

談に応じる体制を構築し対応する環境を整備している。

## J. 研究結果

統計学的方法a)で選出された候補とb)で選出された候補では、BFCSの正答率が高くなかったためa)とb)の平均値から選出した候補を改めて選出した。下図は横軸にa)による差異を、縦軸にb)による差異を各遺伝子ごとにプロットしたものである。

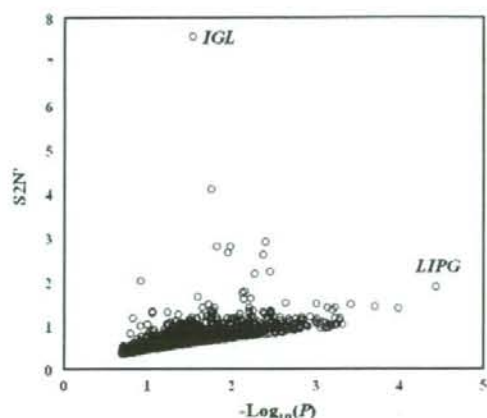


Figure 2 T-test vs. S2N' 2D plot

両者の方法でもともに上位となる遺伝子をBFCSによってシミュレーションを行ったところでは、3遺伝子が最も正答率が高く、test dataの正答率は83%とある程度精度の高いモデルを構築できた。しかし、真に判別に有用な遺伝子かどうかを確かめるべく validationとして、サンプルをランダムに2群に分け、一致率を確認した。その結果、この3遺伝子は傾向が異なることが判明した。このことは、新たにサンプルを増やした場合、異なる結果を示す可能性が示唆され、このサンプル数でのBFCSを用いた判別は困難である可能性が考えられた。この戦略を用いてb)でのtopであるIGLを再び検討してみると、判別には適さなかったが、マイナーグループで発現が大きく異なっている傾向が確認された。そこでb)によるTop10遺伝子を用いて診断正答率

のシミュレーションを行ったところ、4つの遺伝子による診断率が83%となり概ね良好な結果を得た。

Gene #	Accession	UniGene	Gene Name	T-test Rank	S2N' Rank	Average rank
1	213562_x_at	Hs.71465	SOLE	4	9	6.5
2	221835_x_at	Hs.301724	DKFZp434E218	3	10	6.5
3	221286_x_at	Hs.122492	LOC51237	2	13	7.5
4	302314_x_at	Hs.236213	CYP51	7	12	9.5
5	234963_at	Hs.269829	ESTs	12	8	10
6	204429_x_at	Hs.33084	SLC2A5	10	11	10.5
7	227212_x_at	Hs.119960	DKFZP272G051	9	14	11.5
8	217384_x_at	Hs.272357.0	IGVH3	19	7	13
9	221731_x_at	Hs.81800.4	CSPG2	27	3	15
10	211798_x_at	Hs.289110.1	IGLJ3	30	1	15.5

ここで選出された4遺伝子 (DKFZp43, CYP51, DKFZP27, IGLJ3) について統合失調症との関連解析を行ったが、何れの遺伝子とも疾患との関連は示さなかった。

## K. 考察

昨年度まで得られた方法論を検討すべく症例数を増やして検討した結果少数症例からの遺伝子群とは全く別の遺伝子が選別された。これは今回の29例:30例から得られた結果も検討した例数が少数であることから $\alpha$ エラーである可能性は否定できない。本来なら多量サンプルにおける発現確認を行うべきだが、本研究課題期間には終了できなかった。今後の課題として引き続き検討を加えたい。

今回我々が開発使用した判別法の開発にもちいた統計学的手法は、特に少数症例と大量データ(全ゲノムデータ)を解析する上で非常に有用な方法論である可能性が示唆された。今後さらなる検討を加えることにより、本方法論の改良を進めていきたい。

判別という点で、疾患群・対照群での平均の差を重視すると、妥当性ある判別は困難であったが、S2N'を用いたtopの遺伝子IGLは、マイナーなcaseサンプルでの発現変動が大きいものであり、真の傾向ならば、診断に応用可能である可能性が示唆された。

末梢血のどの時点のデータが適当であるかは今後の検討が必要であるが、将来の臨床応用を展望した場合、どの時点での採血データからでも正確

に予測できる遺伝子群を選出する必要がある。これらの遺伝子を選出されれば診断法としてはより安価なELIZA法を用いた蛋白発現なども考慮に入れていく必要があると考える。

#### L. 結論

結果として4つの遺伝子発現プロファイで精度83%の診断法が確立された。今回選択された予測遺伝子多型の精度を上げるべく選択された4つの遺伝子と疾患との関連について検討を行ったが疾患そのものとの関連性は認めなかった。今後遺伝子の発現と疾患の病態生理についてさらなる検討が必要である。

#### M. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### N. 研究発表

##### 1. 論文発表 (2008-2009)

##### 2009

1. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, Tokunaga H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Ueno SI, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: A multicenter study. *Schizophr Res*. 2009 Feb 21. [Epub ahead of print]
2. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y,

Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N.

Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb 17. [Epub ahead of print]

3. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet*. 2009;54(1):62-5. Epub 2009 Jan 9.
4. Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N. Use of questionnaire infeasibility in order to detect cognitive disorders: example of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in psychiatry settings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;63(1):23-9.
5. Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2009 Feb;19(1):6-13.

##### 2008

6. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for

reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]

7. Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Thanseem I, Anitha A, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Takei N, Iyo M, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:49-56.
8. Kotaka T, Ujike H, Morita Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association study between casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:43-8.
9. Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2009 Feb;19(1):6-13.
10. Kinoshita Y, Ikeda M, Ujike H, Kitajima T, Yamanouchi Y, Aleksic B, Kishi T, Kawashima K, Ohkouchi T, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Iwata N. Association study of the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) and methamphetamine-use disorder in a Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:57-62.
11. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:63-9.
12. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:70-82.
13. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Prostate apoptosis response 4 gene is not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:83-8.
14. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia.

- Schizophr Bull. 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]
15. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S, O'Donovan MC, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1437-43.
  16. O'Donovan MC, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Adolfsson R, Osby U, Terenius L, Jönsson EG, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin AP, Rujescu D, Gejman PV, Kirov G, Craddock N, Williams NM, Owen MJ. Analysis of 10 independent samples provides evidence for association between schizophrenia and a SNP flanking fibroblast growth factor receptor 2. *Mol Psychiatry*. 2009 Jan;14(1):30-6. Epub 2008 Sep 23.
  17. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res*. 2008 Dec;62(4):211-5. Epub 2008 Aug 30.
  18. Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tada K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain*. 2008 Sep 10;1(1):6.
  19. Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa M, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2008 Oct;18(5):255-6.
  20. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration, Gejman PV, Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ. Identification of loci associated with schizophrenia by

- genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008 Jul 30. [Epub ahead of print]
21. Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uruguchi-Asaki J, Toyo-Oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H, Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 24. [Epub ahead of print]
  22. Deng X, Sagata N, Takeuchi N, Tanaka M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y. Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes SLC1A4, SLC1A5 and the glycine transporter genes SLC6A5, SLC6A9 with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008 Jul 18;8:58.
  23. Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Saito S, Inada T, Iwata N, Ozaki N. No association between the oligodendrocyte-related gene PLP1 and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2008;53(9):863-6. Epub 2008 Jul 5.
  24. Kishimoto M, Ujike H, Okahisa Y, Kotaka T, Takaki M, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct.* 2008 Aug 15;4:37.
  25. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Genetic association analysis of tagging SNPs in alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA4 and CHRN2) with schizophrenia in the Japanese population. *J Neural Transm.* 2008 Oct;115(10):1457-61. Epub 2008 Sep 2.
  26. Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K. Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Jun 2. [Epub ahead of print]
  27. Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No association between tagging SNPs of SNARE complex genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Oct 5;147B(7):1327-31.
  28. Ito Y, Nakamura Y, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Iwata N, Inada T, Ozaki N. A genetic association study of the FXYD domain containing ion transport regulator 6 (FXYD6) gene, encoding phosphohippin, in susceptibility to schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett.* 2008 Apr 9. [Epub ahead of print]
  29. Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T. Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in

- patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Apr;62(2):239-40.
30. Ohtsuki T, Horiuchi Y, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. *Neurosci Lett.* 2008 Apr 25;435(3):194-197. Epub 2008 Feb 29.
31. Nitta M, Narita T, Umeda K, Hattori M, Naitoh H, Iwata N. Influence of negative cognition on the parental bonding instrument (PBI) in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis.* 2008 Mar;196(3):244-6.
32. Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Mar 6; [Epub ahead of print]
33. Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Mar;65(3):345-55.
0. 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。

統合失調症における周産期障害の分子病態の解析と治療薬の開発

分担研究者; 那波 宏之 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

周産期障害による統合失調症の発症仮説にもとづいて、脳内炎症モデル動物を作製し、その分子病態を解析することで創薬シーズを探索することを本研究の目標とする。本年度においては、母体二本鎖 RNA 投与や海馬損傷や上皮成長因子投与で作製した統合失調症モデル動物の認知行動異常を評価した上で、炎症性サイトカイン抑制剤であるフタルイミド系化合物の抗精神病薬としての有効性を評価した。いずれの動物モデルも、プレパルスインヒビション、社会行動において異常を示した。炎症性サイトカインの抑制活性を有するフタルイミド系化合物の慢性経口投与は、これらの行動指標を顕著に改善した。これらの結果は、フタルイミド系の抗炎症薬が抗精神病薬として転用できうる可能性を示唆している。

A. 研究目的

統合失調症のリスク因子として、出産障害や妊娠母体ウイルス感染が取りざたされている。これらの現象は、未熟な時期での全身性炎症が、サイトカインを介して脳神経発達を傷害するものと理解されている。本研究では、種々の抗炎症剤の抗精神病薬としての有用性を評価した。更に得られた結果を薬理的、行動学的に評価し、治療薬開発の手がかりを探索した。初年度においては、脳血液関門が透過できないキアノゾリン系 EGF 阻害剤を頭蓋内投与して、その薬効を評価した。次年度においては、経口投与が可能な抗炎症剤 2 剤、エモジンと COX 阻害剤に関する評価を実施した。本最終年度においては、その炎症調節作用からリウマチや ALS 等への開発が検討されているフタルイミド系化合物を評価してみた。

B. 研究方法

①新生仔上皮成長因子投与モデルの作製

動物は、SD ラット (日本 SLC) 生後 2 日齢より使用した。試薬は、組替え上皮成長因子 (EGF)、コントロールとしてチトクローム・C (Sigma) を生理食塩水に溶解させた。生後 2 日目より毎日計 9 回 (生後 10 日目まで)、頸部にラット体重 1g 当たり 0.5 マイクログラム皮下投与した。

②新生仔イボテン酸海馬障害モデルの作製

動物は、SD ラット (日本 SLC) 生後 8-9 日齢 (15-20 グラム) より使用した。氷を用いた低温麻酔を実施、テイルピンチテストで無反応を確認後、脳固定装置を用いてブレグマ後方 3mm 両側方 3.5mm 深さ 5mm に 28 ゲージ針を挿入し、イボテン酸溶液 (10mg/mL) を 0.3 マイクロ L 注入し、腹側海馬を破壊した。

③ポリ IC 投与モデルの作製

動物は、妊娠 SD ラット (日本 SLC ; プラグ後

16日)を使用した。2本鎖ポリICを5mg/kg体重で一回、尾静脈に注射した。その仔マウスを2ヶ月齢まで育てて、モデル動物として利用した。また、コントロールとしては、生理食塩水を尾静脈注射された母ラットから生まれた仔マウスを使用した。

#### ④音驚愕反応の測定

小動物驚愕反応測定装置(San Diego Instruments)にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビションを測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激としては、音刺激(120dB)を用い、プレパルス刺激として環境騒音レベルより5, 10, 15デシベル高い音圧の刺激を与えた。120dB単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比の減少分をプレパルスインヒビション(PPI)とした。

#### ④運動量の測定と社会行動の測定

赤外線によるラット用の自動運動量測定装置(Med Associates)にてラットの水平・垂直運動量を測定した。1時間後の新規環境になれた時点で、異なるケージ育った同性の標的ラットを測定装置中に入れ、モデルラットの標的ラットに対する社会行動(匂いカギ、追尾、マウンディング)を計測した。

(倫理面への配慮)

これらの動物実験は、新潟大学動物実験倫理委員会からその実験法についての承認を得て実施した。

### C. 実験結果

#### ①フタルイミド系化合物の抗精神病薬作用

統合失調症モデル動物としては、Lipskaらが開発した新生仔海馬障害モデル(海馬障害モデル)、我々の開発した新生仔EGF投与モデル(EGFモデル)、それと母体ウイルス感染を反映するポリIC妊娠ラット投与モデル(ポリICモデル)の3種類を用いた。

フタルイミド系化合物からサリドマイド(100mg/kg)、レナリドマイド(50mg/kg)を選択し、経口で7回(7日)投与して、その効果を、PPIと運動量、社会行動を指標に評価した。サリドマイドのPPIに対する効果については、EGF

モデル、ポリICモデル、いずれのモデルでも、無視できるか、もしくは極めて微弱であった。一方、これらモデルで低下している社会行動については、経口投与で改善させることが判明した。

レナリドマイドについては、EGFモデルと海馬障害モデルでの解析が済んでいる。レナリドマイドの慢性経口投与はEGFモデルの社会行動指標を有意に改善させた。しかし、PPIに対しては、モデルにより効果が異なった。また逆に、海馬障害モデルでは、PPI障害を顕著に改善したにもかかわらず、その低い社会行動には影響を与えなかった。このように、使用した統合失調症の動物モデル間で、レナリドマイドの薬効に差異があった。

これら投薬動物と対照動物を新規環境において、それらの探索運動量を比較した。いずれの行動計測でも、急性効果を排除する目的で、最終投薬後20時間経過した時点で実施した。主効果として5-10%の運動量低下が、サリドマイド投与群、レナリドマイド投与群で観察された。そのため、上記の行動変化の結果に、睡眠誘発作用が幾分、残存している可能性は、排除できなかった。

### D. 考察

サリドマイドは、クロロプロマジンと同様抗ヒスタミン薬としての薬理活性を有することから、かつては悪阻改善薬や睡眠薬として市販されていた。妊産婦が用いた場合に胎児奇形を発生させたため、長年に渡り使用が禁止されていた歴史を有する。最近になり、多発性骨髄腫やハンセン病に伴う皮膚病変の治療薬として、再び注目を浴びることとなった。特にフタルイミド系化合物は、炎症性サイトカインであるTNFアルファの発現を抑制することから、神経変性疾患への適用可能性も検討されている。

今回試験したサリドマイドとレナリドマイドは、EGFの新生仔投与モデルや海馬障害モデル、ポリICモデルの認知行動異常の改善に有効であるが、これらの2薬でその効果には差異が見られた。サリドマイドはレナリドマイドに比較して、陽性症状に関連するプレパルスインヒビションにおいて、効果が弱い傾向を呈した。両者ともに陰性症状に関連する中間表現型の行動指標(社会行動)を改善する能力があることも判明した。行



動学的な指標を見る限りにおいて、今回実施したような1週間連続投与でも、大きな行動学的な副作用は観察されていない。もちろんこれら薬物の催奇形性は大きな問題点ではあるが、本薬物の使用が厳重に管理される限りにおいて、本化合物は妊娠可能性の無い高齢の入院患者への適用などが検討できるかもしれない。

#### E. 結論

炎症・免疫調節作用を有する2種類のフタルイミド系化合物は、種々の統合失調症モデル動物のブレバルスインヒビションと社会行動を改善する能力を有する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Namba H, Zheng Y, Abe Y, Nawa H. Epidermal growth factor administered in the periphery influences excitatory synaptic inputs onto midbrain dopaminergic neurons in postnatal mice. *Neuroscience*. 2008 Nov 7. [Epub ahead of print]
- 2) Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 3) 那波宏之、渡部雄一郎、染俊俊幸；統合失調症におけるサイトカインの機能と役割 *Brain Medical* 2008； 8； 20巻； 167-172

##### 2. 学会発表

- 1) Nawa H: Epidermal Growth Factor Challenge to A Cynomolgus Monkey Neonate and Its Behavioral Consequences. The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, 11

July 2008, Toyama

- 2) 那波宏之：名城大学学術フロンティア特別講演会、2008年5月27日、名古屋
- 3) Nawa H: Molecular and behavioral analyses of a non-human primate model for schizophrenia. 第31回日本分子生物学会年会/第81回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008年12月12日、神戸
- 4) 那波宏之、加藤泰介、阿部祐一、外山英和、難波寿明、水野 誠：ニューレグリン・EGFシグナル阻害剤が有する抗精神病活性、第51回日本神経化学学会大会、2008年9月12日、富山
- 5) 那波宏之：脳発達障害のモデル研究；サイトカインの関与、第38回新潟神経学夏季セミナー、2008年8月29日、新潟
- 6) 加藤泰介、水野 誠、那波宏之、：新生仔期ニューレグリン1-ペプチド1暴露は成熟後のMK801感受性を増強する、第51回日本神経化学学会大会、2008年9月12日、富山
- 7) 外山英和、那波宏之：新生期上皮成長因子によるドーパミンD2受容体感受性の亢進と大脳基底核GABA作動性路に対する影響、第51回日本神経化学学会大会、2008年9月12日、富山
- 8) 水野 誠、鄭 英君、川村宏樹、渋谷雅子、朴 英善、外山英和、江田岳誉、那波宏之：イボテン酸投与統合失調症モデルラットにおけるチロシン受容体阻害剤の効果、第51回日本神経化学学会大会、2008年9月13日、富山

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

那波宏之；サリドマイドまたはその誘導体を有効成分とする統合失調症の治療薬 特願2008-287997 2008(平20)年11月10日提

BDNF 関連分子測定系の確立

分担研究者 小島正己

産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門

バイオインターフェース研究グループ・チーム長

研究要旨

「統合失調症と BDNF」に関する研究の中で、神経細胞死や LTD を促進することが報告されている前駆体 BDNF (proBDNF) に注目し、その特異的抗体の作製を行い、精神疾患患者およびモデルマウスの血中 proBDNF を高感度に検出する抗体、さらには、抗体治療法の作製に貢献するモノクローナル抗体候補を 60 種以上見いだした。

A. 研究目的

「統合失調症と BDNF」に関する研究の中で、神経細胞死や LTD を促進することが報告されている前駆体 BDNF (proBDNF) に関して、その定量法 (ELISA)、組織化学的検証等に有用な proBDNF 特異的抗体の作製と特異性の検証を行う。

B. 研究方法

proBDNF に対するモノクローナル抗体の作製を既報に従い行った。抗原として proBDNF のプロペプチド配列などを用いた。モノクローナル抗体候補を ELISA とピッキング法により純化を行った。得られた抗体候補は、マウス脳ライゼートを用いたウエスタンブロット、ELISA 等を用いてその特異性を確認した。

C. 研究結果

組み換え proBDNF 蛋白質、プロペプチド蛋白質、マウス脳ライゼート、総括研究者の有するヒ

ト血清などをもちいて、作製抗体に他の神経栄養因子類 (NGF, NT-3, NT-4/5, proNGF, proNT-3) に対する cross-reactivity が無いこと、BDNF ノックアウトマウス由来の脳 lysate では反応性が検出感度以下であることを見いだした。

上記アッセイの結果として、モノクローナル抗体候補 60 種類以上の同定に成功し、この中から、脳の内在性 proBDNF、血中 proBDNF を特異的に検出するものをさらに探索中である。

D. 考察

BDNF の機能異常と精神疾患の関連が近年指摘

されているが [Martinowich, Nat. Neurosci. 2007]、本研究では、BDNF の一分子種である proBDNF に注目し、その高感度測定系 ELISA の確立と精神疾患との関連をヒト血漿検体中の濃度決定するために、proBDNF 特異的モノクローナル抗体の作製研究を行ってきた。本年度の研究結果は、高感度かつ特異的に proBDNF を検出し

うる多数のモノクローナル抗体候補の単離であるが、この候補群の中から、

- ①内在性 proBDNF の検出系の作製
- ②proBDNF シグナルによる精神疾患に対する治療

に資する抗体を確立することで、創薬シーズ開発の道を拓けることが期待される。

#### E. 結論

proBDNF 特異的抗体の作製研究により、proBDNF と精神疾患発症の関連研究と創薬研究に新たな方向性が見出された。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

#### G. 研究発表

小島正己、脳の成長因子BDNFの機能未知ドメインに潜む精神疾患の危険因子、科研費補助金・特定領域・班会議：ゲノム特定・統合脳 合同シンポジウム、2008.8、神戸

小島正己、大塚充、原とも子、清末和之、小倉明彦、上垣浩一 脳の成長因子BDNF機能未知ドメインに潜む精神疾患発症危険因子  
第4回産業用酵素シンポジウム/FS フォーラム  
2009.3 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

小島正己、原とも子 proBDNF 特異的抗体の作製およびその用途 出願準備中

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

## 統合失調症リスク遺伝子の探索

分担研究者 尾関祐二

獨協医科大学 精神医学室・准教授

国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第三部・室長（H20年9月まで）

### 研究要旨

前年度アフィメトリックス社の GeneChip Human Mapping 50K Array Xba 240 を用いて、統合失調症患者の遺伝子のコピー数多型（copy number variation: CNV）を検出し（統合失調症患者 205 人、健常被験者 187 人）報告した。前回用いた手法では解像度が 1Mb 程度であったため、より解像度が高い（100kb 程度）イルミナ社の illumina CNV 370 を用いて、前回の手法で染色体の重複もしくは欠失があるとされた検体を再度検討し、前回の結果の確からしさを検討した。16 人で検討したところ、前回と同様の結果が得られたのは 6 名であった。これら 6 名に関しては、さらに統合失調症とそれら患者が持つ CNV との関連を検討してゆく価値があることが明らかになった。一方、マイクロアレイを用いた CNV の検討は直接遺伝子の状態を調べるものではないため、プラットフォームにより結果が左右されることを再確認し、最終的には定量的 PCR 法など他の方法での確認が必要であると考えられた。

上記とは別に t(3;9)(q13.12;q21.2) 転座を持つ統合失調症患者とその転座を母親から受け継いだ子（統合失調型パーソナリティ障害）を見出したため、その分子病態を解析した。転座点の解析から切断点周囲の遺伝子を明らかにし、芽球化したリンパ球を用いてそれら遺伝子の mRNA 発現量を検討したところ、phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) の発現量が対象とした健常者 26 名のどの対象者よりも減少していた ( $p < 0.005$  Mann-Whitney U test) PSAT1 は L-セリン産生に必須の酵素であるため、血清中アミノ酸を測定したところ、転座を持つ 2 名の血清 L-セリンおよびグルタミン酸濃度が 16 名のどの健常被験者より低かった（共に  $p = 0.013$  Mann-Whitney U test）。PSAT1 の発現量低下が血清 L-セリン濃度を低下させるのは自然なことであるが、低グルタミン酸を引き起す理由は現在のところ不明である。L-セリンは神経発達に重要な因子であり、グルタミン酸低下は統合失調症の病態仮説の一つであるグルタミン酸受容体機能低下仮説との関連が予測される。以上から本症例では PSAT1 の活性が統合失調症発症と関連する可能性が予測されるが、実証するには更なる検討が必要になる。

#### A. 研究目的

##### 1. 統合失調症患者における CNV 検索

近年の染色体研究は、誰でも数 Mb から数 Kb 程度の染色体欠失/重複を持っている

ことが明らかにされている。もしこれら染色体の欠失もしくは重複部位に遺伝子の情報が含まれていれば、遺伝子のコピー数減少や増加が起こる。このような染色体構造の個人差はコピー数多型 (copy number variation: CNV) と呼ばれる。近年の遺伝子解析技術の進歩はマイクロアレイ法を用いて比較的簡便に CNV を検出できるようになってきている。CNV の検索は多因子遺伝疾患と考えられている統合失調症患者における遺伝の因子を見出す方法として有力視されている。実際、平成 20 年度は統合失調症患者を対象とした CNV 検索が多く報告され、統合失調症では CNV が多くみられることや、ある特定の部位で多く CNV がみられることなどが報告されている。我々も前年度より統合失調症患者における CNV 検索を行い、昨年度報告した。しかし他の報告と比較して用いた手法の解像度が低かったため、さらに精査を行う目的で、CNV が見出された患者を対象にさらに解像度が高い手法を用いて CNV の検索を行った。

## 2. 染色体構造異常を持つ統合失調患者の分子病態解析

上記と並行して、特殊な統合失調症患者を対象とした病態の解析も行った。近年の統合失調症遺伝子解析はその対象者を増加させ数千人規模での国際的な関連解析が行われているがその結果は必ずしも一致するものではなく、かなり確からしいと考えられている遺伝子でもその再現性は必ずしも高くはない。これまでのこうした一定しない結果は、疾患にかかわる遺伝子の多様性によるものである可能性がある。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病研究では、独立した多発家系を対象とした遺伝子検索

から見出された複数の遺伝子が、同一にシグナルカスケード内の存在し、そうしたシグナルカスケード全般の障害が孤発例においても、その病態発現において重要であることが示されつつある。こうした結果は、統合失調症研究でも浸透率の高い遺伝子異常を少ない集団を対象として見出す努力が重要であることを示唆しているように思われる。実際統合失調症などの精神疾患を多発する家系で疾患と関連した染色体異常の解析より見出された DISC1 は統合失調症研究に一定の成果をもたらしている。こうした現状を鑑み、我々も、浸透率の高い遺伝子異常を検索し、t(3;9)(q13.12;q21.2)転座を持つ統合失調症患者とその転座を母親から受け継いだ子(統合失調型パーソナリティ障害)を見出したため、その分子病態を解析した。

## B. 研究方法 (倫理面への配慮)

### 1. 統合失調症患者における CNV 検索

前年度、DSM-IV 診断による統合失調症患者を対象にアフィメトリックス社の GeneChip Human Mapping 50K Array Xba 240 (以下「50K アレイ」)を用いて遺伝子の 1塩基多型を検出する際に生じる多型に関する情報とシグナル情報を用い、コンピューターソフト CNAT4.0にて CNV の検出を行った(統合失調症患者 205名、健常被験者 187名)。さらに、この検討で 1Mb 程度の CNV があることが明らかとなった統合失調症患者 16名を対象に、イルミナ社の illumina CNV 370 を用いてさらに CNV の解析を行った。50K アレイでは解像度が 1 Mb 程度であったが、今年度の手法では解像度は 100kb 程度である。コピー数の増減は illumina CNV 370 を用いて遺伝子型を決定する際のシグナル強度を専

用のコンピューターソフトで解析し、コピー数を決定した。

## 2. 染色体構造異常を持つ統合失調患者の分子病態解析

染色体転座 t(3;9)(q13.12;q21.2)を持つ統合失調症患者を見出した。次に現在唯一生存している息子の協力を得、核型を検索したところ、母親と同様の核型が見出された。その息子は統合失調型パーソナリティの症状を示しており、社会機能は著しく低かった。

FISH法にて染色体の切断点の特定および切断点周囲の遺伝子を検索した。染色体転座を持つ2名のリンパ芽球及び健常者26名のリンパ芽球を用いて、切断点周囲に存在する遺伝子のmRNA発現量を調べたところ、PSAT1遺伝子のmRNA発現量の低下が認められた。PSAT1は生体内でL-セリンを合成するための酵素の一つであることから、PSAT1の発現量が低下すれば、体内のアミノ酸量に変化が生じると考え、高速液体クロマトグラフィーを用いてL-セリンおよびグルタミン酸、グルタミン、D-セリンの血清濃度を測定した。

なお本研究では国立精神・神経センター等関連各施設の倫理委員会での承認を得ており、研究対象者には書面で説明を行い、書面に署名をしてもらうことで研究参加への同意などを取得している。

## C. 研究結果

### 1. 統合失調症患者におけるCNV検索

前年度の検討でCNVが見出された統合失調症患者16名を対象に再解析を行った。その結果6名で前年度とほぼ同様の結果が得

られた。その6名を表に示す。

表1. 統合失調症患者特異的にコピー数が減少もしくは増加していると再確認されたもの(太字は統合失調症でのみ見られた部位)

位置	人数	長さ(Mb)	コピー数
<b>4q25</b>	1	1.74	1
8p23.2	1	2.39	3
<b>16q23.1</b>	1	1.35	1
<b>18q22.1</b>	1	1.14	3
<b>21q21.2</b>	1	0.68	1
22q11.21	1	0.59	3

最終的にコピー数が減少していることが確認された遺伝子で、これまでに統合失調症との関連が指摘されている遺伝子としてはEGF 4q25(Anttila S et al *Neuroreport* 2004 15:1215-8)のみであった。

コピー数が増加していると考えられる箇所では、統合失調症と関連があることがこれまでに指摘されている遺伝子はみられなかった。中枢神経に発現し、今後統合失調症との関連を検討すべき候補遺伝子としてはPI13(18q22.1:成人側頭葉で発現)が挙げられる。

近年頻りに1q21.1の部位のCNVと統合失調症の関連が報告されている。今回の我々の検討でも統合失調症患者で一例同部位のduplicationを持つとの結果が出たものがあつたが、今回の再解析では確認されなかった。よって、以前の我々の手法では1q21.2部分の検出に問題があることが予測された。

### 2. 染色体構造異常を持つ統合失調患者の分子病態解析

In situ hybridization法により

t(3;9)(q13.12;q21.2) 転座点付近の遺伝子を特定し、患者とその子および26人の健常被験者の芽球化したリンパ球で各々の遺伝子のmRNAの発現量を測定したところ、9番染色体上転座点q21.2よりセントロメア側100kb以内のところに存在する phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) 遺伝子の発現量が、染色体転座を持つ2名では他のどの健常者よりも低かった ( $p < 0.005$  Mann-Whitney U test)。PSAT1は生体内L-セリン合成に必須の酵素であることから、末梢アミノ酸濃度を測定したところ、転座を持つ2名の血清L-セリンおよびグルタミン酸濃度が他の16人のどの健常被験者よりも低かった ( $p = 0.013$  Mann-Whitney U test)。

#### D. 考察

##### 1. 統合失調症患者における CNV 検索

前年度の結果を、さらに解像度が高い手法で確認したところ、16症例中6症例で同部位の CNV が確認された。これら症例では今後 CNV と統合失調症との関連を検討してゆくことが必要である。ただし今回、使用した手法によって結果が異なったこと、そもそも直接的に DNA 量を定量したわけではないことから、今後定量的 PCR 法で、実際 CNV が生じているか確認する必要がある。

##### 2. 染色体構造異常を持つ統合失調患者の分子病態解析

PSAT1の発現量低下が血清L-セリン濃度を低下させることは自然な結果と思われる。L-セリンは神経発達に重要なアミノ酸であるが、この血中濃度低下が統合失調症の危険因子になっている可能性が

考えられた。また、現在のところ機構は不明であるが、本症例では染色体異常が低グルタミン酸を引き起こすことで、グルタミン酸受容体機能低下仮説に基づき統合失調症を発症している可能性が考えられた。すなわちPSAT1の活性が統合失調症発症と関連する可能性が予測されるが、実証するには更なる検討が必要になる。

#### E. 結論

統合失調症は遺伝集積性があることが知られており、今回のように様々な角度から遺伝因子を見出してゆくことは今後の統合失調症の病態解明から治療法や予防法の解明に重要であると考えられる。今回の我々の結果はまだまだ予備的なものではあるが、現在の手法を推し進めることで、今後統合失調症の病態解明につながってゆくと考えられる。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yuji Ozeki, Takeshi Mizuguchi, Naotsugu Hirabayashi, Masafumi Ogawa, Naomi Ohmura, Miyuki Moriuchi, Naoki Haradae, Naomichi Matsumoto and Hiroshi Kunugi: A Case of Schizophrenia with Chromosomal Microdeletion of 17p11.2 Containing a Myelin-Related Gene PMP22. *The Open Psychiatry Journal* 2, 1-4

##### 2. 学会発表

なし

#### 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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌 (主なもの)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Okabe S, Saitoh O, Kunugi H	IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia.	Psychiatry Research	158	251-5	2008
Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H.	Genetic variations of human neuropsin gene and psychiatric disorders: polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions.	Neuropsychopharmacology	33(13)	3237-45	2008
Hori H, Ozeki Y, Terada S, Kunugi H	Functional near-infrared spectroscopy reveals altered hemispheric laterality in relation to schizotypy during verbal fluency task.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	32(8)	1944-51	2008
Noguchi H, Hori H, Kunugi H	Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults.	Psychiatry Res	161(2)	162-9	2008
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray R.M., Okabe S, Kunugi H	Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI).	Psychiatry Res	160	175-83	2008
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 Res	159(3)	281-9	2008
Fujii T, Kunugi H	p75NTR as a therapeutic target for neuropsychiatric diseases.	Curr Mol Pharmacol	2	70-76	2009
Adachi N, Kunugi H:.,	Impaired secretion of brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric diseases.	The Open Neurosci J	2	59-64	2008
Richards M, Iijima Y, Shizuno T, Kamegaya Y, Hori H, Omori M, Arima K, Saitoh O, Kunugi H	Failure to confirm an association between Epsin 4 and schizophrenia in a Japanese population.	J Neural Transm	115(9)	1347-54	2008
Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa M, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saitsu H, Sosonkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N.	Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia.	J Hum Genet	53(10)	914-9	2008
Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T	Dose-dependent effect of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene on memory-related hippocampal activity.	Neurosci Res	61(4)	360-7	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito Y, Yamada S, Takahashi N, Saito S, Yoshimi A, Inada T, Noda Y, Ozaki N	No association between the protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) gene and schizophrenia in the Japanese population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	147B (7)	1013-8	2008
Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N	No association between tagging SNPs of SNARE complex genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and schizophrenia in a Japanese population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	147B(7)	1327-31	2008
Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R	Behavioral abnormalities and dopamine reductions in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbp1, a susceptibility gene for schizophrenia.	Biochem Biophys Res Commun.	373(2)	298-302	2008
Ozeki Y, Mizuguchi T, Hirabayashi N, Ogawa M, Ohmura N, Moriuchi M, Harada N, Matsumoto N, Kunugi H	A case of schizophrenia with chromosomal microdeletion of 17p11.2 containing a myelin-related gene PMP22.	The Open Psychiatry Journal	2	1-4	2008
Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T.	Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia.	Schizophr Bull.		In press	2009
Namba H, Zheng Y, Abe Y, Nawa H.	Epidermal growth factor administered in the periphery influences excitatory synaptic inputs onto midbrain dopaminergic neurons in postnatal mice.	Neuroscience		In press	2009
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N	Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder.	Schizophr Res	100 (1-3)	334-41	2008
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	101 (1-3)	1-8	2008



Brief report

## IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia

Hiroaki Hori<sup>a,b,\*</sup>, Hiroko Noguchi<sup>a</sup>, Ryota Hashimoto<sup>a,c</sup>, Shigeo Okabe<sup>b</sup>,  
Osamu Saitoh<sup>d</sup>, Hiroshi Kunugi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

<sup>b</sup> Department of Cell Biology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8519, Japan

<sup>c</sup> Osaka-Hamamatsu Joint Research Center for Child Mental Development, Osaka University Graduate School of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Musashi Hospital, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-0031, Japan

Received 24 August 2007; received in revised form 29 October 2007; accepted 1 November 2007

### Abstract

The extent of IQ decline due to the development of illness in patients with chronic schizophrenia and the degree of memory impairment relative to such IQ decline still remain unclear. Our results suggest that schizophrenia patients experience marked IQ decline due to the development of illness and their wide-ranging memory impairments are even more severe than the IQ decline. © 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Schizophrenia; IQ; Memory

### 1. Introduction

Cognitive impairment is a core feature of schizophrenia, with a great impact on patients' daily lives. Those therapies that have the potential to improve cognitive deficits of patients with schizophrenia, including cognitive remediation therapy (Medalia et al., 1998; Wykes et al., 2003), as well as the favorable effects of atypical antipsy-

chotic drugs on cognition (Bilder et al., 2002; Harvey et al., 2006; Keefe et al., 2006), have been attracting increasing attention from researchers and clinicians. From this viewpoint, the precise delineation of cognitive impairments in schizophrenia patients is essential.

Intellectual deficits in patients with chronic schizophrenia have been reliably identified (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Dickinson et al., 2004) with some ongoing debate as to "whether it is possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal" (Palmer et al., 1997; Kremen et al., 2000; Wilk et al., 2005); however, the extent of IQ decline caused by the development of schizophrenia remains unclear because the premorbid IQ scores of persons who later develop schizophrenia are lower than

\* Corresponding author. Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan. Tel.: +81 42 341 2711; fax: +81 42 346 1744.

E-mail address: [balius26@hotmail.com](mailto:balius26@hotmail.com) (H. Hori).