

200935002B

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 武田 雅俊

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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————— 1

武田雅俊

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 48

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 69

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総合研究報告書

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
主任研究者 武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。中間表現型は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、近赤外分光法、脳磁図等による脳機能異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テストの障害などである。

本研究ではゲノム付の中間表現型データの収集が最も重要な点となるが、統合失調症、うつ病、健常者において、認知機能、性格検査、脳画像として3次元構造画像や拡散テンソル画像やSPECT画像、神経生理学的指標としてプレパルス抑制テストと近赤外分光法を用いた前頭葉賦活について、200例から500例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学、国立精神・神経医療センター病院で協力して収集した。

これらを用いて、ゲノムワイド関連解析により統合失調症のリスク遺伝子として ZNF804A を同定し、この遺伝子のリスク多型が、統合失調症において中間表現型の一つである視覚性記憶の低さと関連することを見出した。また、NIRS では5種類の前頭葉課題時の前頭葉の賦活化を測定することにより、2個の課題において統合失調症にて賦活化の低下が認められた。次にこれらの課題を用いると約80%の感度と特異度にて独立した2つの統合失調症と健常者群を判別することができた。また、脳画像研究においては、神経成長因子の遺伝子が、脳の構造に影響を与えることが判明した。気分障害に関しては、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。治療抵抗性うつ病の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。人格傾向との関係では、女性において、セロトニン受容体の遺伝子多型と人格傾向のうち新規性追求が関連することを見出し、統合失調症のリスクになるCHI3L1遺伝子多型が自己超越性と関連していることを見出した。次に、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。

このように本研究において、新たな診断・治療法のシーズとなるものを見出すことに成功した。中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

分担研究者

橋本亮太 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授
岡本長久 国立精神・神経センター病院 精神科医長
尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
岩田仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

A. 研究目的

精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。そこで客観的・科学的診断法の開発が、待ち望まれている。

現在、汎用されている精神疾患の診断基準は症候論的な診断基準であり、「特定の病態を持った疾患を包含する」という妥当性に関して十分とは言えない。したがって、病態解明を目指す研究遂行上、以下の問題点が生じる。1. 精神疾患の診断には生物学的に複数の病態が混在し、ひとつの病態仮説に関して統合失調症全体で検証したのでは夾雑物によって検証力が弱まる(遺伝統計学的有意差を導くには大規模サンプルが必須)。2. ある症状の有無というcategoricalな診断基準が採用されているが、妥当性が低い診断基準の場合、連続的(dimensional)な指標を用いることが適当と考えられる。3. 遺伝型と表現型との関連を遺伝統計学的に検討した後、その遺伝型がどのようなメカニズムで表現型に影響を与えるかを生物学的に確認することが必要だが、症候論的表現型(例:幻聴の有無)は、「生物学的意味」を細胞生物学や遺伝子改変動物を使って検証することが困難である。

中間表現型(intermediate phenotype)は、神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するものであり、高次認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テスト、近赤外分光法、脳磁図等における異常などがある。中間表現型としては、精神疾患で異常が報告されている中枢神経系の連続的な指標のうち、遺伝性が高く、病前から存在し、状態像による変化が少ないものが相応しいといわれている。中間表現型は客観的・科学的診断技法の候補であると考えられるが、単独では感度・特異度の点で十分ではない。しかし、これらの中間表現型は神経生物学的なメカニズムが異なると考えられることから、組み合わせることによって、精神疾患における客観的・科学的診断技法を確立することが期待される。よって、医療行政上、大変有意義であると考えられる。

抗精神病薬や抗うつ薬は過半数の患者において

は有効であり寛解するが、一方、残りにおいては治療効果がないまたは治療反応性に乏しく残遺症状や社会的機能障害が長期にわたって認められる。副作用として、錐体外路症状、体重増加・糖脂質代謝異常、抗コリン作用、性機能障害などがあり、さらに重大なものとして致死性の悪性症候群が起こることがある。よって有効性が高く、副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

中間表現型と遺伝子多型の関連を検討することにより、新たな脆弱異性遺伝子を見出すことが期待される。これらの脆弱性遺伝子の機能解析から統合失調症とうつ病の新規の治療ターゲット分子を同定することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬の開発に成功すれば、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。このように本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。

そのためには、統合失調症、気分障害、健常者において、脳MRI画像や認知機能検査データなどの中間表現型と遺伝子解析に用いるゲノムサンプルを同一被験者において収集する必要がある。また、脳MRI画像などの中間表現型と遺伝子解析を組み合わせた解析を行うため200例以上の多数の症例を必要とすることから十分な検討を行うための精神疾患のリサーチリソース・データベースを構築することも目的とする。

遺伝子としては、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出されたZNF804Aについて中間表現型のうち記憶との関連を検討すること、Chitinase-3-like 1(CHI3L1)遺伝子についての検討、そして、統合失調症の客観的・科学的そして簡便な検査法としてNIRSを用いて検討を行った。

次に中間表現型として脳画像に着目して、高解像度磁気共鳴画像(MRI)とvoxel-based-morphometry法(VBM法)を用いて、統合失調症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。

さらに、気分障害においても検討を行った。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、まれに致命的とな

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、甲状腺ホルモンと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。また脳血流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ていくこととした。

そのため、まずうつ状態時の血流変化に関する大規模調査(1)、ECTにおけるSPECTでの効果予測因子の検出(2)を予備的検討として行い、次に主題のLi増強療法に関する効果予測因子の検出(3)を行った。

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凶る尺度としては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。

薬物への個々の反応性を予測することが可能となれば副作用の少ない有効な薬剤選択が実現でき個別化医療の基盤的知見となる。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。本研究においてまず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。

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言えない。そこで、最終年度において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)を行った。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を企図した。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。

さらに、抗精神病薬によって惹起される遅発性ジスキネジア (TD) に関与する遺伝子を同定する試みを行った。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学付属病院、国立精神・神経医療センター病院にて統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートした。健常者の研究参加に関しては、各施設の関連スタッフや近隣のボランティアの協力を得て行った。被験者については、文書による説明と同意をいただいた上で、原則的にMRI撮像(3D構造画像、拡散テンソル画像)と認知機能検査バッテリー(知能指数:WAIS-III または WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-III または Revised、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、AVLT: The Auditory-Verbal Learning Test、前頭葉機能検査: WCST: Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査: Continuous performance test: CPT、言語流暢性: WF: Word Fluency)、神経生理機能検査(プレパルス抑制テスト、近赤外分光法: NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査(TCI: Temperament and Character Inventory、SPQ: Schizotypal personality Questionnaire)を行ったうえで、採血を行いDNA、RNAを抽出し、リンパ芽球化を行った。臨床的評価としては、SCID (Structural Clinical Interview for DSM-IV)にて診断を行い、統合失調症においては、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale: 陽性・陰性症状評価尺度)による症状評価とDIEPSS (Drug-Induced Extrapyr

amidal Symptoms Scale 薬原性錐体外路症状評価尺度)による副作用評価、そして、気分障害においては、HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression: ハミルトン鬱病評価尺度) または YMRS (Young Mania Rating Scale: ヤング躁病評価尺度日本語版)を用いて症状評価を行った。遺伝子多型の判定を行うに当たっては主に、Applied BiosystemsのTaqMAN法を用いた。

これらのデータを用いて、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出されたZNF804Aと中間表現型である記憶との関連、Chitinase-3-like 1 (CHI3L1) 遺伝子についての検討、統合失調症の客観的・科学的そして簡便な検査法としてNIRSを用いた検討を行った。

脳画像解析に関しては、統合失調症におけるMRI構造画像と遺伝子多型との関連を検討した。被験者は健常者が40名(男:女、21:19、平均年齢、 32.3 ± 6.2 才)と、統合失調症患者が25名(男:女、17:8、平均年齢、 38.9 ± 9.4 才)である。MRIによる中枢神経構造測定: 脳MRI撮像データのうちT1強調画像(MPRAGE, スライス厚1mm)のデータStatistical Parametric Mapping 2 (SPM2)によるVoxel-Based Morphometryによって解析し、全脳を対象とした構造情報を定量的に検討した。また、上側頭回灰白質などの関心領域の解析にはDr. View (旭化成情報システム: 現有)などのソフトを用いた解析を行った。ゲノム解析は、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)、*RG54* (rs951436)、*YWHAE* (rs28365859)の多型を調べた。

リチウムの治療反応性に関する検討においては以下のように行った。国立精神・神経医療センター病院・うつ・ストレスケア病棟に平成14年度から平成18年度の5年間に入院し、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患者で、SPECTを撮像した患者92人(男性32名、女性60名)を対象として診療録をもとに後方視的にSPECT所見と臨床像(罹病期間、エピソード期間)との関連を調べた。尚、SPECTのトレーサーとしては ^{99m}Tc -ECDを用いた。画像統計処理は、eZIS処理によって得た機種間差補正後のSPECT画像を使用し、年齢層別(20~39歳、40~59歳、60~69歳、70歳以上)に分けてSPM2による群間比較を行った。次に、上記期間中にECTを施行したもののうち、ECT

前に SPECT を撮像していた 21 名（男性 9 名、女性 12 名）を有効群（寛解群）、無効群（非寛解群）にわけて群間比較を行い、後方視的に ECT の効果予測因子となり得る SPECT 所見の検出を試みた。さらに、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、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患者を対象として Li 増強療法前後で SPECT を撮像し、前方視的に Li の効果予測因子となり得る SPECT 所見の検出を試みた。エントリー患者 12 名のうち離脱しなかった 7 名（男性 3 名、女性 4 名）を有効群と無効群にわけて Li 投与前の SPECT の群間比較を行った（HAM-D50%以上減少かつ CGI2 点以下を有効とした）。また、有効群と無効群それぞれの投与前後の SPECT を群間比較した。

中間表現型として人格傾向に注目して、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について検討した。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 ± 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。

リスペリドンの治療反応性については、Pharmacogenomics として、DSM-VI-TR によって診断された統合失調症を対象に、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。候補遺伝子解析においては関心領域の SNPs を TaqMan assay 法にて解析を行った。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。マウス発現解析は、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。症例対照研究においては、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。

統合失調症の抗精神病薬による遅発性ジスキネジア脆弱性に関する検討においては、統合失調症で治療抵抗性 TD 群 84 名、非 TD 群 186 名を対照として解析した。TD は AIMS を用いた評価した。上記の症例・対象患者の中から選んだ 50 人ずつの TD、非 TD 群に対して、ゲノムワイド関連解析、約 10 万個の SNP をタイピング可能な Human-1 Chip (イルミナ) による、を行った。群間で遺伝子頻度に差のある SNP を同定した後、TD 群 34 人、非 TD 群 136 人による関連解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性

がある。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」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。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）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においても、各研究施設における倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院（医療保護入院や措置入院）している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集・各種検査を行った。以下、全体の保有サンプル・データ数というように表記して収集成果を示す。まずゲノムサンプルに関しては統合失調症 621 例、気分障害 105 例、健常者 330 例、その他の精神疾患 84 例を収集した。ゲノムサンプルとともに血漿サンプルもすべてのサンプルで収集している。血中の RNA サンプルについては、統合失調症 478 例、気分障害 100 例、健常者 330 例、その他の精神疾患 84 例を収集した。RNA サンプルは脳の病態を直接反映している可能性が高いとは言えないが、簡便に採取することが可能なため、生物学的マーカーとして期待される。そこで、治療の前後など複数回のサンプリングを行っているものが、統合失調症 82 例、気分障害 33 例である。また、この血液サンプルのうち、EB ウィルスをを用いて株化し不死化したリンパ芽球を、統合失調症 317 例、気分障害 70 例、健常者 279 例、その他の精神疾患 63 例収集した。認知機能に関しては、知能指数 (WAIS-III または WAIS-R) を統合失調症 168)、健常者 336 例、推定病前 IQ 検査 (JART) を統合失調症 203 例、健常者 364 例、記憶検査 (WMS-R) を統合失調症 180 例、健常者 324 例、記憶検査 (AVLT) を統合失調症 98

例、健常者 324 例、前頭葉機能検査 (WCST) を統合失調症 75 例、健常者 184 例、注意・集中力検査 (CPT) を統合失調症 131 例、健常者 324 例、言語流暢性 (WF) を統合失調症 138 例、健常者 324 例の検査を行った。

神経生理機能においては、脳機能画像法である近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて、4 種類の前頭葉課題遂行時の局所脳血液量を、統合失調症 177 例、気分障害 64 例、健常者 287 例、その他の精神疾患 37 例において測定した。また、驚愕反応テストとして、prepulse inhibition (PPI: 強い刺激の直前に微弱な刺激を先行させると驚愕反応が抑制される現象) と habituation (HAB: 馴化: 強い刺激を繰り返すことにより慣れが起こり次第に驚愕反応が弱くなる現象) を、統合失調症 139 例、気分障害 61 例、健常者 277 例、その他の精神疾患 30 例測定した。脳波については統合失調症 147 例、気分障害 49 例、健常者 57 例、その他の精神疾患 44 例の測定を行った。

臨床的な評価である SCID に関しては、認知機能、生理機能、脳画像のデータのある健常者全例において、SCID-NP (non-patient) version を施行して健常者であることを確認している。患者群に関しては、SCID を統合失調症 190 例、気分障害 108 例、PANSS を統合失調症 220 例のうち複数回検査が 104 例、DIEPSS を統合失調症 198 例のうち複数回検査が 70 例、HAMD または YMRS を気分障害 71 例、そのうち複数回検査が 28 例を施行した。

性格検査として、TCI を統合失調症 175 例、気分障害 47 例、健常者 1477 例、その他の精神疾患 17 例に、SPQ を健常者 324 例に行った。

最後に脳画像検査として、脳 MRI 画像撮像を行い、3D 構造画像と拡散テンソル画像のデータを得た。これらの画像のうち、構造的に粗大な異常がなく、SPM5 で解析するためのデータ処理を行うことができたものが、統合失調症 113 例、気分障害 12 例、健常者 304 例、その他の精神疾患 22 例であった。これらは遺伝子多型との関連を検討することができる準備が整っている。

我々は、CHI3L1 遺伝子の 6 つの Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) について統合失調症との関連を検討し (統合失調症患者 1466 名、健常対象者 1801 名)、最初の研究で統合失調症と関連が示された SNP (rs4950928) について遺伝子型、遺伝子頻度ともに有意な関連を見出した (allele: $P=0.0094$, genotype : $P=0.019$)。さらに、統合失調

症患者 97 名, 健常対象者 186 名において, TCI の各性格傾向における診断効果, 遺伝子多型効果, 相互関係を調べた. 患者群と対象群の間で, この SNP のマイナー C アレルをもつ者の頻度が健常者と比較して患者で少なかった. この rs4950928 の C アレルを含むいくつかのハプロタイプでも統合失調症との関連が明らかになった (the most significant global $P=0.0001$). TCI との関連においては, 統合失調症で頻度の少ない C アレルを持つ者が, 自己超越性 (診断効果: $P=3.4 \times 10^{-5}$, 遺伝子効果: $P=3.0 \times 10^{-3}$, 相互関係: $P=0.25$) で低値を示した. 本研究より, 日本人においても CHI3L1 遺伝子多型が統合失調症に関与していること, さらに, CHI3L1 遺伝子が統合失調症で偏りの認められる性格傾向に関連していることが示唆された.

ZNF804A 遺伝子の rs1344706 多型の T アレルが統合失調症のリスクとなることが 2008 年に統合失調症の世界で初めてのゲノムワイド関連解析にて報告された. 我々は, Wechsler Memory Scale-Revised によって測定される言語性記憶, 視覚性記憶, 注意・集中力, そして遅延再生に対する, 診断効果, この統合失調症のリスク多型の効果, そして相互作用効果について, 113 名の統合失調症患者と 184 名の健常者について 2 元分散解析を行った. その結果, 以前から報告されているように統合失調症では健常者と比較してどの記憶のドメインも成績が悪かった ($p < 0.001$). ZNF804A 遺伝子多型効果そのものはどの記憶のドメインにも認められなかったが, ZNF804A 遺伝子多型と診断の相互作用効果が, 視覚性記憶においてのみ認められた ($p=0.0012$). そこで, 健常者と統合失調症患者を分けてリスク遺伝子多型効果を検討すると, リスクアレルをホモで持つ T/T 多型の統合失調症患者では, G アレルを保有する統合失調症患者と比較して, 視覚性記憶の成績が悪かった ($p=0.018$).

統合失調症では前頭葉機能障害が認められることがよく知られているが, 前頭葉機能課題として, 言語流暢性文字, 言語流暢性分類, ハノイの塔課題, スタンバーグ課題, ストループ課題の 5 つの課題を用いて NIRS にて前頭葉の賦活を統合失調症患者 177 名と健常者 287 名において検討した. その結果, 言語流暢性文字とハノイの塔課題において, 統合失調症において前頭葉の賦活が弱かった. これらの 5 つの前頭葉課題を行うには約

1 時間かかり, これらの課題のパフォーマンスを用いて統合失調症と健常者の判別率が 78%であった. 一方, 統合失調症において前頭葉賦活が弱い言語流暢性文字とハノイの塔課題のパフォーマンスと NIRS による前頭葉賦活を組み合わせると統合失調症と健常者の判別解析を行うと判別率が 75%であった. この二つの課題は, 約 20 分で終了するため, 前頭葉認知課題における成績だけではなく, その時の NIRS による前頭葉賦活を加えることで短時間で同程度の判別が可能となった.

脳画像解析においては, まず, 統合失調症患者において DISC1 Ser704Cys, BDNF Val66Met, DRD3 Ser9Gly 遺伝子多型と MRI 構造画像を中間表現型とした検討した結果, 以下の結果を得た.

(1) DISC1 Ser704Cys: 健常な Cys carriers は medial superior frontal gyrus と short insular cortex が Ser ホモの群に比べ有意に大きかった. また, 統合失調症 Cys carriers は supramarginal gyrus が Ser ホモに比べて有意に小さかった.

(2) BDNF Val66Met: 健常者において Met carriers は, parahippocampal gyrus と left superior frontal gyrus が, Val ホモ群より有意に小さかった. 統合失調症群において, Met carriers は, right parahippocampal gyrus が Val ホモ群より有意に小さかった.

(3) DRD3 Ser9Gly: DRD3 Ser/Ser と BDNF Met carriers は, adhesio interthalamica が短かった.

一方, うつ病における SPECT 画像研究においては, 以下のような結果を得た.

(1-1) うつ病患者における脳血流変化
図 1 では, 各年齢層別に正常者と比較し低下している部位を赤色で示した ($P \leq 0.05$). どの年齢層においても, 前頭前野 (両側眼窩前頭野, 左優位の両側前頭前野背外側野, 両側前頭眼野), 左側頭葉, 左優位の両側後頭葉の血流が正常者と比較してうつ病患者では低下していることが示された.

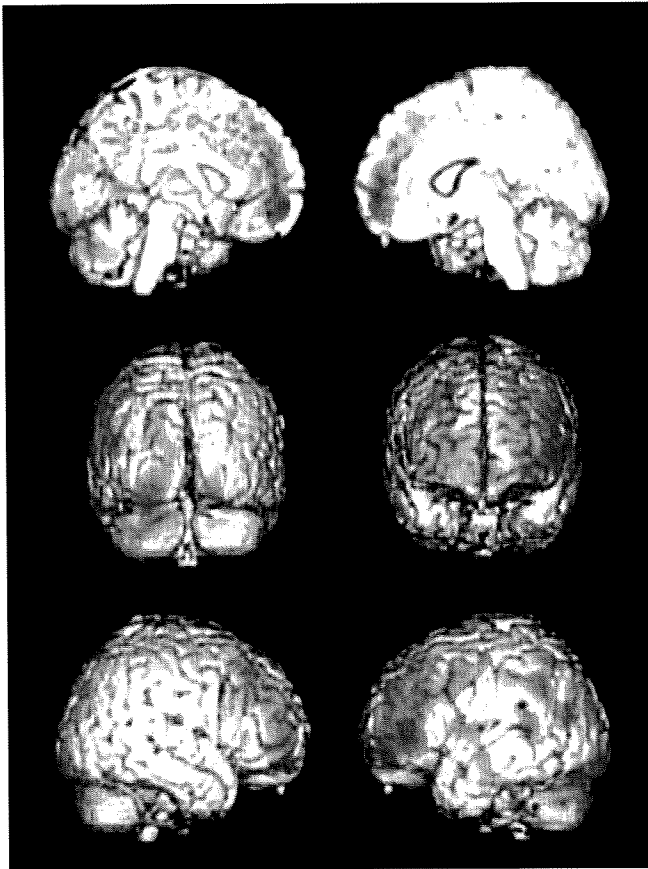


図1 年齢層で共通して脳血流の低下を認めた部位 ($P \leq 0.05$)

(1-2) うつ病罹病期間と脳血流変化

図2と図3では、罹病期間と負の相関を示す部位を赤色(図2)または黄色(図3)で示した($P \leq 0.05$)。罹病期間が長いほど、両側眼窩前頭野(図2)、左海馬(図3)での血流低下を認めた。

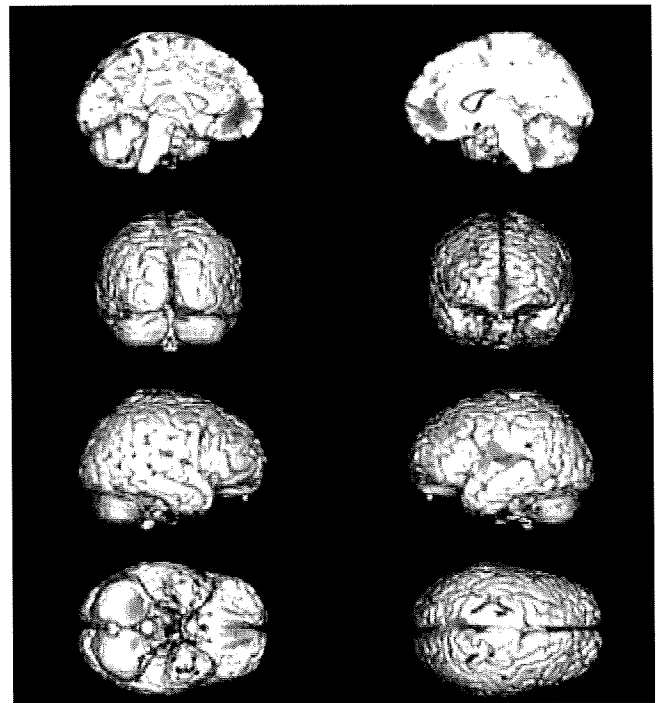


図2 罹病期間と負の相関を示す部位 ($P \leq 0.05$)

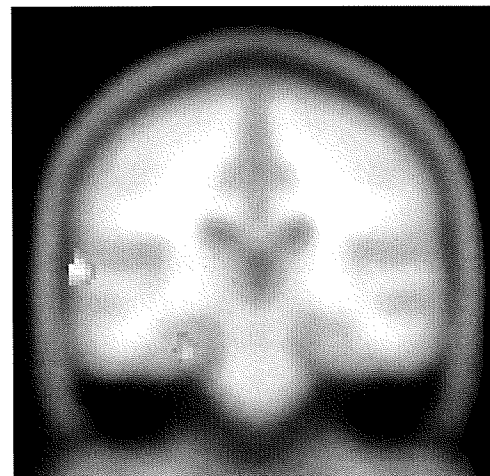


図3 罹病期間と負の相関を示す部位の海馬を含む冠状断 ($P \leq 0.05$)

(1-3) うつ病エピソード期間と脳血流変化

図4、図5では、エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す部位を赤色(図4)または黄色(図5)で示した($P \leq 0.05$)。今回のエピソード期間が長いほど、基底核(両側尾状核頭部)(図5)での血流低下を認めた。

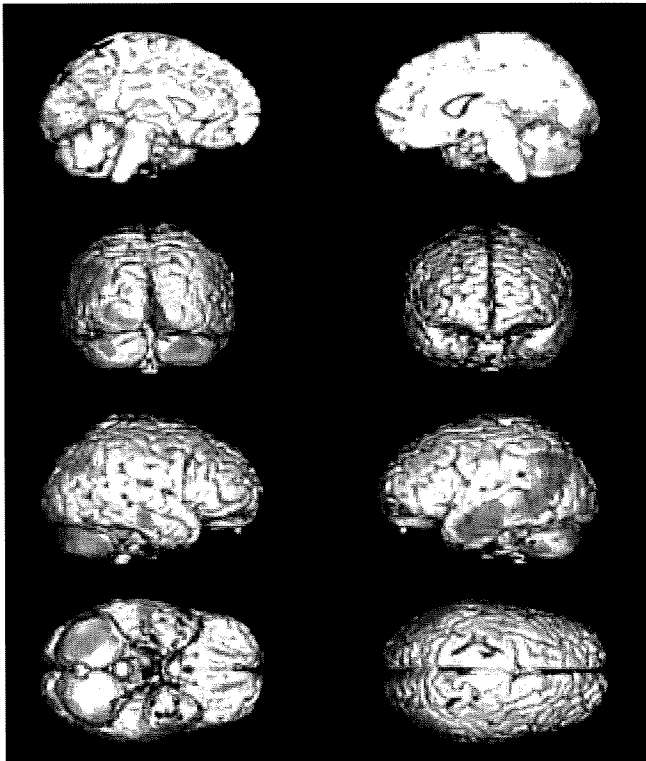


図4 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す ($P \leq 0.05$) 部位

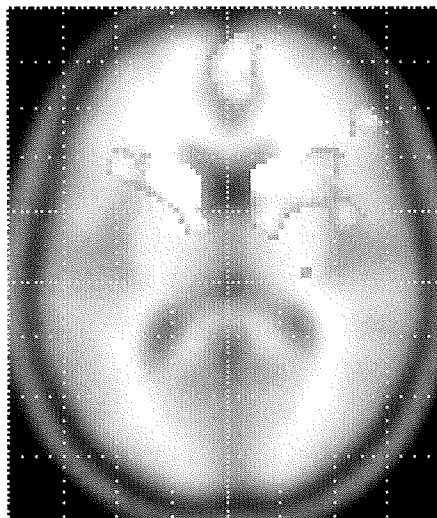


図5 エピソード期間と脳血流低下が負の相関を示す基底核を含む水平断 ($P \leq 0.05$)

(2) SPECT による ECT の効果予測因子の検出

図6では、ECT 前の SPECT で有効群の方が無効群よりも血流が高かった部位を黄色で示した ($P \leq 0.05$)。ECT が有効であった群は ECT 前に無効群よりも右海馬の血流が高いことが示唆された (図6)。

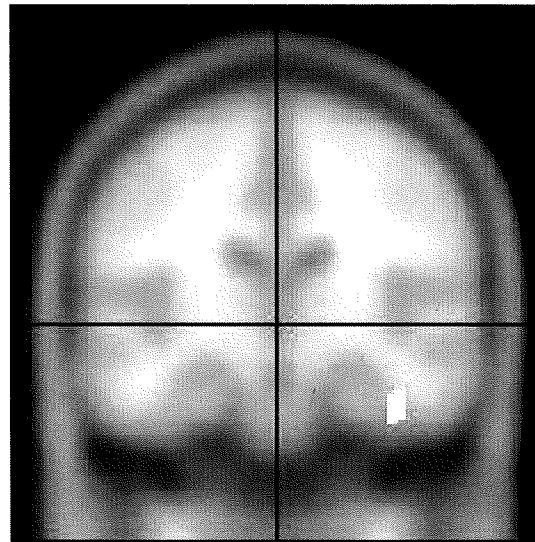


図6 ECT 有効群と無効群とで群間比較を行い、有効群の方が血流が高かった部位 ($P \leq 0.05$)

(3-1) SEPCT による Li の効果予測因子の検出

図7、図8では Li 投与前において有効群の方が無効群と比較して血流が高かった部位を赤色 (図7) または黄色 (図8) で示した。Li 有効群の方が無効群と比較して Li 投与前に左前頭前野、脳幹、左後頭葉、小脳の血流が高く (図7)、特に左前頭前野で顕著な差を認めた (図8)。

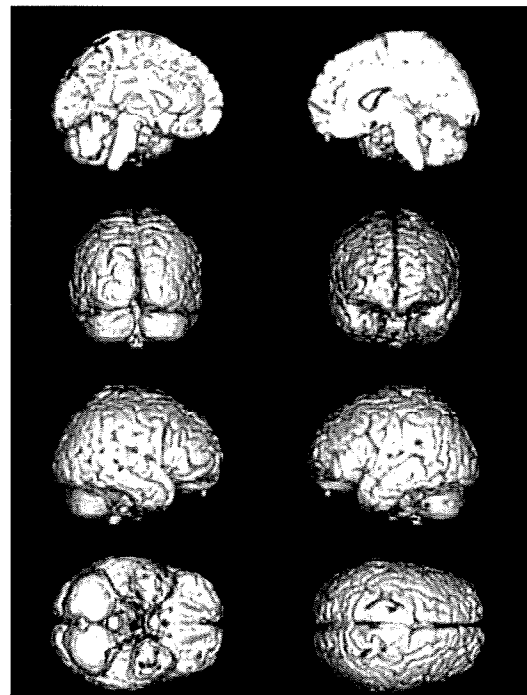


図7 Li 投与前に有効群の方が血流が高い部位 ($P \leq 0.05$)

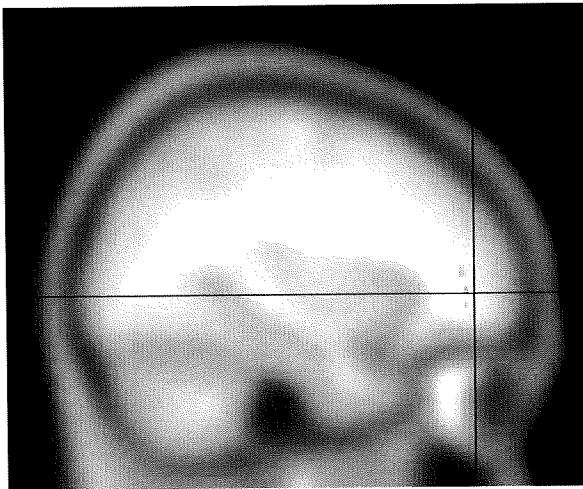


図8 Li 有効群において無効群と比較して特に高い血流を示した部位 ($P \leq 0.01$)

(3-2) Li 投与前後での脳血流変化

図9、図10では、Li 投与後の方が投与前と比較して血流が高かった部位を赤色で示した ($P \leq 0.05$)。Li 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 (図9)、無効群では左前頭前野、側頭葉の血流増加が見られた (図10)。

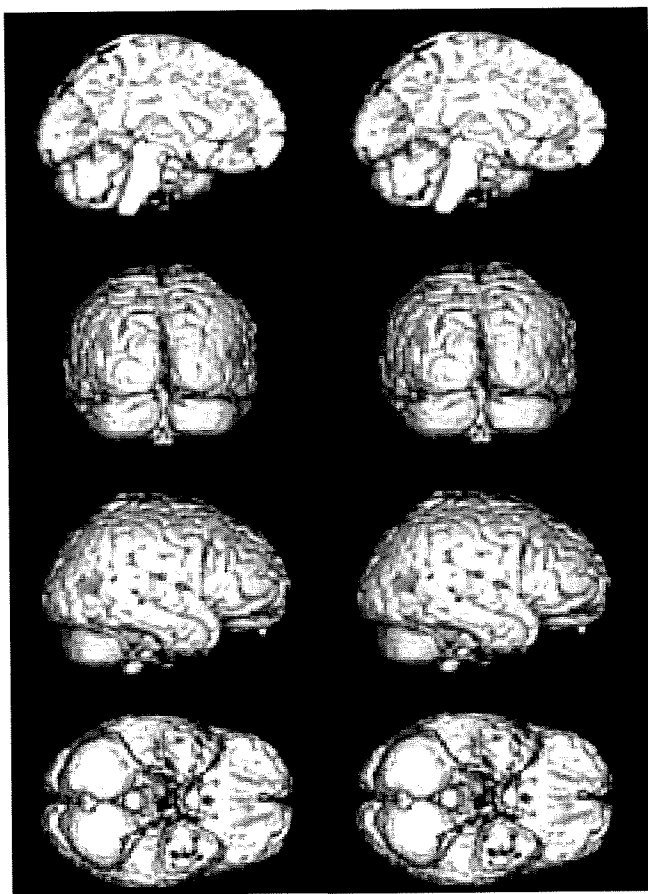


図9 有効群において Li 投与後に血流が増加する部位 ($P \leq 0.05$)



図10 無効群において Li 投与後に血流が増加する部位 ($P \leq 0.05$)

次に、人格傾向に関する検討においては、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として、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。

抗精神病薬の治療反応性や副作用に関与する遺伝子の同定研究においては、以下のような結果を得た。

(1) 候補遺伝子アプローチ

DRD2 の-241A>G と TaqIA、AKT1 の AKT1-SNP1 と AKT1-SNP5 が有意な予測因子である可能性が示された。DRD2 についての結果を下に示す。この寄与率は 6.9% となっており、ベースラインの症状重症度が 3.3% であることを考えると十分有用な予測因子の一つであると考えられた。AKT/GSK3 cascade の遺伝子群では AKT1-SNP5 の寄与率が 6.

0%であり、これもベースラインの症状重症度5.3%よりも高い予測因子として同定された。

(2) 全ゲノムアプローチ

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, AJAP1)。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 ($P = 0.0014$)。

(3) 統合失調症の抗精神病薬による遅発性ジスキネジア脆弱性に関する検討を行った。Sentrix Human-1 Genotyping BeadChip (Illumina, San Diego, California, USA) を用いて、TDのある統合失調症50例とTDのない統合失調症50例を比較検討した。ABAT, ALDH9A1, GABRA3, GABRA4, GABRB2, GABRG3, GPHN, and SLC6A11 で有意な結果が得られたので、第二サンプルとして、TDのある統合失調症36例とTDのない統合失調症136例の検討を行った。その結果、SLC6A11 (GABA transporter 3) ($P = 0.0004$ in the total sample), GABRB2 (beta-2 subunit of GABA-A receptor) ($P = 0.00007$ in the total sample), and GABRG3 (gamma-3 subunit of GABA-A receptor) ($P = 0.0006$ in the total sample) では、両方で有意な所見が得られた。

D. 考察

我々は、統合失調症の中間表現型として、MRI撮像 (3D構造画像、拡散テンソル画像) と認知機能検査バッテリー (知能指数: WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、前頭葉機能検査: WCST: Wisconsin Card Sorting Test、注意・集中力検査: Continuous performance test: CPT、言語流暢性: WF: Word Fluency)、神経生理機能検査 (プレパルス抑制テスト、近赤外分光法: NIRS、脳波、脳磁図)、性格検査 (TCI: Temperament and

Character Inventory、SPQ: Schizotypal personality Questionnaire) を行ってきた。その同じ被験者において、ゲノムサンプル、血漿、血中RNA、リンパ芽球を収集し、中間表現型と遺伝子との関連を検討した。多数のサンプルを収集できたことは非常に大きな成果であったと考えられる。

様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働く Chitinase-3-like 1 (CHI3L1) 遺伝子についての検討を行った。この遺伝子は統合失調症死後脳の前頭前野及び海馬において発現上昇が認められることが知られている。これまでに、他の民族において CHI3L1 遺伝子と統合失調症との関連が報告されている。本研究では CHI3L1 遺伝子が統合失調症と関連することを、日本人の大きなサンプルサイズで確認した。その次に、本研究計画でもっとも重要な遺伝子多型と中間表現型の関連を検討することにより性格傾向である自己超越性とこの遺伝子の統合失調症の罹患リスク多型が関連することを見出した。自己超越性は、統合失調症の妄想に関連するものと考えられることから、大変興味深い知見と考えられる。今後は、その脳におけるメカニズムを検討するために、脳構造画像とこのリスク多型との関連を調べていく必要があると考えられる。

記憶と遺伝子の関連については、ゲノムワイド関連解析により統合失調症のリスク遺伝子として ZNF804A を同定し、この遺伝子のリスク多型が中間表現型の一つである視覚性記憶の低さと関連することを見出した。このように精神疾患のリスク遺伝子を同定したことは、分子に基づく治療法の開発に今後結び付くと考えられる。一方、ZNF804A 遺伝子の機能については、まだよく知られておらず、今後分子生物学的な研究を進めていく必要がある。また、記憶との関連が見出されたことから、ZNF804A 遺伝子の異常をもつモデルマウスにおいて、記憶障害が認められるかどうかを検討していく必要があると思われる。

中間表現型によって客観的科学的診断法を開発することに関しては、前頭葉課題と NIRS による前頭葉賦活を組み合わせることで、短時間で統合失調症と健常者の判別ができることが見出された。NIRS による診断技法を確立するため、マニュアル作りを進めて、うつ病などの他の精神疾患との判別解析や他の施設における追試研究を経て、先進医療として普及させるということがこれからの課題となると

考えている。今後、さらに他の中間表現型同士または遺伝子多型を組み合わせることにより、新たな科学的客観的診断法を確立できるものと考えられる。統合失調症における構造画像に関する遺伝子解析の結果から、DISC1 Ser704Cys, BDNF Val66Met ならびに DRD3 Ser9Gly と BDNF Val66Met の相互作用が、統合失調症および健常者の脳構造に影響を与えることが示唆された。

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。当院の解析でも、同部位はうつ状態時の血流低下部位としてだけでなく、Li の効果予測因子となる可能性がある部位として検出されている。シタロプラムを用いた効果予測因子の研究 (BrockmannH, 2009) でも類似の指摘がなされており、前頭前野 (特に左側) は重要な部位と考えられる。

辺縁系は emotional circuitry (limbic-thalamic-cortical circuits) の一部であり、うつ病において重要な部位と考えられている。画像的には、頭部 MRI において罹病期間に比例して海馬の体積減少 (Shah, 1998) (Sheline, 1999) が報告されている。海馬など体積の少ない部位における SPECT 所見は体積に影響を受けやすく、体積減少により二次的に血流低下を示す可能性がある。血流低下か体積減少か不明であるが、海馬における画像的異常を当院でも認めたことは従来の報告と合致している。当院では左のみで左右差を認めたが、前頭葉と同様側頭葉でも左優位の血流低下の報告があ

る。

基底核に関しては、うつ病患者の頭部 MRI において尾状核の減少 (Krishnan, 1993; Parashos, 1998)、高齢発症の患者における尾状核の減少 (Greenwald, 1997)、年齢が高齢ほど被殻の体積が減少 (Husain, 1991) 等の報告がある。当院においても、エピソード期間が長いほど尾状核血流が低下しており、これまでの報告と一致するが、発症年齢の関与は否定できないため、今後の検討が必要である。

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、何らかの関連を持っていると考えられるが、症例数が少ないため、今後症例数を増やした大規模な検証が必要である。

人格傾向に関しては、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。

リスペリドンの治療反応性の候補遺伝子アプローチにおいてはこれまで仮説上統合失調症と関連する遺伝子群を検討した。この中でドーパミン D2 受容体とそのシグナル伝達経路で特に神経伸張などに関連する AKT1 遺伝子の両遺伝子での遺伝子多型と治療反応性を予測しうる可能性が示された。これはファーマコジェネティックスの方法論は従来の仮説上の統計モデルに当てはめて反応性を予測する手法とは大きく異なり、決定論的にその結果を予測する方法が開発できる可能性を示したと考えることができる。

全ゲノムアプローチでの解析において、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ーパミン

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り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。

一方、抗精神病薬の重大な副作用である TD に関する世界初のゲノムワイド関連解析を行った。本研究の結果において、GABA系が TD と関与していることが示唆された。今後、GABA 作動薬を用いた TD の治療法開発に繋げる知見を積み重ねていきたい。

E. 結論

我々は、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・治療法の開発のために必要なリサーチリソース・データベースを構築した。これらのデータを用いて、統合失調症の認知機能障害と関連する遺伝子として ZNF804A 遺伝子を同定した。

脳画像を用いた検討においては、神経成長因子の遺伝子が、脳の構造に影響を与えることが判明し、Li の治療反応性を予測する可能性のある SPECT 画像所見として左前頭前野が有望であることが示唆された。人格傾向に関しては、統合失調症の人格傾向の偏りと関連する遺伝子とし CHI3L1 遺伝子を見出し、セロトニン 2A 受容体遺伝子との関連が女性において検出された。

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。また、副作用に関しては、遅発性ジスキネジアとの関係では、脳内伝達物質であるガンマアミノ酪酸遺伝子との関連が確認された。さらに、認知機能テストと NIRS を組み合わせた統合失調症の簡便な判別方法を開発した。

これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療薬の開発は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において

多大なる貢献ができると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

【平成 19 年度】

- 1) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Saitoh O, Okabe S, Kunugi H. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Psychiatry Res*, 158:251-255, 2008.
- 2) 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, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32:204-208, 2008.
- 3) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J, Nishitomi K, Kamino K, Morihara T, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Chiba S, Takeda M. Regulation of notch signaling by dynamic changes in the precision of s3 cleavage of notch-1, *Mol Cell Biol*, 28(1):165-176, 2008.
- 4) 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*, 12:1026-1032, 2007.
- 5) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait

- of harm avoidance in Japanese healthy subjects, *Neurosci Lett*, 428(1):17-20, 2007.
- 6) Murotani T, Ishizuka T, Hattori S, Hashimoto R, Matsuzaki S, Yamatodani A. High dopamine turnover in the brains of Sandy mice. *Neurosci Lett*. 421(1):47-51, 2007.
 - 7) Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi, *Behavioural Brain Research*, 180(1):69-76, 2007.
 - 8) Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N. Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia, *Neuroscience Res*, 59(1):23-28, 2007.
 - 9) Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154(2):133-145, 2007.
 - 10) Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia, *Neurosci Lett*, 415:28-33, 2007.
 - 11) Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, 16:15-23, 2007.
 - 12) Hashimoto R, Tankou S, Takeda M, Sawa A. Postsynaptic density: A key convergent site for schizophrenia susceptibility factors and possible target for drug development. *Drugs Today (Barc)*. 43(9):645-654, 2007.
 - 13) Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M. A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats, *Neurosci Lett*, 412:195-200, 2007.
 - 14) 橋本亮太、統合失調症の病因論. *Congress Reports: Psychiatry Today*, 11 from WFSBP, p8-11, 2007.
 - 15) 橋本亮太、指定発言：中間表現型と遺伝子、講演紹介 第6回 Schizophrenia 研究会、臨床精神薬理, 10(12), 2362-2372, 2007.
 - 16) 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) と統合失調症, *分子精神医学*, 7(4), 347-356, 2007.
 - 17) 橋本亮太、大井一高、安田由華、武田雅俊、Dysbindin-1 (DTNBP1) の分子機能, *Schizophrenia Frontier*, 8(3):169-174, 2007.
 - 18) 武田雅俊、紙野晃人、田中稔久、工藤喬、大河内正康、田上真次、森原剛史、橋本亮太、谷向仁、Ramon Cacabelos, *アルツハイマー病のゲノミックス、Cognition and Dementia*, 6(Suppl.) 2007.
 - 19) 橋本亮太、大井一高、安田由華、吉田哲彦、武田雅俊、中間表現型としての脳画像解析の現状と展望、7(3):214-221, *分子精神医学*, 2007.
 - 20) 橋本亮太、武田雅俊、リチウムの神経保護作用. *キーワード精神第4版*, 230-231, 2007. 先端医学社
 - 21) 橋本亮太、武田雅俊、DTNBP1. *キーワード精神第4版*, 200-201, 2007.
 - 22) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (1):54-8, 2008
 - 23) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y,

- Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* 63 (2):191-196, 2008
- 24) 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
- 25) Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M: Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008
- 26) Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. *Pharmacopsychiatry* 40 (2):84-5, 2007
- 27) Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 21 (6):650-6, 2007
- 28) Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett* 414 (3):209-12, 2007
- 29) 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
- 30) Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, Ozaki N: Association Study between Vesicle-Associated Membrane Protein 2 Gene Polymorphisms and Fluvoxamine Response in Japanese Major Depressive Patients. *Neuropsychobiology* 54 (4):226-230, 2007
- 31) Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T: A Promoter Haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology* 32 (8):1727-37, 2007
- 32) Nakayama H, Kitaichi K, Ito Y, Hashimoto K, Takagi K, Yokoi T, Ozaki N, Yamamoto T, Hasegawa T: The role of organic cation transporter-3 in methamphetamine disposition and its behavioral response in rats. *Brain Res* 1184 260-9, 2007
- 33) Miura H, Kitagami T, Ozaki N: Suppressive effect of paroxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, on tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Synapse* 61 (9):698-706, 2007
- 34) Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M: Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 164 (7):1105-14, 2007
- 35) 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):227-231, 2007
- 36) Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Branko A, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the transferrin gene and schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 18 (5):517-20, 2007
- 37) Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Albalushi T, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a

- Japanese population. *Neurosci Lett* 417 (3):326-329, 2007
- 38) Kimura H, Tonoike T, Muroya T, Yoshida K, Ozaki N: Age of onset has limited association with body mass index at time of presentation for anorexia nervosa: Comparison of peak-onset and late-onset anorexia nervosa groups. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (6):646-50, 2007
- 39) Ito M, Yoshida K, Kimura H, Ozaki N, Kurita K: Successful Treatment of Trigeminal Neuralgia With Milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 30 (3):183-185, 2007
- 40) 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):145-148, 2007
- 41) Ishiguro H, Horiuchi Y, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: RGS4 is not a susceptibility gene for schizophrenia in Japanese: association study in a large case-control population. *Schizophr Res* 89 (1-3):161-4, 2007
- 42) 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):891-893, 2007
- 43) Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 (3):271-8, 2007
- 44) Aleksic B, Ishihara R, Takahashi N, Maeno N, Ji X, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap junction coding genes and schizophrenia: a genetic association study. *J Hum Genet* 52 (6):498-501, 2007
- 45) 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 Dec 17; [Epub ahead of print]
- 46) Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H. Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng*. 2007 Apr;103(4):303-10.
- 47) 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*. 2007 Jul;93(1-3):58-65.
- 48) Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1-3):22-6.
- 49) Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2007 Feb;6(1):107-12.

【平成20年度】

- 1) Takao K, Toyama K, Nakanishi K, Hattori S, Takamura H, Takeda M, Miyakawa T, Hashimoto R. Impaired long-term memory retention and working memory in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbpl, a susceptibility gene for schizophrenia. *Mol Brain*, 1(1):11, 2008.
- 2) Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Ohi K, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Yoshida T, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda

- M. Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Japanese patients with schizophrenia. *Neuroscience Res*, 62(3), 187-197, 2008.
- 3) Ohi K, Hashimoto R, Sugai F, Yasuda Y, Tagami S, Takamura H, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Sakoda S, Takeda M. Difficulty identifying spinocerebellar ataxia 17 from preceding psychiatric symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62(5), 625, 2008.
 - 4) Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No Association between Tagging SNPs of SNARE Complex Genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and Schizophrenia in a Japanese Population. *Am J Med Genet*. 147B(7):1327-1331, 2008.
 - 5) Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa M, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saito H, Sasonkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N. Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia. *J Hum Genet*, 53(10):914-919, 2008.
 - 6) Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R. Behavioral abnormalities and dopamine reductions in sdy mutant mice with a deletion in *Dtnbpl*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 373(2):298-302, 2008.
 - 7) Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T. Dose Dependent Effect of the Val66Met Polymorphism of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene on Memory-Related Hippocampal Activity. *Neuroscience Res*, 61(4):360-367, 2008.
 - 8) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H. Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI), *Psychiatry Res*, 160(2):175-183, 2008.
 - 9) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test, *Psychiatry Res*, 159:281-289, 2008.
 - 10) Aidaraliev N, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda JI, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M. Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J Hum Genet*, 53(4):296-302, 2008.
 - 11) Numata S, Shu-ichi 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 Psychiatric research*, 42(6):425-432, 2008.
 - 12) Numata S, Ueno S, Iga J, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Sano A, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Ohmori T. No association between the *NDE1* gene and schizophrenia in the Japanese Population. *Schizophr Res*, 99(1-3):367-369, 2008.
 - 13) 安田由華、橋本亮太、富岡孝仁、大井一高、福本素己、武田雅俊、成熟拒否のため9歳から体重増加が停止した12歳の神経性無食欲症の女兒に多重構造化入院システムが奏効した一例、*精神科治療学*、第24巻3号(2009年3月発行)
 - 14) 長谷川千洋、吉田哲彦、橋本亮太、井池直美、喜多村由里、岩瀬真生、数井裕光、博野信次、山鳥重、武田雅俊、統合失調症における文章記憶の検討、*精神医学*、50(9):865-872, 2008.
 - 15) 関山隆史、岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、高橋清武、池澤浩二、栗本龍、疇地道代、補永栄子、Canuet Leonides、石井良平、橋本亮太、武田雅俊、慢性期統合失調症患者におけ

- る情動顔および中性顔の認知の特徴, その社会機能との関連, 精神医学, 50(4):337-344, 2008.
- 16) 伊藤明美、安西信雄、橋本亮太、大森まゆ、継続的チームアプローチにより退院が実現した長期在院慢性期統合失調症患者の一例、精神科, 12(3):240-244, 2008.
- 17) 橋本亮太、精神疾患のトランスレーショナルリサーチ、Translational research in mental disorder、神経化学, 47(4):348-352, 2008
- 18) 石井良平、高橋秀俊、池澤浩二、岩瀬真生、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症の病態研究の最先端、臨床精神医学, 37(10):1305-1314, 2008.
- 19) 岡本長久：難治性うつ病への対応：医学の歩み 219、955-962, 2006
- 20) 岡本長久：うつ病の薬物療法-最新の知見を踏まえて-：調剤と情報 686-691, 2006
- 21) 岡本長久、野田隆政：期待される新規抗うつ薬と併用療法：エビデンスに基づく難治性うつ病の治療。新興医学出版社、82-104, 2006
- 22) 野田隆政、岡本長久：電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy;ECT)：エビデンスに基づく難治性うつ病の治療。新興医学出版社、82-104, 2006
- 23) 功刀浩、柳沢ひろみ、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、橋本亮太、中林哲夫、岡本長久、大森まゆ、沢村香苗、斎藤治、樋口輝彦、廣中直行：統合失調症とうつ病におけるプレパルスインヒビションと関連指標。予備的報告：精神医学 49、2007
- 24) 岡本長久：電気けいれん療法：AERA MOOK『新版 職場のうつ』、朝日新聞社、2007. 5.
- 25) 岡本長久：Star*D 研究から得られるもの：精神科治療学 23 巻 2007. 3.
- 26) 岡本長久、佐藤真由美、中井哲慈：ケタミンと電気けいれん療法の併用による難治性うつ病の治療：depression frontier 2008. 10.
- 27) 佐藤真由美、岡本長久：抗うつ薬と電気けいれん療法の併用療法 (Combination Therapy of Electroconvulsive Therapy and Antidepressants)：臨床精神薬理第 12 巻第 02 号、2009. 2.
- 28) 岡本長久：うつ病 Q&A、p. 122-145
- 29) 岡本長久：躁うつ病治療の実際：躁うつ病はここまで分った、日本評論者、p. 89-120
- 30) 松田太郎、長房裕子、坂本広太、岡本長久：双極性障害の心理療法：心療内科第 12 巻第 3 号、p. 192-202、2008. 5.
- 31) 長房裕子、岡本長久：うつ病～難治性うつ病の治療戦略～：Medicament News 第 1958 号、2008. 10.
- 32) 長房裕子、岡本長久、樋口輝彦：うつ病と不安障害の併存：Medical Tribune、2008. 11. 6.
- 33) Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N: Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder. Schizophr Res 100 (1-3):334-41 (2008)
- 34) Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. Mol Brain 1 (1):6 (2008)
- 35) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Tsuneki H, Kawasaki Y, Zhou SY, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. Neurosci Lett 435 34-39 (2008)
- 36) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The association of genotypic combination of the DRD3 and BDNF polymorphisms on the adhesio interthalamica and medial temporal lobe structures. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 (5):1236-42 (2008)