

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。

B. 研究方法

1. モデル細胞を用いた PAX の 5HTT 阻害効果の研究

PAX10mg/日内服中のパニック障害患者42例より得られた末梢血からDNAを抽出し、PCR法によりPAXの薬物代謝に関わるCYP2D6の遺伝子多型の解析を行い、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にてPAX血漿中濃度を測定した。また、5HTTを発現させた培養細胞(HEK293細胞)を用い、血漿中成分の5HTT阻害効果を $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ の阻害率を測定することにより評価した。臨床効果は、パニック障害・広場恐怖評価尺度(Panic and Agoraphobia Scale observer-rated: PAS)の得点の推移によって評価し、CYP2D6遺伝子型とPAX血漿中濃度、5HTT阻害率および臨床効果との関連を解析する。

2. PAX の治療反応性に影響を与える因子の検討

獨協医科大学精神科通院中のパニック障害患者でPAX(10mg/day)を服用しており、本研究の趣旨を説明し同意が得られた患者でおこなったパニック障害の臨床評価尺度としてPASを使用し、PAX血中濃度はHPLCにて測定した。5-HTTのL/S多型、5HT1A受容体遺伝子型については、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

1. モデル細胞を用いた 5HTT 阻害効果の研究

CYP2D6の代謝欠損を生じさせる遺伝子多型であるCYP2D6*5の有無により、PAX血漿中濃度、5HTT阻害率、臨床効果を比較した。CYP2D6*5保有群では非保有群と比較して、PAX血漿中濃度に有意差は認められなかったが、5HTT阻害率は有意に高かった。また、臨床効果に関しては、CYP2D6*5保有群では非保有群と比較して、2週間後のPAS改善率が有意に低い結果であった。

2. PAX の治療反応性に影響を与える因子の検討

平成20年度は27例のパニック障害患者でPAXの治療反応性に影響を与える因子の検討が行なわれた。5-HTTLPR遺伝子型は、L/S型が9例、S/S型が18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、PAS改善率とPAX血中濃度、5HTT遺伝子型、身体合併症の有無が有意な独立変数としてピックアップされた。具体的にはPAX血中濃度が高値、5HTT L/S遺伝子型を保有していること、身体合併症を有していることが、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。

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。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、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 受容体遺伝子型 C/C 型が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、5-HT1A 受容体遺伝子型 C/C 型が治療効果に対する正の相関因子であることが判明した。

D. 考察

1. モデル細胞を用いた 5HTT 阻害効果の研究

PAX の 5HTT 阻害率は、同程度の PAX 血漿中濃度であっても CYP2D6 遺伝子型により大きく異なっていることが明らかになった。これは、CYP2D6 遺伝子型の違いによる PAX の metabolic pattern の違いが関連していると考えられた。

2. PAX の治療反応性に影響を与える因子の検討

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、5HT1A 受容体の遺伝子型が C/C 型の個体が 2、4 週間後に治療反応性が良く、5-HTTLPR 遺伝子多型も 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

1. モデル細胞を用いた 5HTT 阻害効果の研究

CYP2D6 の代謝欠損を生じさせる遺伝子多型である CYP2D6*5 の有無により、PAX 血漿中濃度が同程度であっても、5HTT 阻害率は大きく異なっており、治療初期段階の臨床効果発現に影響を与える可能性が示唆された。

2. PAX の治療反応性に影響を与える因子の検討

PAX 血中濃度、5HTTLPR 遺伝子型、5HT1A 受容体遺伝子型が PAX によるパニック障害の治療効果と関連していることが判明した。

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)

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

Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder.

European Journal of Clinical Pharmacology, 65:685-691, 2009.

Epub ahead of print DOI
10.1007/s00228-009-0633-8

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)

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>

1) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝

-オーダーメイド精神科薬物療法をめざして
- 不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性

□パニック障害を中心に□

第104回日本精神神経学会学術総会、東京、2008年5月29日-5月31日

Shimoda K, Watanabe T, Ueda M, Saeki Y, Ayugase T, Ishiguro S.

Pharmacogenetics of psychotropics : the impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of neuroleptics, tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors (XIII Pacific Rim College of Psychiatrists, October 30-November 2, 2008, Tokyo, Japan)

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療法の展望
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>

Ueda M, Watanabe T, Saeki Y, Ishiguro S, Ayugase T, Hirokane G, Morita S, Yamada N, Akiyama K, Toyohira Y, Yanagihara N, Shimoda K.

Effects of CYP2D6 polymorphism on paroxetine concentration and inhibition of serotonin uptake in panic disorder patients treated with paroxetine.

2008 International Conference on Pharmacogenomics. A Joint Conference with the 14th Annual Meeting of the Pacific Rim Association of Clinical Pharmacogenetics, Busan, Korea

Watanabe T, Ueda M, Ayugase T, Ishiguro S, Saeki Y, Shimoda K.

A research of clinical factors which influence the initial therapeutic response of paroxetine in patients with panic disorder.

2008 International Conference on Pharmacogenomics. A Joint Conference with the 14th Annual Meeting of the Pacific Rim Association of Clinical Pharmacogenetics, Busan, Korea

Ayugase T, Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, Saeki Y, Hirokane G, Morita S, Yamada N, Akiyama K, Shimoda K.

A research of clinical factors which influence the initial therapeutic response of paroxetine in patients with panic disorder. 21st annual

meeting of European College of
Neuropsychopharmacology, Barcelona, Spain,
August 30-September 3, 2008

M Ueda, T Watanabe, Y Sacki, 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. 22nd annual
meeting of European College of
Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey,
Sep 12-16, 2009

<国内学会発表>

鮎瀬 武、石黒 慎、渡邊 崇、上田幹人、
佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、
秋山一文、下田和孝

パニック障害患者のparoxetine(PAX)の初期
治療反応性:PAX血中濃度、5HTTLPR遺伝子
型、治療前血中TSH値の影響
第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日
本神経精神薬理学会合同年会、東京、2008
年10月1日-3日

上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、石黒 慎、
鮎瀬 武、広兼元太、森田幸代、山田尚
登、齊藤 淳、秋山一文、下田和孝
パニック障害患者のparoxetine治療における
ノンアドヒアランスとセロトニントランス
ポーター遺伝子多型について
日本臨床薬理学会、東京、2008年12月4日-6
日

大栗有美子、佐伯吉規、石川里子、下田和孝
セルトラリン投与によりStevens-Johnson症
候群が惹起された症例
日本臨床薬理学会、東京、2008年12月4日-6
日

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一例
～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、岩田伸生、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/シラスタ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一例

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・ボネ症候群の一例
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

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blonanserine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
2. 実用新案登録
なし
3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(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

心電図上の QT 間隔は心臓突然死を予測する因子の一つと考えられており、临床上重要な検査値の一つである。また、精神疾患の治療に抗精神病薬や抗うつ薬は QT 間隔を延長することが知られている。しかし、QT 間隔と向精神薬との関連のデータの多くは薬剤開発段階でのものであり、実際の臨床場面で多くの患者を対象とした調査は少ない。そのため我々は、抗精神病薬及び抗うつ薬治療を受けている患者を対象として、内服薬と QT 間隔の関係を検討し、QT 延長の予測法、予防法を得る目的で、多数例を対象に抗精神病薬や抗うつ薬と QT 間隔の関連を検討した。また、各個人の遺伝情報の差によって QT 延長が起きやすいのではないかとの仮説のもと、QT 間隔に関連する遺伝子の一つ、HERG 遺伝子の配列と QT 延長の関係を検討した。1017 人の統合失調症患者を対象とした検討では、抗精神病薬の総量は用量依存的に QT 間隔延長の割合が増加することが明らかになり、相対危険率は 1.06 ($p < 0.001$) であった。各抗精神病薬と QT 間隔延長との関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、スルトプリドの経口投与が用量依存的に QT 延長を引き起こすことが示された。2mg のハロペリドール静脈内投与、100mg のクロルプロマジン経口投与、スルトプリド 100mg の経口投与で各々の QTc 異常の相対危険率は 1.30 ($p < 0.001$), 1.35 ($p < 0.005$) 1.38 ($p < 0.001$) であった。613 人の抗うつ薬治療を受けている患者を対象に重回帰分析を行った結果、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、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 $p < 0.05$)。HERG 遺伝子に関して、16 個のエクソン部分の遺伝子配列を 16 人の QT 延長患者を対象に検討したが、QT 延長と関連するような遺伝子多型は見られなかった。

今回の研究では抗精神病薬治療及び抗うつ薬治療における QT 間隔延長させる因子を特定し、QT 間隔延長の予測、予防に一定の情報を提供できた。しかしこれら薬剤による QT 間隔延長の遺伝的な要因は見出すことができなかった。

A. 研究目的

抗精神病薬や抗うつ薬は稀ではあるが突然死を引き起こす可能性が示唆されている。これら薬剤は心電図上の QT 間隔を延長させることが知られているが、生来 QT 間隔が広い QT 延長症候群の患者では心室性の不整脈から心停止となり突然死をきたしやすいことが知られていることなどから、上記薬剤の服用している患者は、QT 間隔延長から心室性不整脈を生じて突然死に至るのではないかと推測される。このため、上記薬剤を服用中の患者では QT 間隔への注意が必要である。しかし、抗精神病薬や抗うつ薬が QT 間隔を延長するとの情報の多くは治験段階のものや症例報告に基づくものが多く、どの薬物が特に危険なのか、どの程度危険なのか等に関して多数例を対象に検討されることは少なく、第二世代抗精神病薬など新規の向精神薬が使用されるようになってよりは大規模な調査は見当たらない。このため我々は多数の実際に治療を受けている患者を対象に内服状況と QT 間隔の関連を検討し、QT 間隔延長の危険因子を検討し、予防のための情報を得ることを目的として本研究を開始した。また、抗精神病薬や抗うつ薬による QT 間隔の延長は、心筋細胞上に存在するカリウムチャンネルのひとつである HERG の薬剤による機能低下が原因であると考えられている。他分野の薬剤による QT 延長が HERG の一塩基置換によって生じやすくなることが知られていることから、抗精神病薬による QT 延長に関しても HERG の特定の遺伝子多型がリスクになっている可能性があり、テーラーメイド医療への情報を提供する可能性があるため、QT 延長した患者の DNA を対象に、HERG の遺伝子配列を検討した。

B. 研究方法

・抗精神病薬と QT 間隔との関連

4 つの独立した精神科病院（国立精神・神経センター病院、琵琶湖病院、水口病院、豊郷病院）の病棟に入院中の統合失調症患者 1065 人の臨床情報を収集した。診断は DSM-IV-TR に則って行われた。1065 人中、QT 間隔に影響を与える可能性がある因子を持つ患者を除外した（低カリウム血症 ($K < 3.5 \text{mEq/L}$) 37 人、甲状腺機能低下症 2 人、WPW 症候群 1 人、急性心筋梗塞後 2 人、房室ブロック 1 人、不完全右脚ブロック 4 人、心房中核欠損術後 1 人）。なお、肝機能、腎機能が著しく低下した患者は見られなかった。最終的に 1017 人（男性：534 人、女性：483 人）の統合失調症患者を対象に、QT 間隔の検討を行った。QT 間隔は心拍数に影響を受けるため、実際には QT 間隔を RR 間隔で補正した QTc を用いて検討した（Bazett の補正式 ($QTc: QTc = QT / RR^{1/2}$))。QTc をまず、心電図計により自動測定し、 $QT > 430 \text{msec}^{1/2}$ の患者に対しては手動で再測定し、最終的に得られた値が $QT \geq 470 \text{msec}^{1/2}$ であるものを異常とした。内服薬と QTc との関連は、各薬剤を標準薬へ等価換算を行った上で比較した。すなわち、抗精神病薬はクロロプロマジン、抗パーキンソン薬はビペリデン、ベンゾジアゼピン系薬物はジアゼパムに換算した。バルプロ酸、カルバマゼピン、炭酸リチウムも同時に検討した。抗精神病薬に関しては、個々の薬剤投与量とも関連を検討した。薬剤は心電図測定の前 24 時間前までに内服していた薬剤を対象とした。心電図は最も QTc が長いときのものを対象に検討した。QTc 異常の有無と標準化した薬剤、各抗精神病薬との関連はロジスティック回帰分析、QTc の値と各抗精神病薬との関連は重回帰分析で検

討した。なお薬剤は3%以上の患者が使用しているもののみを対象としている。

また、同時にQT間隔が異常に延長している患者16人より同意を得てDNAを採取し、ダイレクトシーケンス法にてHERGの遺伝子配列を各エクソンごとに遺伝子配列を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、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1号)に則って行われた。情報収集、DNA採取にあたっては各施設での倫理委員会の承認を得た。

DNA収集にあたっては患者本人へ書面で説明を行い、書面にて同意を得て採血し、DNAを抽出した。

・抗うつ薬とQT間隔との関連

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639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。虚血性心疾患の既往のある患者、肝機能や腎機能に重度の問題のある患者はいなかった。最終的な対象は617人(男性270人、女性343人)で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間隔の心拍による補正、薬剤の標準化は抗精神病薬に

関する研究と同様に行った。

(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

・抗精神病薬とQT間隔との関連

QTcが男性で470msec^{1/2}以上女性で480msec^{1/2}以上の異常値を示した患者は23人(2.6%)であった。等価換算した各薬物、性別、年齢を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、クロルプロマジン換算した抗精神病薬とQTc延長との間に関連が認められた。変数減少法を用いた補正による100mgあたりのクロルプロマジン換算抗精神病薬のQTc延長に対する相対危険度は1.07($p < 0.001$)であった。結果は表1に示す。

各抗精神病薬とQTc異常との関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、スルトプリドの経口投与が用量依存的にQTc延長を引き起こすことが示された。2mgのハロペリドール静脈内投与、100mgのクロルプロマジン経口投与、スルトプリド100mgの経口投与で各々のQTc異常の相対危険率は1.29($p < 0.001$)、1.37($p < 0.005$)、1.45($p < 0.001$)であった。表2に結果をまとめた。

QTcを連続変数として、各抗精神病薬とQTc時間との関連を重回帰分析にて検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、ハロペリドール経口投与、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドが、用量

依存的に QTc 時間を延長させることが明らかになった。ステップワイズ法で補正した後のクロルプロマジン換算 100mg あたりの各抗精神病薬が延長させる QTc の長さなどを表 3 にまとめた。

16 人の QTc が延長した患者の HERG 遺伝子のエクソン部分 (16 エクソン) の遺伝子配列をダイレクトシーケンス法で検討したが、QTc 延長に関連するような遺伝子多型は見出されなかった。

・抗うつ薬と QT 間隔との関連

QTc が男性で $470\text{msec}^{1/2}$ 以上、女性で $480\text{msec}^{1/2}$ 以上の異常値を示した患者は 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 ($440\text{msec}^{1/2}$ 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 100mg あたり 1.9msec 、三環系抗うつ薬ではイミプラミン換算で 25mg あたり 1.2msec であった (表 4)。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 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 であり、トラゾドン 300mg あたりの非標準化係数は 29.5msec であった (表 5)。

D. 考察

統合失調症患者を対象とした検討では抗精神病薬の総量が増加すると QTc が延長すること、抗精神病薬の中でも特にハロペリドールの経静脈投与、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドが危険であることが判明した。また逆に、第二世代抗精神病薬といわれる、リスパダール、オランザピン、クエチアピン、ゾテピンは QTc 延長との関連が見出せず、心室性不整脈を原因とした突然死を起こす可能性が比較的低い抗精神病薬であると推測された。

QTc 延長を個人レベルで予測することを目的に HERG 遺伝子のエクソン部分の配列をダイレクトシーケンス法にて検討したが、特別な遺伝子配列を見出すことはなく、HERG チャンネルのエクソン部分の遺伝子配列情報だけでは抗精神病薬服用前に QTc 延長をきたす可能性があるかどうかを予測することは困難であると考えられた。

抗うつ薬治療を受けている患者を対象とした検討では、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 QTc をきたすとの症例報告や、HERG チャネルの阻害作用 (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。

以上の情報より QT 延長を防ぐためには抗精神病薬の総量を抑えることと薬剤の選択が重要であることが判明した。よってこれら薬剤の用量を増やさざるを得ない場合には、頻回の心電図モニターが必要である。

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

Yuji Ozeki, Kumiko Fujii, Naoki Kurimoto, Keiko Tsuji, Naoto Yamada, Masako Okawa, Takesuke Aoki, Jun Takahashi, Nobuya Ishida, Minoru Narita, Osamu Saito, Minoru Horie, Hiroshi Kunugi. Risk factors of QT interval prolongation in 1000 patients with schizophrenia Fourteenth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders 2.3-7 2008 Montreux, Switzerland

尾関祐二、藤井久彌子、栗本直樹、辻啓子、山田尚登、大川匡子、青木建亮、高橋淳、石田展弥、成田実、斎藤治、堀江稔、功刀浩 統合失調症患者を対象とした QT 延長をきたす要因の検討 第 17 回日本臨床精神神経薬理学会 10.3-5 2007 大阪

尾関祐二、藤井久彌子、栗本直樹、辻啓子、山田尚登、大川匡子、青木建亮、高橋淳、石田展弥、成田実、斎藤治、堀江稔、功刀浩 統合失調症患者を対象とした QT 延長をきたす要因の検討 第 29 回日本生物学的精神医学会 7.11-13 2007 札幌

尾関祐二、橋倉都、岡本長久、大森まゆ、斎藤治、樋口輝彦、功刀浩 気分障害患者における QT 延長リスクの検討 第 30 回日本生物学的精神医学会 9.11-13 2008 富山

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 |

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)
平成19-21年度（総合）分担研究報告書

遅発性ジスキネジアの発症脆弱性に関する分子遺伝学的研究

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GABRG3 遺伝子と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、GABRG3 遺伝子については死後脳研究で、統合失調症群において前頭前野でリスク遺伝子型の有意な発現レベルの低下が認められ、またハロペリドール長期投与後のマウス脳でGABRG3 遺伝子の発現の亢進などが観察された。一方、DPP6 遺伝子については、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、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レルの違いが発現の上昇に反映している可能性が示唆された。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

<GABRG3 について>

GABRG3 遺伝子の110の1塩基多型(SNPs)を用いてスクリーニングした結果、rs2286946で $P=0.002$ (permutation $P = 0.08$), rs741124で $P = 0.002$

(permutation test で $P = 0.07$)の関連を同定した。ゲノムワイド関連解析ですでに同定していたrs2061051は $P = 0.0006$ (permutation test で $P = 0.03$)であった。ヒト死後脳前頭前野では遺伝子型別のGABRG3 遺伝子発現レベルに有意差はなかったが、rs741124の遺伝子型と診断グループに交絡作用があり、防御的遺伝子型では統合失調症群は有意に遺伝子発現レベルが上昇していたのに対して、リスク遺伝子型群ではそのような傾向はなかった。マウスに40週間ハロペリドールを投与した結果、Gabrg3 遺伝子の発現は上昇していた。

<DPP6 について>

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

死後脳研究で、統合失調症群において前頭前野でGABRG3 遺伝子リスク遺伝子型の有意な発現レベルの低下が認められたことや、ハロペリドール長期投与後のマウス脳でGABRG3 遺伝子の発現の亢進などが観察されたことはGABRG3 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る。一方、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 GABRG3 遺伝子や 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、GABRG3 遺伝子および 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, Okumura 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。

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
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
Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder.	J Hum Genet.	52(10)	794-803	2007
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)	1026-32	2007
Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder	Neurosci Lett	417(3)	316-21	2007
Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H	Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	31(4)	873-7	2007
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
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
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)	891-3	2007
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 Epub

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K	Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea.	Int J Neuropsychopharmacol	11(2)	261-7	2008
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)	227-31	2007
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
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	93(1-3)	58-65	2007
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)	145-8	2007
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	3237-45.	2008
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	101:	9-16.	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
Adachi N, Kunugi H	Impaired secretion of brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric diseases.	Open Neurosci J	2	59-64	2008
Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T	TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia.	J Psychiatr Res	42(6)	425-32	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
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
Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N	Relationship between three serotonin receptor subtypes (<i>HTR3A</i> , <i>HTR2A</i> and <i>HTR4</i>) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population	Neurosci Lett	435	95-98	2008
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	62	239-40	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 <i>NRG1</i> and schizophrenia using Japanese large sample.	Schizophr Res	101	1-8	2008
Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T	Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia.	Pharmacogenet Genomics	18(4)	317-23	2008
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 <i>YWHAE</i> , a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia	Hum Mol Genet	17(20)	3212-22	2008
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.	9(10)	1437-43	2008
Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T	Replication study and meta-analysis of the genetic association of <i>GRM3</i> gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	147B	392-396	2008
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 (<i>CHRNA4</i> and <i>CHRN2</i>) with schizophrenia in the Japanese population.	J Neural Transm	115(10)	1457-61	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
Saeki Y, Watanabe T, Ueda M, Saito A, Akiyama K, Inoue Y, Hirokane G, Morita S, Yamada N, Shimoda K.	Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder.	Eur J Clin Pharmacol.	65(7)	685-91	2009
Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H	Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia	J Psychiatr Res	In press		
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
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.	Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: a three-stage case-control association study. Schizophr Res.	Schizophr Res	118(1-3)	106-12	2010
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)	133-6	2010
Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H.	QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	34(2)	401-5	2010
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	67(10)	974-82	2010
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)	61-7	2010
Okahisa Y, Ujike H, Kunugi H, Ishihara T, Kodama M, Takaki M, Kotaka T, Kuroda S.	Leukemia inhibitory factor gene is associated with schizophrenia and working memory function.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	34(1):	172-6	2010