

投与群では、imipramine群で $107.3 \pm 19.8\%$ 、sertraline群で $72.2 \pm 10.0\%$ と共通した減少は認められなかった。また、抗うつ薬と同様にうつ病の治療に対する臨床効果が認められているECT処置によるfrizzled-3 proteinのmRNA発現は、反復処置群で $54.5 \pm 7.2\%$ 、単回処置群で $59.8 \pm 9.7\%$ と抗うつ薬投与後と同様に発現減少が認められた。抗うつ薬、ECTの全く異なるうつ病治療法により共通して発現減少することが確認されたことは大変興味深い。また、臨床においてECTは、基本的に繰り返し負荷による治療を行うが、治療に急を要する希死念慮を持つような重症例に対して、ECTを1回負荷することによって効果が見られるケースもあることから、frizzled-3 proteinのECT単回適用からの持続的な発現減少は、臨床における抗うつ効果に関連するものであることが示唆された。

新規向精神薬標的分子としての frizzled-3 proteinの可能性

ヒトfrizzled-3 protein遺伝子は染色体8p21に存在することが明らかになった(表1)。そのサイズは48Kbに及び、8のエクソンが存在している^{4,11)}。染色体8p21は、これまでに統合失調症との連鎖が報告されており、うつ病などの感情障害を含め、広く精神障害やその発症脆弱性を中枢神経系の発達障害と結びつけて考えた場合、非常に興味深い。

ヒトfrizzled-3 protein遺伝子には、NCBIデータベースによれば8箇所の遺伝子多型が存在する。勝らは、3箇所の遺伝子多型情報を用いて日本人の統合失調症との関連研究を行った¹²⁾。その結果、frizzled-3 protein遺伝子のIVS3+258T>C多型、またはこれと連鎖不平衡にある近傍の多型、およびIVS3+258T-435Gのハプロタイプが統合失調症の発症脆弱性に関与していると報告されている。同様の結果は、中国からも報告された^{13,14)}。しか

し、その後、英国¹⁵⁾、日本¹⁶⁾、韓国¹⁷⁾、ドイツ¹⁸⁾より、相次いでfrizzled-3 protein遺伝子多型と統合失調症との関連について否定的な報告がなされている。井出らは、統合失調症患者死後脳におけるfrizzled-3 protein発現量を対象サンプルと比較しているが、有意な変化は見られなかった¹⁶⁾。

一方、感情障害に関しては橋本らが、4箇所の遺伝子多型情報を用いて統合失調症に加えて、躁うつ病およびうつ病との関連研究/ハプロタイプ解析を行った¹⁹⁾。しかし、いずれの精神障害の発症脆弱性について有意な相関は得られなかった。今後は、発症脆弱性のみならず、治療反応性についての遺伝子多型研究の進展が期待される。

おわりに

これまで、うつ病治療の生物学的研究はモノアミン神経系に注目した病態理論を検証することにより進められてきた。しかし、現在でもうつ病の発症機序と治癒機転の基盤となる神経化学的メカニズムは明らかとされていない。今回我々が注目したfrizzled-3 proteinは、抗うつ薬投与に加え、電気けいれん負荷においてもその発現が変化することが明らかとなり、うつ病の治癒過程に重要な遺伝子である可能性が考えられた。現在、Wnt/frizzledシグナル伝達系(β-catenin pathway)が感情障害に深く関与していることを示唆する報告が集積されつつある。将来、7回膜貫通型受容体であるfrizzled-3 proteinのアゴニスト・アンタゴニストを含め、Wnt-Frizzledシグナル伝達系を調節する化合物に、新しい作用機序の抗うつ薬開発の可能性が期待される。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究費を助成いただきました臨床薬理研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Yamada M & Higuchi T. Functional genomics and depression research. Beyond the monoamine hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; **12**: 235-244.
- 2) Yamada M, Iwabuchi T, Takahashi K, Kurahashi C, Ohata H, Honda K, Higuchi T, Yamada M. Identification and expression of frizzled-3 protein in rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *J Pharmacol Sci* 2005; **99**: 239-246.
- 3) Wang Y, Macke JP, Abella BS, Andreasson K, Worley P, Gilbert DJ, Copeland NG, Jenkins NA & Nathans J. A large family of putative transmembrane receptors homologous to the product of the Drosophila tissue polarity gene frizzled. *J Biol Chem* 1996; **271**: 4468-4476.
- 4) Kirikoshi H, Sagara N, Saitoh T, Tanaka K, Sekihara H, Shiokawa K & Katoh M. Molecular cloning and characterization of human FGF-20 on chromosome 8p21.3-p22. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **274**: 337-343.
- 5) Chan SD, Karpf DB, Fowlkes ME, Hooks M, Bradley MS, Vuong V, Bambino T, Liu MY, Arnaud CD & Strewler GJ. Two homologs of the Drosophila polarity gene frizzled (*fz*) are widely expressed in mammalian tissues. *J Biol Chem* 1992; **267**: 25202-25207.
- 6) Brault V, Moore R, Kutsch S, Ishibashi M, Rowitch DH, McMahon AP, Sommer L, Boussadia O & Kemler R. Inactivation of the beta-catenin gene by Wnt1-Cre-mediated deletion results in dramatic brain malformation and failure of craniofacial development. *Development* 2001; **128**: 1253-1264.
- 7) Willert K & Nusse R. Beta-catenin: A key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev* 1998; **8**: 95-102.
- 8) Williams RS & Harwood AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 2000; **21**: 61-64.
- 9) Hall AC, Brennan A, Goold RG, Cleverley K, Lucas FR, Gordon-Weeks PR & Salinas PC. Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin I clustering in developing neurons. *Mol Cell Neurosci* 2002; **20**: 257-270.
- 10) Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; **7**: 387-90.
- 11) Sala CF, Formenti E, Terstappen GC, Caricasole A. Identification, gene structure, and expression of human frizzled-3 (FZD3). *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **273**: 27-34.
- 12) Katsu T, Ujike H, Nakano T, Tanaka Y, Nomura A, Nakata K, Takaki M, Sakai A, Uchida N, Imamura T, Kuroda S. The human frizzled-3 (FZD3) gene on chromosome 8p21, a receptor gene for Wnt ligands, is associated with the susceptibility to schizophrenia. *Neurosci Lett* 2003; **353**: 53-56.
- 13) Yang J, Si T, Ling Y, Ruan Y, Han Y, Wang X, Zhang H, Kong Q, Li X, Liu C, Zhang D, Zhou M, Yu Y, Liu S, Shu L, Ma D, Wei J, Zhang D. Association study of the human FZD3 locus with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; **54**: 1298-1301.
- 14) Zhang Y, Yu X, Yuan Y, Ling Y, Ruan Y, Si T, Lu T, Wu S, Gong X, Zhu Z, Yang J, Wang F, Zhang D. Positive association of the human frizzled 3 (FZD3) gene haplotype with schizophrenia in Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; **129**: 16-19.
- 15) Wei J, Hemmings GP. Lack of a genetic association between the frizzled-3 gene and schizophrenia in a British population. *Neurosci Lett* 2004; **366**: 336-338.
- 16) Ide M, Muratake T, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Kaneko N, Minabe Y, Nakamura K, Kato T, Mori N, Asada T, Someya T, Yoshikawa T. Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; **56**: 462-465.
- 17) Jeong SH, Joo EJ, Ahn YM, Lee KY, Kim YS. Investigation of genetic association between human frizzled homolog 3 gene (FZD3) and schizophrenia: results in a Korean population and evidence from meta-analysis. *Psychiatry Res* 2006; **143**: 1-11.
- 18) Reif A, Melchers M, Strobel A, Jacob CP, Herterich S, Lesch KP, Zimmer M. FZD3 is not a risk gene for schizophrenia: a case-control study in a Caucasian sample. *J Neural Transm Suppl* 2007; **72**: 297-301.
- 19) Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm* 2005; **112**: 303-307.

自殺対策におけるインターネットの活用

山田 光彦* 大内 幸恵* 稲垣 正俊*

抄録：わが国では平成10年に自殺死亡者数が前年度比130%以上という、他国に類のない激増をみた。その後の自殺死亡者数も毎年約3万人規模の高水準が継続している。自殺は、個人の自由な意思や選択の結果と思われがちであるが、実際には「追い込まれた末の死」である場合がほとんどであり、自殺対策にはすべての精神保健領域でベストのサービスを提供することが必要である。今後、インターネットは自殺対策に積極的な役割を果たす可能性が期待されている。しかし、ネット上にはいわゆる「自殺サイト」や「悪質サイト」が存在している。インターネットは諸刃の刃なのである。本稿では、自殺対策におけるインターネットの活用について、精神科医療の視点で検討しなければならない課題を整理する。

精神科治療学 23(5); 525-530, 2008

Key words : internet, suicide prevention, psychiatric services

I. はじめに

わが国では平成10年に自殺死亡者数が前年度比130%以上という、他国に類のない激増をみた。その後の自殺死亡者数も毎年約3万人規模の高水準が継続している。平成18年に「自殺対策基本法」が施行された。この法律の目的は、自殺対策を総合的に推進して自殺の防止を図り、あわせて自殺者の親族等に対する支援の充実を図り、もって国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現に寄与することとされている。「自殺」が個人的な問題としてのみとらえられるべきものではなく、その背景に様々な社会的な要

因があることを踏まえ、社会的な取り組みとして実施されなければならないことが本法に示された。さらに本法の成立を受け、平成19年には「自殺総合対策大綱」が閣議決定された。自殺対策大綱、自殺対策基本法等の資料は、国立精神・神経センターに設置された自殺予防総合対策センターのホームページ「いきる」(<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>)にて入手可能である。

自殺総合対策大綱には、当面の重点施策が9項目示されている(表1)。自殺総合対策大綱で掲げられている当面の重点施策9項目の中にも、「6. 社会的な取り組みで自殺を防ぐ」として、各種相談体制の充実、薬品等の規制、インターネット上の自殺予告事案への対応、いじめを苦しめた子どもの自殺の予防、報道機関に対する世界保健機関(WHO)の手引きの周知等が例示されている。インターネットを利用した自殺対策に関わるゲートキーパーの支援も大きな役割であろう。

WHOが「自殺は、その多くが防ぐことのできる社会的な問題」であると明言しているように、

Suicide prevention and the Internet.

*国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部
〔〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Mitsuhiko Yamada, M.D., Ph.D., Yukie Ouchi, M.S., Masatoshi Inagaki, M.D., Ph.D.: Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8553 Japan.

表1 自殺総合対策大綱：当面の重点施策9項目

1. 自殺の実態を明らかにする
2. 国民一人ひとりの気づきと見守りを促す
3. 早期対応の中心的役割を果たす人材を養成する
4. 心の健康づくりを進める
5. 適切な精神科医療を受けられるようにする
6. 社会的な取り組みで自殺を防ぐ
7. 自殺未遂者の再度の自殺を防ぐ
8. 遺された人の苦痛を和らげる
9. 民間団体との連携を強化する

自殺総合対策大綱 (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/sougou/taisaku/pdf/t.pdf>) の概要 (パンフレット) は、内閣府自殺対策推進室 (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/pamphlet.html>) よりダウンロード可能。

自殺は社会の努力で避けることのできる死であるというのが、世界の共通認識となりつつある。すなわち、自殺の背景・原因となる様々な要因のうち、失業、倒産、多重債務、長時間労働等の社会的要因については、制度、慣行の見直しや相談・支援体制の整備という社会的な取り組みにより自殺を防ぐことが可能である。また、健康問題や家庭問題等一見個人の問題と思われる要因であっても、専門家への相談やうつ病等の精神疾患治療について社会的な支援の手を差し伸べることにより自殺を防ぐことが可能である。自殺行動の背景には、複雑な社会的要因とともに、精神疾患あるいはそれと同等の状態（つまり、冷静な判断ができてく「こころの視野狭窄」状態）が重要なのである。自殺は、個人の自由な意思や選択の結果と思われがちであるが、実際には「追い込まれた末の死」なのである。それゆえ、自殺対策にはすべての精神保健領域でベストのサービスを提供することが必要なのである。総合的自殺対策とは、「総論的」自殺対策ではなく、個々の介入ターゲットへの対応を無駄なくコツコツと進めていくことにほかならない。

II. インターネットの限界と可能性

わが国では、1994～1995年頃よりインターネット接続サービスが身近なものとなった。その後、携帯電話等から直接インターネットへアクセスし

表2 介入ターゲットとしての自殺ハイリスク者

1. 具体的な自殺方法に関する情報を得て1人で自殺する者
2. インターネットを利用して何らかの形で背中を押されて1人で自殺する者
3. 「自殺サイト」や自殺掲示板等で仲間を見つけ集団で自殺する者

WEBサイト閲覧やメールを利用できる環境が世界に先駆けて整備された。また、有料で自由にインターネットへ接続されたパソコンを利用可能なインターネットカフェや漫画喫茶やLANが引かれたホテル等宿泊施設の客室も急増している。「財団法人インターネット協会 (<http://www.iajapan.org/iwp/>)」の調査では、2007年3月時点でのブロードバンド世帯普及率50.9%、家庭のブロードバンド利用者数は4,627万人と報告されている。このように、インターネットは非常に広範な情報を伝えるメディアの1つとして、今日の社会で重要な役割を果たしている。

確かに、インターネット・リテラシーの格差や、各世代間のデジタル・デバイドも課題であろう。当たり前のことではあるが、普段からインターネットを利用していない群にはこのメディアを利用してアプローチできない。しかし、今やインターネットは、地域社会の仕組みや個人の信条/行動に強く影響を及ぼしている。それゆえに、自殺対策を考える上でも、インターネットはこれまで以上に積極的な役割を果たすことが可能であると言える。

介入ターゲットとしてのインターネット利用者（自殺ハイリスク者）を表2にまとめた。具体的には、①インターネットを利用して具体的な自殺方法に関する情報を得て1人で自殺を企図する者、②インターネットを利用して何らかの形で背中を押されて1人で自殺する者、③いわゆる「自殺サイト」や自殺掲示板等で仲間を見つけ集団で自殺する者、等が想定される。

表3 WHOによるメディア関係者のための手引き(抜粋)

1. 自殺報道に際して「何をすべきか」
 - ・事実の公表に際しては、保健専門家と密接に連動すること。
 - ・自殺は「既遂」と言及すること。「成功」とは言わない。
 - ・直接関係のあるテータのみ取り上げ、それを第1面ではなく中ほどのページの中でとりあげること。
 - ・自殺以外の問題解決のための選択肢を強調すること。
 - ・支援組織の連絡先や地域の社会資源について情報提供をすること。
 - ・危険を示す指標と警告信号を公表すること。
2. 自殺報道に際して「してはいけないこと」
 - ・写真や遺書を公表しないこと。
 - ・使われた自殺手段の特異的で詳細な部分については報道をしないこと。
 - ・自殺に単純な理由を付与しないこと。
 - ・自殺を美化したり、扇情的に取り上げたりしないこと。
 - ・宗教的、あるいは文化的な固定観念をステレオタイプに用いないこと。
 - ・責任の所在を割り付けたりしないこと。

世界保健機関 (WHO) が公開している報道機関を対象とした自殺予防のための手引き「メディア関係者のための手引き」より抜粋。横浜市立大学医学部精神医学教室により日本語に翻訳 (監訳: 河西千秋, 平安良雄) され公開されている (http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~psychiat/WEB_YSPRC/index.files/Page1066.htm)。

Ⅲ. インターネットを利用した 信頼できる情報の発信

インターネットには「ターゲット (サイトの閲覧者やサービス利用者) への介入手段」としての役割以外に、「自殺対策に資する情報や知識の集約」と「先進自殺対策の共有」を促すという大きな役割も期待されている。

国立精神・神経センターに設置された自殺予防総合対策センターのホームページ「いきる」 (<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>) は、自殺対策の立案, 実施, 調査研究に役立つ情報を集約し提供するサイトとなっている。例えば, 各自治体の自殺対策担当部署が他の自治体ですすでに行われた対策事例を学ぶことができる, 民間団体や自治体等の自殺対策関連組織の連携につながる等の効果が

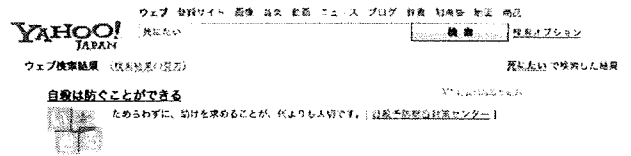


図1 WEB検索時の啓発メッセージ表示の試み
検索窓に自殺関連ワードを入力した場合、検索結果ページ上部に自殺予防総合対策センターへのリンクが表示される (Copyright (C) 2008 Yahoo Japan Corporation. All Rights Reserved.)。

期待されている。

一方, WHO は報道機関を対象とした自殺予防のための手引き「メディア関係者のための手引き」を公表している。日本語訳も横浜市立大学の研究者らにより公開されている (http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~psychiat/WEB_YSPRC/index.files/Page1066.htm)。インターネットを利用した「自殺」に関わる情報提供やニュース報道に際してもこの手引きに書かれた考え方は大いに参考にするべきと思われる。さらに、「利用可能な援助に関する情報」を効果的に報道し、公表することによって、自殺を予防するための支援に積極的な役割を果たすことができると考える。「メディア関係者のための手引き」の要点を表3に示した。ただし、この「手引き」は、利用可能な実証的エビデンスが大きく制約されている中でエキスパートコンセンサスにより準備されたものである。そのため、「手引き」の利用にあたっては可能な限りその有効性とその後改善点を検証するための評価/モニタリングが可能となるよう工夫する必要がある。

最近, Yahoo! JAPANでは、自社のサービスの機能や特性を生かした社会貢献 (<http://forgood.yahoo.co.jp/list/function/index.html>) の一環として、検索時に啓発メッセージの表示を行っている。具体的には、Yahoo! 検索のWEB検索で、検索窓に自殺関連ワードを入力した場合、検索結果ページ上部に、国立精神・神経センターに設置された自殺予防総合対策センター (<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/nayandeirukata.html>) へのリンクが表示される (図1)。自殺を考えるほど悩

んでいる人に、問題解決のきっかけをつくることが目的とのことであるが、「死にたい」「リストカット」等ではリンクが表示されるが、他の検索キーワードがどのように定義されているのか不明である。「自殺」「自殺+募集」「自殺サイト」「いじめ自殺」「ネット自殺」「死ぬ」「練炭」「服毒」「首つり」等のキーワードでは表示されないようである（平成20年3月20日現在）。ターゲット・マーケティングの手法を用いた検索キーワードの詳細な検討は今後も必要であろう。海外で先行しているこうした取り組みはわが国でも大いに参考にすべきであろう。

IV. インターネットを利用した精神科医療サービスの提供

インターネットは、その利便性と匿名性によって、直接の対面では話題にしにくい事柄について利用者に「語らせる」ことができる特異なメディアとなっている。インターネットを利用した精神保健相談には潜在的なニーズがあると考えるのが妥当であろう。ただし、緊急時の対応や個人情報の保護等、様々な制約があることにも注意する必要がある。

インターネットを利用した精神科医療サービスを考えた場合、いくつかのパターンに分類することができよう。①対面型精神科医療サービスをIT技術で補完するもの、②それ自体で利用者の支援を目指すもの、③匿名の自助グループ活動、等が考えられる。インターネット・コミュニケーションの詳細な特性については他稿に譲るが、今後は、電子メールの利用も含め、様々なインターネットベースのコミュニケーション手段が利用されていくと考える。

従来、精神科医療サービスの提供に用いられてきたコミュニケーション手段は、時間と場所を患者／クライアントと共有した「面接」であり、それを補う形で電話、手紙、ファックス等が利用されてきた。電子メールの利用もその延長線上に捉えることができる。さらに、「外来通院患者にWEBベースの認知行動療法パッケージを提供する」等の試みはインターネット時代ならではの「患者

参加型」かつ「外来診療補完的」な精神科医療サービスであろう。

これまでも、匿名で精神保健に関わる支援を提供する活動として「いのちの電話」や「東京自殺防止センター」等の電話を用いた自殺防止のための危機介入活動がなされてきた。これらの「サイト」では、相談支援活動と同時に、ハイリスク者支援と啓発のための様々な情報提供も行っている。こうした活動は、理念やビジョン、支援内容の妥当性、運営の透明性、責任の所在を明確にする努力等により、公的に必要な「匿名なまま提供される支援サービス」として社会の中に受け入れられている。

一方、そのサイト自身で独立した「精神科医療サービス（類似行為）」の提供を目指すものが増えてきている。当たり前の議論であろうが、「医学的な診断や治療」は、利用者と提供者の契約に基づき、直接対面するかそれと同等の情報が得られるセッティングが保証される条件でなければ不可能である。しかし、「〇〇セラピー」「〇〇カウンセリング」「〇〇支援サイト」等を謳った「関連サイト」の多くは、「医療行為」としての規制等を受けることなく公開されている可能性が高い。もし、そのサイト自身で独立した「医療サービス」を提供することを目指すのであれば、それをパブリックに受け入れてもらうために必要な「信頼性を保証する根拠」が大いに問われるはずである。学術的に効果を認められていない治療法、あるいは、個人の経験や主義主張に基づいてのみ効果ありと主張している治療法ではないか、予想外の健康被害が利用者に生じた場合の責任の所在、個人情報の保護は適切に遵守されるのか、等問題だらけである。医薬品に予期せぬ有害作用が見受けられるのと同様に、対人の医療サービスにも、インターネットを利用した相談による支援にも、副作用はあるはずである。「サイト管理者」が、よかれと思って提供する「何らかのサービス」がそれだけですべて許容されるはずはない。「インターネットを利用した自助グループ活動等の試みはメンバー間の相互援助であるので、治療行為にはあてはまらない」との主張も見受けられる。しかし、仮にその運営に精神科医療の専門

家に関わるのであれば、一般の自助グループ活動と同様に、その役割と責任の範囲を明確に情報公開する必要がある。「インターネットを利用した自助グループ」を利用した場合はインターネット・コミュニケーションの特性（長所と短所）がその運営に大きく作用するので特に慎重な対応が必要であろう。

一方、米国の「ユーライフライン」の試みは特筆に値する。この試みは、自殺ハイリスクの可能性のある大学生をオンラインでサポートしようというものである（<http://www.ulifeline.org/main/Home.html>）。「助け」が必要な学生に対して、助けを求めるよう「そっと」促す仕掛けであり、WEBはあくまでも閲覧者を適切な社会資源（学内の保健管理センター、地域の医療サービス、種々の相談窓口、公的機関、民間支援団体等）へ結びつけるための役割（入り口）であるという立場である。インターネットを利用した精神科医療サービスの理想型の1つかもしれない。

いずれにしても、インターネットを利用した様々な試みが自殺予防にどれほどの効果を発揮するかは、信頼できる研究データがほとんどない。今後は、サイトの利用状況をきちんと把握し、「サイト設立の目的」と「現実社会への影響」の差異をモニタリングする等の検証のステップが必要であろう。自殺対策にさらなるエビデンスを提示していくための機能として、自殺対策関連学会等の果たすべき役割は特に重要である。国際的には、国際自殺予防学会（IASP）が中心的役割を果たしている（<http://www.med.uio.no/iasp/index.html>）。この団体はWHOの連携組織であり、2年に一度の学術集會が開催されている。また、欧州自殺・自殺行動学会（ESSSB）も、IASPと交互に2年に一度開催されている（<http://www.esssb12.org/index.htm>）。こうした学術集會では、世界各国から参加者が集い、国レベルや地域の取り組みの事例から、危険因子・自殺手段の調整、子どもから高齢者に至る世代ごとの課題、インターネット問題、そして尊厳死に至るまで多様なテーマで議論が行われている。2004年には第1回アジア・太平洋自殺予防学会（Asia Pacific Suicide Prevention Conference）がスタートしており、第3回

は2008年に香港で開かれる予定である（<http://csr.p.hku.hk/iasp2008/>）。

V. インターネット上の自殺予告事案への対応

自殺関連サイトには、「日本のいのちの電話連盟」（<http://www.find-j.jp>）や国立精神・神経センターに設置された自殺予防総合対策センターのホームページ「いきる」（<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp>）に代表されるような、自殺予防を念頭においたものも少なくない。しかし、あきらかに自殺を幫助する内容をもつと思われるいわゆる「自殺サイト」や、インターネットの利便性と匿名性を背景とした「悪質サイト」まで様々なものが存在する。「自殺サイト」には自殺手段情報を詳細に提供するものの他に、自殺に関する議論やさまざまな告知がなされる場としてチャットルームや電子掲示板等が設置されたものもある。

実際、わが国では、インターネットを通じて青酸カリや筋弛緩薬等の毒物入手する事件が1990年代後半より散発し、自殺とインターネットとの関係についてたびたび議論がなされるようになった。最近では、いわゆるネット自殺として「インターネットを通じて知り合った他人同士が車内で練炭の煙を吸って死亡する集団自殺の群発（あるいは連鎖）」が記憶に新しい。2007年には、「自殺サイト」を通じて自らの殺害を依頼してきた被害者を死亡させたと言われた被告人が、囑託殺人の罪に問われた。

総務省は、社団法人電気通信事業者協会、社団法人テレコムサービス協会、社団法人日本インターネットプロバイダー協会、社団法人日本ケーブルテレビ連盟の4団体および警察庁とともに検討を進め、「インターネット上の自殺予告事案への対応に関するガイドライン」を策定し、2005年10月に公開した（http://www.telesa.or.jp/consortium/other/guideline_suicide_051005.pdf）。このなかでは、（1）通信の秘密を第三者に開示する行為について緊急避難の要件を満たす場合には裁判官の発付する令状がなくても開示が許されることが明示され、（2）自殺予告事案においてプロバ

イダー等が警察に対して発信者情報を開示することが緊急避難の要件を満たすか否かを検討する際の視点や考え方が提示され、(3) 具体的な自殺予告事案における緊急避難の要件判断の基準および発信者情報開示の手続が整理されている。こうしたガイドラインの策定は実効性のある画期的な取り組みとして評価されているが、国外に設置されたプロバイダーの規制は事実上困難であり今後の課題となっている。

また、警察庁から委託を受けた財団法人インターネット協会のインターネット・ホットラインセンター (<http://www.internethotline.jp/>) は「自殺サイト」を発見した場合、プロバイダー等に削除を要請しているが、強制力はない。利用者側で対応できる新しいフィルタリング技術の開発が早急に望まれよう。一方、「いじめ問題」とからんで「学校裏サイト」と呼ばれるネット掲示板への対応も問題となっている。

警察庁では、「インターネット上の自殺予告事案への対応に関するガイドライン」を踏まえ、プロバイダー等と連携して自殺予告者の保護等を推進している。最近の対応状況は2008年2月に開催された国家公安委員会定例委員会資料(暫定版)として公開されている (<http://www.npsc.go.jp/report20/02-14.htm>)。

新聞報道によると、警察庁のまとめにより2007年の1年間にインターネットの掲示板や電子メール等でなされた自殺予告で、全国の警察が自殺予告の通報を受け、プロバイダー等に121件の情報開示を求め、身元を特定した105人の安否を確認していたことが明らかとなった。また33件はいたずら等で、16件は書き込み主がネットカフェや職場のパソコンを利用する等していたため、自殺予告者を特定できなかったとのことである。

自殺予告に利用されたインターネット・プラットフォームは、121件のうち68件がネット掲示板、48件が友人や警察へのメール、5件がその他の手段であった。また、自殺予告を警察が知ったのは、121件のうち17件が本人からの通報、58件

が一般からの通報、20件がサイト管理者からの通報、5件がインターネット・ホットラインセンターからの通報によるもので、21件はその他の手段であった。

「自殺の書き込みを規制するのは表現の自由の侵害では?」とする声も少なくないと聞く。それに対し、インターネット・ホットラインセンターでは、「自殺は違法行為ではありませんが、人を教唆したり幫助したりして自殺させることは自殺教唆、自殺幫助という違法行為に当たりますので、人を自殺に勧誘・誘引する情報はこれらの違法行為に該当するおそれがあると考えております。なお、自殺予告のように緊急の対処が必要な情報を受理した場合は、ホットラインセンターでは、人命救助の観点から警察へ情報提供をすることとしています」との声明を公開している。

VI. おわりに

いわゆるネット自殺の背景として、青少年の「孤独化」が急速な勢いで進んでいることが想定される。強い絶望感や厭世観をもち社会のなかで孤立した彼らにとって、「自殺サイト」は居心地のいい場所であるのかもしれない。いわゆるネット自殺対策のためには、「悪質な自殺サイトの規制」とは別に、青少年が本人の抱える絶望感や自殺願望について「語り合える場」「悩みを打ち明けられる場」を社会のなかに形成していく試みが必要であろう。

自殺総合対策大綱 (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/sougou/taisaku/pdf/t.pdf>) には当面の重点施策が9項目示されている(表1)。概要版(パンフレット)は、内閣府のホームページ (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/pamphlet.html>) よりダウンロード可能であるので、ぜひ手にとってご一読いただきたい。本稿の読者が、それぞれの立場で、自分だったら「今、ここでできることは何か」を考えていただくきっかけになればと強く期待する。

海外における自殺対策の 取り組みとエビデンス

山田光彦

1. はじめに

世界保健機関（WHO）が2004年に取りまとめた国際調査では、日本の自殺率は世界主要7カ国中で第1位であった。自殺対策に向けた取り組みは、我が国において安心・安全な社会を構築するために重要かつ緊急の課題である。自殺とその関連課題は国際的にも大きな問題であり、その対策は公共政策上において大きなチャレンジである。WHOによれば、自殺によってもたらされる経済的損失は世界中で数十億ドルにも上るとされている。

自殺対策に限らず、公共政策の立案と実施にあたっては、可能な限り科学的根拠（エビデンス）に基づく実践（Evidence-Based Practice: EBP）が期待される。人的資源や財源が限られた中で確実に成果を得るために「戦略の最適化」を目指すのは当然のことであり、政策立案者は国民に対して十分な説明責任を果たさなければならない。そこで、本稿では、WHOや諸外国における取り組みについてその一部を紹介し、自殺対策におけるエビデンスの重要性について論じた。

2. 自殺対策のエビデンス

最近、テレビや新聞報道などでは「単純化された自殺の原因」と「その解決法」がしばしば強調されている。しかし、公共政策の科学性を無

視して「単純化された自殺の原因」にばかり注目してしまうと、自殺問題の「多面性」や「複雑性」への理解が不十分となり、本来は対処可能であるはずの様々な自殺リスク因子への対処がなごりになる可能性が高く注意が必要である。総合的自殺対策とは、「総論的」自殺対策ではなく、個々の介入ターゲットへの施策を無駄なくコツコツと進めていくことに他ならない。

当たり前の話であるが、「先人の英知」と「限られた研究資源」の無駄を防ぐためには、既に明らかとなっているリスク因子や効果的介入法について十分な検討をする必要がある。これまでに、ある程度のエビデンスがある効果的な自殺対策として、かかりつけ医への啓発教育（うつ病の早期発見/適正治療のトレーニング）、ゲートキーパー（薬剤師、聖職者、高齢者の介護人、企業の人事担当者、学校・軍隊・拘置所等の従事者など）への啓発教育、および、自殺手段へのアクセスの制限（小火器/銃器・睡眠薬の制限、家庭用ガスの無毒化）が報告されている（Mann et al., 2005）。一方、どんなに高いエビデンスが報告されていても費用対効果が検討されない限り、自殺対策の実施可能性が高まるとは限らない。一般人口を対象としたハイリスク者スクリーニングの有用性についての議論はこの例になろう。

しかし、自殺対策におけるエビデンス（特に介入効果のエビデンス）は、諸外国においても大きく不足している。現実には、公共政策立案

者あるいは研究者が必要なエビデンスを社会に提供できていないのである。実際、疫学統計的に十分な効果を実証するために必要なサンプルサイズが極端に大きくなってしまっているので、自殺対策の効果を厳密な科学的方法で検証することは難しい (Mann et al., 2005, Goldney, 2005)。加えて、EBPに精通した公共政策立案者あるいは研究者の不足や、介入効果の実証研究/政策モニタリング研究のための資源が不十分であることも原因として挙げられよう。さらに、自殺に特有なリスク因子も明確に理解されていないため、介入ターゲットや試験介入法、評価項目 (あるいは有効な代理指標) の選択にも、かなりの困難が伴う (Gunnell & Frankel, 1994; Lewis et al., 1997)。

一方、我が国では、現状でもエビデンスの確立が可能で特に行政ニーズが高いとされた2つの課題について、「自殺対策のための戦略研究」として厚生労働科学研究費補助金による研究事業が実施されている (山田ら, 2007)。詳細については、精神・神経科学振興財団ホームページ (<http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>) を参照されたい。

3. フィンランド自殺予防国家戦略の先駆的意義

フィンランド政府は1986年に自殺予防国家戦略を立案し実施した。フィンランドは、もともと自殺死亡率の高い国であったが、「国家レベ



PROFILE

山田光彦
(やまだ みつひこ 1962年生)
国立精神・神経センター精神保健
研究所老人精神保健部部長
専門：臨床精神医学、精神神経薬
理学

ル」での総合的な自殺対策を行ったことは先駆的な試みとして世界的にも高く評価されている。特に、国の機関が各民間/公共団体・組織等の調整役としての機能を果たし、具体的プロジェクトを実施したことは、協働モデルの確立として重要であろう。

また、1987年に行われた実態調査により「うつ病やアルコール/薬物依存症、統合失調症などの精神障害と自殺との密接な関連」が明らかとなったことは大きな成果であった。その後、精神障害の適切な診断と治療が自殺予防に重要であることが世界中で大いに喧伝されることとなった。先行研究によれば、自殺既遂者の90%以上が自殺遂行時になんらかの精神障害に罹患していたことが示されている (Bertolote et al., 2004)。わが国の高度救命救急センターに搬送された自殺未遂者についてDSM-IV (米国精神医学会による精神障害の診断・統計マニュアル第4版: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) による多軸診断を行った研究でも、自殺未遂者の80%以上に精神障害が認められている (Yamada et al., 2007)。個人が

自殺企図を行うまでには、心理的負荷を伺わせる直近の心理社会的背景や直接の動機の解釈だけでは見過ごされてしまう複雑なプロセスがある。このプロセスの中で多くの者が精神障害の影響を受けると考えられる。

フィンランドでは、自殺死亡率のピークを示した1990年と比較して、2002年には約30%の自殺死亡率減少をみた。しかし、10年以上の年月を要して観察された「自殺死亡率減少」には複合的な因子が影響していると考えられ、また比較可能な対象が存在し得ないことから、「国家戦略」が「自殺死亡率」に与えた影響を科学的に検証することは、残念ながら不可能である。

4. WHOによる自殺対策モデルの推進

このような背景のなかで、1993年にカナダのカルガリーで「WHO専門家会議」が開催された。この会議では、世界12カ国の現状報告を踏まえ、自殺対策のための国家戦略の必要性が議論された。つまり、利用可能なエビデンスが不足している中で、各関連分野の専門家による討議によりその時点で可能な限りのレベルでの推奨を取りまとめる作業：エキスパートコンセンサスによる自殺対策国家戦略のモデルづくりが行われたのである。こうして取りまとめられた「自殺予防：国家戦略の作成と実施のためのガイドライン」は、1996年に国連／WHOから公開され、我が国を含めて諸外国の自殺対策に大きな影響を与えた。

このガイドラインの特徴は、包括的自殺対策アプローチを提唱している点にある。その主要な提言には、以下の内容が含まれている。1) 各国の社会・文化的な実情や経済状況の中で実現可能な対策からはじめていくこと、2) 国家レベルで自殺予防の研究、研修、治療に関して指導的な役割を果たす機関を作ること、3) 多分野の人々が協力／連携して生物—心理—社会的な視点から包括的に取り組むこと、4) 自殺の実態とその背景にある各国独自の問題を正確に把握すること、5) ハイリスク者の支援体制を充実させること、6) 精神障害や自殺にまつわる偏見の解消に努めること、7) 専門家や援助者に対する教育体制を充実させること、8) かかりつけ医に対する教育と精神科医との連携強化に努めること、9) 青少年に対する自殺予防教育を行うこと、10) 遺された人たちに対する心のケアを行うこと、11) 銃器や毒物などの自殺手段の入手を規制すること、12) メディアとの協力体制を築き不適切な自殺報道による模倣自殺や群発自殺を抑止すること、などが挙げられている。

上の3)に「生物—心理—社会的な視点から包括的に取り組む」と書いた。感染症対策を例に挙げるまでもなく、科学技術の進歩はエビデンスに基づく自殺対策に大きなパラダイムシフトをもたらす可能性を有する。実際、生物学的アプローチとして、特に「精神障害の病態解明」や「衝動性の認知心理学的理解」といった脳科学からの取り組みは自殺対策におけるエビデンス

を考える上で重要であることは言を待たない。しかし、諸外国においてもこの領域における研究成果は十分なレベルになく、今後の脳科学分野での学術の進歩に大きく期待する。

その後、WHOは1999年より世界自殺予防戦略 (SUPRE) を開始し、また、世界自殺予防デー (9月10日) を制定するなど、自殺対策を推進するための様々な働きかけを行っている (<http://www.who.int/topics/suicide/en/>)。具体的には、保健医療福祉機関、教育機関、行政機関、司法機関、報道機関、さらには家族や地域コミュニティを対象とした自殺予防のための手引きを公表している。現在、表1に示した8種類の手引きが日本語に翻訳され公開されている。

先にも述べたとおり、これらの「手引き」も、その作成に利用可能な実証的エビデンスが大きい

**表1 世界保健機関：
WHOによる手引き日本語版**

- ①プライマリ・ケア医のための手引き
- ②メディア関係者のための手引き
- ③教師と学校関係者のための手引き
- ④プライマリ・ヘルスケア従事者のための手引き
- ⑤刑務官のための手引き
- ⑥遺された人たちのための自助グループの始めかた
- ⑦カウンセラーのための手引き
- ⑧職場のための自殺予防の手引き

*横浜市立大学医学部精神医学教室により日本語に翻訳 (監訳：河西千秋、平安良雄) され公開されている (http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/psychiat/WEB_YSPRC/index.files/Page1066.htm)。

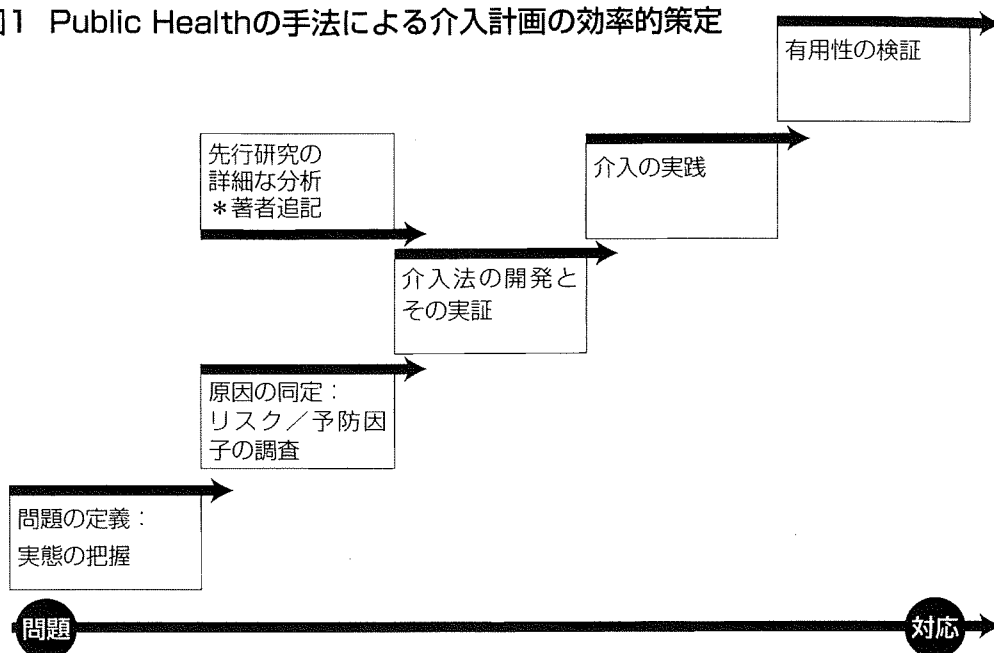
く制約されている中で準備されたものである。そのため、このようなWHOの推奨をモデルとしたものであったとしても、自殺対策の実施にあたっては可能な限りその有効性とその後の改善点を検証するための評価／モニタリングが可能となるよう工夫する必要がある。現時点でエビデンスが不足していたとしても、適切な評価／モニタリングを行うことで「その対策」に対し新たなエビデンスを追加したり、介入法を改善したり、効果のない対策をリストから削除したり、といった「フィードバック」が可能となるのである。

5. Public Healthの理念や手法を活用した新たな取り組み

米国やニュージーランドの自殺予防戦略は、Public Healthの理念や手法を明確に活用し立案されている。

米国の自殺予防戦略は、連邦政府レベルで示されたモデルを各州がその実情に合わせて実施する枠組みである (<http://mentalhealth.samhsa.gov/suicideprevention>)。米国は多民族国家であり、また、貧富の差が大きく、銃器を入手しやすいなどの特性が自殺の実態に影響している。米国の自殺対策は、全集団、リスク集団、ハイリスクな特定の個人という3つの介入対象について、介入すべき生物学的・心理社会的リスク要因、環境リスク要因、社会文化的リスク要因ごとに、Public Healthの手法により効率的に介入計画を策定するというものである

図1 Public Healthの手法による介入計画の効率的策定



* 米国政府 NATIONAL STRATEGY FOR SUICIDE PREVENTION: GOALS AND OBJECTIVES FOR ACTION (2001年版)より改変
<http://download.ncadi.samhsa.gov/ken/pdf/SMA01-3517/SMA01-3517.pdf>

(図1)。

一方、ニュージーランドの自殺予防戦略は我が国の自殺対策を推進するうえで参考とすべき点が多い (<http://www.moh.govt.nz/suicideprevention>)。著者らは、その日本語訳を自殺予防総合対策センターのブックレットとして公開しているので参照されたい (<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>)。ニュージーランドの自殺予防戦略は、これまでに蓄積されたエビデンスに基づき作成され、その戦略の根拠が明示されている。実際、作業の開始にあたり、まず先行研究の詳細な批判的吟味が行われ、その結果得られた科学的根拠を基に草案が作成された。その後、広く国民や専門家から意見を募集し検討がなされた。このようなプロセスを

経て、2006年に「ニュージーランド自殺予防戦略2006-2016」として発表され実施されている。また、ニュージーランドの自殺予防戦略では、公共政策実施のための根拠が明確でない領域ではエビデンス構築の必要性が記述されている。そして、実施した戦略の評価法の開発に加えて、評価結果に基づき「戦略」そのものを修正する必要性も明記されている。このように、その後の評価のための枠組みが既に決められていることが重要な特徴として注目される。

6. 諸外国における自殺対策関連学会の活動

自殺対策にさらなるエビデンスを提示していくための機能として、自殺対策関連学会等の果

たすべき役割は特に重要である。国際的には、国際自殺予防学会 (International Association for Suicide Prevention : IASP) が中心的役割を果たしている (<http://www.med.uio.no/iasp/index.html>)。この団体はWHOの連携組織であり、2年に一度の学術集会が開催されている。また、欧州自殺・自殺行動学会 (European Society for Suicide and Suicide Behavior: ESSSB) も、IASPと交互に2年に一度開催されている (<http://www.esssb12.org/index.htm>)。こうした学術集会では、世界各国から参加者が集い、国レベルや地域の取り組みの事例から、リスク因子・自殺手段の調整、子どもから高齢者にいたる世代ごとの課題、そして尊厳死に至るまで多様なテーマで議論が行われている。一方、2004年には第1回アジア・太平洋自殺予防学会 (Asia Pacific Suicide Prevention Conference) がスタートしており、第3回は2008年に香港で開催される予定である (<http://csr.p.hku.hk/iasp2008/>)。

7. おわりに

我が国では、自殺対策基本法と自殺総合対策大綱を根拠に、内閣府や厚生労働省が中心となって地方自治体や民間団体らとともに自殺対策を実施している。しかし、先にも述べたとおり、現状では自殺対策に利用可能な実証的エビデンスは大きく制限されている。そのため、個々の自殺対策の実施にあたっては細心の注意をもつ

て取り組まなければならない。今後は、施策の適切な評価とモニタリングにより、我が国でも自殺対策がエビデンスに基づき総合的に推進されることを強く期待する。

参考文献

- Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis*. 25, 147-155, 2004
- Goldney RD. Suicide prevention: a pragmatic review of recent studies. *Crisis*. 26, 128-140, 2005
- Gunnell D, Frankel S. Prevention of suicide: aspirations and evidence. *BMJ*. 308, 1227-1233, 1994
- Lewis G, Hawton K, Jones P. Strategies for preventing suicide. *Br J Psychiatry*. 171, 351-354, 1997
- Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 294, 2064-2074, 2005
- Yamada T, Kawanishi C, Hasegawa H, Sato R, Konishi A, Kato D, Furuno T, Kishida I, Odawara T, Sugiyama M, Hirayasu Y. Psychiatric assessment of suicide attempters in Japan: a pilot study at a critical emergency unit in an urban area. *BMC Psychiatry*. 7, 64, 2007
- 山田光彦, 高橋清久. 自殺対策のための戦略研究 J-MISP. *医学のあゆみ*, 221, 233-236, 2007.

Possible association of β -arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia

M. Ikeda^{*,†,‡}, N. Ozaki^{‡,§}, T. Suzuki[†],
T. Kitajima[†], Y. Yamanouchi[†], Y. Kinoshita[†],
T. Kishi[†], Y. Sekine^{§,¶}, M. Iyo^{§,**}, M. Harano^{§,††},
T. Komiyama^{§,‡‡}, M. Yamada^{§,§§}, I. Sora^{§,¶¶},
H. Ujike^{§,***}, T. Inada^{§,†††} and N. Iwata^{†,§}

[†]Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, [‡]Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, [§]Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA), [¶]Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, ^{**}Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, ^{††}Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine, Kurume, ^{‡‡}Division of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, ^{§§}Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, ^{¶¶}Division of Psychobiology, Department of Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, ^{***}Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama, and ^{†††}Department of Psychiatry, Teikyo University School of Medicine Ichihara Hospital, Chiba, Japan

*Corresponding author: Dr M. Ikeda, Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan. E-mail: ikeda-ma@fujita-hu.ac.jp

Recent investigations suggest that the AKT/glycogen synthase kinase 3 (GSK3) signaling cascade may be associated with the pathophysiology of schizophrenia and methamphetamine (METH) use disorder. One important molecule related to this cascade is β -arrestin 2 (ARRB2). We therefore conducted a genetic case-control association analysis of the gene for ARRB2 with schizophrenia and METH use disorder in a Japanese population (547 people with schizophrenia, 177 with METH use disorder and 546 controls). A possible association of 'tag single nucleotide polymorphisms (SNPs)' was found in METH use disorder (rs1045280: $P_{\text{genotype}} = 0.0118$, $P_{\text{allele}} = 0.00351$; rs2036657: $P_{\text{allele}} = 0.0431$; rs4790694: $P_{\text{genotype}} = 0.0167$, $P_{\text{allele}} = 0.0202$), but no association was found with schizophrenia. We also evaluated the gene-gene interactions among ARRB2, AKT1, and GSK3B, which we previously reported for each of these diseases. However, no interaction was seen in our samples. This is the first association analysis of ARRB2, and our results indicate that ARRB2 may play a role in the pathophysiology of METH use disorder.

Keywords: AKT, GSK3, methamphetamine use disorder, schizophrenia, β -arrestin

Received 13 January 2006, revised 13 March 2006, accepted for publication 15 March 2006

Dopamine D2 receptors are the main target of therapeutic agents for psychiatric diseases. So far, D2 receptors have been thought to inhibit cyclic AMP (cAMP) synthesis through interaction with G α i/o and negatively regulate the activity of protein kinase A. However, several investigations showed that new intracellular proteins can facilitate some aspects of D2 receptor signaling, such as the AKT/glycogen synthase kinase 3 (GSK3) signaling cascade (Bonci & Hopf 2005). This AKT1–GSK3 signaling system has been discussed as a major target for lithium action, and it has been hypothesized that this system is involved in the pathophysiology of mood disorders (Gould & Manji 2005).

Recently, two *in vivo* studies using dopamine transporter knock-out (KO) mice or amphetamine administration showed that the AKT/GSK3 cascade partially mediates dopamine-associated behaviors (Beaulieu *et al.* 2004; Emamian *et al.* 2004). In terms of the relation between AKT1/GSK3 and schizophrenia, the convergent evidence from animal, postmortem and genetic studies has been reported (Emamian *et al.* 2004). Two genetic replication studies revealed significant associations of AKT1 with schizophrenia (Ikeda *et al.* 2004; Schwab *et al.* 2005), although our previous study of the GSK3 β (*GSK3B*) gene did not support such an association in a Japanese population (Ikeda *et al.* 2005b).

Elsewhere, classical studies in Japan (Tatetsu *et al.* 1956) and UK (Connell 1958) showed that methamphetamine (METH) consumption induces psychosis at a high rate (92 and 100%, respectively). Because the symptomatology of METH-induced psychosis is similar to that of schizophrenia (especially paranoid type), METH-related disorders may also involve dopaminergic abnormalities. In support of this speculation, we reported an association between single nucleotide polymorphism (SNP) and haplotypes in AKT1 and METH use disorder (Ikeda *et al.* 2005c). AKT1 and GSK3 β would therefore seem to be prime candidate genes for schizophrenia and METH use disorder, while the related molecules (or genes) of this cascade are also considered to be candidate factors for these disorders.

A recent study showed that β -arrestin 2 (ARRB2) is an important mediator of the AKT/GSK3 cascade introducing dopamine-associated behaviors: ARRB2 KO mice exhibit significantly less pronounced locomotor activation than wild-type mice following the administration of amphetamine, and double mutation ARRB2/dopamine transporter KO mice display significantly lower locomotor activity than dopamine transporter KO mice (Beaulieu *et al.* 2005). This study also showed that ARRB2 interacts with AKT and protein phosphatase 2 A (PP2A) and that these signaling complexes are regulated by dopamine. According to this evidence, ARRB2 seems to be a promising candidate as a molecule related to the AKT/GSK3 signaling cascade and/or the pathophysiology of schizophrenia and METH use disorder.

We conducted this association analysis of the *ARRB2* gene (located on 17p13) with schizophrenia and METH use disorder in a Japanese population. We first evaluated the linkage disequilibrium (LD) structure of this gene and selected 'tag SNPs'. These 'tag SNPs' were then used to reflect the LD properties in the Japanese population in the following association analysis.

Materials and methods

Subjects

Five hundred and forty-seven patients with schizophrenia [283 males and 264 females: mean age \pm standard deviation (SD) 45.6 ± 16.0 years] and 177 patients with METH use disorder (all patients were diagnosed as having METH dependence, 145 males and 32 females: mean age \pm SD 36.8 ± 12.0 years) participated in this study. A total of 546 healthy controls (255 males and 291 females: mean age \pm SD 37.0 ± 14.4 years) were recruited as control subjects. The subjects for the 'LD evaluation' were 96 controls who were also subjects in the association analysis. All subjects were unrelated each other and ethnically Japanese.

The patients were diagnosed according to DSM-IV or ICD-10DCR criteria with the consensus of at least two experienced psychiatrists on the basis of unstructured interviews and review of medical records. All healthy controls were also psychiatrically screened based on unstructured interviews.

Among the subjects with METH use disorder, 164 have a comorbid diagnosis of METH-induced psychosis, three of anorexia nervosa, one of obsessive-compulsive disorder and one of major depressive disorder. In addition, 129 subjects with METH use disorder or abuse have a dependence on drugs other than METH. Subjects with METH use disorder were excluded if they had a comorbid diagnosis of any psychotic disorder other than METH-induced psychosis. More detailed characterizations of these subjects were published elsewhere (Ikeda *et al.* 2005a; Nishiyama *et al.* 2005).

After description of the study, written informed consent was obtained from each subject. This study was approved by the Ethics Committee at Fujita Health University School of

Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine and each participating institute of the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA).

SNP selection and LD evaluation of ARRB2

We first consulted the HapMap database (release#16c.1, June 2005, <http://www.hapmap.org>) and SNPBrowser2.0 database (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and selected five SNPs (SNP1: rs4790689, SNP2: rs1973555, SNP3: rs1045280, SNP4: rs2036657 and SNP5: rs4790694) with minor allele frequencies (MAFs) of more than 0.05 for LD evaluation (Supplemental Table S1).

Next, we genotyped these five SNPs using our own control samples to confirm the LD structure. In this step, we selected 'tag SNPs' with criteria on r^2 threshold greater than 0.8 in pairwise tagging mode using the *TAGGER* program (Paul de Bakker, <http://www.broad.mit.edu/mpg/tagger/>), an implement of the *HAPLOVIEW* software program (Barrett *et al.* 2005) for the following association analysis.

SNP genotyping of ARRB2

All SNPs were genotyped by TaqMan assay (Applied Biosystems). Further detailed information, including reaction conditions, can be seen in another paper (Ikeda *et al.* 2005a).

Statistical analysis

Genotype deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was evaluated by χ^2 test (SAS/Genetics, release 8.2, SAS Japan Inc., Tokyo, Japan).

Marker-trait association analysis was used to evaluate allelic and genotypic associations with χ^2 test or Fisher's exact test (SPSS 10.0 J, SPSS Japan Inc, Tokyo, Japan), and haplotypic association was investigated with log-likelihood ratio test (COAPHASE 2.403). A more detailed description is given in our previous paper (Ikeda *et al.* 2005a).

We estimated the power of association for our sample size using GENETIC POWER CALCULATOR software (Purcell *et al.* 2003) with an α of 0.05 and a disease prevalence of 0.01.

To avoid false negative results, we did not correct for multiple testing, because Bonferroni correction is too conservative to apply to genetic association analysis (Nyholt 2001).

The significant level for all statistical tests was 0.05.

Results

For LD evaluation, five SNPs were genotyped for 96 controls. Three SNPs (SNP3–5) were selected as 'tag SNPs' by the *TAGGER* software (Supplemental Table S1). These genotypings of the three 'tag SNPs' were expanded for the following association analysis, and no genotype distributions in cases and controls showed deviation from HWE.

No association was found between schizophrenia and controls. Our sample size has a power of 0.80 to detect significant associations between each 'tag SNP' and schizophrenia, assuming a genotype relative risk (GRR) of 1.42–1.57 under a multiplicative model of inheritance. In contrast, all 'tag SNPs' (SNP3–5) were associated with METH use disorder in the allelic, haplotypic and/or genotypic analyses (Tables 1 and 2). Our METH use disorder samples are expected to yield power of 0.80 to detect significant association, assuming GRR of 1.58–1.75.

For further interpretation of these associations, we also included an explorative analysis of clinical subgroups and gender effects for the following reasons: our subjects with METH-induced psychosis were (1) the majority of our METH samples, this condition would be over-represented in our samples of METH use disorder, and (2) unmatched gender samples for METH use disorder (male = 145 and female = 32). Consequently, no common results among clinical subgroups or gender were obtained. However, SNP3 was associated with female METH use samples, and SNP5 was associated with total METH use disorder and METH-induced psychosis in male samples (Table 3). Global haplotypic analyses showed only trends for significance in male METH use disorder samples (global *P*-value = 0.0536)

and male METH-induced psychosis samples (global *P*-value = 0.105) (Supplemental Table S2).

Discussion

A possible association of 'tag SNPs' in the *ARRB2* gene was obtained in the patients with METH use disorder but not with schizophrenia patients.

The results from the LD evaluation using the *TAGGER* program indicate that three 'tag SNPs' could represent the entire 5'-flanking regions and most 3' regions. We speculate that an actual susceptibility variant of METH use disorder may exist within the LD region in these significant SNPs, because these 'tag SNPs' may be only markers with no functional effects (SNP3: synonymous substitution, SNP4 and SNP5: located in 3' downstream of *ARRB2*). Further investigations including mutation scan and functional analysis will be required.

Our METH use disorder sample had several limitations, described in the *Results* section. In terms of clinical subgroups, because there was no high power association between *ARRB2* and schizophrenia, the association between *ARRB2* and total METH use disorder is perhaps not due to

Table 1: Association analyses of 'tag single nucleotide polymorphisms (SNPs)' in β -arrestin 2 (*ARRB2*) with schizophrenia and methamphetamine (METH) use disorder

tag SNPs	Phenotype	Number	Genotype*			<i>P</i> -values [†]	
			M/M	M/m	m/m	Genotype	Allele
SNP3 rs1045280 (T>C)	Schizophrenia	547	418	119	10	0.753	0.859
	METH use disorder	177	117	54	6	0.0118	0.00351
	Controls	546	417	122	7		
SNP4 rs2036657 (A>G)	Schizophrenia	547	430	109	8	0.871	0.596
	METH use disorder	177	129	44	4	0.117	0.0431
	Controls	546	436	103	7		
SNP5 rs4790694 (C>A)	Schizophrenia	547	460	85	2	0.703	0.382
	METH use disorder	177	138	39	0	0.0167	0.0202
	Controls	546	470	74	2		

*M, major allele; m, minor allele.

[†]Bold numbers represent significant *P*-values.

Table 2: Haplotypic analysis of three 'tag single nucleotide polymorphisms (SNPs)' (SNP3–5)

Phenotype	Global <i>P</i> -values	Marker haplotype	Frequency (%)		Individual <i>P</i> -values*
			Case	Control	
Schizophrenia	0.405	TAC	84.8	85.3	0.716
		CGA	6.03	5.19	0.400
METH use disorder	0.0175	TAC	80.2	85.4	0.0194
		CGA	8.60	5.20	0.0210

*Bold numbers represent significant *P*-values.

Table 3: Explorative analysis of clinical subgroups and gender in methamphetamine (METH) use disorder

tag SNPs	Phenotype	Number	Genotype*			P-values†	
			M/M	M/m	m/m	Genotype	Allele
SNP3	Male METH use disorder	145	99	40	6	0.224	0.152
	psychosis	138	96	38	4	0.523	0.340
	dependence	7	3	2	2	NA	NA
	Male control	255	187	64	4		
	Female METH use disorder	32	18	14	0	0.0123	0.0112
	psychosis	26	17	9	0	0.211	0.172
	dependence	6	1	5	0	NA	NA
Female control	291	230	58	3			
SNP4	Male METH use disorder	145	108	33	4	0.466	0.375
	psychosis	138	104	31	3	0.695	0.558
	dependence	7	4	2	1	NA	NA
	Male control	255	197	55	3		
	Female METH use disorder	32	21	11	0	0.0652	0.0595
	psychosis	26	19	7	0	0.423	0.375
	dependence	6	2	4	0	NA	NA
Female control	291	239	48	4			
SNP5	Male METH use disorder	145	113	32	0	0.0174	0.0231
	psychosis	138	108	30	0	0.0224	0.0302
	dependence	7	5	2	0	NA	NA
	Male control	255	223	31	1		
	Female METH use disorder	32	25	7	0	0.374	0.371
	psychosis	26	22	4	0	1	0.992
	dependence	6	3	3	0	NA	NA
Female control	291	247	43	1			

*M, major allele; m, minor allele; NA, not analyzed.

†Bold numbers represent significant P-values.

spurious comorbid METH-induced psychosis, which may share the pathophysiology of susceptibility with schizophrenia (sensitization phenomena) (Ujike & Sato 2004). Thus, all significant SNPs might be closely associated with METH use disorder.

However, a recent investigation suggests that METH-induced psychosis has heavier family loading, probably heavier genetic loading than METH users without psychosis (Chen *et al.* 2005). The authors of that study suggested it is likely that dopaminergic abnormalities differ between METH used disorder with and without psychosis.

Furthermore, gender effects of METH use disorder and AKT/GSK signaling were also reported (Jang *et al.* 1997; Znamensky *et al.* 2003). We recognize that a larger sample will be required for the confirmation of clinical subgroups and a gender effect, because owing to the small sample size of METH subjects without psychosis and female METH subjects our explorative analysis mainly reflected the results from male subjects with psychosis. Therefore, our

speculation is based mainly on the results of these subjects. Even taking such a conservative view of this explorative analysis, we consider that ARRB2 may be associated with METH-induced psychosis in males and that among the significant SNPs, SNP5 is the most plausible candidate variant. Our findings from comparing genotype frequencies of SNPs between METH-induced psychosis in males and in male controls would seem to indirectly support the possibility of a different genetic background for METH-induced psychosis (Chen *et al.* 2005). Chen *et al.* (2005) also reported significant differences in morbid risk, when the METH-induced psychosis subjects were divided into clinical subgroups of prolonged METH psychosis and brief METH psychosis. We could not perform association analyses between METH use disorders with and without psychosis in this study due to the small sample size and the differences in the inclusion criteria for prognosis of METH-induced psychosis (Morita *et al.* 2005). Meanwhile, the results from the haplotypic analyses, which showed no association with METH use disorder or METH-induced psychosis in male samples, may have been due to

type II error, because a power simulation showed that haplotypic analysis can decrease the statistical power of an association study [if an actual causal variant (or variant in absolute LD with that variant) is directly observed] (Bader 2001).

Recent *in vivo* studies suggest that the AKT/GSK3 signaling cascade is an attractive candidate factor for schizophrenia and METH use disorder (Beaulieu *et al.* 2004, 2005; Emamian *et al.* 2004). We have performed genetic association studies of AKT1 and GSK3B with schizophrenia (Ikeda *et al.* 2004, 2005b) and METH use disorder (Ikeda *et al.* 2005c) (for GSK3B, no association was obtained from subjects with METH use disorder; M. Ikeda, N. Ozaki, N. Iwata & JGIDA, unpublished observations). Summarizing these results, AKT1 (but not GSK3B and ARRB2) showed a significant association with schizophrenia, and AKT1 and ARRB2 (but not GSK3B) were associated for METH use disorder. To evaluate whether each risk SNP would be an independent risk factor or have interactions with each SNP in these genes, we analyzed the gene-gene interactions with the use of the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method (Hahn *et al.* 2003). In this analysis, we considered two-locus interactions through four-locus interactions and analyzed six SNPs in AKT1, two SNPs in GSK3B and three SNPs in ARRB2. Three hundred and seventy-one schizophrenics, 161 METH use disorder subjects and 339 controls were tested, all of whom were identical in each study. However, no interactions were obtained with schizophrenia or METH use disorder (and METH-induced psychosis in males) (data not shown). Further studies will be required for conclusive results; however, these results indicate that the risk SNPs or haplotypes in AKT1 for schizophrenia, and those in AKT1 and ARRB2 for METH use disorder may attribute independently to these disorders.

In conclusion, our findings suggest that ARRB2 may play a role in the development of METH use disorder but not schizophrenia in the Japanese population. However, this positive finding is a preliminary one, given the several limitations of our sample and the fact that we did not perform genomic control to exclude population stratification. We must also consider the possibility that our findings merely demonstrated the pharmacogenetic fact that individuals metabolize drugs differently, and the results were not relevant to the genetics of psychoses but rather to their treatment. It will be necessary to validate or replicate our associations in other population samples.

References

- Bader, J.S. (2001) The relative power of SNPs and haplotype as genetic markers for association tests. *Pharmacogenomics* **2**, 11–24.
- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J. & Daly, M.J. (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**, 263–265.
- Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Yao, W.D., Kockeritz, L., Woodgett, J.R., Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G. (2004) Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 5099–5104.
- Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Marion, S., Lefkowitz, R.J., Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G. (2005) An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* **122**, 261–273.
- Bonci, A. & Hopf, F.W. (2005) The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron* **47**, 335–338.
- Chen, C.K., Lin, S.K., Sham, P.C., Ball, D., Loh, W. & Murray, R.M. (2005) Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **136**, 87–91.
- Connell, P.H. (1958) *Amphetamine Psychosis*. Chapman & Hall, London.
- Emamian, E.S., Hall, D., Birnbaum, M.J., Karayiorgou, M. & Gogos, J.A. (2004) Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* **36**, 131–137.
- Gould, T.D. & Manji, H.K. (2005) Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology* **30**, 1223–1237.
- Hahn, L.W., Ritchie, M.D. & Moore, J.H. (2003) Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics* **19**, 376–382.
- Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Inada, T. & Ozaki, N. (2004) Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry* **56**, 698–700.
- Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Inada, T., Ujike, H. & Ozaki, N. (2005a) Association analysis of chromosome 5 GABA (A) receptor cluster in Japanese schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* **58**, 440–445.
- Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y. & Ozaki, N. (2005b) No association of GSK3beta gene (GSK3B) with Japanese schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **134**, 90–92.
- Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T. & Ozaki, N. (2005c) Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **28**, 1–5.
- Jang, K.L., Livesley, W.J. & Vernon, P.A. (1997) Gender-specific etiological differences in alcohol and drug problems: a behavioural genetic analysis. *Addiction* **92**, 1265–1276.
- Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Otani, K., Kishimoto, M., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I. & Ozaki, N. (2005) The X-box binding protein 1 (XBP1) gene is not associated with methamphetamine dependence. *Neurosci Lett* **383**, 194–198.
- Nishiyama, T., Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Furukawa, T. & Ozaki, N. (2005) Haplotype association between GABAA receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J* **5**, 89–95.
- Nyholt, D.R. (2001) Genetic case-control association studies – correcting for multiple testing. *Hum Genet* **109**, 564–567.

- Purcell, S., Cherny, S.S. & Sham, P.C. (2003) Genetic power calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* **19**, 149–150.
- Schwab, S.G., Hoefgen, B., Hanses, C., Hassenbach, M.B., Albus, M., Lerer, B., Trixler, M., Maier, W. & Wildenauer, D.B. (2005) Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Biol Psychiatry* **58**, 446–450.
- Tatetsu, S., Goto, A. & Fujiwara, T. (1956) *The Methamphetamine Psychosis*. Igakushoin, Tokyo.
- Ujike, H. & Sato, M. (2004) Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann N Y Acad Sci* **1025**, 279–287.
- Znamensky, V., Akama, K.T., McEwen, B.S. & Milner, T.A. (2003) Estrogen levels regulate the subcellular distribution of phosphorylated Akt in hippocampal CA1 dendrites. *J Neurosci* **23**, 2340–2347.

Acknowledgments

We thank Miss M. Miyata and Miss S. Nakaguchi for their technical support. This work was supported in part by research grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor and Welfare and the Japan Health Sciences Foundation (Research on Health Sciences focusing on Drug Innovation).

Supplementary material

Table S1. Pairwise linkage disequilibrium matrices and 'tag SNPs' in ARRB2.

Table S2. Explorative haplotypic analysis of clinical subgroups and gender in METH use disorder.

These materials are available as part of the online article from <http://www.blackwell-synergy.com>