

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、DAOA 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。

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

なりサーチリソース・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 や PPI 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。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. 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 JI, 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ックス*, *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.
2. 学会発表
 - 1) Hashimoto R, Translational Research for Schizophrenia, 4thJapanese-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ピー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 回臨床精神神経薬理学会、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、レオニデスカヌエト、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.
- G. 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 岡本 長久 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科医長

研究要旨

本研究は、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主たる目的とした。その予備的検討として、今回は対象として当院うつ・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、大うつ病性障害と診断され脳血流 SPECT を撮像した患者 105 人について検討を行った。当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、過去の報告を参照してその妥当性を検討した。結果は前頭葉や側頭葉等の血流低下をみとめ、過去の報告と一致した。今後リチウム増強療法が有効な治療抵抗性うつ病に注目し、SPECT を用いて治療有効性の予測因子を検討したい。本研究は倫理委員会にて承認を得たため、平成 20 年 2 月より開始となる。

分担研究者

佐藤真由美 国立精神・神経センター武蔵病院 医療研究生
長房裕子 国立精神・神経センター武蔵病院 レジデント

A. 研究目的

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、他の効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) だけでなく最近を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いがたいが、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主たる目的とした。そして、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と忍容性・安全性についても副次的に評価を行っていく。今回われわれは、当院うつ・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、大うつ病性障害と診断され脳血流 SPECT を撮像した患者 105 人を対象に、後方視的に当院のノーマルデータベー

スと比較した脳血流 SPECT 所見を過去の報告を参考に妥当性を検討した。

B. 研究方法

当院うつ・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。

（倫理面への配慮）

情報は、診療録をもとに記載されたデータ・シート（書類情報）とコンピューターに入力されたデータ・ベース（電子情報）とがある。研究責任者が個人識別情報を除いた個人データ・ベースに基づいて、外部と切り離されたコンピューターに入力した。データ入力後には、データ・シートをシュレッダーにかけ個人情報が分からないようにして破棄した。データ・ベースは、USB フラッシュメモリなどの外部記憶装置を用いて研究責任者が厳重に管理した。また、解析作業を行う場合にも他の一切のコンピューターと切り離された状態で行った。なお、これらの電子情報のファイルにはパスワードを付け、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た。

研究終了後のデータ等は、発表後 3 年間保管し、個人情報が分からないようにして破棄する。

C. 研究結果

1) うつ病患者における各年齢層別脳血流低下部位

図 1 から 3 では、各年齢層別に正常者と比較し ($P \leq 0.05$) 低下している部位を赤色で示した。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。

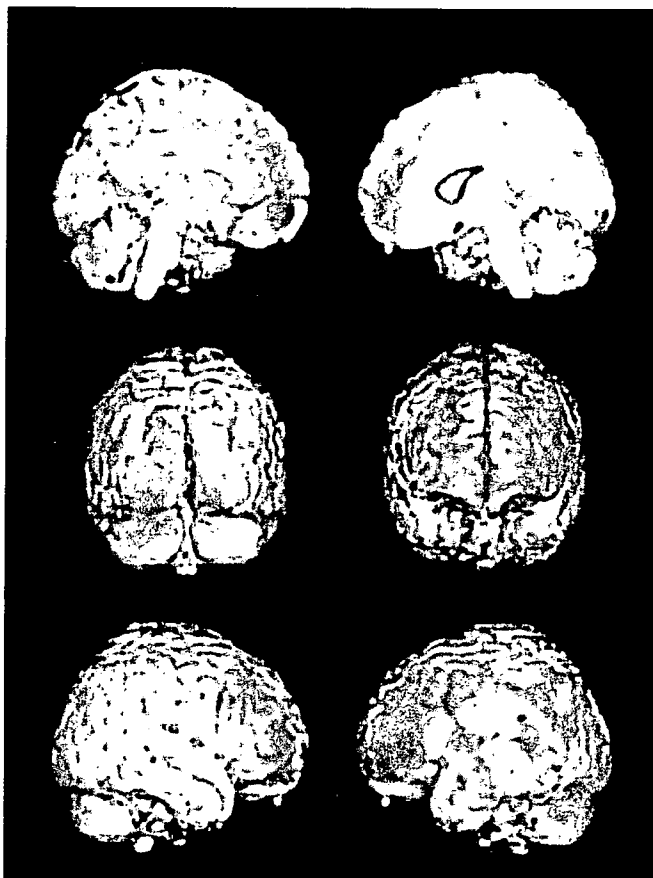


図 1 20 歳～39 歳 (N=18) の年齢層で脳血流の低下を認めた部位

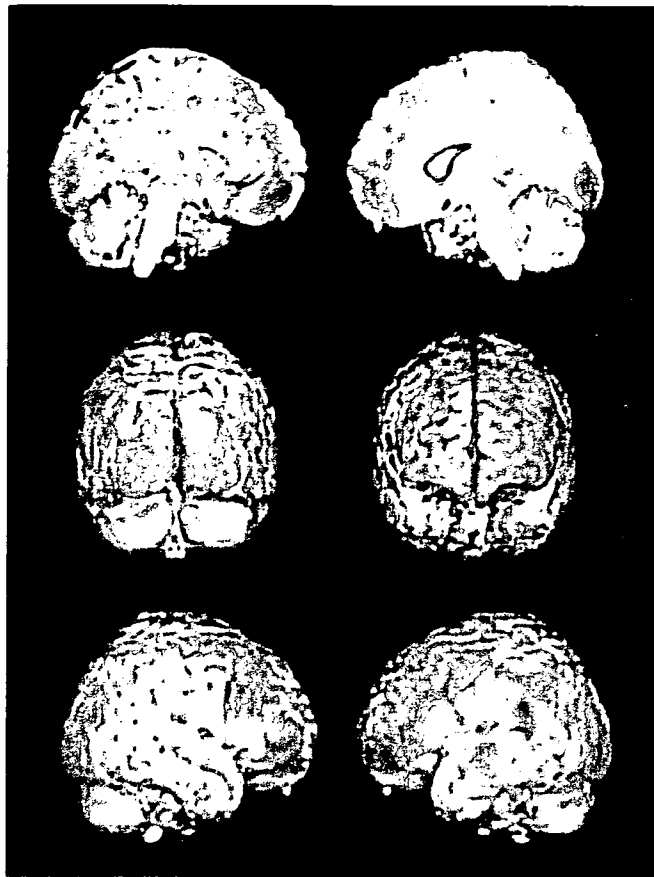


図2 40歳～59歳 (N=35)の年齢層で脳血流の低下を認めた部位

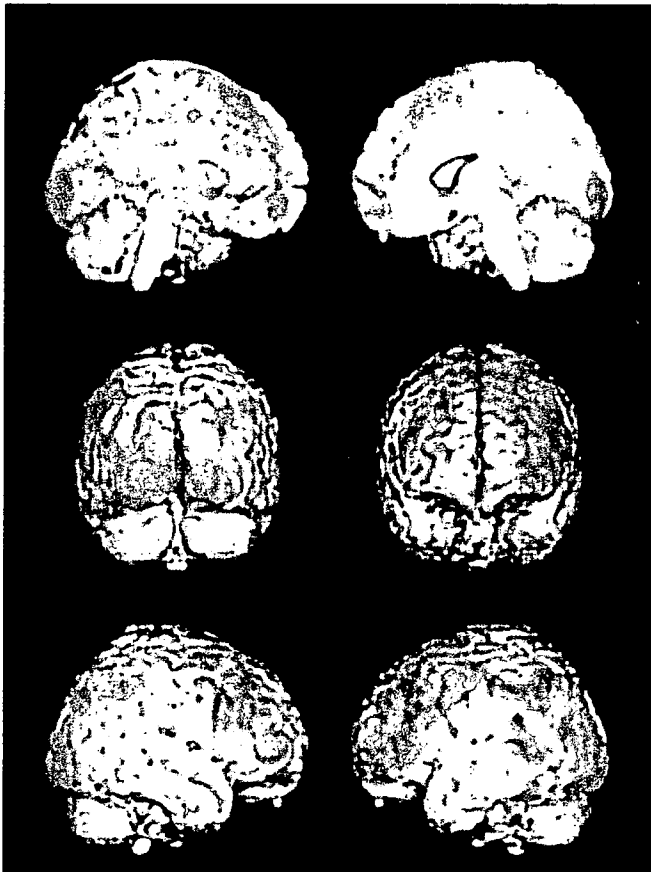


図3 60歳～69歳 (N=19)の年齢層で脳血流の低下

を認めた部位

2) うつ病罹病期間と脳血流低下が負の相関を示す部位

図4と5では、罹病期間と負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位を赤色 (図4) または黄色 (図5) で示した。罹病期間が長いほど、両側眼窩前頭野 (図4)、左海馬 (図5) での血流低下を認めた。



図4 罹病期間と負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位

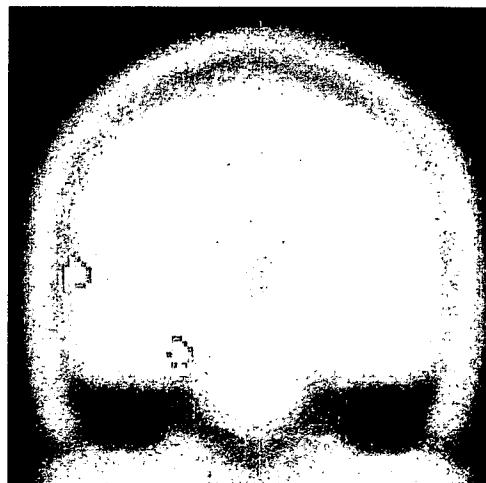


図5 罹病期間と負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位の海馬を含む冠状断

3) エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す部位

図6から8では、エピソード期間と脳血流低下が

負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位を赤色 (図6) または黄色 (図7, 8) で示した。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) (図7)、脳幹 (図8) での血流低下を認めた。

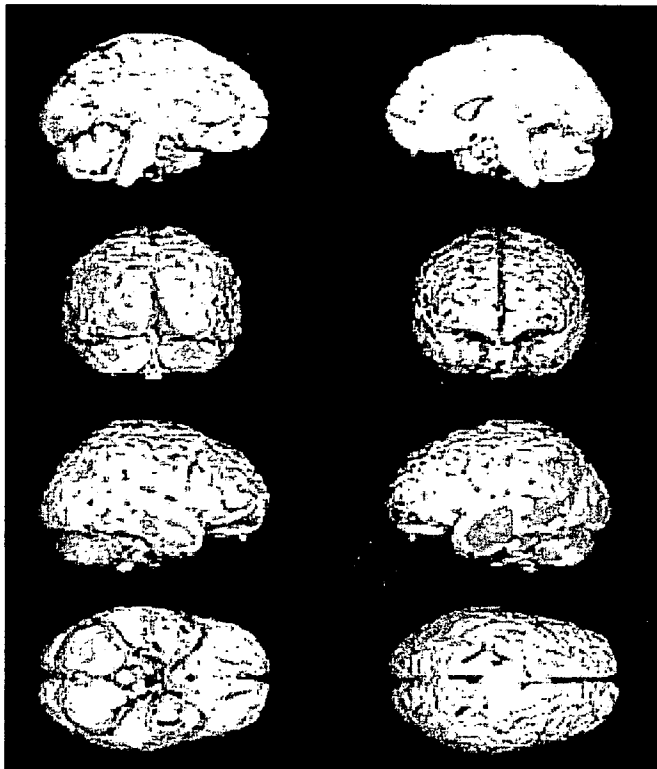


図6 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位



図7 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す基底核を含む水平断



図8 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す脳幹を含む水平断

D. 考察

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体は、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、扁桃体の非対称性の増大 (Mervaala, 2000)、扁桃体の減少 (Bremner, 2000)、PET において重症度に比例して扁桃体の血流・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-扁桃体の血流増加 (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える。

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える。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

後方視的にうつ病患者の SPECT 所見を検討したところ、前頭葉や側頭葉等に血流の低下をみとめ、これまでの報告と概ね合致していた。文献的にもこれらの部位の異常はうつ病の病態に重要であるので、今後うつ病のサブグループ (治療抵抗性でリチウム増強療法が有効など) で特に注目して検討したい。本研究を倫理委員会に申請し承認を得たため、平成 20 年 3 月より開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
1) 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.

G. 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 尾崎紀夫 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨

統合失調症と双極性障害は多因子疾患のなかでも遺伝因子の関与が比較的強いと考えられ、これまでの研究から複数の発症脆弱遺伝子の候補が提唱されているものの、その分子病態や診断、治療効果判定の客観的指標の開発は不十分である。そこで、統合失調症と双極性障害の病態の共通部分に着目し、神経生物学的で連続的な指標を中間表現型として選択して発症脆弱性遺伝子との関連を調べるために、認知機能検査（WCST: Wisconsin Card Sorting Test、CPT: Continuous Performance Test、N-Back Test）、MRI 画像、プレパルス抑制テスト、近赤外分光法、および、統合失調症の remission に関する情報を収集し、その一部を解析した。WCST における達成カテゴリー数は健常群 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。保続性の誤り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。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。今回はデータ数が十分でないため検討を行わなかった他の指標についても、順次解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

統合失調症の発症率は約 1% であり、主に思春期・青年期に発症し、現在でも多くの難治例が存在する精神障害である。幻覚・妄想などの陽性症状と対人的接触性の低下や意欲発動性の減退といった陰性症状に加え、注意維持、記憶、遂行機能の低下といった認知機能の障害など多彩な精神症状を呈する。その結果、就学、就労能力が長期にわたって損なわれ、自殺率も 10% 以上と極めて高い。これまでの遺伝疫学的研究により、複数の遺伝因子と環境因子が発症に関与する多因子疾患であるが、遺伝因子の関与が比較的強いと推測されている。

したがって、遺伝因子の同定を企図したゲノム解析が精力的に進められ、Neuregulin-1 (*NRG1*)、dystrobrevin binding protein 1 (*Dysbindin*; *DTNBP1*) や Disrupted-in-schizophrenia 1 (*DISC1*) など有力な統合失調症発症脆弱遺伝子の候補が複数同定されているものの、発症の分子機構は現在なお不明である。また、神経画像解析、死後脳解析等から、中枢神経系の発達障害が、病態に関与していると考えられているものの、診断や治療効果判定の

客観的指標は十分に確立されておらず、その開発が待ち望まれている。プレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図、認知機能検査等が診断に役に立つのではと考えられているが、まだ十分な知見が得られてはいない。

双極性障害は大うつ病相と躁病相が経過中にみられ、現在の症候学的な精神医学診断体系によれば、統合失調症とは異なる精神障害と定義されている。しかし、統合失調症様の陽性症状に加え躁病相を併発する症例では診断的な異同が問題になる場合があり、治療上も新規抗精神病薬は統合失調症だけでなく双極性障害に対する有効性が確認されている。加えて、認知機能障害や MRI 上の構造異常が両精神障害共通に観察され、両精神障害の病態には神経細胞間のネットワーク形成の障害（神経発達あるいは神経可塑性の障害）がともに関与しているとの結果が報告されている。加えて、両精神障害の病態に共通する遺伝因子が報告され着目されつつある。家族解析によって双極性障害患者の第一度親族に統合失調症の発症率が高いこと、連鎖解析によって両精神障害に共通した染色体領域（1q32-42, 6q21-q25, 13q14-q32, 22q11-13 が検出さ

れたことや、関連解析により *DISCI*、D-amino acid oxidase activator (*DAOA*) などが共通の候補遺伝子として報告されていることから、両精神障害の病態には共通する部分があると考えられるが、この共通部分に着目することで、現在の診断基準が有している単一の精神障害に多様な病態が混在することに起因する病態解明の困難さが軽減する可能性があり得る。

本研究では、このような両疾患の臨床診断上の問題を踏まえ、統合失調症や双極性障害という臨床診断を唯一の表現型 (phenotype) とするのではなく、両疾患において異常が認められる神経生物学的で連続的な指標を中間表現型 (intermediate phenotype) として選択することとした。この中間表現型が具備すべき条件としては、遺伝率が高く、病前から存在し、状態像による変化が少ないことであり、中間表現型を用いる利点としては、遺伝的により均一な集団を解析することで検出力を高められると考えられること、モデル動物でも確認することが可能な、神経生物学的な指標を用いることで、モデル動物を用いた生物学的検討に繋げることが可能となることが上げられる。

従来、統合失調症の WCST の所見としては『達成カテゴリー数 (CA)』の減少と『保続性の誤り (PE)』の増加が報告され、第一度親族でも同様の所見が確認されている。CA と就業の可否との関連や治療薬による CA の改善度の違いが報告されている。CPT については遺伝率や effect size が高いこと、統合失調症においては陰性症状と関連し、その異常は発症前から存在し、治療による変化も少なく、第一度親族でも低下を認め、社会機能との関連も報告されている。双極性障害においても統合失調症よりは軽度であるが認知機能障害の存在が報告されている。また、脳構造については遺伝率の非常に高い部位の存在や、統合失調症に共通した体積低下部位などが報告されている。

以上より、本研究では統合失調症と双極性障害の共通した病態に着目した解析や、中間表現型の候補として統合失調症、双極性障害、健常者における認知機能検査 (WCST: Wisconsin Card Sorting Test、CPT: Continuous Performance Test、N-Back Test)、MRI 画像、プレパルス抑制テスト (PPI: prepulse inhibition)、近赤外分光法 (NIRS: near-infrared spectroscopy)、リンパ球における発現解析および統合失調症の remission に関する情報 (Am J

Psychiatry 162(3):441-9, 2005 による) を収集し、神経発達などに影響を与える遺伝子群の遺伝子多型との関連を調べ、臨床現場での応用可能な客観的診断法の開発を目指し、治療反応性についての検討を行う。さらに、客観的検査の組み合わせにより、その診断率・治療反応性予測の向上を図る。

B. 研究方法

DSM-IV TR により診断した統合失調症、双極性障害の患者および健常者には、文書による説明と同意を得た上で、原則としてゲノム解析用の末梢静脈血採血、認知機能検査バッテリーを行った。遂行機能については WCST において達成『カテゴリー数 (CA)』と『保続性の誤り (PEN)』を測定し、注意維持については CPT において総合点を表す d' を測定し、作業記憶については N-Back test において 0-back, 1-back, 2-back での正答率と反応時間を測定した。統合失調症症例については一般臨床情報 (DSM-IV TR の下位分類、経過分類、発症年齢、入院歴、家族歴、など) に加えて remission に関する情報を収集した。可能な症例については、MRI 画像、PPI、NIRS を行った。MRI については T1 強調画像 (MPRAGE, スライス厚 1mm) のデータ Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) による Voxel-Based Morphometry によって解析し、全脳を対象とした構造情報を定量的に検討する。また、上側頭回灰白質などの関心領域の解析には Dr. View (旭化成情報システム: 現有) などのソフトを用いた解析を行う。DTI 画像 (スライス厚 3mm) のデータは拡散テンソル解析ソフトウェア (dTV, FSL) により解析し、白質全体と関心領域 (前部帯状束など) において拡散異方性の指標である fractional anisotropy (FA) 値を算出する。機材は、既存の 3 Tesla Siemens Magnetom Vision Plus System を用いて行う。一部の症例についてはリンパ芽球様細胞株作成用の静脈血採血も行った。

本研究は名古屋大学医学部倫理審査委員会において承認を受けている。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) などを徹底した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施

設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。

C. 研究結果

現在の名古屋大学における中間表現型データ (表 1) および remission に関する情報 (表 2) の収集状況は下記のとおりである。

表 1

	統合失調症	双極性障害	健常群
基本臨床情報	122名	11名	—
WCST	78名	4名	156名
CPT	47名	4名	127名
N-back test	8名	3名	117名
MRI	30名	6名	36名
リンパ球	20名	13名	28名
Remission情報	96名	—	—
NIRS	1名	0名	18名
PPI	7名	4名	20名

表 2

	統合失調症	双極性障害
Remission	情報あり 95名 Remissionにあてはまる 15名 (15.6%)	—
基本臨床情報 (発症年齢、第一度親族の精神障害家族歴、DSMの病型・経過分類など)	情報あり 122名 妄想型 53名 解体型 20名 緊張型 1名 残遺型 42名 分類不能 4名 不詳 2名	情報あり 11名 双極 I 型 7名 双極 II 型 4名

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。

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。

今回はデータ数が十分でないため検討を行わなかった他の指標についても、順次解析を進めていく。データベース管理については専任の管理者を配属し、心理士による Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) を用いた臨床評価や認知機能検査を徹底する。

E. 結論

統合失調症や双極性障害においては診断や治療効果判定の客観的指標は十分に確立されておらず、その開発が待ち望まれている。今回の研究成果は、認知機能検査バッテリーが客観的・科学的検査法としての有効性を示唆するものである。しかもこの検査は簡便であり、これからの臨床現場での応用が期待され、医療行政施策に貢献するものと考えられる。今回行わなかった他の指標の検討からも臨床現場での応用可能な客観的診断法や、治療反応性の判定に有用なもの期待され、順次検討を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- 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
- 3) 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
- 4) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T: A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 (1):204-8, 2008
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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* 103 (4):303-10, 2007
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Ito M, Yoshida K, Kimura H, Ozaki N, Kurita K: Successful Treatment of Trigeminal Neuralgia With Milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 30 (3):183-185, 2007
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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* 91 (1-3):22-6, 2007
- 24) 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* 6 (1):107-12, 2007
- 25) 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
- 26) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12 (11):1026-1032, 2007
- 27) 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
- 28) 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

2. 学会発表

- 1) 齋藤真一, 高橋長秀, 伊藤圭人, Branko A, 石原良子, 吉田契造, 稲田俊也, 飯高哲也, 貝淵弘三, 尾崎紀夫: MAPK1 (Mitogen activated protein kinase 1) を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究. BP/NP 合同年会, 2007
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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・行動遺伝医学会, 2007
 - 5) 羽瀧: 羽瀧 PD 精神症状総合病院抄録. 2007
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 伊藤圭人, 齋藤真一, 高橋長秀, 稲田俊也, 岩田仲生, 尾崎紀夫: ポスター; FXD6 遺伝子と統合失調症との関連解析. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
- G. 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。

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 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

研究要旨

統合失調症患者末梢血を用いた診断法の検討を行った。患者29名対照者30名の末梢血から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ことで解析を行い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。

A. 研究目的

統合失調症の病態そのものが不明であることから、特に生物学的指標を用いた診断法は未だ未確立のままである。昨今のゲノム研究技術の進展から遺伝子を網羅的に解析することが容易となり、今までは見いだすことができなかった遺伝子発現差異を改めて解析することにより、疾患群と対照群を選別する方法を開発できないか予備実験を行った。

遺伝子発現プロファイルを網羅的に同定する技術としてDNAチップを本研究でも用いたが、DNAチップを用いた研究の長所は余すところなく全ての遺伝子を検索できることである。一方それが同時に短所となり膨大なデータを正しく解釈し明確で有用な情報を抽出することが困難になってしまうことがある。従って本研究ではこれらの短所を回避するため

1. 臨床へすぐに還元できる材料と方法
2. 偽陽性を可能な限り排除したデータ

を実現するために敢えて患者末梢血サンプルから白血球の株化を行い安定した状態から定常的なRNAを抽出することとした。当然ながら病態の本体である脳での重要な発現情報を取得できないが、一方現在の科学技術では生体の脳での病態を安全に検索することは不可能である。従って末梢血サンプルで取得できる安定した情報の確定を目指した。

B. 研究方法

1. 対象

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。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。

2. サンプルの調整

末梢血からBリンパ球を分離精製しEBウイ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。

3. DNAチップ発現解析

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。

4. 統計学的解析

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。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、統合失調症患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究である。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して編成された藤田保健衛生大学倫理委員会において本研究課題に直結するゲノム研究に関する課題、「遺伝子解析によるこころの健康とこころの病気に対するかかりやすさ（発症脆弱性）や薬の効きめや副作用（治療反応性）等の解明に関する研究」の研究計画書を提出し、承認を受け、これまでも研究を遂行してきた。

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

C. 研究結果

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S2N'法を用いて選出した。こら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。

D. 考察

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。

E. 結論

本年度の成果として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た。今後この方法が実地臨床に有用か否かさらに検討を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 (2007-2008)

- 1) 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]
- 2) 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]
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.

G. 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。