロン課題 (Ohnishi, Moriguchi et al, 2004)、および他人の痛み画像 (Jackson, Decety et al, 2005) に対する脳活動の測定を行った。

さらに、MRI の T1 強調 3D 画像を用いて、皮質の形態的な差違を Voxel Based Morphometry の手法を用いて、統計学的に検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究では、実験被験者の病的性格傾向を研究するため、そのデータ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、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十分に吟味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。実験被験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、機能的磁気共鳴画像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において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や機能的磁気共鳴画像取得の過程で、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。実験参加の依頼を拒否したからといって、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、データ等は廃棄される。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、個人情報が記入された個人データ・シートである。書類情報は金庫に保管し、さらに電子情報はパスワード管理を施し、厳重に管理される。

C. 研究結果

神経心理学的検査結果より、アレキシサイミア群では、他者の意図のくみ取りの度合いや適切性のスコアが有意に低下しており、さらに他人の痛みの程度の推察も有意に低かった。共感性の各指標では、他人の視点を取得できる能力 perspective-taking、そして、共感的な関心の度合いである empathetic concern が有意に低下していた。

fMRIの結果では、アレキシサイミア群では、「心の理論」課題に対しては、特に右側の内側前頭前野PFCがより低下しており、他人の視点取得能力の得点は、この領域の脳活動と有意な正の相関を示した。

またミラーシステムの領域の中では、アレキシサイミア群の方が頭頂領域、そして運動前野において活動がより強く認められた。

他人の痛み画像刺激に対しては、アレキシサイミア群では左側DLPFC(背外側前頭前野)、左側ACC(前帯状回)、背側橋、あるいは小脳などで低活動、右側insula(島)前/後部などでの活動の上昇がみられた。T1強調画像を用いた検討では、ACC(前帯状回)の皮質がアレキシサイミアでより厚くなっていた。

D. 考察

アレキシサイミアにおける情動処理の障害は、①自己の客体化(メタ表象)の障害という認知的障害、とりわけ②実行機能・感情の制御に関する領域の活動低下が見られた。さらには③形態的なレベルですでに正常群との差が認められた。

アレキシサイミアと統合失調症との関係については、Nkam et al (1997)が同症患者ではそのスコアが高かったと報告し、非妄想型のプロトタイプに対する親和性が高い性格特徴を示すものとしている。これらの事実は、アレキシサイミアが自己の種々の経験を言語で表現する能力の障害あるいは身体化などに関連づけて論じられてきたように、統合失調症の病態理解と共通する部分である。中でも情動処理過程の障害について、今回、アレキシサイミアを対象に脳機能画像でその一部が解明できたことは、自己・他者表象の障害という、自己の客体化(メタ表象)の障害=認知的障害(deficit in social cognition)として統合失調症を診断する上で有用なツールとなる可能性を示唆している。

近年、統合失調症患者の神経心理学的特徴を調べる目的として、「心の理論」課題を患者・患者家族に行なった報告がいくつかなされている。これは統合失調症の精神病理の一つと言われる情動認知の障害を探る上で有用な課題である。特に、そのアニメーション課題(特に、ユーモア)によるfMRI画像研究が最近報告されている(Marjoram et al. 2006)が、それによると、同症発症のリスクファクター(trait)としてPFCやprecuneus,さらには

temporal lobes 領域などの機能低下が推察された。今回の我々のアレキシサイミアにおける結果と合わせて、「心の理論」課題による画像テストは、同症発症に寄与する神経心理学的、生物学的因子の有用な抽出ツールとなる可能性を示唆するものである。

先に述べた、統合失調症におけるSocial cognitionの障害という観点から、ミラーニューロン・システムにも注目が集まっているが、統合失調症に関して未だ殆ど研究報告がなされていない(Arbib, 2005)。今回のアレキシサイミア研究で見出された所見が、同症患者のtraitを診断する上でも有用となるか興味あるところである。

一方、fMRIによる、情動的な韻律刺激(emotional prosody)を用いた共感性テストでは、統合失調症患者で左側の島の活動性の上昇(Mitchell et al. 2004)が報告されている。今回のアレキシサイミアにおける痛み画像刺激下での共感性に関する結果とは対照的である。しかし共感性の障害は統合失調症における中心的なSocial cognitionの障害の一つでもあり、「心の理論」課題と共に、今回の痛み画像刺激を用いた脳機能画像テストが共感性を測る上で有用なツールになり得る可能性がある。

興味あることに、本研究ではアレキシサイミア群のMRI画像においてACC皮質の増大といった形態学的変化が認められた。ACCは大脳辺縁系にあり、情動認知プロセスにおいて重要な役割を果たしていることから、この所見は一見矛盾しているが、Gundelらの報告(2004)とも一致する所見である。こうした形態学的変化については、統合失調症において現在までのところ特に報告されていない(McCormic et al. 2006)。こうした器質的、形態学的変化も含めて、さらに両者の神経心理学的機能の差異の検討も課題となろう。

今後、アレキシサイミア群において、安静時の脳血流・脳代謝の測定、情動刺激に対して、Copingを行ったときの脳機能画像的解析、および自律神経活動を反映するような生理指標との関連を模索して行くことは、統合失調症での機能的磁気共鳴画像を用いた客観的な診断手法の確立の検討に際し、有用になるものと考えられる。

E. 結論

アレキシサイミアは他者理解の障害とも共通の

要素を有しており、さらにその共通要素は、自他の区別に関わる「視点取得」の能力とより関係することを見いだした。

つまりこれらの課題は自己表象と他者表象を分離する能力をもつとも要求されている課題であり、統合失調症における中心的精神病理である Social cognition の障害、特に、自己・他者表象の障害を診断する上で有用なツールとなり得ると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Komaki G, Moriguchi Y, Ohnishi T, Maeda M :
Neuroimaging study of affect regulation and culture. Kubo C, Kuboki T edit : Psychosomatic Medicine. pp.135-139, 2006, ELSVOER
- 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. Epub 2006 Jun 23.
- 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. Cereb Cortex. 2006 Dec 5;
- Moriguchi Y, Maeda M, Igarashi T, Ishikawa T, Shoji M, Kubo C, Komaki G. Age and gender effect on alexithymia in a large Japanese community and clinical sample: a cross-validation study of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). BioPsychoSocial Medicine (in press)
- 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 Dec 5;141(8):929-34.
- 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.
- Ando T, Ichimaru Y, Konjiki F, Shoji M, Komaki G.
Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass and body dissatisfaction in young Japanese women. American Journal of Clinical Nutrition (in press)
- 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 46 巻 6 号 Page599(2006.06)
- 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 Page 215-222 (2006. 03)
- 安藤哲也, 小牧元【神経性食欲不振症の今日の問題点】 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)
- 小牧 元: ゲノム多型情報を基盤とした摂食障害罹患感受性遺伝子検索—罹患同胞対解析を用いて. 2000 年度-2004 年度科学研究費補助金特定領域研究成果報告書, pp388, 2006

2. 学会発表

Komaki G, Moriguchi Y, Maeda M :
Developmental aspects of alexithymia: a japanese community study. American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting, Denver, Colorado, U.S.A., March 1-4, 2006

Komaki G, Chiharu Kubo: Progress in Psychoneuroimmunology. The First World Conference of Sub-health and the Establishment of Professional Committee on Sub-health of World Federation of Traditional Chinese 2006.1.14-15Medicine Societies. The Great Hall of the People, Beijing, China,

Moriguchi Y, Ohnishi T, Maeda M, Komaki G: The neural network of mirror neuron system and mentalizing in alexithymia . American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting, Denver, Colorado, USA., March 1-4, 2006

Ando T, Ichimaru Y, Naruo T, Okabe K, Nozaki T,

Takii M, Konjiki F, Takeuchi K, Takei M, Oka T, Masuda A, Shimura M, Ishikawa T, Komaki G. Possible role of a ghrelin gene polymorphism in susceptibility to eating disorders in Japanese. Human Genome Meeting 2005, Kyoto, 2005.4.18-21

守口善也, 前田基成, 小牧 元: 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. シンポジウム I : 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—. 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 東京, 2006.5.30-31

小牧 元: パネルディスカッション「現代社会と摂食障害」: あるべき摂食障害治療をさぐる—米国保険診療の AN 治療に及ぼした問題点から— 第11回日本心療内科学会総会・学術大会, 大阪, 2006.12.2

安藤哲也, 小牧 元. 摂食障害の遺伝学的研究. 神経研究の進歩. 50(5):748-759, 2006

安藤哲也, 小牧 元. 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. パネルディスカッション II : 肥満・摂食障害の分子機構. 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 2006.5.30-31. 東京

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

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

研究要旨

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

分担研究として遺伝子解析を担当し、脳機能に影響を与えることが知られている機能的多型であるドパミンの代謝酵素のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の Val158Met 多型と脳由来神経栄養因子である BDNF の Val66Met 多型のジェノタイプングを行った。その後の脳構造と組み合わせた解析は大西主任研究者から報告する。次に、さらに、性格傾向、運動機能、新たな脳画像評価法である DTI (diffusion tensor imaging: 拡散テンソル画像法)、そして遺伝子発現について、統合失調症における異常を検討し、性格傾向、運動機能、DTI が、統合失調症の診断に役立つ可能性があることを見出した。これらの所見はさらに大サンプルにおける追試研究が必要であると思われるが、遺伝子多型や脳画像と食い合わせた解析を行うことにより、客観的診断法の確立に役立つものと考えられる。

key word: 統合失調症、MRI、遺伝子解析、中間表現型、客観的診断法、認知機能、運動機能、遺伝子発現、拡散テンソル画像法

A. 研究目的

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

そこで、MRIによる構造的異常、神

経繊維走行の異常及び、それに起因する脳機能の異常を解析し中間表現型としての脳局所レベルでの異常を明らかにし、それら中間表現型の異常と脆弱遺伝子多型との関連、認知機能異常との関連を明らかにすることにより、統合失調症のサブタイプを明らかにし、生物学的異常に基づく統合失調症の診断を可能とすることを目的とする。

そのためには、統合失調症、健常者、またうつ病などの対照疾患において、脳 MRI 画像や認知機能検査データと遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被

験者において収集する必要がある。また、脳 MRI 画像と遺伝子解析を組み合わせた解析を行うため 200 例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

F. 研究方法

国立精神・神経センター武蔵病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、武蔵病院や神経研究所のスタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的に MRI 撮像（3D 画像、拡散テンソル画像、一部の症例について fMRI）といくつかの認知機能検査バッテリー（知能指数：WAIS-R：Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised、記憶検査：WMS-R：Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査：WCST:Wisconsin Card Sorting Test、視空間ワーキングメモリ検査：ATMT：Advanced Trail Making Test）や性格検査（TCI：Temperament and Character Inventory）を行ったうえで、採血を行い DNA を抽出した。さらに既存の DNA サンプル（統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者）を精神疾患に関連する遺伝子の探索に用いた。遺伝子多型の判定を行うに当たって、Applied Biosystems の TaqMAN 法を用いた。分担研究者である橋本は、昨年度から大阪大学医学研究科に異動したため、大阪大学医学研究科精神医学教室において新たに統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様

や健常被験者をリクルートし、MRI 撮像、認知機能検査バッテリー、採血、DNA 抽出を行った。本研究は、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理（匿名化）などを徹底させた。

（倫理面への配慮）

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会と大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼す

ることが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院（医療保護入院や措置入院）している患者様や未成年者は対象から除外する。

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

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

C. 研究結果

被験者のリクルートと遺伝子解析を行った。2005年度までに国立精神・神経センターにて健常者、統合失調症あわせて300例以上のデータ収集を行い、2006年度には大阪大学において新たに100例のサンプルを収集したが、2007年度にはそれに加えてさらに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。

まず本年度は研究の最終年度であることから、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の成果をあげるために、遺伝子多型を考慮して磁気共鳴画像を用いて診断を行うことに最も力を注ぎ、主任研究者である大西のサポートを行った。

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。

中間表現型として認知機能、脳画像、神経生理機能、遺伝子発現、運動機能などが重要視されている。本研究では、主に脳構造 MRI を中心の検討を行ってきたが、他のフェノタイプに関してはまだよく検討されておらず、その点について成果を得た。

統合失調症の病前性格に関しては、古くから議論があるが、今回我々は、Temperament and Character Inventory (TCI) を用いて、定量的に、統合失調症における性格傾向について統合失調症 86 例と健常者 115 例を用いて検討を行った (Hori et al, Psychiatry Research, in press)。統合失調症患者では、新奇性追求、報酬依存、自己志向、協調性が低く、損害回避と自己超越性が高かった。これらの結果は、男性患者においてより強く認められた。このような結果は、他の民族においても報告されていることから、統合失調症一般における性格傾向の偏りと考えられる。

統合失調症において運動機能の異常が以前から指摘されているが定量的な検討については知見が少ない。本研究では、ペグボード、鏡描画と新規に開発した指運動試験と WAIS-R 知能テスト、WMS-R 記憶テストを用いて、統合失調症と健常者それぞれ 27 例と 49 例にて判別解析を行った (Midorikawa et al, Psychiatry Research, in press)。その結果、指運動試験と WMS-R の遅延再生を用いると最もよく判別できた。また、指運動試験においては、入院患者と外来患者で有意な違いがあり、重症度も反映している可能性があった。この結果は、新規に開発した指運動試験が単独では十分ではないものの統合失調症の診断に役立つ可能性を示唆した。

統合失調症における運動系の異常は、大脳基底核における機能・構造の異常よ

ると考えられている。DTI (diffusion tensor imaging: 拡散テンソル画像法) は、水分子のブラウン運動による拡散を画像化したものであるが、細胞構造によってその拡散が制限を受ける事を利用して、神経線維の走行解析などに利用することができる画像法である。定量値として、拡散の大きさとその不等方性の度合いを示す fractional anisotropy (FA) を用い、精神障害においては、主に神経線維の機能と成熟度からなると考えられる白質の微小構造 (microstructure) の評価に使用する。本研究では、統合失調症 42 例と健常者 42 例において大脳基底核の FA を定量的に測定し、比較検討した (Mori et al, Psychiatry Research: Neuroimaging, 2007)。その結果、統合失調症脳の前頭葉と視床において、FA の減少が認められた。しかも、FA の減少は年齢、性、教育年数、発症年齢、罹病期間、抗精神病薬の投薬期間や投薬量などとの相関が認められず、state というよりも trait を反映していると考えられた。よって、統合失調症の前頭葉と視床の FA は中間表現型として有用である可能性が示唆された。

我々は PDLIM5 遺伝子の血中における mRNA 発現について、抗精神病薬による治療を行っていない統合失調症患者と治療中の統合失調症患者と健常者において検討を行った (Numata et al, Neurosci Lett, 2007)。健常者と比較して、抗精神病薬によって治療を行っていない統合失調症患者では、PDLIM5 の遺伝子発現が上昇していた。しかし、抗精神病薬による治療中の患者では健常者との遺伝子発現の違いは認められなかった。PDLIM5 の血中の遺伝子発現レベルは、抗精神病薬治療の有無によってちがうため、統合失調症の trait ではなく state を反映していると考えられた。