

200730050A

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

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく
新しい診断法・治療法の開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 武田 雅俊

平成20（2008）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	1
---	---

武田雅俊

II. 分担研究報告

1. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	16
橋本亮太	
2. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	25
岡本長久	
3. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	30
尾崎紀夫	
4. 精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	36
岩田仲生	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	44
-----------------	----

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究

主任研究者 武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、近赤外分光法、脳磁図等による脳機能異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テストの障害などである。

本研究ではゲノム付の中間表現型データの収集が最も重要な点となるが、本年度は認知機能について統合失調症100例と健常者300例、性格検査であるTCIを統合失調症100例と健常者130例、脳画像として3次元構造画像や拡散テンソル画像を統合失調症80例と健常者120例、神経生理学的指標としてプレパルス抑制テストと近赤外分光法を用いた前頭葉賦活について統合失調症80例と健常者100例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学で協力して収集した。これは一年目の計画を上回るものであり、大きな成果をあげたと考えられる。

治療法の開発には、分子標的となる脆弱性遺伝子の同定が不可欠であるが、国外で統合失調症脆弱性遺伝子の候補と言われているG72遺伝子についての検討を行い、日本人サンプルでも統合失調症と関連することを、初めて見出した。今後、収集した中間表現型との関連を検討していく予定であり、この遺伝子の機能に基づく創薬に結び付けたいと考えている。

診断法の開発のために、本研究班では、1) 統合失調症の寛解を予測する因子、2) 統合失調症のリンパ芽球を用いた診断法、3) SPECT及び定量的心理検査を用いたLi反応性の予測を行った。2005年にAndreasenらが提唱した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。この定義による寛解率の報告は海外でも2報しかなく、日本においては初めての報告となる。寛解率は17%であり、海外の既報とほぼ同じであった。収集した中間表現型で寛解と関連する因子を検討すると、寛解した統合失調症患者では、性格検査における協調性が高いことが見出された。まだ数が十分でなく、さらに数を増やした検討が必要であるが、興味深い所見であった。

統合失調症患者末梢血を用いた診断法の検討においては、末梢血からBリンパ芽球を株化しその発現mRNAを遺伝子チップを用いて網羅的に解析した。発現量の平均値の差異が大きい遺伝子群と、疾患群をより明確に判別できる遺伝子群を組み合わせる解析を行い4つの遺伝子発現を組み合わせる方法で、患者群のある1群については明確に判別でき、患者群の約80%を判別できることを見いだした。今後は中間表現型を加味した方法でより精度のよい方法を確立することを検討する。

SPECT及び定量的心理検査を用いたリチウム反応性の予測に関する研究を倫理委員会に申請し承認を得たため、平成20年3月より開始している。本年度は、予備的検討として大うつ病性障害と診断され脳血流SPECTを撮像した患者105人について解析を行った。武蔵病院のノーマルデータベースと比較した脳血流SPECT所見を後方視的に検討し、過去の報告と一する前頭葉や側頭葉等の血流低下を認めた。

このように本研究は、当初の予定よりも早いペースで進んでおり、まだ予備的であるが、新たな診断・治療法のシーズとなるものが見出されている。中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

分担研究者

橋本亮太 大阪大学大学院医学系研究科 特任助教
岡本長久 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科医長
尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
岩田仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

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やICD-10による操作的診断法が汎用さ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。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。

抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、高次認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図等における異常などがある。中間表現型は客観的・科学的診断技法の候補であると考えられるが、単独では感度・特異度の点で十分ではない。しかし、これらの中間表現型は神経生物学的なメカニズムが異なると考えられることから、組み合わせることによって、精神疾患における客観的・科学的診断技法を確立することが期待される。よって、医療行政上、大変有意義であると考えられる。

また中間表現型と遺伝子多型の関連を検討することにより、新たな脆弱異性遺伝子を見出すことが期待される。これらの脆弱性遺伝子の機能解析から統合失調症とうつ病の新規の治療ターゲット分子を同定することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。このように本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

また、大うつ病性障害は、抑うつ・意欲低下に加え、時に不安、焦燥感、自殺念慮などが出現し、ま

れに致死的となることがある。初回の抗うつ薬に反応しない患者は40-50%、作用機序の異なる2つ以上の抗うつ薬を十分量十分期間使用しても、抑うつ気分、意欲低下が遷延する例が10-20%存在する。後者は治療抵抗性うつ病と言われている。

わが国での治療抵抗性うつ病に対する薬物治療の選択肢としては、他の抗うつ薬への変更や併用、他の薬物を追加する増強療法があるが、現在強いエビデンスを持つ治療戦略はリチウムおよび甲状腺ホルモン (T3) による増強療法である。リチウム増強療法の反応率は50-70%と言われており、三環系抗うつ薬 (TCA) だけでなく最近では選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) との併用によるエビデンスも蓄積されつつある。しかし、血中濃度の増加に伴い、手指振戦、口渇などの副作用が増加し、甲状腺ホルモンとリチウムの増強療法を比較した場合、その効果に大きな差を認めないが、副作用はリチウムの方が多いという報告もある。このため、治療抵抗性うつ病患者に対するリチウム増強療法を、より副作用を少なく効果的に用いるためには、その効果に関する予測因子の解明が望まれるが、それに関する報告は現時点では不十分である。

大うつ病性障害の脳画像所見について、脳CT所見では側脳室の拡大が、脳MRIでは特に皮質下白質の異常が指摘されている。また脳血流SPECTでは左半球の前頭葉や帯状回、側頭葉での血流低下とうつ状態との関連が指摘されている。これらの画像所見と精神症状との関連が解明されているとはいえないが、治療と脳画像所見との関連についてはいくつかの報告がある。Torenceらは双極性障害患者の治療予測因子を様々な脳画像所見から検討した。またGregoryらは双極性障害の患者に対してリチウムを4週間投与したところ、三次元MRIを用いた大脳灰白質量の増加を認めたと報告している。このように、治療効果を予測し判定するのに画像検査が有用である可能性が示唆され、今後の気分障害に対する治療戦略への画像検査の貢献が期待される。そこで、本研究では、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムによる増強療法の効果の予測因子を、頭部MRIや脳血流SPECTを用いて検討することを目的とした。

これらの研究を遂行するためには、統合失調症、気分障害、健常者において、脳MRI画像や認知機能検査データなどの中間表現型と遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像と遺伝子解析を組み

合わせた解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学付属病院、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、各施設の関連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)と認知機能検査バッテリー(知能指数:WAIS-III:Wechsler Adult Intelligence Scale-III、記憶検査:WMS-R:Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査:WCST:Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査:Continuous performance test:CPT)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法:NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI:Temperament and Character Inventory)を行ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ芽球化を行った。臨床的評価としては、SCID(Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale:陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS(Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAMD(Hamilton Rating Scale for Depression:ハミルトン鬱病評価尺度)またはYMRS(Young Mania Rating Scale:ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。また、治療効果の新しい評価法であるアンドリーセンが2005年に提唱したremission(寛解)についての検討も行った。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。

リンパ芽球を用いた検討においては、対象は、統合失調症患者及び性別と年齢をマッチさせた正常対照者とした。文書による説明を行い本人の同意署名を得た後に末梢血を採血した。診断には構造化面

接としてSCIDを行った。発現解析にはケース:コントロール=29:30の合計59サンプルを用いた。疾患群については統合失調症初発患者でかつ未投薬の状態での採血に同意の得られたものとした。同時に事象関連電位や認知機能・精密MRI撮像を行い臨床情報の収集を行った。治療は原則risperidoneの単剤投与とし、0週及び8週での症状評価をPANSSで行った。末梢血からBリンパ球を分離精製しEBウィルスを感染させることにより不死化させ株化を行った。遺伝子発現解析の為に、株化したリンパ球からtotal RNAを抽出しd(T)18プライマーを用いた1本鎖cDNAを合成した。これらの手順は使用するチップに合わせたラベリングキットに従って調整した。また同時にゲノムDNAをリンパ球から抽出しゲノムDNA解析に使用した。DNAチップ発現解析において、DNAチップはAffymetrix社のGeneChipプローブアレイHuman Genome U133 Plus 2.0 Arrayを用いた。本アレイは1枚で約47000の転写産物/約54000のプローブセットが搭載されており、ヒト遺伝子をほぼ網羅して解析が可能である。統計学的解析として、得られた発現データから統合失調症を特徴づける発現プロファイルを抽出した。遺伝子スクリーニング法としてクラス予測モデルを構築すると同時に、遺伝子を選択するラッパーアプローチ法を用いた。特にFuzzy Neural Networkを用いた変数減少法によってノイズの少ない効率のよい遺伝子選択を行った。

うつ病におけるリチウムの治療反応性に関しては、武蔵病院のうつ・ストレスケア病棟に平成14年度から平成18年度の5年間に入院し、ICD-10にてうつ病エピソードまたは反復性うつ病性障害の診断基準を満たす患者で、血流SPECTを撮像した患者105人(男性37名・女性68名)を対象とした。脳血流SPECT撮像時の平均年齢は55.78歳、初発からの経過期間は平均6.56年、今回のエピソード期間は平均1.13年であった。使用薬物量は、抗うつ薬がIMP換算で平均153.8mg、抗精神病薬がHPD換算で平均1.31mg、抗不安薬・睡眠薬がDZP換算で平均8.37mgであった。SPECT所見を当院で作成したノーマルデータベースと比較し、年齢別に各部位の血流について検討した。また診療録をもとに、脳血流SPECT所見と臨床像(罹病期間、エピソード期間)との関連を調べた。尚、SPECTのトレーサーとしては^{99m}Tc-ECDを用いた。画像統計処理は、eZIS処理によって得た機種間差補正後のSPECT画像を使用し、

SPM2による群間比較を行った。尚、より解析精度をあげるため年齢層別に分けて行った。

本研究は、各施設の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、それぞれの研究計画は、各施設の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）している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。本年度は認知機能について、統合失調症100例と健常者300例、性格検査であるTCIを統合失調症100例と健常者130例、脳画像として3次元構造画像や拡散テンソル画像を統合失調症80例と健常者120例、神経生理学的指標として、プレパルス抑制テストと近赤外分光法を用い前頭葉賦活について、統合失調症80例と健常者100例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学で協力して収集した。これは一年目の計画を上回るものであり、大きな成果をあげたと考えられ

る。

特に名古屋大学では、統合失調症と双極性障害の双方を健常者と比較することをおこなった。WCSTにおけるCAは健常群 5.32 ± 1.19 、統合失調症 4.85 ± 1.29 、双極性障害 4.50 ± 1.29 であった。PEについてはそれぞれ 1.07 ± 2.17 、 2.94 ± 3.95 、 2.25 ± 2.87 であった。健常群においては60代までは結果のばらつきが少ないが、それ以降の高齢者においては結果のばらつきが非常に大きい傾向がみられた。CPTにおいては総合点を表す d' は1回目においては健常群 2.48 ± 0.86 、統合失調症 1.35 ± 0.74 、双極性障害 1.15 ± 0.33 、2回目においては 2.75 ± 0.83 、 1.62 ± 0.90 、 1.54 ± 0.95 であった。N-back testにおいてはデータ数が少ないが、統合失調症、双極性障害において健常者より正答率の低下傾向がみられた。今回の結果は海外の既報における知見と一致するものである。日本人においても同様の障害が認められ、中間表現型としての有効性を示唆するものである。

新しい脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いて、4種類の前頭葉課題遂行時にNIRS測定を行い、統合失調症患者の前頭葉機能と局所脳血液量の変化に関する検討を行った。常被検者30名（HC群）に対し、前頭葉機能を評価する指標であるVFT、Tower of Hanoi（TOH）、Sternberg's Task（SBT）、Stroop Task（SRT）を行った。2チャンネルNIRS装置（浜松ホトニクス社製NIRO-200）を用いて、左右前頭前野の血液量変化、特に酸素化ヘモグロビン濃度[oxy-Hb]の変化量を計測した。解析では、左右2領域における課題遂行前と課題遂行中の平均変化量を算出し、課題の成績や臨床症状などとの関連を調べた。その結果、4種類全ての課題成績で、SP群はHC群に比し有意に低かった。VFT letterとTOH施行時における[oxy-Hb]の変化量では、SP群はHC群に比し有意な低下が認められたが、VFT category、SBT、SRTでは両群に有意差は認められなかった。

もう一つ、新たな神経生理機能の検査として、PPIを行った。対象は日本人の健常者50名（男/女:30/20、平均年齢 38.7 ± 10.3 歳）、DSM-IVに基づき統合失調症と診断された患者30名（男/女:18/12、平均年齢 38.6 ± 10.0 歳、クロルプロマジン換算抗精神病薬内服量 681.5 ± 401.7 mg/日）。健常群と患者群との間に、年齢・教育歴・予測病前IQに有意差は認めなかった。患者群は健常群に比して、第1ブロック

における驚愕反応の平均(startle reflex:SR)、HAB及び90dBのプレパルスにおけるPPIは有意に減少していた。全ての音圧のプレパルスにおけるPPIで、健常群では男性の方が女性に比して有意に大きかったが、患者群では、有意な男女差は認めなかった。男女別に健常群と患者群とを比較した場合、男性では患者群は健常群に比し、SR、HABならびに86、90dBのプレパルスにおけるPPIが有意に減少していたが、女性ではSR、HAB、PPIの全てにおいて有意差は認めなかった。

我々は、統合失調症と疾患感受性遺伝子G72において今までに関連があると報告されている8つのSingle-Nucleotide Polymorphisms(SNPs)について解析を行った。これまでに報告されているサンプルサイズと比較し、我々は他施設の協力の下で統合失調症1312例、健常者1628例という大きなサンプルサイズで検討した。患者群と対照群の間で、1つのSNP(rs778293)について遺伝子型、遺伝子頻度ともに統計学的有意差を認めた(遺伝子型:P=0.011、遺伝子頻度:P=0.023)。その他のSNPに関しては、二群間で有意差を認めなかった。本研究より、日本人においてもG72遺伝子多型が、統合失調症に関与している可能性が示唆された。

2005年にAndreasenらが、PANSSの妄想、概念の統合障害、幻覚による行動などの8項目について3点以下が6ヶ月以上続くという、期間を初めて導入した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。この定義による寛解率の報告は海外でも2報しかなく、日本におけるこの寛解の定義についての調査はまだなされておらず、100名の患者様について検討した。その結果、寛解率は17%であり、海外の既報とほぼ同じであった。収集した中間表現型で寛解と関連する因子を検討すると、寛解した統合失調症患者では、性格検査における協調性が高いことが見出された。まだ数が十分でなく、さらに数を増やした検討が必要であるが、興味深い所見であった。

リンパ芽球化細胞を用いた診断法の開発においては、1stセットとして14:15での解析を行った。疾患群と対照群の増減が反対になる遺伝子を選別しその後Fuzzy Neural Networkを用いて尤も正確に疾患群とその他を選別できる方法を算出した。この結果3つの遺伝子の発現の過多によって14例全ての疾患群が選別できることが示された。この方法の精度を確認するためさらに15:15のサンプルに

ついて解析をおこなった。先の方法で選別を行うと15例中7例のみが同じ群に選別され8例については選別されなかった。そこでこれら29:30での情報を最大限利用してより有効な診断法の策定を行った。統計解析としては単に平均値の差異のみではなく、選別に有効な差異を示す遺伝子を選出するS2N'法を用いて選出した。こらから尤も確からしい10個の遺伝子を選出し再度Fuzzy Neural Networkによって有効な選別法を選択した。結果として4つの遺伝子を用いた予測法によって78%の精度の診断法を確定した。

うつ病におけるリチウムの治療反応性の予測因子を見出すためのSPECT画像による予備的検討においては、以下のような結果であった。うつ病患者で脳血流が低下している部位は、各年齢層で広がりには違いはあるものの同様な部位であった。血流低下を認める部位としては、両側眼窩前頭野、左優位の両側前頭前野背外側野、両側前頭眼野という前頭葉、そして左優位の両側後頭葉であった。うつ病罹病期間が長いほど、両側眼窩前頭野、左海馬での血流低下を認めた。今回のエピソード期間が長いほど、基底核(両側尾状核頭部)、脳幹での血流低下を認めた。

D. 考察

中間表現型の候補として選択した認知機能検査バッテリーの結果について統合失調症、双極性障害、健常群における検討をおこなった。海外の既報における知見と一致する結果が得られた。一部の認知機能検査において双極性障害で障害が強くみられた項目については双極性障害のサンプル数が少ないことを考慮する必要がある。中間表現型としての有効性や臨床応用可能な客観的指標としての有効性を示唆する重要な成果である。

我々は、統合失調症の中間表現型として、NIRSを用いた前頭葉課題時の血流変化、プレパルス抑制テストについて検討を行い、それぞれ成果を得た。NIRS検査においては、統合失調症群において全ての前頭葉課題の成績に有意な低下がみられたが、左右前頭前野の血液量変化に関しては4種類の前頭葉課題のうち特にVFT letterとTOHに認められた。今後NIRSを用いた検査を、統合失調症の診断補助あるいは治療前後の改善度評価に利用できる可能性はあるが、施行する前頭葉課題ではVFT letterとTOHが有用であると考えられた。

強い刺激の直前に微弱な刺激を先行させると、驚愕反応が抑制される現象は prepulse inhibition (PPI) と呼ばれる。強い刺激も繰り返されることにより馴化 (habituation: HAB) が起こり、次第に驚愕反応が弱くなる。このような驚愕反応の制御機構に関する研究の多くは欧米におけるもので、統合失調症患者において PPI が健常者に比して低下していることなど報告されているが、黄色人種を対象とした研究は少ない。本研究により、わが国の統合失調症患者でも、一定の刺激条件のもとで、健常者に比し PPI が障害されていることが考えられた。今後 SR、HAB 及び PPI の臨床的意義について詳細に検討していく必要があると考えられた。

今後、これらの検査同士または遺伝子多型を組み合わせることにより、新たな客観的診断法を確立できるものと考えられる。さらに、遺伝子多型との関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子の発見につながるのではないかと考えられる。

統合失調症家系の全ゲノムスキャンでは、染色体 5q, 3p, 11q, 13q, 6p, 1q, 22q, 8p, 20q, 14p において強い連鎖を認め、これらの連鎖部位を検索することで DTNBP1, RGS4, DISC1, COMT, G72 のようないくつかの候補遺伝子が同定されてきている。G72 は 13q34 に存在する約 29 kb の遺伝子であり、統合失調症だけでなく双極性障害での関連の報告があることから精神障害に共通する遺伝子として注目されている。G72 蛋白は D-amino acid oxidase activator (DAOA) 作用を有し、DAO は NMDA 受容体部分アゴニストである D-セリンの酸化作用を持つことから統合失調症のグルタミン酸仮説を支持する遺伝子の可能性が示唆されている。これまでに複数の人種において G72 と統合失調症の関連が報告されているが、日本人での関連は報告されていない。我々は、日本人においても G72 遺伝子が統合失調症と関連することを示し、G72 遺伝子は複数の人種において関連が認められることから、統合失調症の感受性遺伝子の一つであると考えられる。今後、収集した中間表現型との関連を検討していく予定であり、この遺伝子の機能に基づく創薬に結び付けたいと考えている。

末梢血を用いた新たな診断法に開発研究における結果として、78% の確度は臨床的に実用化できるレベルにはまだ不十分である。さらに精度を上げる方法を抽出するためさらにサンプル数を増加させ再解析を行う必要がある。また今回は末梢血を株化

して行ったが、実地臨床に応用するにはどのような状態で採血したサンプルからも同様の結果が得られることが求められる。このためには様々な状態での患者サンプルを用いた再現性を検討する必要がある。

SPECT 検査の問題は、絶対値での評価が困難であることや、疾患特異的な所見か状態特異的な所見か評価できないことから、様々な報告間で結果が一致しにくいことである。しかしながら、うつ病の脳血流 SPECT 所見に関する報告を検討すると、前頭葉、側頭葉の血流低下については概ね一致している。

前頭葉については、頭部 MRI において患者での体積低下 (約 7%) (Coffey, 1992)、重症度と相関する体積低下 (Kumar, 1998) 等の報告がある。脳血流では、前頭葉の血流低下、特に右と比較し左の前頭葉での低下が著しいという左右差の報告があり、これは当院で左優位な前頭葉血流低下に一致する。特に注目すべきは、ドーパミン系関連部位で、うつ病の精神運動抑制や抑うつ気分に関与している可能性のある前頭前野背外側部である。うつ病患者における同部位の血流低下 (Daniel J, 2005) の報告があり、また病理学的にうつ病で同部位の神経細胞、グリア細胞の減少 (Rajkowska, 2001) が報告されている。今回の結果でも、同部位の血流低下を認めており、うつ状態を反映している可能性が高い。

辺縁系は emotional circuitry (limbic-thalamic-cortical circuits) の一部であり、うつ病において重要な部位と考えられている。画像的には、頭部 MRI において罹病期間に比例して海馬の体積減少 (Shah, 1998) (Sheline, 1999) が報告されている。海馬など体積の少ない部位における SPECT 所見は体積に影響を受けやすく、体積減少により二次的に血流低下を示す可能性がある。血流低下か体積減少か不明であるが、海馬における画像的異常を当院でも認めたことは従来の報告と合致している。当院では左のみで左右差を認めたが、前頭葉と同様側頭葉でも左優位の血流低下の報告がある。また、辺縁系に含まれる扁桃核は、うつ病において重要な部位の一つである。うつ病患者の頭部 MRI において、扁桃核の非対称性の増大 (Mervaala, 2000)、扁桃核の減少 (Bremner, 2000)、PET において重症度に比例して扁桃核の血流・代謝の増加 (Abercrombie, 1996) 等の報告がある。治療抵抗性うつ病 (drug free) の SPECT においては、海馬-扁桃核の血流増加 (Hornig, 1997) が報告され

ている。このように扁桃体はうつ病において重症度、治療抵抗性などに関係する可能性のある部位であるが、今回の検討では扁桃体の異常は指摘できなかった。今後治療抵抗性うつ病患者のみを対象として絞ることで異常所見が得られる可能性が高い部位であると考えられる。

基底核に関しては、うつ病患者の頭部MRIにおいて尾状核の減少(Krishnan, 1993; Parashos, 1998)、高齢発症の患者における尾状核の減少(Greenwald, 1997)、年齢が高齢ほど被殻の体積が減少(Husain, 1991)等の報告がある。当院においても、エピソード期間が長いほど尾状核血流が低下しており、これまでの報告と一致するが、発症年齢の関与は否定できないため、今後の検討が必要である。

今回の研究の問題点としては、後方視的に検討を行ったため、撮像時の重症度や経過(急性期か回復期かなど)が多様で、また使用薬物の条件も統一されていない点がある。しかしながら既報と同様、前頭葉、側頭葉の異常は指摘できたので、今回の方法で検討したSPECTの評価は妥当であると考えられる。今後、リチウム増強療法が有効であった治療抵抗性うつ病の一群に条件を絞ることで、より疾患特異的な評価が可能になると思われる。

E. 結論

我々は、精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発のために必要なリサーチリソース・データベースを当初の計画より早いペースで構築している。さらに、NIRS、PPI、WCST、CPTなどの中間表現型の評価を進め、日本人において新たな脆弱性遺伝子であるG72を見出した。また、統合失調症の新しい評価法である寛解における検討を開始した。また、4つの遺伝子発現プロファイルを用いて78%の精度の末梢血診断法を確立し、治療抵抗性うつ病のリチウムの治療反応性に関する検討を開始した。これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aidaraliev N J, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda J I, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M. Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. J Hum Genet. 2008 in press.
- 2) Ikeda, M, Takahashi, N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Iwata N, Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large-sample. Schizophr Res (in press)
- 3) Numata S, Ueno S, Iga J, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Sano A, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Ohmori T. No association between the NDE1 gene and schizophrenia in the Japanese Population. Schizophr Res (in press)
- 4) Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. The World Journal of Biological Psychiatry (in press)
- 5) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H. Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI), Psychiatry Res (in press).
- 6) Numata S, Shu-ichi Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression and association analysis of TGFBR2 gene in schizophrenia, J Psychiatric research (in press)
- 7) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia

- assessed by a novel finger-movement test, *Psychiatry Research* (in press).
- 8) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Saitoh O, Okabe S, Kunugi H. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Psychiatry Res*, 158:251-255, 2008.
 - 9) 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, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32:204-208, 2008.
 - 10) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M. Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of s3 cleavage of notch-1, *Mol Cell Biol*, 28(1):165-176, 2008.
 - 11) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia, *Mol Psychiatry*, 12:1026-1032, 2007.
 - 12) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects, *Neurosci Lett*, 428(1):17-20, 2007.
 - 13) Murotani T, Ishizuka T, Hattori S, Hashimoto R, Matsuzaki S, Yamatodani A. High dopamine turnover in the brains of Sandy mice. *Neurosci Lett*. 421(1):47-51, 2007.
 - 14) 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*, 180(1):69-76, 2007.
 - 15) Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N. Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Neuroscience Res*, 59(1):23-28, 2007.
 - 16) 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*, 154(2):133-145, 2007.
 - 17) 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*, 415:28-33, 2007.
 - 18) 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.
 - 19) Hashimoto R, Tankou S, Takeda M, Sawa A. Postsynaptic density: A key convergent site for schizophrenia susceptibility factors and possible target for drug development. *Drugs Today (Barc)*. 43(9):645-654, 2007.
 - 20) 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.
- 21) 橋本亮太、統合失調症の病因論. *Congress Reports: Psychiatry Today*, 11 from WFSBP, p8-11, 2007.
 - 22) 橋本亮太、指定発言：中間表現型と遺伝子、講演紹介 第6回 Schizophrenia 研究会、臨床精神薬理, 10(12), 2362-2372, 2007.
 - 23) 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) と統合失調症, *分子精神医学*, 7(4), 347-356, 2007,
 - 24) 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) の分子機能, *Schizophrenia Frontier*, 8(3):169-174, 2007.
 - 25) 武田雅俊、紙野晃人、田中稔久、工藤喬、大河内正康、田上真次、森原剛史、橋本亮太、谷向仁、Ramon Cacabelos, *アルツハイマー病のゲノミクス*, *Cognition and Dementia*, 6(Suppl.) 2007.
 - 26) 橋本亮太、大井一高、安田由華、吉田哲彦、武田雅俊、中間表現型としての脳画像解析の現状と展望、7(3):214-221, *分子精神医学*, 2007.
 - 27) 橋本亮太、武田雅俊、リチウムの神経保護作用. キーワード精神第4版、230-231, 2007. 先端医学社
 - 28) 橋本亮太、武田雅俊、DTNBP1. キーワード精神第4版, 200-201, 2007.
 - 29) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (1):54-8, 2008
 - 30) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* 63 (2):191-196, 2008
 - 31) Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N: An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 19 (4):471-473, 2008
 - 32) Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M: Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008
 - 33) Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. *Pharmacopsychiatry* 40 (2):84-5, 2007
 - 34) 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
 - 35) Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett* 414 (3):209-12, 2007
 - 36) Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Res* 153 (1):61-7, 2007
 - 37) 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
 - 38) Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh

- SD, Kato T, Yoshikawa T: A Promoter Haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology* 32 (8):1727-37, 2007
- 39) Nakayama H, Kitaichi K, Ito Y, Hashimoto K, Takagi K, Yokoi T, Ozaki N, Yamamoto T, Hasegawa T: The role of organic cation transporter-3 in methamphetamine disposition and its behavioral response in rats. *Brain Res* 1184 260-9, 2007
- 40) Miura H, Kitagami T, Ozaki N: Suppressive effect of paroxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, on tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Synapse* 61 (9):698-706, 2007
- 41) Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M: Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 164 (7):1105-14, 2007
- 42) Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada T, Ozaki N: Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 17 (4):227-231, 2007
- 43) Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Branko A, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the transferrin gene and schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 18 (5):517-20, 2007
- 44) Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Albalushi T, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett* 417 (3):326-329, 2007
- 45) Kimura H, Tonoike T, Muroya T, Yoshida K, Ozaki N: Age of onset has limited association with body mass index at time of presentation for anorexia nervosa: Comparison of peak-onset and late-onset anorexia nervosa groups. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (6):646-50, 2007
- 46) Ito M, Yoshida K, Kimura H, Ozaki N, Kurita K: Successful Treatment of Trigeminal Neuralgia With Milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 30 (3):183-185, 2007
- 47) Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case-control population. *Neurosci Res* 58 (2):145-148, 2007
- 48) Ishiguro H, Horiuchi Y, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: RGS4 is not a susceptibility gene for schizophrenia in Japanese: association study in a large case-control population. *Schizophr Res* 89 (1-3):161-4, 2007
- 49) Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12 (10):891-893, 2007
- 50) Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 (3):271-8, 2007
- 51) Aleksic B, Ishihara R, Takahashi N, Maeno N, Ji X, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap junction coding genes and schizophrenia: a genetic association study. *J Hum Genet* 52 (6):498-501, 2007
- 52) Ikeda M, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Iwata N. Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large sample. *Schizophr Res*. 2008 Feb 16; [Epub ahead of print]
- 53) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N. No association between

- prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 17; [Epub ahead of print]
- 54) Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H. Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng.* 2007 Apr;103(4):303-10.
- 55) Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Carroll L, Peirce T, Moskvina V, Segurado R, Nikolov I, Williams NM, Ikeda M, Iwata N, Owen MJ, O'donovan MC. Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):58-65.
- 56) Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1-3):22-6.
- 57) Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007 Feb;6(1):107-12.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Translational Research for Schizophrenia, 4th Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Shonan, Japan, November 1-4(3), 2007.
- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. Genetic variations in the dysbindin gene are associated with human memory performance, IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(15,16), 2007.
- 3) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Sugai F, Takeda M. Two cases of spinocerebellar ataxia that follows a psychotic disorder, IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
- 4) Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Yasuda Y, Yoshida T, Ohi K, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Hashimoto R, Takeda M. Lack of aging effect on prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response in patients with schizophrenia. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(15,16), 2007.
- 5) Yanagida K, Nishitomi K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Oguri T, Jiang J, Mori K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Selective Notch signaling assay aimed at A β production inhibitor screening. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
- 6) Nakayama T, Okochi M, Tagami S, Yanagida K, Nishitomi K, Oguri T, Jiang J, Mori K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Selective Notch signaling assay aimed at A β production inhibitor screening. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, October, 14-18(17,18), 2007.
- 7) Iijima Y, Noguchi H, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Kunugi H. Association between BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) and cognitive function, XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, USA, October, 7-11(8), 2007.
- 8) Ikeda M, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Ozaki N, Iwata N, Large-sample replication study of NRG1 with schizophrenia, New York, USA, October, 7-11(10), 2007.
- 9) Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Yasuda Y, Ohi K,

- Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association of the SNARE Complex Genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) with Schizophrenia in the Japanese Population, New York, USA, October, 7-11(9), 2007.
- 10) Kimura R, Kudo T, Kamino K, Hashimoto R, Takeda M. THE DYRK1A GENE, ENCODED IN CHROMOSOME 21 DOWN SYNDROME CRITICAL REGION, BRIDGES BETWEEN B-AMYLOID PRODUCTION AND TAU PHOSPHORYLATION IN ALZHEIMER DISEASE, New York, USA, October, 7-11(10), 2007.
- 11) Hashimoto H, Hashimoto R, Shintani N, Matsuda T, Ago Y, Kakuda M, Baba A, EVIDENCE THAT THE PACAP GENE CONTRIBUTES TO THE RISK OF SCHIZOPHRENIA, 8th International Symposium for VIP, PACAP and Related Peptides, Manchester, USA, September 3 - 8, 2007.
- 12) Takahashi N, Ikeda M, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Buxbaum J, Iwata N, Ozaki N, FAILURE TO REPLICATE THE ASSOCIATION BETWEEN NRG1 AND SCHIZOPHRENIA USING JAPANESE LARGE-SAMPLE. NY Psychiatric Genetics Summer Forum, New York, June 27, 2007.
- 13) Hashimoto R, Symposium: Pathogenesis of schizophrenia, dysbindin and pathogenesis of schizophrenia, 2nd International Congress of Biological Psychiatry, Santiago, Chili, April 17-21(17), 2007.
- 14) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、石塚智子、熊本奈都子、遠山正彌、大和谷厚、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病態解明研究、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
- 15) Kazutaka Ohi, Ryota Hashimoto, Yuka Yasuda, Fuminobu Sugai, Masako Kiribayashi, Naomi Iike, Tetuhiko Yoshida, Hidetoshi Takahashi, Ryohei Ishii, Masao Iwase, Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda, A possible association with CAG repeats length in the TATA-binding protein gene in Japanese patients with schizophrenia, a correlation of age at onset for schizophrenia, 第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(15), 2008.
- 16) 井池直美、橋本亮太、吉田哲彦、桐林雅子、大井一高、安田由華、高橋秀俊、疇地道代、池澤浩二、石井良平、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の認知機能の特性に関する予備的な検討、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(15), 2008.
- 17) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、吉田 哲彦、大井一高、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢 貴行、井池直美、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚刺激に対する驚愕性瞬目反射の制御機構の障害について、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
- 18) 糸川昌成、小幡菜々子、新井誠、野原泉、羽賀誠一、豊田倫子、山田和男、古川愛造、曾良一郎、橋本亮太、氏家寛、吉川武男、統合失調症における DISC1 遺伝子の稀な変異の解析、第三回統合失調症学会、東京、3.14-15(14), 2008.
- 19) 漆原幸雄、橋本亮太、武田雅俊、高齢発症の統合失調症にセロクエルが著効した一例、第4回大阪中央精神科症例検討会、大阪、1.17, 2008.
- 20) 橋本亮太、服部聡子、室谷知孝、松崎伸介、熊本奈都子、石塚智子、安田由華、武田雅俊、遠山正彌、大和谷厚、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研究、統合脳5領域「平成19年度 冬の合同班会議」、東京、12.22-24(24), 2007.
- 21) 池田匡志、高橋長秀、齋藤真一、Branko Aleksic, 渡部雄一郎、布川綾子、山之内芳雄、木下葉子、北島剛司、岸太郎、川島邦裕、橋本亮太、氏家寛、稲田俊也、染矢俊幸、武田雅俊、尾崎紀夫、岩田仲生、日本人統合失調症患者とNRG1の関連解析、日本精神・行動遺伝医学会、小平、11.17, 2007.
- 22) 高橋秀俊、岩瀬真生、石井良平、安田由華、吉田 哲彦、大井一高、疇地道代、池澤浩二、栗本龍、レオニデスカヌエト、中鉢貴行、井池直美、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症の

- 驚愕性瞬目反射の prepulse inhibition 解析に対して interstimulus-intervals における反応が及ぼす影響について、第37回日本臨床神経生理学会、栃木、11.21-23(21), 2007.
- 23) 池澤浩二, 岩瀬真生, 石井良平, 疇地道代, 栗本龍, 高橋秀俊, 中鉢貴行, 関山隆史, レオニデスカヌエト, 吉田哲彦, 数井裕光, 井池直美, 大井一高, 安田由華, 橋本亮太, 武田 雅俊, 近赤外線スペクトロスコープを用いた統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、第7回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.3, 2007.
- 24) 高橋秀俊, 岩瀬真生, 石井良平, 安田由華, 吉田 哲彦, 大井一高, 疇地道代, 池澤浩二, 栗本龍, レオニデスカヌエト、中鉢貴行, 井池直美, 橋本亮太, 武田雅俊, 大うつ病性障害患者における聴覚性驚愕刺激による瞬目反射の prepulse inhibition 及び habituation に対して塩酸セルトラリンが及ぼす影響についての予備的検討、第17回臨床神経精神薬理学会、大阪、10.3-5(5), 2007.
- 25) 橋本亮太, 功刀浩, 馬場明道, PACAP 遺伝子は統合失調症と関連する、第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(11), 2007.
- 26) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kunugi H, Saitoh Osamu, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Natsuko Kumamoto, TOHYAMA M. Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression, 第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(11), 2007.
- 27) 桑原隆亮, 松崎伸介, 奥田洋明, 河本圭介, 橋本亮太, 遠山正彌, 統合失調症関連因子 Dysbindin の解析、第50回日本神経化学会・第30回日本神経科学学会・第17回日本神経回路学会合同年会、横浜、9.10-12(10), 2007.
- 28) 橋本亮太, 神経ペプチドである PACAP と統合失調症の関連: 脳構造、記憶、抗精神病薬を用いた統合的解析、統合脳5領域「平成19年度 夏の合同班会議」、札幌、8.21-24(21), 2007.
- 29) 大井一高, 橋本亮太, 徳永博正, 安田由華, 谷向仁, 武田雅俊, 自己臭妄想に対して Olanzapine Zydys を用いた BPD の1例、第3回大阪北部精神科症例検討会、7.25, 2007.
- 30) 橋本亮太, 大井一高, 井池直美, 安田由華, 武田雅俊, 大阪大学における統合失調症外来について、第3回大阪北部精神科症例検討会、7.25, 2007.
- 31) 大井一高, 橋本亮太, 安田由華, 須貝文宣, 武田雅俊, 精神障害に続発した遺伝性脊髄小脳変性症の2例、第101回近畿精神神経学会、7.21, 2007.
- 32) 橋本亮太, 服部聡子, 室谷知孝, 松崎伸介, 石塚智子, 熊本奈都子, 武田雅俊, 遠山正彌, 大和谷厚, 功刀浩, 統合失調症脆弱性遺伝子であるディスバインジン欠損マウスにおける異常行動、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(11), 2007.
- 33) 池田匡志, 高橋長秀, 齋藤真一, Aleksic Branko, 渡部雄一郎, 布川綾子, 山之内芳雄, 北島剛司, 木下葉子, 岸太郎, 川島邦裕, 橋本亮太, 氏家寛, 稲田俊也, 染矢俊幸, 尾崎紀夫, 岩田仲生, NRG1 と統合失調症の大規模サンプルを用いた遺伝子関連解析、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(11), 2007.
- 34) 高橋秀俊, 橋本亮太, 岩瀬真生, 石井良平, 大井一高, 井池直美, 栗本龍, 池澤浩二, 疇地道代, 武田雅俊, 統合失調症における聴覚性驚愕刺激に対する瞬目反射の prepulse inhibition 及び habituation の解析、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(12), 2007.
- 35) 池澤浩二, 岩瀬真生, 石井良平, 疇地道代, 栗本龍, 高橋秀俊, 中鉢貴行, 関山隆史, カヌエトレオニデス, 吉田哲彦, 数井裕光, 橋本亮太, 武田雅俊, 統合失調症患者における前頭葉機能障害と局所脳血液量変化の検討、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(12), 2007.
- 36) 橋本亮太, 沼川忠広, 大西隆, 熊丸絵美, 矢ヶ崎有希, 石本哲也, 森健之, 根本清貴, 安達

- 直樹、泉愛子、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口隆、神谷篤、小菅麻子、巽雅彦、上島国利、澤明、功刀浩、DISC1 遺伝子 Ser704Cys 機能多型はうつ病のリスク、ヒトの脳構造、神経細胞保護に影響を与える、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(13), 2007.
- 37) 疇地道代、岩瀬真生、石井良平、池澤浩二、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、関山隆史、レオニダスカヌエト、井池直美、大井一高、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、NIRS を用いた気分障害の前頭葉機能と局所脳血液量変化の検討、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(13), 2007.
- 38) Shusuke Numata, Shu-ichi Ueno, Jun-ichi Iga, Song Hongwei, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Hiroshi Kunugi, Mitsuo Itakura, Tetsuro Ohmori, TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-13(13), 2007.
- 39) 橋本亮太、井池直美、大井一高、安田由華、武田雅俊、第二世代抗精神病薬と認知機能との関連についてーリスペリドンと他剤との比較ー、第 3 回大阪中央精神科症例検討会、大阪、7.5, 2007.
- 40) 大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、関山隆史、疇地道代、池澤浩二、大西友佑子、栗本龍、鎌形英一郎、谷向仁、田上真次、森原剛史、小笠原將之、徳永博正、大河内正康、沼田周助、池田匡志、上野修一、福永知子、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、日本人における統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 の関連研究、第 7 回臨床脳神経科学会、大阪、6.30, 2007.
- 41) 室谷知孝、石塚智子、服部聡子、橋本亮太、松崎伸介、大和谷厚、Dysbindin 欠損マウスにおける神経伝達物質の神経化学的検討、第 111 回日本薬理学会近畿部会、名古屋、6.15, 2007.
- 42) 橋本亮太、中間表現型と遺伝子、第 6 回 Schizophrenia 研究会、高知、5.19, 2007. 橋本亮太、安田由華、大井一高、井池直美、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病態解明研究、第 103 回日本精神神経学会総会、高知、5.17-19(17), 2007.
- 43) 安田由華、紙野晃人、中川隆史、竹内直子、橋本亮太、武田雅俊、両側側頭葉の血流低下を認めた、自傷他害の激しいアスペルガー障害にリスペリドンが著効した一症例、第 103 回日本精神神経学会総会、高知、5.17-19(19), 2007.
- 44) 長房裕子、山下典生、佐藤真由美、森崎洋平、伊藤暢厚、坂本広太、岡本長久、うつ病における SPECT 所見の検討、第 103 回日本精神神経学会総会、5.19, 2007.
- 45) 齋藤真一、高橋長秀、伊藤圭人、Branko A, 石原良子、吉田契造、稲田俊也、飯高哲也、貝淵弘三、尾崎紀夫: MAPK1 (Mitogen activated prottein kinase 1) を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究. BP/NP 合同年会, 2007.
- 46) 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. 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.
- 47) 臼井比奈子、高橋長秀、齋藤真一、石原良子、吉田契造、飯高哲也、稲田俊也、尾崎紀夫: MPZL1 遺伝子と統合失調症との関連解析. BP/NP 合同年会, 2007.
- 48) 臼井比奈子、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. 第 15 回日本精神・行動遺伝医学学会, 2007.
- 49) 羽瀧: 羽瀧 PD 精神症状総合病院抄録. 2007.
- 50) 池田匡志、高橋長秀、齋藤真一、山之内芳雄、木下葉子、北島剛司、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生: 日本人統合失調症患者と NRG1 の関連解析. 第 2 回日本統合失調症学会, 2007.
- 51) 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-erbalpha 遺伝子 (NR1D1) と日本人双極性障害との関連解析. 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.

- 52) 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. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 2007
- 53) 尾崎紀夫: 身体疾患を持ったうつ病患者の社会復帰: 「頑張る」ことの意味. 総合病院精神医学会イブニングセミナー, 2007
- 54) 尾崎紀夫: 口腔内灼熱症候群に対するミルナシプランの効果. 総合病院精神医学会, 2007
- 55) 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
- 56) 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. 第103回精神神経学会教育講演, 2007
- 57) 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. 医学会総会 2007: セッション名-新しい「うつ」の理解と対応, 2007
- 58) 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. 第14回日本産業精神保健学会: 特別講演, 2007
- 59) 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; FXYD6 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
- 60) 中村公樹, 木村宏之, 吉田契造, 尾崎紀夫: 頭頸部悪性腫瘍における心理的負担について. 総合病院精神医学, 2007
- 61) 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
- 62) Saito S, Takahashi N, Ito Y, Aleksic B, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the TACR3 gene polymorphisms and Japanese schizophrenia. 15th World Congress on Psychiatric Genetics, 2007
- 63) Ozaki N, Ikeda M, Taya S, Kaibuchi K, Iwata N: DISC1-interacting molecules and pathogenesis of schizophrenia: A candidate gene approach. 2nd WFSBP International Congress of Biological Psychiatry :Symposium Pathogenesis of Schizophrenia, 2007.
- 64) Aleksic B, Ishihara R, Nagahide T, Maeno N, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap Junction Forming Proteins and Schizophrenia: Genetic Association Study. 第2回日本統合失調症学会, 2007
- 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

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究
分担研究者 橋本 亮太 大阪大学大学院医学系研究科 特任助教

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。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用さ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。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

本年度は、特に神経生理機能に重点をおいて検討を行い、新しい脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いた統合失調症患者の前頭葉機能と局所脳血液量の変化に関する検討と驚愕反応に基づくプレパルス抑制テストを行った。その結果、NIRSでは言語流暢性テストとハノイの塔テスト、驚愕反応テストにおいては、PPIと慣れについて統合失調症群での低下が認められた。また、遺伝子解析において、主に白人で統合失調症と関連するといわれているG72遺伝子が日本人においても統合失調症と関連することを示し、新たな統合失調症脆弱性遺伝子を同定した。さらに、これらの研究の基礎的なリサーチリソース・データベースとなる中間表現型とゲノムサンプルの収集を順調に進めている。これらの研究は、統合失調症をはじめとする精神疾患の新たな診断法・治療法の開発に役立つものと考えられる。

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やICD-10による操作的診断法が汎用さ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。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。

抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者においては有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、高次認知機能障害

、脳MRIにて測定する脳構造異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図等における異常などがある。中間表現型は客観的・科学的診断技法の候補であると考えられるが、単独では感度・特異度の点で十分ではない。しかし、これらの中間表現型は神経生物学的なメカニズムが異なると考えられることから、組み合わせることによって、精神疾患における客観的・科学的診断技法を確立することが期待される。よって、医療行政上、大変有意義であると考えられる。

また中間表現型と遺伝子多型の関連を検討することにより、新たな脆弱異性遺伝子を見出すことが期待される。これらの脆弱性遺伝子の機能解析から、統合失調症とうつ病の新規の治療ターゲット分子を同定することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。このように

本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

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

B. 研究方法

大阪大学医学部附属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、大阪大学医学部附属病院神経科精神科の関連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)と認知機能検査バッテリー(知能指数:WAIS-III:Wechsler Adult Intelligence Scale-III、記憶検査:WMS-R:Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査:WCST:Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査:Continuous performance test:CPT)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法:NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI:Temperament and Character Inventory)を行ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ球化を行った。臨床的評価としては、SCID(Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale:陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS(Drug-Induced Extrapyrmidal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAMD(Hamilton Rating Scale for Depression:ハミルトン鬱病評価尺度)またはYMRS(Young Mania Rating Scale:ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。また、治療効果の新しい評価法であるアンドリーセンが2005年に提唱したremission(寛解)についての検討も行った。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、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、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)している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。平成19年度までにゲノムに関しては統合失調症150例、うつ病30例、健常者100例を収集し、そのうち、認知機能データに関しては統合失調症100例、健常者100例、脳画像は統合失調症30例、健常者70例、神経生理機能においては統合失調症50例、健常者60例、うつ病20例を収集した。サンプルとしてDNAサンプルだけではなく、血中のRNAサンプルとリンパ球を不死化して収集した。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。またリンパ球を不死化したリンパ芽球は、患者または健常者の DNA 情報をそのまま反映した細胞であることから、今後の診断技術の開発だけでなく、病態解明研究にも役立つと考えられる。

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、特に神経生理機能に重点をおいて検討を行った。新しい脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて、4種類の前頭葉課題遂行時に NIRS 測定を行い、統合失調症患者の前頭葉機能と局所脳血液量の変化に関する検討を行った。常被検者 30 名 (HC 群) に対し、前頭葉機能を評価する指標である VFT、Tower of Hanoi (TOH)、Sternberg' s Task (SBT)、Stroop Task (SRT) を行った。2 チャンネル NIRS 装置 (浜松ホトニクス社製 NIRO-200) を用いて、左右前頭前野の血液量変化、特に酸素化ヘモグロビン濃度 [oxy-Hb] の変化量を計測した。解析では、左右 2 領域における課題遂行前と課題遂行中の平均変化量を算出し、課題の成績や臨床症状などとの関連を調べた。その結果、4 種類全ての課題成績で、SP 群は HC 群に比し有意に低かった。VFT letter と TOH 施行時における [oxy-Hb] の変化量では、SP 群は HC 群に比し有意な低下が認められたが、VFT category、SBT、SRT では両群に有意差は認められなかった。

もう一つ、新たな神経生理機能の検査として、PPI を行った。対象は日本人の健常者 50 名 (男/女:30/20、平均年齢 38.7±10.3 歳)、DSM-IV に基づき統合失調症と診断された患者 30 名 (男/女:18/12、平均年齢 38.6±10.0 歳、クロロプロマジン換算抗精神病薬内服量 681.5±401.7mg/日)。健常群と患者群との間に、年齢・教育歴・予測病前 IQ に有意差は認めなかった。患者群は健常群に比して、第 1 ブロックにおける驚愕反応の平均 (startle reflex:SR)、HAB 及び 90dB のプレパルスにおける PPI は有意に減少していた。全ての音圧のプレパルスにおける PPI で、健常群では男性の方が女性に比して有意に大きか

ったが、患者群では、有意な男女差は認めなかった。男女別に健常群と患者群とを比較した場合、男性では患者群は健常群に比し、SR、HAB ならびに 86、90dB のプレパルスにおける PPI が有意に減少していたが、女性では SR、HAB、PPI の全てにおいて有意差は認めなかった。

我々は、統合失調症と疾患感受性遺伝子 G72 において今までに関連があると報告されている 8 つの Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) について解析を行った。これまでに報告されているサンプルサイズと比較し、我々は他施設の協力の下で統合失調症 1312 例、健常者 1628 例という大きなサンプルサイズで検討した。患者群と対照群の間で、1 つの SNP (rs778293) について遺伝子型、遺伝子頻度ともに統計学的有意差を認めた (遺伝子型:P=0.011、遺伝子頻度:P=0.023)。その他の SNP に関しては、二群間で有意差を認めなかった。本研究より、日本人においても G72 遺伝子多型が、統合失調症に関与している可能性が示唆された。

2005年にAndreasenらが、PANSSの妄想、概念の統合障害、幻覚による行動などの8項目について3点以下が6ヶ月以上続くという、期間を初めて導入した統合失調症の新しい寛解の定義を用いて、その予測因子の検討を行った。この定義による寛解率の報告は海外でも2報しかなく、日本におけるこの寛解の定義についての調査はまだなされておらず、100名の患者様について検討した。その結果、寛解率は17%であり、海外の既報とほぼ同じであった。収集した中間表現型で寛解と関連する因子を検討すると、寛解した統合失調症患者では、性格検査における協調性が高いことが見出された。まだ数が十分でなく、さらに数を増やした検討が必要であるが、興味深い所見であった。

D. 考察

我々は、統合失調症の中間表現型として、NIRS を用いた前頭葉課題時の血流変化、プレパルス抑制テストについて検討を行い、それぞれ成果を得た。NIRS 検査においては、統合失調症群において全ての前頭葉課題の成績に有意な低下がみられたが、左右前頭前野の血液量変化に関しては4種類の前頭葉課題のうち特に VFT letter と TOH に認められた。今後 NIRS を用いた検査を、統合失調症の診断補助あるいは治療前後の改善度評価に利用できる可能性はあるが、施行する前頭葉課題では VFT letter