

注意機能の関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.

- 99) 高屋雅彦、木藤友実子、和田民樹、安田由華、橋本亮太、徳永博正、数井裕光、武田雅俊、統合失調症疑いの患者に正常圧水頭症が合併した症例、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(31), 2009.
- 100) 橋本亮太、田谷真一郎、武田雅俊、貝淵弘三、統合失調症脆弱性遺伝子 *dysbindin* とその機能—プロテオミクス技術を用いた検討—、第4回プロテオミクス・構造生物学講演会、岡崎、1.30-31(30), 2009.
- 101) 橋本亮太、統合失調症脆弱性遺伝子 *CHI3L1* の中間表現型解析と統合失調症の Remission を予測する中間表現型の同定、平成20年度厚生労働科学研究・こころの健康科学研究事業・武田班班会議「精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究」、大阪、1.20, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウムの効果の予測因子に関する研究  
～脳画像検査を用いた予測因子の検討～

研究分担者 岡本 長久 国立精神・神経センター病院 精神科医長

**研究要旨**

本研究は、治療抵抗性うつ病に対する炭酸リチウム（以下、Li）による増強療法の効果予測因子を、頭部MRI（以下、MRI）や脳血流SPECT（以下、SPECT）を用いて検討することを主たる目的とした。

その予備的検討として、92名のうつ状態時のSPECTについて検討を行ったところ前頭葉や側頭葉等の血流低下をみとめ、過去の報告と一致した。さらに罹病期間との相関では海馬や前頭前野、エピソード期間との相関では前頭前野、尾状核などに関連を認めた。また、関連研究としてECTにおけるSPECT上の効果予測因子の検出を試みたところ、有効群の方がECT前に海馬の血流が高いことが示唆された。

本年度は、主目的であるLi増強療法前のSPECTを用いた効果予測因子の検出を試み、Li有効群では無効群と比較して左前頭前野を中心として脳幹、左後頭葉、小脳の血流がLi投与前に高いという結果が出た。また、Li投与前後のSPECTを用いた比較検討では有効群でも無効群でも左前頭前野と側頭葉は投与後に血流が増加していた。加えて有効群では脳幹の血流増加も認めた。

**分担研究者**

長房 裕子 国立精神・神経センター病院 精神科医師

**A. 研究目的**

大うつ病性障害は、抑うつ・意欲低下に加え、時に不安、焦燥感、自殺念慮などが出現し、まれに致死的となることがある。初回の抗うつ薬で寛解しない患者が約3分の2存在し、作用機序の異なる2つ以上の抗うつ薬を十分量十分期間使用しても、抑うつ気分、意欲低下が遷延する例が約3分の1以上存在する。後者は治療抵抗性うつ病と言われている。

わが国での治療抵抗性うつ病に対する薬物治療の選択肢としては、他の効うつ薬への変更や併用、他の薬物を追加する増強療法がある。増強療法では近年非定型抗精神病薬のエビデンスが急速に蓄積したが、古くから実績のある治療戦略としてはLiおよび甲状腺ホルモン（T3）がある。Li増強療法の反応率は50-70%と言われており、三環系抗うつ薬（TCA）だけでなく最近では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）との併用によるエビデンスも蓄積されつつある。しかし、血中濃度の増加に伴い、手指振戦、口渇などの副作用が増加し、T3とLiの増強療法を比較した場合、その効果に大きな差を認めないが、副作用はLiの方が多いという報告もある。このため、治療抵抗性うつ病患者に対するLi

増強療法を、より副作用を少なく効果的に用いるためには、その効果に関する予測因子の検出が望まれるが、それに関する報告は現時点では不十分である。

大うつ病性障害の脳画像所見については前頭葉や海馬の体積減少、MRIにおける白質高信号域が指摘されている。またSPECTでは左半球の前頭葉や帯状回、側頭葉での血流低下とうつ状態との関連が指摘されている。これらの画像所見と精神症状との関連が解明されているとはいいがたいが、治療と脳画像所見との関連についてはいくつかの報告がある。Torenceらは双極性障害患者の治療予測因子を様々な脳画像所見から検討した。またGregoryらは双極性障害の患者に対してLiを4週間投与したところ、三次元MRIを用い大脳灰白質量の増加を認めたと報告している。このように、治療効果を予測し判定するのに画像検査が有用である可能性が示唆され、今後の気分障害に対する治療戦略への画像検査の貢献が期待される。

そこで、本研究では、治療抵抗性うつ病に対するLi増強療法の効果予測因子を、頭部MRIや脳血流SPECTを用いて検討することを主たる目的とした。また、治療抵抗性うつ病に対するLi増強療法によ

る効果、忍容性や安全性、生物学的変化（脳血流変化）についても副次的に評価を行った。

今回の研究では、前年度までの予備的検討（うつ状態時の SPECT、ECT 前の SPECT）から前頭前野、側頭葉、辺縁系、大脳基底核に注目しつつ、Li 投与前の SPECT を用いた解析から効果予測因子を、Li 投与前後の SPECT を用いた解析から治療反応性の検出を試みた。

## B. 研究方法

対象は平成 20 年 2 月から平成 21 年 10 月までに当院うつ・ストレスケア病棟に任意入院し、以下の基準を満たす患者とし、文書を用いて説明し、同意を得た患者のみエントリーした。

- 1) DSM-IV にて大うつ病性障害、単一または反復エピソードを満たす
- 2) 作用機序の異なる 2 つ以上の抗うつ薬を十分量十分期間投与しても改善または寛解が得られていない
- 3) Li 投与開始前の HAM-D 合計スコア 9 点以上
- 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 69 歳以下
- 5) Li 治療歴がない
- 6) 重大な身体合併症がない

Li 投与前に MRI と SEPCT を撮像し、Li の血中濃度を 0.6 以上になるように調整のうえ、2 週間毎に心理学的評価を行い、6 週後に最終的な Li 増強療法の効果判定および投与後の画像として MRI と SPECT を再度撮像した。効果判定については、HAM-D スコアが 50% 以上の減少かつ最終 CGI が 2 点以下の患者を有効とし、それ以外を無効とした。

投与前の SPECT を有効群と無効群にわけて SPM2 による群間比較を行った。また、投与前後の SPECT についても有効群と無効群にわけ、投与前と投与後の画像の群間比較を行った。

### （倫理面への配慮）

情報は、診療録をもとに記載されたデータ・シート（書類情報）とコンピューターに入力されたデータ・ベース（電子情報）とがある。研究責任者が個人識別情報を除いた個人データ・ベースに基づいて、外部と切り離されたコンピューターに入力した。データ入力後には、データ・シートをシュレッダーにかけ個人情報が分からないようにして破棄した。データ・ベースは、USB フラッシュメモリなどの外部

記憶装置を用いて研究責任者が厳重に管理した。また、解析作業を行う場合にも他の一切のコンピューターと切り離された状態で行った。なお、これらの電子情報のファイルにはパスワードを付け、外部記憶装置を紛失した場合でも他人がファイルを開けないような措置を講じた。

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

## C. 研究結果

12 名がエントリーし、うち 5 名（症状悪化：1 名、副作用：2 名、同意撤回：1 名、プロトコル逸脱：1 名）が離脱し、7 名がプロトコルを完遂した。有効群は 4 名（男性 2 名、女性 2 名）、無効群は 3 名（男性 1 名、女性 2 名）であった。

（1）Li 投与前の SPECT 画像において、有効群と無効群を比較したところ、図 1 示すように有効群の方が左前頭前野、脳幹、左後頭葉、小脳の血流が高いという結果が出た ( $P \leq 0.05$ )。また、図 2 に示すように、特に左前頭前野で顕著な差を認めた ( $P \leq 0.01$ )。

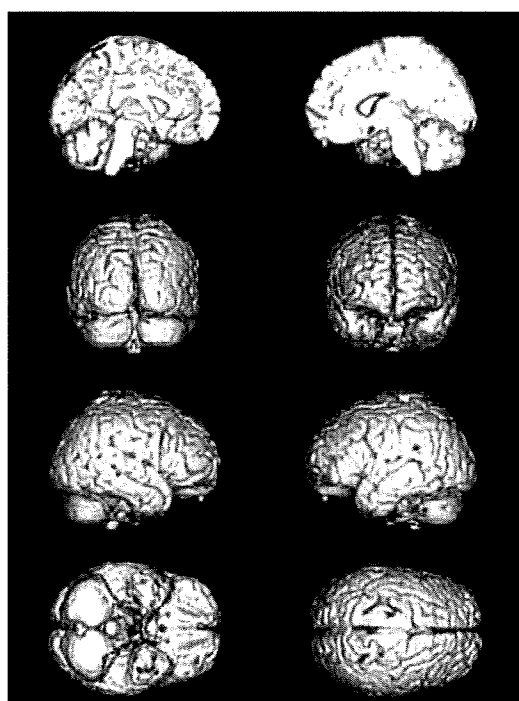


図 1 Li 投与前に有効群の方が血流が高い部位 ( $P \leq 0.05$ )

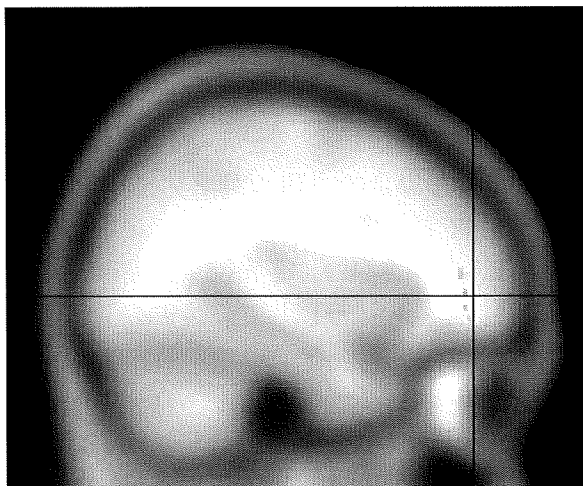


図2 Li 有効群において無効群と比較して特に高い血流を示した部位 ( $P \leq 0.01$ )

(2) Li 投与前後の SPECT に関して、有効群と無効群それぞれにおいて投与前と投与後の画像を群間比較したところ、有効群では投与後に左前頭前野、側頭葉、脳幹の血流の増加が見られた (図 3)。無効群では左前頭前野、側頭葉の血流増加が見られた (図 4)。

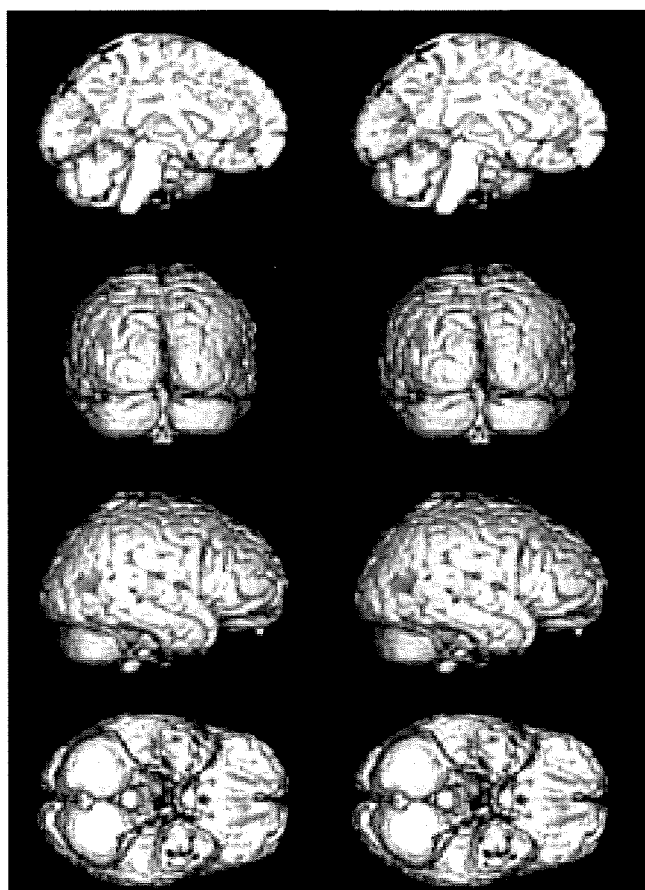


図3 有効群において Li 投与後に血流が増加する部位 ( $P \leq 0.05$ )

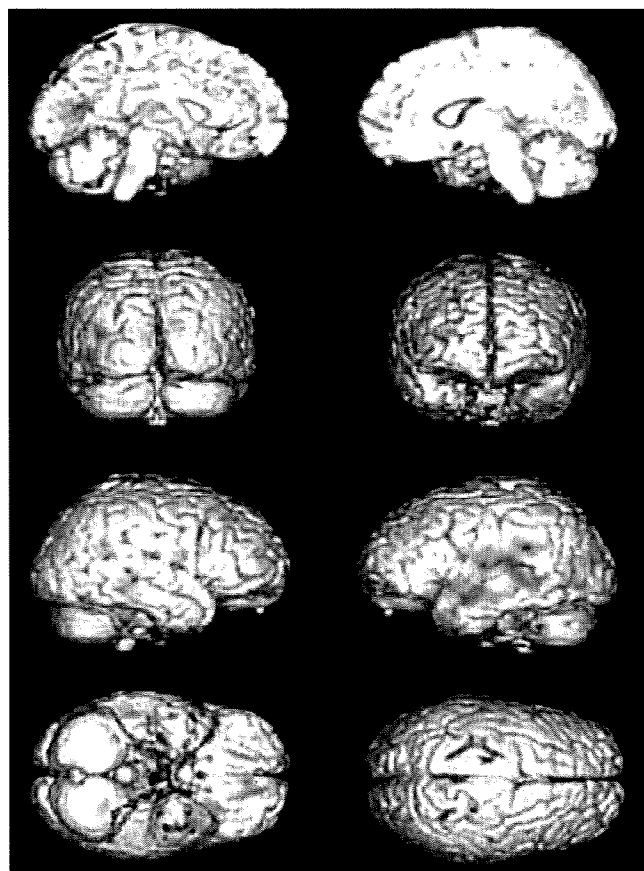


図4 無効群において Li 投与後に血流が増加する部位 ( $P \leq 0.05$ )

#### D. 考察

SPECT 検査の問題は、絶対値での評価が困難であることや、疾患特異的な所見か状態特異的な所見か評価できないことから、様々な報告間で結果が一致しにくいことである。しかしながら、うつ病の脳血流 SPECT 所見に関する報告を検討すると、前頭葉、側頭葉の血流低下については概ね一致している。

前頭葉については、頭部 MRI において患者での体積低下 (約 7%) (Coffey, 1992)、重症度と相関する体積低下 (Kumar, 1998) 等の報告がある。脳血流では、前頭葉の血流低下、特に右と比較し左の前頭葉での低下が著しいという左右差の報告があり、これは当院で左優位な前頭葉血流低下に一致する。特に注目すべきは、ドーパミン系関連部位で、うつ病の精神運動抑制や抑うつ気分に関与している可能性のある前頭前野背外側部である。うつ病患者における同部位の血流低下 (Daniel J, 2005) の報告があり、また病理学的にうつ病で同部位の神経細胞、グリア細胞の減少 (Rajkowska, 2001) が報告されて

いる。また、シタロプラムを用いた効果予測因子の研究でも前頭前野との関連が示されている (BrockmannH, 2009)。今回の研究結果でも左前頭前野の血流低下所見が Li の効果予測の指標となる可能性があることが示された。また投与前後の比較検討からは同部位は Li の薬理作用と何らかの関連性を有している可能性がある。その他の側頭葉や小脳、脳幹もうつ病との関連が指摘されている部位であり、今後症例数を増やした大規模な検証が必要である。

## E. 結論

Li 投与前の SPECT において有効群と無効群にわけて群間比較したところ、有効群の方が左前頭前野、脳幹、左後頭葉、小脳の血流が高く、特に左前頭前野でその差が顕著であることが示された。また、Li 投与前後の SPECT を比較検討したところ、有効群では投与後に左前頭前野、側頭葉、脳幹の血流増加が、無効群では左前頭前野、側頭葉の血流増加が示された。以上のことから左前頭前野が Li の効果予測指標となる可能性、薬物による反応が見られる部位である可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid Antidepressant Effect of Ketamine Anesthesia During Electroconvulsive Therapy of Treatment-Resistant Depression: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia. J ECT. 2009 Nov 19. (Epub ahead of print)
- 2) Okamoto N, Furusawa Y, Sakamoto K, Yamamoto T, Kondo Y, Nagafusa Y, Higuchi T. Major Depression :what caused the crisis? Lancet, 375:346, 2010.
- 3) 高橋晶, 伊藤ますみ, 岡崎光俊, 渡辺雅子, 元永悠介, 高木希奈, 長岡寛敦, 岡本長久, 朝田隆 統合失調症の経過中に spike-wave stupor を合併した 3 例: 精神科治療学24 巻 8 号、p. 987-995、2009. 8.

### 2. 学会発表

- 1) 岡本長久: 「うつってなあに？」看護の日公開記念講演、2009 年 5 月 26 日

- 2) 岡本長久: 「楽に生きるためのヒント」第 13 回精神保健福祉を考えるつどい、2009 年 11 月 28 日、東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究  
研究分担者 尾崎紀夫 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

神経生物学的で連続的な指標を中間表現型として MRI 構造画像および TCI によって測定した人格傾向を選択した。統合失調症患者及び健常対照者より MRI 構造画像を収集し、BDNF (rs6265)、COMT (rs4680)、YWHAЕ (rs28365859)、RGS4 (rs951436)、DISC1 (rs821616)、NRG1 (rs6994992) の 6 SNPs の遺伝子型を同定し、両者の関連を検討した。また、セロトニン 2A 受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と PBI で測定した親の養育態度が TCI で測定した人格傾向に与える影響を検討した。

左扁桃体の GM 体積が BDNF と NRG1 のリスクアレルが増えるに従って減少した。また、COMT が扁桃体と、YWHAЕ が島の GM 体積とそれぞれ正の相関があったが、これらの関係については今後検討する予定である。

女性において、HTR2A rs643627 と人格傾向のうち新規性追求との間で有意な関連 ( $p=0.003$ ) が検出された。また、養育体験と遺伝子多型の相互関係が人格傾向に及ぼす影響としては、女性の損害回避に対する母の overprotection が rs6311 ( $p=.0290$ ) および rs6313 ( $p=.0230$ ) と相互関係を有することが示された。

**A. 研究目的**

統合失調症に関する神経発達障害仮説では、遺伝的素因に基づく脳の脆弱性と発達過程における環境因子が加わって発症すると考えられている。このような脆弱性を持った患者の脳には、何らかの皮質・皮質下の形態的変化が認められるとされている。そこで、高解像度磁気共鳴画像 (MRI) と voxel-based-morphometry 法 (VBM 法) を用いて、患者群と健常群の脳形態を比較し、複数の統合失調症リスク遺伝子の多型と灰白質 (GM) 体積との関連について検討した。

また、統合失調症や気分障害には人格傾向の基盤があると考えられている。数ある人格傾向理論の中でも、先天的な気質と後天的な性格という 7 次元モデルを提唱した Cloninger の理論が注目されている。Cloninger が開発した自己記入式質問紙 Temperament and Character Inventory (TCI) では神経伝達物質と遺伝的要因との関連が想定され、特にセロトニンは気質のひとつである Harm Avoidance (HA) との関連が深いとされている。一方、人格傾向に影響を与える要因として遺伝子多型に加え幼少期の養育体験が考えられる。幼少期における親の養育態度を因る尺度としては Parental Bonding Instrument (PBI) の妥当性が報告されており、PBI の得点と TCI の得点の関連も報告されて

いる。そこで、日本人におけるセロトニン 2A 受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響を検討した。

**B. 研究方法**

**1. 統合失調症における MRI 構造画像と遺伝子多型との関連**

被験者は健常者が 40 名 (男:女、21:19、平均年齢、 $32.3 \pm 6.2$  才) と、統合失調症患者が 25 名 (男:女、17:8、平均年齢、 $38.9 \pm 9.4$  才) である。被験者の血液から DNA を抽出し統合失調症発症のリスク遺伝子として報告のある、NRG1 (rs6994992)、BDNF (rs6265)、DISC1 (rs821616)、COMT (rs4680)、RGS4 (rs951436)、YWHAЕ (rs28365859) の多型を調べた (PCR-RFLP 法または Taqman 法)。MRI の撮像は、名大附属病院の 3 テスラ装置 (Siemens、Trio、T1 強調画像、TR/TE=1420/2.6msec、Flip Angle=15°、Matrix=256×256、Voxel size=1×1×1mm) を用いて行った。データ処理は VBM2 を用いて GM 画像の抽出、空間的標準化、modulation 処理、平滑化 (FWHM=8mm) を行った。統計処理では年齢、性別、全脳体積の補正をした上で、2 群の GM 体積を比較した。患者群において健常群よりも有意 (多重比較  $FWE < 0.05$ ) に体積の減少している領域の GM 体積値を従属変数とし、各遺伝子のリスクアレル数を独立

変数とした重回帰分析を行った (SPSS、強制投入法、 $p < 0.05$ )。

## 2. セロトニン 2A 受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響

本研究に対し書面による同意が得られた健常者 1,245 名 (男性 592 名、女性 653 名) を対象とした。平均年齢は  $27.8 \pm 12.4$  歳であった。遺伝子型を決定するため、対象者より末梢血を採取し DNA を抽出した。HTR2A 遺伝子の Single Nucleotide Polymorphism (SNP) のうち、rs6311, rs6313 および rs643627 について Taqman 法を用いて遺伝子型の決定を行った。人格傾向および養育体験の評価には、自己記入式質問紙である TCI および PBI を用いた。本研究の対象となった 1,245 名全員から TCI の回答を得た。TCI および PBI とともに回答が得られたのは 572 名 (男性 346 名、女性 226 名) であった。

統計解析として、Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) からの逸脱を確認するためカイ 2 乗適合度検定を行った。有意確率は  $p < 0.05$  とし、解析には Haploview software version 4.1. を用いた。TCI 得点と各 SNP の関連を確認するために、TCI 得点を従属変数、各 SNP の Genotype を独立変数として一元配置の分散分析を行った。TCI の独立した 7 次元の変数について Bonferroni の補正を行い、有意確率は  $p < 0.007$  とした。有意差がみられた場合には Post hoc analysis を行った。TCI 得点と各 SNP の関連に加え、PBI との関連を確認するため、TCI の Harm Avoidance (HA) 得点を従属変数、各 SNP の Genotype と PBI 得点を独立変数として二元配置分散分析を行った。ここでは PBI の maternal overprotection 得点を使用し、平均値以上を high overprotection、平均値より下を low overprotection とした。有意確率は  $p < 0.05$  とした。一元配置および二元配置分散分析は SPSS version 17.0 for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

### (倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、名古屋大学医学部倫理審査委員会において承認を受けている。それに基づいて、試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理

(匿名化)などを徹底した。

## C. 研究結果

### 1. 統合失調症における MRI 構造画像と遺伝子多型との関連

統合失調症群では前頭葉、視床、島、扁桃体などを中心とした広範な領域において、健常群よりも GM 体積が有意に減少していた (中でも外側前頭前野、内側前頭前野、島、視床の GM 体積の差は、多重比較補正後も有意であった。これらの 4 領域および両側扁桃体の GM 体積と遺伝子多型を用いた重回帰分析では、*BDNF*、*COMT*、*YWHAE*、*NRG1* において有意な結果が得られた。

### 2. セロトニン 2A 受容体 (HTR2A) 遺伝子多型と親の養育態度が人格傾向に与える影響

rs6311, rs6313 および rs643627 において、HWE からの逸脱は認められなかった。

一元配置分散分析の結果、男性では 3 つの SNPs において Genotype による TCI 得点の有意な差は見られなかった。女性では rs643627 で NS [  $F(2, 645) = 5.975, p = 0.0027$  ] の得点に有意な差がみられた。Post-hoc analysis の結果、AA 群の得点は GG 群と比べて有意に高かった [  $F(2, 645) = 5.975, p = 0.0018$  ] が、AA 群と AG 群、GG 群と AG 群には有意な差はなかった。

二元配置の分散分析では、男性では rs6311 [  $F(1, 336) = 12.545, p = 0.0005$  ], rs6313 [  $F(1, 336) = 12.878, p = 0.0004$  ], and rs643627 [  $F(1, 335) = 13.229, p = 0.0003$  ] において、HA 得点に対する maternal overprotection の主効果が認められた。しかし、女性では同様の主効果は認められなかった。TCI 得点に対する、maternal overprotection と genotype の交互作用に関しては、女性では rs6311 [  $F(2, 209) = 3.610, p = 0.029$  ] と rs6313 [  $F(2, 211) = 3.845, p = 0.023$  ] で交互作用が認められたが、男性では同様の交互作用は認められなかった。

## D. 考察

今回の結果では、統合失調症群と健常対照者群の比較で、GM 体積に有意差のある領域が前頭葉を中心として広範に認められた。外側および内側前頭前野における GM 体積の減少は、患者群における作動記憶障害との関連が推察される。扁桃体と島は不安や

恐怖を含む情動と知覚のインターフェイスと考えられており、患者群で扁桃体体積の減少が報告されている。また視床は感覚刺激のマルチモーダルな中継点とされ、患者群で見られる知覚過敏などの症状に関わっている可能性がある。

遺伝子多型を加えた解析結果では、左扁桃体のGM体積が *BDNF* と *NRG1* のリスクアレルが増えるに従って減少することが分かった。*BDNF* は海馬や扁桃体において分泌され、*NRG* も神経発達に関与しているとされている。従ってこれらの遺伝子のリスクアレルとGM体積に関係があったことは、統合失調症の神経発達障害仮説を指示する結果と考えられる。*COMT* が扁桃体と、*YWHAE* が島のGM体積とそれぞれ正の相関があったが、これらの関係については今後検討する予定である。

TCI 各次元と神経伝達系の遺伝子との関連を検討した複数の研究で、男性と女性では異なる結果が得られているため(Ishii et al., 2007, Kim et al., 2006, Shimizu et al., 2006)、本研究では、TCI 得点との関連を検討する際に男女を分けて統計解析を行った。

Cloninger はセロトニンと HA の関連を想定してTCIを作成したが、本研究ではその関連は確認できなかった。また、Cloninger はNSとドパミンとの関連を想定したが、実際にはNSとセロトニンとの関連を示す報告が多いというレビュー論文も発表されており、本研究の結果もNSとドパミンだけではなく、NSとセロトニンとの関連を示唆している。

PBI の maternal overprotection と genotype が HA 得点に与える影響を確認したところ、男性では maternal overprotection が高いと HA が高くなる傾向がみられることから、本研究で遺伝子型の決定を行った SNP の genotype の相違よりも、母親の養育態度が人格傾向に与える影響が大きいと考えられる。

HTR2A の rs6313 に関しては、C allele では mRNA とタンパク質の発現が低いことが確認されている。また、C allele と T allele ではメチレーションに差があるとの報告もあり、エピジェネティックな変化も発現の調整に影響を与える要因のひとつと考えられる。

これまでに、rs6313 の TT 群ではストレスフルな環境下では HA 得点が高いという報告が見られる。本研究でも同様の結果が得られており、女性において rs6313 の TT 群では、low overprotection (低ス

トレス) 群は HA 得点が低く、high overprotection (高ストレス) 群は HA 得点が高かった。よって rs6313 の T allele は環境の影響をより受けやすいことが示唆される。

すなわち rs6313 において、T allele は大脳皮質における受容体の高密度、および mRNA とタンパク質の高い発現と関連し、シナプス後の興奮が高まることで、気質や行動等に、より直接的で強い影響を与えると考えることができる。さらにエピジェネティックな変化が発現の調整に影響することから、PBI の low overprotection (低ストレス) 群と high overprotection (高ストレス) 群で HA 得点が異なるという、遺伝環境相互作用の存在を示唆する結果が得られたものと思われる。

## E. 結論

MRI 構造画像と遺伝子型との関連では、左扁桃体のGM体積が *BDNF* と *NRG1* のリスクアレルが増えるに従って減少することが判明した。今後はさらに統合失調症群の被験者数を増やし、検討する予定である。

女性において、HTR2A rs643627 と人格傾向のうち新規性追求との間で有意な関連 ( $p=0.003$ ) が検出された。また、養育体験と遺伝子多型の相互関係が人格傾向に及ぼす影響としては、女性の損害回避に対する母の overprotection が rs6311 ( $p=.0290$ ) および rs6313 ( $p=.0230$ ) と相互関係を有することが示された。今後は人格傾向に与える影響を検討する際には、遺伝子多型に加え、養育態度も含めて検討することが不可欠と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Inada T, Ujiike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. Biol Psychiatry, in press
- 2) Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujiike 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*, in press
- 3) 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: No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. *Schizophr Res*, in press
  - 4) 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: Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. *Neuropharmacology*, in press
  - 5) 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*, in press
  - 6) 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*, in press
  - 7) 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. *Schizophr Res*, in press
  - 8) 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*, in press
  - 9) 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*, in press
  - 10) 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): 1155-64, 2010
  - 11) 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
  - 12) Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, Kimura H, Iidaka T, Ozaki N: Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 62-69, 2010
  - 13) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N,

- Someya T: Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet* 54 (1):62-5, 2009
- 14) 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):430-2, 2009
- 15) Ueno H, Nishigaki Y, Kong QP, Fuku N, Kojima S, Iwata N, Ozaki N, Tanaka M: Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. *Mitochondrion* 9 (6):385-93, 2009
- 16) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res* 172 (2):128-35, 2009
- 17) Shibata H, Tani A, Chikuhara T, Kikuta R, Sakai M, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the group III metabotropic glutamate receptor genes, GRM4 and GRM7, with schizophrenia. *Psychiatry Res* 167 (1-2):88-96, 2009
- 18) 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):123-7, 2009
- 19) 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):140-8, 2009
- 20) 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: Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. *Schizophr Res* 109 (1-3):80-5, 2009
- 21) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. *Neurosci Lett* 463 (1):60-3, 2009
- 22) 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):2483-94, 2009
- 23) 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):293-7, 2009
- 24) 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):217-8, 2009

- 25) 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):72-9, 2009
- 26) Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 19 (1):6-13, 2009

## 2. 学会発表

- 1) Ito Y, Shinnosuke Yamada BA, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Akira Yoshimi, Taku Nagai, Yukihiro Noda, Kinji Ohno, Norio Ozaki: ANALYSES OF GENE EXPRESSION PROFILE AND ABERRANT SPLICING IN SCHIZOPHRENIA USING EXON ARRAY, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, California, USA, 2009
- 2) Yoshimi A, Nagai T, Yamada S, Ishihara R, Ohashi M, Ito Y, Noda Y, Yamada K, Ozaki N: PROTEOMIC ANALYSIS OF THE LYMPHOBLASTOID CELL LINE IN THE JAPANESE SCHIZOPHRENIC PATIENTS, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, California, USA, 2009
- 3) Shinnosuke Yamada YI, Branko Aleksic, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Akira Yoshimi, Taku Nagai, Yukihiro Noda, Kinji Ohno, Norio Ozaki: Genome-wide Analysis of Gene Expression Profile and Transcript Isoform Variation in Schizophrenia, in The 1st Meeting of the Asian College on Neuropsychopharmacology. Kyoto, 2009
- 4) Ozaki N: DISC1-interacting molecule and schizophrenia, in 9th World Congress of Biological Psychiatry: Symposium Genetic

strategies in the search for genes in schizophrenia. Paris, France, 2009

- 5) Nakamura Y, Ito Y, Aleksic B, Kushima I, Yasui-Furukori N, Inada T, Ono Y, Ozaki N: Influence of HTR2A polymorphisms and parental rearing on the personality traits in healthy Japanese, in XVIIth World Congress on Psychiatric Genetics. San Diego, 2009
- 6) 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, in The 54th annual meeting of the Japan society of human genetics. Tokyo, 2009
- 7) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Iwata N, Ozaki N: FURTHER EVIDENCE FOR ASSOCIATION OF WNT PATHWAY RELATED GENES WITH SCHIZOPHRENIA, in WCPG 2009. San Diego, 2009
- 8) Koide T, Kushima I, Ito Y, Aleksic B, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Dense association mapping of dihydropyrimidinase-like 2 (DPYSL2) gene in susceptibility to schizophrenia in the Japanese population, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG) 2009. San Diego, California, USA, 2009
- 9) Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: An association study of tagging SNPs of RAB23 and schizophrenia in Japanese population, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, US, 2009

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし。
2. 実用新案登録 該当なし。
3. その他 該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

抗精神病薬リスペリドンの治療反応性を規定する遺伝子変異同定に関する研究  
研究分担者 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

**研究要旨**

統合失調症治療薬物治療は、副作用が少ない第二世代抗精神病薬を中心に行われている。しかし個々人の薬物への反応性は、効果・副作用発現ともに大きな差異があり、それは個体の多様性とくに遺伝的要因に規定されているものと考えられている。昨今薬理遺伝学的手法を用いてこれらの薬物反応性を予測した上で、薬物選択を行う個別化医療の可能性について検討が進められてきている。本研究においては、抗精神病薬未投与の初発統合失調症患者108名に対して、Genome-wideの遺伝子多型を利用し、リスペリドン単剤治療による反応性の関連を検討した。さらに、リスペリドン投与マウスの脳内のmRNAの発現量の計測を行い、前述の薬理遺伝学的アプローチと重複する遺伝子を抽出することで、複数の確度の高い遺伝子を同定することが出来た。さらに、そのうち一つの遺伝子、PDE7Bは疾患感受性にも関連することが認められた。これらの治験が集積すればバイオマーカーとしての遺伝子型を用いて最適薬物の選択を可能にするものと期待される。

**A. 研究目的**

リスペリドンは代表的な第二世代抗精神病薬の一つであり、従来の定型抗精神病薬に比べ、効果に優れ副作用が少ないとされる。この有効性はドパミンD2受容体に加え、多くの神経伝達物質受容体への効果が一因と推定されている。昨年度の研究では、リスペリドンの親和性プロファイルを考慮し、14個の候補遺伝子についてそれらの遺伝子型がリスペリドン治療反応性を予測することが可能か否かを検討した。その結果、ドパミンD2受容体遺伝子多型(241A>G, TaqIA)、AKT1遺伝子多型(AKT1-SNP1、AKT1-SNP5)が治療効果と関連することを見出した。

しかし、既知の薬剤プロファイルから選出された候補遺伝子のみでは、確度の高い予測因子を同定できたとはいえない。そこで、本年度は、DNAチップを利用したGenome-wideなアプローチを用いる薬理遺伝学的研究(いわゆるPharmacogenomics)を行うことを目的とする。このPharmacogenomicsでは、網羅的な解析が可能となる一方、約100,000個の遺伝子多型(特にこの場合、一塩基多型:SNP)を利用するため、多数の有意なSNPが検出される。そこで、2つの異なるアプローチ、1)マウス発現解析、2)症例対照研究を組み合わせることで、挙がってきた候補遺伝子の確度を上げることが企図した。具体的には、マウス発現解析において、「薬剤反応性は、投与薬剤による遺伝子発現の差異に規定される」との仮説の元、マウスにリスペリドンと生理食

塩水を投与し、Frontal CortexのmRNAの発現の差異を検討、Pharmacogenomicsとの重複遺伝子を抽出した。そして最終的には、「薬剤反応性規定遺伝子と、疾患感受性規定遺伝子は共通のものである」というさらなる仮説を置き、複数の症例対照サンプルを用い、重複遺伝子の検討を行った。

これらの一連の結果を統合することで、確度の高い薬剤反応性規定遺伝子を同定することが可能となると同時に、網羅的関連解析から挙がってきた遺伝子の優先順位をつける方法論を提案した。

**B. 研究方法**

1) Pharmacogenomics

対象は、DSM-VI-TRによって診断された統合失調症で、これまでに抗精神病薬の投与歴のない患者108名を用いた。治療はリスペリドン単剤投与とし、0週及び8週での症状評価をPANSSで行った。その他の副作用情報も同時に取得した。Illumina Sentrix Human 1 Genotyping BeadChipを用い、遺伝子型を確定した。関連は、臨床情報(性、年齢、罹病期間、0週でのPANSS score)と各遺伝子型を独立変数、PANSS改善率を従属変数として重回帰解析を行った。

2) マウス発現解析

21日間のリスペリドン、生理食塩水を投

与した各 3 匹のマウスの Frontal Cortex から、mRNA の発現の差異を Affymetrix Mouse Gene 1.0ST を用いて検討した。解析は t 検定を用いて行った。

### 3) 症例対照研究

上記の Pharmacogenomics、マウス発現解析で重複した遺伝子について、スクリーニングとして 540 人の日本人統合失調症患者、425 人の正常対照者を用いて検討を行った (JPN1)。そのうち、有意となった遺伝子について、さらに 2 個の追試データセット (JPN2: 日本人サンプル 545 case, 500 control、WTCCC: UK サンプル 479 case 2938 control) を用い追試した。

#### (倫理面への配慮)

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

平成18年度以降、試料提供者へのインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理 ( 匿 名 化 ) などを徹底し、倫理的配慮を持って研究を進めている。

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

### C. 研究結果

Quality control を施行後、Pharmacogenomics では、92,935SNPs が、マウス発現解析では 12,706 遺伝子が検討可能であった。Pharmacogenomics に重みを置き ( $P < 5 \times 10^{-4}$ )、マウス発現解析 ( $P < 0.05$ ) と重複する遺伝子は 7 個、逆にマウス発現解析に重みを置き ( $P < 1 \times 10^{-4}$ )、Pharmacogenomics ( $P < 0.05$ ) と重複する遺伝子は 7 個の計 14 個の遺伝子が、確度の高

い遺伝子として検出された (*ATP2B2*, *HS3ST2*, *UNC5C*, *BAG3*, *PDE7B*, *PAICS*, *PTGFRN*, *NR3C2*, *ZBTB20*, *ST6GAL2*, *PIP5K1B*, *EPHA6*, *KCNH5*, *AJAPI*)。これらを症例対照研究の候補遺伝子として関連を検討した結果、*PDE7B* のみがメタ解析で有意であった ( $P=0.0014$ )

### D. 考察

本年度の解析において、網羅的な薬理遺伝学的アプローチに加え、複数の方法論を組み合わせることにより、より確度の高いリスペリドン治療反応性規定遺伝子を同定することが出来た。そして、その結果は、既存の知見に基づく遺伝子ではないものが同定できた。特に *PDE7B* 遺伝子は、cAMP の分解酵素であり、脳内における分布もドパミン D1-D3 受容体のそれと一致することが知られている。加えて *PDE7B* は、D1 受容体を活性化すると考えられていることから機能的にも有望である。また、この遺伝子領域は、統合失調症の連鎖解析から有意な領域であることが知られており、前述の機能的な側面に加え、位置的にも統合失調症に対する薬剤反応性・疾患感受性との関連は興味を持たれるところである。我々の用いた方法論は、網羅的であるが故に有意な遺伝子の絞込みが困難な解析に有用なことが示された。生物学的意義も同時に検討することが可能であり、薬剤反応性を高い確率で事前に予測する方法が開発できる可能性が考えることができる。

### E. 結論

抗精神病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。本年度の検討では計 14 個の遺伝子がリスペリドン治療反応性を予測することを明確にし、そのうち一つは、疾患感受性にも関連がある可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表 (2007-2008)

- 1) 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. HTR2A is Associated with SSRI Response in Major Depressive Disorder in a Japanese Cohort. *Neuromolecular Med.* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

- 2) 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. Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 31. [Epub ahead of print]
- 3) Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams HJ, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen MJ, O'Donovan MC, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N. Identification of Novel Candidate Genes for Treatment Response to Risperidone and Susceptibility for Schizophrenia: Integrated Analysis Among Pharmacogenomics, Mouse Expression, and Genetic Case-Control Association Approaches. *Biol Psychiatry*. 67(3):263-269, 2010.
- 4) 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*. 2009 Sep 4. [Epub ahead of print]
- 5) 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*. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 6) 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*. 54:629-633, 2009
- 7) Moriwaki M, Kishi T, Takahashi H, Hashimoto R, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Furukawa O, Fujita K, Takeda M, Iwata N. Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. *Neurosci Res*. 2009 Nov;65(3):259-62.
- 8) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. Orphan Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Fluvoxamine Response in Major Depressive Disorder in the Japanese Population. *Neuropsychobiology*. 2009 Jul 2;59(4):234-238. [Epub ahead of print]
- 9) Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):385-91.
- 10) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Ozaki N, Iwata N. Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. *Neuromolecular Med*. 2009;11(2):114-22.
- 11) 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):123-7, 2009
- 12) 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*. 2009 ;64(2):231-4.
- 13) 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):217-8, 2009
- 14) 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.* 33:903-905, 2009
- 15) 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):72-9, 2009
- 16) 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.* 33:875-879, 2009
- 17) 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.* 33:895-898, 2009
- 18) Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Ozaki N, Iwata N. CLOCK may Predict the Response to Fluvoxamine Treatment in Japanese Major Depressive Disorder Patients. *Neuromolecular Med.* 2009 ;11:53-57.
- 19) 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):140-8, 2009
- 20) 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):293-7, 2009
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
該当なし。
  2. 実用新案登録  
該当なし。
  3. その他  
該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Yanagida K, Kodama T, Tatsumi S, Fujii K, Tanimukai H, Hashimoto R, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Funamoto S, Ihara Y, Takeda M.	The production ratios of AICD $\epsilon$ 51 and A $\beta$ 42 by intramembrane proteolysis of $\beta$ APP do not always change in parallel.	Psychogeriatrics.	in press	in press	
Schulze T, Alda M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Chillotti C, Cichon S, Czerski P, Zompo M, SDetera-Wadleigh S, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Hoban R, Iwata N, Kassem L, Kato T, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, Kelsoe J, Kusumi I, Laje G, Leckband S, Manchia M, MacQueen G, Masui T, Ozaki N, Perlis R, Pfennig A, Piccardi P, Richardson S, Rouleau G, Reif A, Rybakowski J, Sasse J, Schumacher J, Severino G, Smoller J, Squassina A, Turecki G, Young T, Yoshikawa T, Bauer M, McMahon F.	The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen)	An Initiative by the NIMH and IGSLI to Study the Genetic Basis of Response to Lithium Treatment, Neuropsychobiology,	in press	in press	
Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T.	Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia.	NeuroMolecular Medicine,	in press	in press	
Azechi M, Iwase M, Ikezawa K, Takahashi H, Canuet L, Kurimoto R, Nakahachi T, Ishii R, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M.	Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects using prefrontal activation during frontal lobe tasks: A near-infrared spectroscopy study.	Schizophr Res,	117(1)	52-60	2010



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder.	Neuroscience Lett,	468(3)	300-302	2010
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Takamura 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, Tetsuro Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M.	The Chitinase 3-Like 1 gene and schizophrenia: evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis.	Schizophrenia Res	116	126-132	2010
Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Curraiss A, Azechi M, Nakahachi T, Hashimoto R, Takeda M.	Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography.	Epilepsy Behav	17(1)	109-119	2010
Okuda H, Kuwahara R, Matsuzaki S, Miyata S, Kumamoto N, Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kawamoto K, Hashimoto R, Takeda M, Katayama T, Tohyama M.	Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain.	PLoS One	19;5(1) :e8773		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.	Schizophrenia Res	116(1)	61-67	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hikita T, Taya S, Fujino Y, Taneichi-Kuroda S, Ohta K, Tsuboi D, Shinoda T, Kuroda K, Funahashi Y, Uraguchi-Asaki J, Hashimoto R, Kaibuchi K.	Proteomic analysis reveals novel binding partners of dysbindin, a schizophrenia-related protein.	J Neurochem	110(5)	1567-1574	2009
Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, Takeda M, Kunugi H.	Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes.	Neuroscience, Res	65 (1)	113-5	2009
Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Tanaka K, Yamamoto A, Hatanaka M, Guo X, Morita Y, Tanida M, Nagai K, Takeda M, Baba A.	Depression-like behavior in the forced swimming test in PACAP-deficient mice: amelioration by the atypical antipsychotic risperidone.	J. Neurochem	110(2)	595-602	2009
Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H.	Association between the dysbindin gene (DTNBP1) and cognitive functions in Japanese subjects.	Psychiatry Clin Neurosci	63 (4)	550-6	2009
Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H.	A genetic variation in the dysbindin gene ( <i>DTNBP1</i> ) is associated with memory performance in healthy controls.	The World Journal of Biological Psychiatry	7	1-8	2009
Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T., 2009.	Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging.	The World Journal of Biological Psychiatry	10(1)	65-69	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Kiribayashi M, Iike N, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Takahashi H, Morihara T, Ishi R, Tagami S, Iwase M, Okochi M, Kamino K, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M.	TATA Box-Binding Protein gene is associated with risk for schizophrenia, age at onset and prefrontal function.	Genes, Brain and Behavior	8(4)	473-80	2009
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.	Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study.	Schizophr Res	109(1-3)	80-85	2009
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H.	No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia.	Neuroscience Lett,	463(1)	60-3	2009
Yanagida K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Kodama T, Nishitomi K, Jiang J, Mori K, Tatsumi S, Arai T, Ikeuchi T, Kasuga K, Tokuda T, Kondo M, Ikeda K, Deguchi K, Kazui H, Tanaka T, Morihara T, Hashimoto R, Kudo T, Steiner H, Haass C, Tsuchiya K, Kiyama H, Kuwano R, Takeda M.	The 28-amino acid form of an APLP1-derived A $\beta$ -like peptide is a surrogate marker for A $\beta$ 42 production in the central nervous system.	EMBO Molecular Medicine	1	223-235	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M.	Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression.	J. Neurochem,	110(2):	496-508	2009
Ikezawa, K, Iwase, M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M.	Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study.	Schizophr Res	108(1-3)	108(1-3)	2009
Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T, Tohyama M.	Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization.	Biochem Biophys Res Commun	379(2)	191-195	2009
Okamoto N, Furusawa Y, Sakamoto K, Yamamoto T, Kondo Y, Nagafusa Y, Higuchi T.	Major Depression :what caused the crisis?	Lancet	375	346	2010
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	Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population.	Biol Psychiatry	in press	in press	
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	in press	in press	
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	No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study.	Schizophr Res	in press	in press	