

Common haplotypes rs3736544-rs1801260-rs3749474	Phenotype	Individual haplotype frequency	Individual P-value <sup>a</sup>	Phenotype	Global P-value <sup>a</sup>	
GTI	Responders	0.600	0.173	Responders	0.436	
	Nonresponders	0.686				
	Remission	0.548				
GCC	Nonremission	0.703	0.0191	Nonresponders	0.015	
	Responders	0.146				
	Nonresponders	0.188				
TTC	Remission	0.167	1.00			
	Nonremission	0.167				
	Responders	0.255		0.0137		
	Nonresponders	0.125				
	Remission	0.286				
	Nonremission	0.130	0.00417			

TABLE 3. Haplotype-wise analysis of tagging SNPs in *CLOCK*.  
<sup>a</sup> Bold numbers represent significant P-value.

#### D. 考察

今回我々は candidate approach にて SSRI 反応性の薬理遺伝学的解析を行った。我々は、HTR2A および *CLOCK* と SSRI 反応性と関連を見出した。セロトニンが直接作用するセロトニン受容体のみでなく、circadian rhythm 関連の clock gene である *CLOCK* と関連を示したことは極めて興味深い。最近の研究では、気分障害の病態に、circadian rhythm が関連していることも示唆されており、治療反応予測のみならず、病態にまで迫ることができる可能性を本研究では示しているかもしれない。今後は更にサンプル数を増やし、追試行っていく予定である。

#### E. 結論

抗うつ薬治療反応性を予測する方法をファーマコジェネティクスは高い確度で提供しうる可能性が示された。本年度の検討では HTR2A, *CLOCK* の遺伝子多型が SSRI 治療反応性を予測することを示した。今後は全ゲノム解析を含めて、より精度の高い治療反応性予測法を確立していきたい。

#### 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 (2009-2010)

#### Association analysis of GRM2 and HTR2A

with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 6. [Epub ahead of print]

- Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: A three-stage case-control association study. Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T. *Schizophr Res*. 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]
- No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. Ohnuma T, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Okochi T, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H. *Schizophr Res*. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print] No abstract available.
- Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T, Tsunoka T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. *Neuropharmacology*. 2010 Feb 21. [Epub ahead of print]
- Effect of aripiprazole, risperidone, and

- olanzapine on the acoustic startle response in Japanese chronic schizophrenia. Kishi T, Moriwaki M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Fukuo Y, Furukawa O, Naitoh H, Fujita K, Iwata N. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Apr;209(2):185–90. Epub 2010 Feb 23.
6. Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. *Schizophr Res*. 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]
  7. Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N. *J Hum Genet*. 2010 Mar;55(3):133–6. Epub 2010 Jan 29.
  8. Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Mizukami K, Hori T, Shimoda K, Ujike H, Ozaki N, Iijima K, Takemura K, Aoshima H, Someya T. *Schizophr Res*. 2010 Jan 16. [Epub ahead of print]
  9. The chitinase 3-like 1 gene and schizophrenia: evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Takamura H, Yamamori H, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Yamada K, Numata S, Ikeda M, Tanaka T, Kudo T, Ueno S, Yoshikawa T, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. *Schizophr Res*. 2010 Feb;116(2–3):126–32. Epub 2010 Jan 3.
  10. Investigation of clinical factors influencing cognitive function in Japanese schizophrenia. Kishi T, Moriwaki M, Kawashima K, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Furukawa O, Naitoh H, Fujita K, Iwata N. *Neurosci Res*. 2010 Apr;66(4):340–4. Epub 2009 Dec 16.
  11. Genetic association analysis of functional polymorphisms in neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. Okumura T, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Neuropsychobiology*. 2010;61(2):57–63. Epub 2009 Dec 12.
  12. CD9 gene variations are not associated with female infertility in humans. Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Sawada T, Nishiyama Y, Iwata N, Udagawa Y, Kurahashi H. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(2):116–21. Epub 2009 Dec 2.
- 2009**
13. HTR2A is Associated with SSRI Response in Major Depressive Disorder in a Japanese Cohort. Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T,

- Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. *Neuromolecular Med.* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
14. Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. *Biol Psychiatry.* 2009 Nov 20. [Epub ahead of print]
  15. Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Baba A, Takeda M, Kunugi H. *Neurosci Lett.* 2010 Jan 14;468(3):300–2. Epub 2009 Nov 13.
  16. Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population. Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Apr 5;153B(3):786–91.
  17. The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. *Schizophr Res.* 2010 Jan;116(1):61–7. Epub .
  18. Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, Kinoshita Y, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Kishi T, Zaharieva I, Owen MJ, O'Donovan MC, Ozaki N, Iwata N. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(3):283–6. Epub 2009 Oct 31.
  19. Translin-associated factor X gene (TSNAX) may be associated with female major depressive disorder in the Japanese population. Okuda A, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Fukuo Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Neuromolecular Med.* 2010 Mar;12(1):78–85. Epub 2009 Sep 4.
  20. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. *Neuropharmacology.* 2010 Feb;58(2):452–6. Epub 2009 Sep 10.
  21. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Kinoshita Y, Okumura T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *J Hum Genet.* 2009 Nov;54(11):629–33. Epub 2009 Sep 4.
  22. Practice-based depression screening for psychiatry outpatients: feasibility

- comparison of two-types of Center for Epidemiologic Studies Depression Scales. Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Oct;63(5):632-8. Epub 2009 Aug 10.
23. Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. Moriwaki M, Kishi T, Takahashi H, Hashimoto R, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Furukawa O, Fujita K, Takeda M, Iwata N. *Neurosci Res*. 2009 Nov;65(3):259-62. Epub 2009 Aug 4.
  24. No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. *Neurosci Lett*. 2009 Sep 29;463(1):60-3. Epub 2009 Jul 24.
  25. Orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):234-8. Epub 2009 Jul 2.
  26. Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):385-91.
  27. Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. Ueno H, Nishigaki Y, Kong GP, Fuku N, Kojima S, Iwata N, Ozaki N, Tanaka M. *Mitochondrion*. 2009 Nov;9(6):385-93. Epub 2009 Jun 27.
  28. Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Mar 5;153B(2):484-93.
  29. Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Ozaki N, Iwata N. *Neuromolecular Med*. 2009;11(2):114-22. Epub 2009 Jun 20.
  30. No association between polymorphisms of neuronal oxide synthase 1 gene (NOS1) and schizophrenia in a Japanese population. Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Neuromolecular Med*. 2009;11(2):123-7. Epub 2009 Jun 10.
  31. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi

- M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M. *J Neurochem*. 2009 Jul;110(2):496–508. Epub 2009 Apr 20.
32. G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 31;33(6):1046–9. Epub 2009 May 29.
  33. A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. *J Hum Genet*. 2009 Jul;54(7):430–2. Epub 2009 May 29.
  34. Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population. Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Neurosci Res*. 2009 Jun;64(2):231–4. Epub 2009 Mar 20.
  35. Association analysis of functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene with schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Psychiatr Genet*. 2009 Aug;19(4):217–8. No abstract available.
  36. BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Schizophr Res*. 2009 Jul;112(1–3):72–9. Epub 2009 Apr 29.
  37. Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):903–5. Epub 2009 Apr 24.
  38. Association analysis of group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):875–9. Epub 2009 Apr 19.
  39. A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):895–8. Epub 2009 Apr 19.
  40. An association study of monoamine oxidase

- A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N. *Neurosci Lett*. 2009 May 15;455(2):120-3. Epub 2009 Feb 26.
41. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi 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, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. *Hum Mol Genet*. 2009 Jul 1;18(13):2483-94. Epub 2009 Apr 10.
  42. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Mar;11(2 Pt 2):431-8.
  43. Association study of polymorphisms in the group III metabotropic glutamate receptor genes, GRM4 and GRM7, with schizophrenia. Shibata H, Tani A, Chikuhara T, Kikuta R, Sakai M, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. *Psychiatry Res*. 2009 May 15;167(1-2):88-96. Epub 2009 Apr 7.
  44. CLOCK may predict the response to fluvoxamine treatment in Japanese major depressive disorder patients. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Ozaki N, Iwata N. *Neuromolecular Med*. 2009;11(2):53-7. Epub 2009 Apr 4.
  45. Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):140-8. Epub 2009 Mar 28.
  46. Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Jun 15;33(4):625-9. Epub 2009 Mar 10.
  47. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Dec 5;150B(8):1110-7.
  48. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a

- multicenter study. 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 S, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. *Schizophr Res.* 2009 Apr;109(1-3):80-5. Epub 2009 Feb 23.
49. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Aug;259(5):293-7. Epub 2009 Feb 17.
50. Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. 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. *J Hum Genet.* 2009 Jan;54(1):62-5. Epub 2009 Jan 9.
51. Use of questionnaire infeasibility in order to detect cognitive disorders: example of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in psychiatry settings. Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb;63(1):23-9.
52. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. *Psychiatr Genet.* 2009 Feb;19(1):6-13.
- 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  
(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテラーメード研究)  
分担研究報告書

SSRI によるパニック障害の治療における薬理遺伝学的研究

分担研究者 下田和孝

獨協医科大学精神神経医学講座・主任教授

研究要旨

本研究計画はパニック障害の病態生理への関連が想定され、また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の作用部位と考えられているセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子およびセロトニン(5HT)受容体遺伝子における遺伝子変異、薬物代謝酵素遺伝子変異、薬物代謝の個体差などの変数と SSRI であるパロキセチン(PAX)を投与された各個体の臨床効果や副作用出現との関連を検討することにより、治療反応性や副作用出現の投与前予測、SSRI によるパニック障害のオーダーメイド(個別化)治療の確立を目指したものである。平成 21 年度は、PAX 血中濃度、5-HTTLPR 遺伝子型、C (-1019) G 5-HT1A 受容体遺伝子多型の、パニック障害の治療反応性に与える影響について検討を行った。パニック障害患者 65 名を対象に PAX による治療(10mg/日×4 週間)を行った。病状評価尺度には Panic Agoraphobia Scale (PAS) を使用した。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て行った。重回帰分析により、2 週間後と 4 週間後の治療反応性 (PAS 改善率) に影響を与えている因子の分析を行った。副作用とコンプライアンス不良等により脱落した例を除いた 2 週間後の 44 例を分析したところ、PAX 血中濃度が高値、5-HTTLPR 遺伝子型 L 型が負の相関因子として、正の相関因子として 5-HT1A 受容体の C/C 型に治療反応性と有意な相関がみられた。同じく 4 週間後 (17 例) においては、5HT1A 受容体遺伝子型が C/C 型であることが正の相関因子であることが判明した。PAX 血中濃度高値が治療反応性を損なうことは、PAX 血中濃度に上限閾値が存在することを示唆している。また、C/C 型の個体が 2、4 週間後に治療反応性が良く、5-HTTLPR 遺伝子多型は 2 週間後の治療効果に有意な影響を与えた。今回の結果からは、各 5-HT 関連遺伝子多型が与える影響が 5-HT 神経における作用部位や、SSRI の治療時期において違いがある可能性が考えられた。

A. 研究目的

目的

代表的な不安性障害であるパニック障害では選択的セロトニン再取り込み阻害薬が薬物治療として推奨されている。しかしながら、その臨床効果には個体差があり、吐き気などの消化

器症状のために、その投与をあきらめざるを得ない場合も少なくない。このような SSRI の臨床効果や副作用の個体差を事前に予測し、それによって合理的な薬物治療計画を立案することが求められている。本研究計画ではパニック障害の病態生理への関連が想定され、また、



SSRIの作用部位と考えられている5HTT遺伝子および5HT受容体遺伝子における遺伝子変異、薬物代謝酵素遺伝子変異、薬物代謝の個体差などの変数とPAXを投与された各個体の臨床効果や副作用出現との関連を検討することにより、治療反応性や副作用出現の投与前予測をめざし、SSRIによるパニック障害のオーダーメイド（個別化）治療の確立を目的とする。平成21年度は、PAX血中濃度、5-HTTLPR遺伝子型、C(-1019)G 5-HT1A受容体遺伝子多型の、パニック障害の治療反応性に与える影響について検討を行った。

## B. 研究方法

獨協医科大学精神科通院中のパニック障害患者で本研究の趣旨を説明し同意が得られた65名を対象にPAXによる治療(10mg/日×4週間)を行った。病状評価尺度にはPanic Agoraphobia Scale (PAS)を使用した。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て行った。重回帰分析により、2週間後と4週間後の治療反応性(PAS改善率)に影響を与えている因子の分析を行った。PAX血中濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定した。5-HTTのL/S多型、5HT1A受容体多型については、末梢血からgenomic DNAを抽出し、polymerase chain reaction法により同定した。

(倫理面での配慮)

「PAXの治療反応性に影響を与える因子の検討」においては参加者には研究内容を説明し、文書にて同意を得ている。本研究内容は獨協医科大学病院倫理委員会の承認を得て、また文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

## C. 研究結果

初診時 PAS 得点=22.8±6.7点であり、2週間

後のPAS改善率(初診時PAS-2週間後のPAS/初診時PAS)は、32.9±23.4%あった。副作用およびコンプライアンス不良のために脱落した21例を除いた44例で、PAS改善率を従属変数、性別、年齢、体重、大うつ病の合併、空間恐怖の合併、喫煙の有無、飲酒、初診時PAS得点、初診時での1週あたりのパニック発作回数、ベンゾジアゼピン投与の有無、副作用の有無、PAX血漿中濃度、5HTT遺伝子型、身体合併症の有無多変量解析(ステップワイズ法)を行ったところ、PAX血中濃度、5-HTTLPR遺伝子型L型が負の相関因子として、正の相関因子として5-HT1A受容体のC/C型に治療反応性と有意な相関がみられた。同じく4週間後(17例)においては、5HT1A受容体遺伝子型がC/C型であることが正の相関因子であることが判明した。

## D. 考察

PAXが臨床効果を発揮するには5HT1A受容体のdown regulationが必須と考えられているが、5HT1A受容体のdown regulationが起こる前にPAX血中濃度が高値になると一時的に5HT神経系の活動を低下させる結果となり、臨床効果が低下すると考えられる。また5HTT L/S遺伝子型を保有している個体では、S/S遺伝子型を保有している個体に比してシナプス間隙の5HT量がもともと低く、5HT1A受容体密度が高い(つまり、S/S遺伝子型を保有している個体ではもともとdown regulation様の現象が起こっている)ことが治療反応性の差異と関連している可能性があると考えられた。また、C/C型の個体が2、4週間後に治療反応性が良く、5-HTTLPR遺伝子多型は2週間後の治療効果に有意な影響を与えた。今回の結果からは、各5-HT関連遺伝子多型が与える影響が5-HT神経における作用部位や、SSRIの治療時期において違いがある可能性が考えられた。

#### E. 結論

パニック障害患者では PAX 血中濃度が高値、5HTTL/S 遺伝子型、5HT1A 受容体 C/G または G/G 遺伝子型を保有していることが、PAX による治療反応性が不良であることと関連していることが判明した。このことから PAX 血中濃度の調整を 5HT 関連遺伝子型を参考にしながら行なうことで、パニック障害患者の初期治療反応性を向上させることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (英文原著のみ記載)

Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Mizukami K, Hori T, Shimoda K, Ujike H, Ozaki N, Iijima K, Takemura K, Aoshima H, Someya T.

Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophrenia Research*

E-pub ahead of print

[doi:10.1016/j.schres.2009.12.024](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.024)

Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Ito C, Matsuoka H, Shimoda K and Akiyama K

An association study on polymorphisms in the PEA15, ENTPD4 and GAS2L1 genes and schizophrenia. *Psychiatry Research* (in press)

Morita S, Roh H-K, Shimoda K, Someya T,

Shibasaki M, Hirokane G, Svensson JO, Bertilsson L.

A comparison of haloperidol plasma levels between Japanese, Korean and Swedish psychiatric patients (in submission to *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*)

Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, Saeki Y, Akiyama K, Saito A, Kato K, Hirokane G, Morita S, Yamada N, Inoue Y and Shimoda K

Pharmacogenetic determinants of trajectories of paroxetine therapeutic effect in panic disorder (in submission to *Biological Psychiatry*)

##### 2. 学会発表

<シンポジウム・教育講演>

下田和孝

精神医学における薬理遺伝学の展開とオーダーメイド精神科薬物治療の展望

第105回日本精神神経学会学術総会、2009年8月21日-23日、神戸

佐伯吉規、下田和孝

シンポジウム リエゾン活動のための各種身体疾患治療薬と向精神薬との相互作用

身体疾患治療薬と向精神薬との相互作用 ～膠原病、リウマチ疾患～

第22回総合病院精神医学会、2009年11月27日-28日、大阪

<国際学会発表>

M Ueda, T Watanabe, Y Saeki, A Saito, K Akiyama, Y Inoue, S Morita, G Hirokane, N Yamada, K Shimoda.

The factors that influence the therapeutic response to paroxetine in patients with panic disorder:

longitudinal study. 22<sup>nd</sup> annual meeting of  
European College of  
Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, Sep  
12-16, 2009

<国内学会発表>

岡安寛明、佐伯吉規、下田和孝  
炭酸リチウム60gを過量服薬後、大量輸液にて  
救命しえた双極性障害の1例 -透析施行例と  
比較して - 第29回リチウム研究会、東京、  
2009年4月18日

藤平明広、岡安寛明、佐伯吉規、下田和孝  
拡張型心筋症を合併した双極性障害の1例  
～気分安定薬の選択についての考察～  
第28回栃木精神科学術研究会、宇都宮、2009  
年6月25日

青島英幸、林 浩之、飯島 健太郎、竹村一男、  
引地一昌、岩田仲生、朝田 隆、下田和孝、氏  
家 寛、尾崎紀夫、染矢俊幸  
DNAマイクロアレイによる統合失調症の診断  
方法開発の試み  
第16回日本遺伝子診療学会、札幌、2009年7  
月30日-8月1日

渡邊 崇、下田和孝  
大うつ病を合併した睡眠相後退症候群の1例  
第5回栃木県不安・抑うつフォーラム、小山、  
2009年9月3日

大曾根 彰、藤平明広、齋藤 聡、下田和孝  
パーソナリティ障害診断における構造化面接  
の意義 -臨床診断と構造化面接による診断の  
比較から- 第29回日本精神科診断学会、東  
京、2009年10月16日-17日

齋藤 聡、小杉真一、尾関祐二、下田和孝  
イミペネム/シラスチンナトリウムにてけい

れん発作が誘発されたと考えられたアルツハ  
イマー型認知症の1例  
第14回日本神経精神医学会、仙台、2009年11  
月5日-6日

石黒 慎、渡邊 崇、鮎瀬 武、上田幹人、齋  
藤 淳、秋山一文、加藤和子、山田尚登、森田  
幸代、井上義政、下田和孝  
セロトニントランスポーター、セロトニン1A  
受容体遺伝子多型、paroxetine血中濃度がパニ  
ック障害の治療反応性に与える影響  
第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回  
日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009  
年11月13日-15日

岡安寛明、尾関祐二、藤井久彌子、大栗有美子、  
佐伯吉規則、功刀 浩、下田和孝  
気分障害、不安障害、適応障害患者に対する抗  
うつ薬治療におけるQT延長リスクの検討  
第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回  
日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009  
年11月13日-15日

林 有希、石川高明、大曾根彰、下田和孝  
クエチアピンが奏功した大うつ病性障害の1  
例  
第28回栃木気分障害研究会、宇都宮、2009  
年11月18日

大栗有美子、藤井久彌子、渡部由佳、岡安寛明、  
尾関祐二、平田幸一、下田和孝  
若年性のシャルル・ボネ症候群の1例  
第22回総合病院精神医学会、大阪、2009年11  
月27日-28日

藤平明広、岡安寛明、佐伯吉規、下田和孝  
拡張型心筋症を合併した双極性障害の1症例  
～気分安定薬の選択についての考察  
第22回総合病院精神医学会、大阪、2009年11

月27日－28日

萩野谷真人、佐伯吉規、尾関祐二、濱口眞輔、  
北島敏光、下田和孝

入院患者における緊張病の臨床的特徴

第22回総合病院精神医学会、大阪、2009年11  
月27日－28日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

石黒 慎、渡邊 崇、佐伯吉規、鮎瀬 武、上  
田幹人、齋藤 淳、秋山一文、加藤和子、井上  
義政、下田和孝

パニック障害の薬物治療反応性に対して、

paroxetine血中濃度、セロトニントランスポー  
ター、セロトニン1A受容体遺伝子多型が与え  
る影響

第30回日本臨床薬理学会、横浜、2009年12  
月3日－12月5日

岡安寛明、尾関祐二、下田和孝

気分障害、不安障害、適応障害患者に対する抗  
うつ薬におけるQT延長リスクの検討

第37回獨協医学会、壬生、2009年12月5日

岡安寛明、大曾根 彰、下田和孝

高齢者発症の統合失調症に対するblonanserin  
の使用経験

第33回栃木県臨床と薬理研究会、宇都宮、2010  
年1月22日

鮎瀬 武、藤井久彌子、橋本謙一、平田幸一、  
下田和孝

初期救急より解離性障害疑いで診察依頼のあ  
った辺縁系脳炎の1症例

第62回栃木県精神医学会、宇都宮、2010年2月  
13日

H.知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

生労働科学研究費補助金  
(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究)  
分担研究報告書

向精神薬による QTc 延長に関する研究

研究分担者 尾関祐二  
獨協医科大学 精神神経医学教室 准教授

研究要旨

QT 間隔は古くから致死的な心室性不整脈による突然死の予測因子として注目されてきた。一方、向精神薬の中には、抗精神病薬や抗うつ薬などが突然死を引き起こす可能性がある薬剤があることも知られていることから、そうした薬剤の服用による突然死の予測因子として QT 間隔が注目されている。しかし QT 間隔と各種薬剤(抗精神病薬や抗うつ薬)との関連は、開発段階などでは詳細に検討されているものもあるが、実際の臨床場面で使用されたときにどの程度 QT 間隔と関連するのかは知られていない。このため我々は実際に抗精神病薬や抗うつ薬で治療を受けている患者を対象に、QT 間隔を測定し、統計処理することで、各種薬剤が QT 間隔にどの程度影響を及ぼしているのかを検討してきた。昨年度までに抗精神病薬、抗うつ薬に関する報告を行ってきたが、本年度は抗うつ薬治療に関して、さらに対象人数を増やして検討を行った。613 人の抗うつ薬治療を受けている患者を対象に検討し、重回帰分析を行った。その結果、女性であること、高齢であること、三環系抗うつ薬を服用していること、抗精神病薬を併用していることが、QT 間隔と有意に関係していた(共に  $p < 0.01$ )。個別の抗うつ薬との関連を調べるとクロミプラミンが QT 間隔と有意に関連しており ( $p < 0.001$ )、アミトリプチリンとトラゾドンが関連する傾向が認められた(共に  $p < 0.05$ )。

以上の結果から、気分障害患者に薬物治療を行う際、QT 間隔延長予防という観点からは、これまで知られている通り、高齢者や女性で特に注意することに加えて、抗精神病薬の併用や三環系抗うつ薬の使用、とりわけクロミプラミンの使用には注意する必要があることが見出された。

A. 研究目的

心電図の QT 間隔は心室筋活動電位の持続時間と密接に関連し、伝導遅延により延長する。伝導の遅延は致死性の心室性不整脈の原因となる。このため QT 間隔は古くから致死的な心室性不整脈による突然死の予

測因子として注目されてきた。一方、向精神薬の中には、抗精神病薬や抗うつ薬などが突然死を引き起こす可能性があることが古くから知られており、突然死の予測因子として QT 間隔が注目されている。しかし QT 間隔と各種薬剤(抗精神病薬や抗うつ薬)

との関連は、開発段階などでは詳細に検討されているものもあるが、実際の臨床場面での個々の薬剤の QT 間隔延長に対する危険性の報告は少なく、特に新規の抗うつ薬に関してはほとんど報告されていない。さらに本邦に限れば、実際にどの程度の患者で QT 間隔の延長が見られるか、どのような因子が特に危険であるかなどについても報告されていない。そこで本研究では、気分障害患者を対象に心室性不整脈の予測因子である心電図上の QT 間隔が実際の臨床場面でどのようになっているか実態調査を行うと同時に、QT 間隔と関連する内服薬のデータや生化学データを収集することで QT 延長の危険因子を明らかにし、予防方法を検討することを目的として研究を進めている。昨年度は 426 人を対象に検討を行ったが、本年度は対象者を 613 人に増やして検討を行った。

## B. 研究方法

2003 年から 2009 年の間に国立精神・神経センター病院にて入院もしくはうつ病専門外来、もしくは獨協医科大学附属病院で抗うつ薬治療を受けた患者 613 人(男性 270 人、女性 343 人)を対象に検討を行った。なお、血清カリウム値が低値であった ( $K < 3.5$ ) 26 人は解析対象から事前に除外した。DSM-IV-TR 診断ごとの分類は、大うつ病性障害 413 人、双極 I 型障害 83 人、双極 II 型障害 27 人、その他 90 人であった。これらを対象に年齢、性別、治療期間、内服内容を調べ、心電図上の QT 時間との関連を、統計学的に検討した。QT 時間は心拍数に影響を受けるため、Bazett の補正式 ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ ) で補正した値を用いた。内

服薬に関しては、抗うつ薬はイミプラミン、ベンゾジアゼピン系薬物はジアゼパム換算、抗精神病薬はクロルプロマジン換算、抗パーキンソン薬はビペリデン換算し、比較した。気分安定薬は換算せずに検討した。

## (倫理面への配慮)

本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示 第一号)の指針に則っており、国立精神神経センター及び獨協医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

## C. 研究結果

QTc が  $470\text{msec}^{1/2}$  以上の値を示した患者は 8 名 (1.3%、男性 3 名、女性 5 名)、 $440\text{msec}^{1/2}$  以上の値を示した患者は 39 名 (6.4%、男性 12 名、女性 27 名)であった ( $470\text{msec}^{1/2}$  は家族性 QT 延長症候群の診断基準でカットオフポイントとされる値、 $440\text{msec}^{1/2}$  は、一般に異常値とされる値)。年齢、性別、抗うつ薬(イミプラミン換算)、抗精神病薬(クロルプロマジン換算)、抗パーキンソン薬(ビペリデン換算)、ベンゾジアゼピン系薬物(ジアゼパム換算)、及び気分安定薬であるリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンを独立変数として、QTc 間隔との関連を重回帰分析(ステップワイズ法)で解析したところ、女性であること及び高齢であることと QTc 間隔の異常が有意に関連しており、抗精神病薬の併用及び三環系抗うつ薬の使用とも有意な関係が見られた(すべて  $p < 0.01$ )。抗精神病薬の非標準化係数はクロルプロマジン換算で  $100\text{mg}$  あたり  $1.9\text{msec}$  (95%信頼区間:  $0.6-3.1$ ) 三環系抗うつ薬ではイミプラミン換算で  $25\text{mg}$  あたり

1.2msec (95%信頼区間 : 2.0-0.3) であった (表1)。さら個々の抗うつ薬でQT間隔との関連を検討したところ、やはり女性であることや高齢であることとQTc間隔との間に有意な相関がみられ ( $p<0.001$ )、クロミプラミンを服用している患者ではQT間隔が内服量と関連して有意に増加すること ( $p<0.001$ )、120mgあたりの非標準化係数は14.9msec (95%信頼区間 : 6.5-23.3) であることが認められた。アミトリプチリンとトラゾドンで有意な傾向 ( $p<0.05$ ) が見られ、アミトリプチリン150mgあたりの非標準化係数は17.1msec 95%信頼区間は2.3-32.0であり、トラゾドン300mgあたりの非標準化係数は29.5msec 95%信頼区間は 2.9-56.2であった (表2)。

#### D. 考察

今回の研究より、抗うつ薬治療を行う際女性であること、高齢であることはQT間隔が延長する因子であることが確認された。また、個別の抗うつ薬では、クロミプラミンの使用、及びアミトリプチリン、トラゾドン使用の際はQT間隔を延長させる可能性が高いため、他の抗うつ薬に比較して注意が必要であると考えられた。三環系抗うつ薬とQT時間の延長はこれまでいくつかの報告があるが、トラゾドンに関する報告は乏しい。トラゾドンの過量服薬がQT間隔延長をきたすとの症例報告や、HERGチャンネルの阻害作用 (QT延長の原因の一つ) があるなどと報告はあるものの、多数例を対象とした報告はない。我々の結果を確認する意味でも、検体数の増加による検討および、複数の機関よりの研究報告が待たれる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

**Yuji Ozeki, Kumiko Fujii, Naoki Kurimoto, Naoto Yamada, Masako Okawa, Takesuke Aoki, Jun Takahashi, Nobuya Ishida, Minoru Horie, Hiroshi Kunugi.** QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1,017 patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34; 401-405, 2010

##### 2. 学会発表

岡安寛明、尾関祐二、藤井久彌子、大栗有美子、佐伯吉規則、功刀 浩、下田和孝 気分障害、不安障害、適応障害患者に対する抗うつ薬治療におけるQT延長リスクの検討 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会 2009年11月13日 京都

#### 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 |

表1

抗うつ薬治療を受けている患者を対象とした重回帰分析による  
各因子とQTc延長の頻度

	Forced Entry Model Coefficient (95% CI)	Stepwise Selection Model Coefficient (95% CI)
年齢	0.28(0.15-0.40)*	0.27(0.15-0.39)*
性別 (女性であること)	12.58(8.52-16.6)*	12.53(8.50-16.56)*
CP eq. (100mg)	2.1(0.6-3.6)*	1.9(0.6-3.1)*
Diazepam eq. (1mg)	0.07(0.01-0.14)*	0.07(0.003-0.13)
Biperiden eq. (1mg)	-0.33(-3.32-2.65)	
CBZ (100mg)	-0.01(-0.04-0.01)	
VPA (100mg)	0.95(-0.5-2.4)	
Lithium (100mg)	-0.2(-1.4-1.0)	
Imipramine eq. (TCA)(25mg)	1.3(0.25-0.4)*	1.2(2.0-0.3)*
Imipramine eq. (non-TCA)(25mg)	-0.8(-0.8-0.5)	

\*p &lt; 0.01

eq 等価換算量, CP=chlorpromazine, CBZ=carbamazepine;

VPA=sodium valproate, TCA=tricyclic antidepressant, CI=confidence interval

表2

抗うつ薬治療を受けている患者を対象とした重回帰分析による各薬剤と  
QTc延長の関連

	Forced Entry Model Coefficient (95% CI)	Stepwise Selection Model Coefficient (95% CI)
年齢	0.23(0.10-0.35)*	0.24(0.12-0.36)**
性別 (女性であること)	11.86(7.79-15.94)*	12.02(8.02-16.03)**
Setraline (100mg)	4.18(-16.23-24.60)	
Paroxetine (40mg)	1.18(-7.07-9.42)	
Fluvoxamine (150mg)	-6.97(-15.24-1.30)	
Milnasipran (100mg)	0.66(-5.52-6.84)	
Mianserin (60mg)	-5.95(-15.21-3.31)	
Maprotiline (150mg)	10.89(-14.30-36.09)	
Setiptiline (6mg)	-6.53(-51.02-37.96)	
Trazodone (300mg)	28.95(1.51-56.39)*	29.54(2.85-56.23)*
Imipramin (150mg)	-4.28(-20.20-11.63)	
Amoxapine (150mg)	-0.37(-9.09-8.34)	
Dosulepin (150mg)	68.74(-223.33-360.81)	
Clomipramine (120mg)	16.80(8.07-25.52)*	14.91(6.54-23.29)**
Amitriptyline (150mg)	18.79(3.57-35.83)*	17.14(2.30-31.97)*
Nortriptyline (75mg)	6.43(-5.07-17.92)	
Lofepamine (150mg)	-1.16(-50.36-48.05)	

\*\*p &lt; 0.001, \*p &lt; 0.05



厚生労働科学研究費補助金  
(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究)

平成 21 年度分担研究報告書

## 抗精神病薬の副作用脆弱性に関する遺伝子解析研究

分担研究者 稲田 俊也 (財団法人神経研究所 副所長)

研究協力者 田中 俊輔 (財団法人神経研究所, 筑波大学遺伝医学)

有波 忠雄 (筑波大学遺伝医学)

**研究要旨** 遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia, 以下 TD) は、顔面、口周囲、四肢、体幹などに見られる多角的に無目的で常同的な不随意運動である。抗精神病薬の長期投与後にみられる重篤な副作用の 1 つであり、しばしば非可逆性の転帰をとることから、臨床上大きな問題の一つになっているものの、その分子病態はまだ明らかにされていない。われわれはこれまでに TD 発症に関連する脆弱性遺伝子を見いだす目的で TD 発症脆弱群と非脆弱群の 2 群に分けて、全ゲノムを用いてゲノムワイド関連解析を行い、その結果、TD 発症脆弱性の示唆されるいくつかの候補遺伝子を見いだした。本研究ではこのうちの DPP6 遺伝子に焦点を当て、さらに詳細な検討を行った。その結果、ハロペリドールを長期投与したマウスにおいて、DPP6 遺伝子の発現レベルが、前頭前野、線条体、海馬、中脳脳室において有意な差が認められた。また rs6977820 SNP と DPP6 の発現との関連性を調べるため、ヒト死後脳由来の cDNA をジェノタイプングしたところ、アリルの違いが発現の上昇に反映していることが観察された。これらの結果は DPP6 遺伝子が遅発性ジスキネジアの発症脆弱性に関わっている可能性を示唆する所見であると考えられた。

### A. 研究目的

遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与後に発症する重篤な副作用の 1 つであり、時に非可逆性の転帰をとることから、予防的なアプローチの解明が望まれる。本研究の目的は、ゲノムワイド解析により遅発性ジスキネジアの発症脆弱性に関わる遺伝子群や発症メカニズムを明らかにし、その予防や治療に結びつけることである。

### B. 研究方法

治療抵抗性遅発性ジスキネジアについての症例対照ゲノムワイド関連解析を行い、この解析で得られたデータをもとに、Ingenuity Pathways Analysis(IPA)ソフトウェアによるパスウェイ解析を行う。さらにヒト死後脳解析を行うとともに、遺伝子改変マウスなど、主に動物を対象に分子病態の手がかりを得る。具体的な方法としては、関連解析以降は 1)リスクとなっている候補対立遺

伝子の機能を細胞レベルやヒト死後脳解析などにより決定する。2)遅発性ジスキネジアのマウスモデル作製法を確立する。3)ノックアウトマウスを作製して、遅発性ジスキネジアのモデルマウスを作製し、ノックアウトマウスの遺伝子型の違いによる遅発性ジスキネジア易罹病性の違いを決定する。4)遺伝子の機能から分子病態を推測し、それに関わる薬剤を投与して、遅発性ジスキネジアに対するリスクの変化を確認する。

なお、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

TD 発症脆弱性群 61 検体と TD 発症非脆弱性の対照群 61 検体を対象としたゲノムワイド関連解

析の結果から、7番染色体上に位置する DPP6 (Dipeptidyl amino-peptidase-like protein 6) 遺伝子内の rs6977820 SNP において関連性が見られた ( $p=7.86 \times 10^{-6}$ )。この結果に基づき、ハロペリドールをマウスに長期投与し、前頭前野、線条体、側頭葉、海馬、中脳脳室における DPP6 遺伝子の発現の変化を Real Time PCR 法を用いて解析したところ、側頭葉を除くすべての部位において DPP6 遺伝子発現レベルに有意な差が見られた ( $p < 0.01$ )。また、死後脳検体由来の抽出 DNA に対し rs6977820 をジェノタイプングしたところ、C アリルを持つ群が A アリルを持つ群に対して発現を上昇させる傾向がみられた。

#### D. 考察

DPP6 遺伝子の発現レベルがハロペリドールを長期投与したマウスにおいて有意に異なる結果が得られたことは DPP6 遺伝子が遅発性ジスキネジアの発症脆弱性に関わっている可能性を示唆する所見の一つと考えられた。これまでの研究結果から示唆される DPP6 遺伝子と遅発性ジスキネジア発症脆弱性との関連について、今後はノックアウトマウス作製などのさらなる展開を行い、行動解析やジスキネジア発症脆弱性とノックアウトマウスの遺伝子型との関連などについて更に検討する予定である。

#### E. 結論

本研究において、DPP6 遺伝子と遅発性ジスキネジアの関連が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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)* 150B(2): 233-238, 2009.
2. Watanabe Y, Kunugi H, Otowa T, Arinami T, Inada T, Iwata N, Ujike H, Itokawa M, Ozaki N: Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet* 54(1): 62-65, 2009.
3. Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: No association between polymorphisms of neuronal oxide synthase 1 gene (NOS1) and schizophrenia in a Japanese population. *Neuromolecular Med.* 11(2): 123-127, 2009.
4. Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. *Psychiatr Clin Neurosci* 63(3): 417-422, 2009.
5. 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* 259(5): 293-297, 2009.
6. Hakamata Y, Iwase M, Iwata H, Kobayashi T, Tamaki T, Nishio M, Matsuda H, Ozaki N, Inada T: Gender difference in relationship between anxiety-related personality traits and cerebral brain glucose metabolism. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 173(3): 206-211, 2009.
7. Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: An update. *Schizophr Res* 110(1-3): 140-148, 2009.
8. Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population. *Neurosci Res* 64(2): 231-234, 2009.
9. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene with schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 19(4): 217-218, 2009.
10. Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res* 112(1-3): 72-79, 2009.
11. Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4):

- 625-629, 2009.
12. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi 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, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T: Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 18(13): 2483-2494, 2009.
  13. Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of Group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 875-879, 2009.
  14. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 895-898, 2009.
  15. Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 903-905, 2009.
  16. Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett* 455(2): 120-123, 2009.
  17. Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T: A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. *J Hum Genet* 54(7): 430-432, 2009.
  18. Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(6): 1046-1049, 2009.
  19. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Kinoshita Y, Okumura T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet* 54(11): 629-633, 2009.
  20. Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T: Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B (Neuropsychiatr Genet)* 150B(8): 1110-1117, 2009.
  21. Okumura T, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of functional polymorphisms in neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 61(2): 57-63, 2010. Epub 2009.
  22. Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T: The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Res* 116(1): 61-67, 2010.
  23. Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese Population. *Am J Med Genet B (Neuropsychiatr Genet)* 153B(3): 786-791, 2010.
  24. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology* 58(2): 452-456, 2010.
  25. Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T: Association analyses between brain-expressed

- fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B(2): 484-493, 2010.
26. Okuda A, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Tsunoka T, Okumukura T, Fukuo Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Translin-associated factor X gene (TSNAX) may be associated with female major depressive disorder in the Japanese population. *Neuromolecular Med* 12(1): 78-85, 2010.
27. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2009 Nov 20. [Epub ahead of print]
28. Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet* 55(3): 133-136, 2010.
29. Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res.* 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]
30. Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Itokawa M, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, Arinami T: Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 35(5): 1155-1164, 2010.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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。