

2009 35048 A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

統合失調症の多次元生物学的診断法と

新たな治療薬の開発をめざした病態解明研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 功刀 浩

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I.	総括研究報告	
	統合失調症の多次元生物学的診断法と新たな治療薬の開発をめざした病態解明研究	1
	功刀 浩	
II.	分担研究報告	
	1. 神経心理・神経生理・分子遺伝学を用いた統合失調症の病態解明	9
	功刀 浩	
	2. MRIによる統合失調症の画像診断	24
	佐藤 典子	
	3. MRSを用いたバイオマーカーの開発	26
	石川 正憲	
	4. 細胞生物学的遺伝子機能解析	28
	沼川 忠広	
	5. 統合失調症の候補遺伝子研究による治療標的分子の解明	30
	尾崎 紀夫	
	6. 全ゲノム情報を用いた統合失調症診断法の開発	36
	岩田 仲生	
	7. 神経発達障害関連分子に着目したバイオマーカー・治療薬の開発	41
	那波 宏之	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	45
IV.	研究成果の刊行物・別刷	50

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

統合失調症の多次元生物学的診断法と新たな治療薬の開発をめざした病態解明研究

研究代表者 功刀 浩

研究要旨

本研究の目的は、最先端の脳科学的手法・生物学的手法を用いて、統合失調症の多次元生物学的診断法の確立を行うとともに、遺伝子研究・機能解析によってバイオマーカーや治療法の開発を行うことを目的とする。今年度は、以下のような成果が得られた。

研究代表者／分担研究者の功刀は、統合失調症患者と健常者を対象に、一連の高次脳機能検査として、WAIS-R（知能）、JART（病前知能）、WMS-R（記憶）、WCST（前頭葉機能）、TCI（気質・性格）、PPI（情報処理）、運動機能を施行した。またこれらを包括的に簡便に検査できる日本語版統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS-J）について検討した結果、統合失調症では知能や記憶・前頭葉機能、情報処理、運動機能が全般的に低下しており、BACS-Jは統合失調症の認知機能障害の検出に極めて有効であること、高い感度、特異性をもつために診断にも有用であることを明らかにした。DEX/CRHテストでは、HPA系の過剰抑制が統合失調症型人格傾向と関連することを世界で初めて見出した。さらに、統合失調症のリスク遺伝子を探索した結果、軸索進展を制御するセマフォリン遺伝子の1つ(SEMA3D)が統合失調症のリスク遺伝子であることを示唆する結果を世界に先駆けて報告した。

分担研究者の佐藤は、健常者の統合失調症型人格傾向とMRI画像（拡散テンソル画像、MRS）との関連を検討し、認知知覚異常と左上縦束の神経ネットワーク低下との間に有意な関連を見出した。このことは、この線維束の障害が統合失調症の知覚・認知障害の脆弱性と関連することを示唆する。

分担研究者の石川は、急性期病棟の医長として患者リクルートを積極的に行い、入院患者全員に研究協力を依頼する体制を確立した。また、MRIによって統合失調症における前頭白質領域の神経線維の微細構造や生化学的変化を計測するため、拡散テンソル画像(DTI)

と MRS を用いた検討を行い、健常者 24 人において（男性 6 人、女性 18 人）DTI と MRS との間に関連があることを明らかにした。

分担研究者の沼川は、統合失調症の病態の鍵分子である脳由来神経栄養因子(BDNF)に注目し、統合失調症症状を惹起することで知られるフェンサイクリジン(PCP)の培養ニューロンシナプス減少作用における BDNF の役割について検討した。その結果、PCP は NMDA 型グルタミン酸受容体を介したカルシウムの流入を阻害することによって BDNF の分泌を抑制し、その結果シナプスを減少させることを見いだした。

分担研究者の尾崎は、染色体 22q13 に位置し脳で広く発現し、転写制御に関与する bromodomain-containing 1 (*BRDI*) 遺伝子が統合失調症と関連するか否かについて検討したが、有意な関連を認めなかった。

分担研究者の岩田は、DNA チップを用いた全ゲノム解析によるコピー数異常 (Copy Number Variant: CNV) を検討し、既報の領域 (1q21.1、NRXN の欠失、16p13.1 の重複) に CNV を確認した。これらを持つ患者は、統合失調症を発症するリスクが高いと予想され、この領域の CNV が持つ機能的意義を解析することで、統合失調症の病態生理解明につながる可能性が高い。

分担研究者の那波は、リスク遺伝子であることが示唆されているニューレグリン 1 蛋白を新生児マウスに投与すると、前頭葉内側部への永続的なドーパミン神経支配過剰を呈するとともに、ドーパミン過剰伝達によると思われる認知行動変化を呈することを明らかにした。このことから、新生児脳虚血等により誘導されたニューレグリン 1 は、ドーパミン神経発達をかく乱し統合失調症関連の脳機能障害を誘発しうることを明らかにした。

分担研究者

佐藤典子 国立精神・神経センター病院放射線診療部・部長

石川正憲 国立精神・神経センター病院第一病棟部・医長

沼川忠広 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部・室

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

那波宏之 新潟大学脳研究所・教授

A. 研究目的

統合失調症の生涯罹患率はおよそ1%であり、わが国では約70万人が治療を受けており、入院患者数(21万人)はあらゆる病気の中で最も多い。医療費による国家の直接的経済損失や職業的機能障害などによる間接的経済損失も莫大である。このような現状であるのは、統合失調症の根本的治療法や発症予防法が無いためであり、病気の本態を解明し、新たな診断・治療・予防法を開発することは、厚生労働行政上極めて重要な課題である。

統合失調症の病態は、神経心理、神経生理、生化学、画像、遺伝子解析などによって研究されており、いずれの方法においても健常者と比較して差がみられるという所見はある一方、統合失調症だけに特異的に見られる単一の異常所見は存在しない。これは、統合失調症が明確に定義できる疾患単位というより、異種性を持ち、統合失調症型人格や気分障害などとの間に連続性がある病態であることによると考えられる。そこで本研究は、統合失調症の発病仮説に関連する各種の生物学的検査(換言すればエンドフェノタイプ)を同一患者に施行し、多次的に病態を解明し、生物学的診断や類型化に役立つ診断システムを開発することを第一の目的とする。実際には、簡易認知機能テスト、感覚情報処理の異常を検出するプレパルスインヒビション、ストレスホルモン系を調べるデ

キサメサゾン(DEX)/CRH 負荷テスト、モノアミン産生量を推定する呼気ガス検査、MRI 脳構造画像、プロトン MRS を同一被験者に施行する。さらに、血液を採取し末梢血の遺伝子発現プロファイルや神経発達障害に関与するタンパク質(サイトカイン、ニューレグリン、Fyn)の測定を行う。特に呼気ガス検査は、申請者の知る限り精神疾患に応用されたことは無く、極めて独創的である。各検査について、統合失調症と健常者や気分障害を最も効率よく識別する基準値を明らかにし、複数の検査を活用することによって中核的な統合失調症を100%近く正確に診断でき、機能的な精神疾患を多次元生物学的診断システムで評価する方法を開発することを目的とする。

次に、これらの生物学的所見をエンドフェノタイプとして網羅的遺伝子解析や次世代シーケンサーを用いた最先端の手法によって分子基盤について明らかにし、新しい治療薬を開発することを第二の目的とする。われわれは、既に統合失調症の全ゲノム遺伝子解析を終了しており、その基盤の上にさらにデータを収集し発展させる。注目される遺伝子については培養ニューロンを用いて細胞生物学的機能を明らかにする。また、鍵分子に作用する低分子化合物の抗精神病薬作用について、統合失調症動物モデルを用いた創薬研究を行う。

統合失調症の診断は今の所、発症後の症状を医師が面接に依って主観的に把握することによ

って行われており、脳科学的な客観的診断法が存在しない。本研究によって顕在発症前の早期発見（早期介入を可能にする）、生物学的所見に基づく類型化と科学的根拠に基づいた最適な治療法の選択なども可能になることが期待される。また、疾患の分子基盤を明らかにし、認知機能などを改善させる新しい治療薬を開発することを第二の目的とする。これに成功すれば、長期施設化からの脱却、就職率の向上につながることを期待される。統合失調症は1兆円規模の医療費（主に入院費）に加えて、生活保護や障害年金の受給者が非常に多いことから、国民の経済損失も多大である。社会復帰や就職率が向上すれば、患者だけでなく、国民全体の福祉に対する貢献は図り知れない。また、新たな診断・治療法の開発はわが国の知的財産の獲得や産業活性化にも寄与することが期待できる。

B. 研究方法

<多次元生物学的診断法の確立>

国立精神・神経センター病院において治療中の統合失調症患者、気分障害患者と健常者を対象として、ゲノム DNA、血液中の RNA、血漿サンプルを多数収集するとともに、神経心理学的テストバッテリー（WAIS-R、ウェックスラー記憶力検査、実行機能[WCST]など）を用いた認知機能所見、プレパルス抑制テストを用いた感覚・運動ゲイティング機能の測定、MRIによる脳構造や脳機能画像所見などの多次元

データを収集し、統合失調症における脳構造異常と高次脳機能異常を明らかにしている。今年度は、上記のような種々の高次機能障害を簡易に測定するためのテストとして統合失調症簡易認知機能評価尺度日本語版（BACS-J）を用いた検討を詳細に行った。

統合失調症患者は国立精神・神経センター急性期病棟（石川正憲医長：分担研究者）において、気分障害患者は国立精神・神経センターうつ病外来において系統的に（原則として全患者に）研究への参加協力を要請した。精神症状は陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）やハミルトンうつ病評価尺度（GRID-HAMD-21）を用いた。

統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版（BACS-J：兼田ら、2008）と感覚情報処理をみるプレパルスインヒビション（PPI）は、臨床心理士が行い、PPIは申請者らによる既報に基づいて行った。DEX/CRHテストも申請者らが提唱した方法（Kunugi et al, 2006）により、研究協力者堀弘明（精神科医）が担当して行った。呼気ガス検査は安定同位体¹³Cで標識したフェニルアラニン100mgを投与し、その後2時間、15分間隔で呼気中に排出される¹³CO₂を採取することでカテコールアミン産生量を推定した（研究協力者寺石俊也、精神科医）。MRIは1.5テスラの装置で撮像し、SPMによる脳構造体積測定や拡散テンソル画像による神経ネットワーク異常に関する解析を行った。MRIと同時にプロトンMRSの撮影を行い、N-acetylaspartate（NAA）、

choline-containing compounds (Cho)、creatine、lactate、glutamine、GABAについて関心領域ごとに測定した。MRIは分担研究者の佐藤、石川と研究協力者太田深秀(精神科医)が行った。血漿タンパクはELISAを用いて各種サイトカインについて測定した(研究協力者若林千里)。

<分子基盤の解明と創薬標的の探索>

研究代表者らは、統合失調症のリスク遺伝子の候補として、軸索進展を制御しているプレキシシンやセマフォリンが注目して解析した。見出したリスク遺伝子については、培養ニューロンを用いて、細胞生存率、突起伸長、スパイン形成、シグナル分子測定などを行い、遺伝子機能を細胞生物学的に検討している。これまでに脳由来神経栄養因子(BDNF)が鍵分子の1つであることが明らかになっており、21年度は、統合失調症症状を惹起することで知られるフェンサイクリジンの培養ニューロンシナプス減少作用におけるBDNFの役割について検討した(分担研究者沼川)。

分担研究者の尾崎は、染色体22q13に位置し脳で広く発現し、転写制御に関与するbromodomain-containing 1(BRDI)遺伝子が統合失調症と関連するか否かについて検討した。分担研究者の岩田はSNPsチップを用いた全ゲノム解析によって統合失調症のコピー数異常(Copy Number Variant: CNV)

について検討した。

分担研究者の那波は、リスク遺伝子であることが示唆されているニューレグリン1蛋白を新生児マウスに投与することによって動物モデルを作成し、ドーパミン系に注目した解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の主要部分は、精神疾患患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究や臨床研究である。遺伝子解析研究では、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、経済産業省による「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、倫理審査委員会において承認を受けた上で研究を行っている。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)などを徹底している。また、脳画像、認知機能検査、生理機能検査などのデータ収集に際しては、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した研究計画によって、倫理審査委員会での承認を受けて行っている。動物実験についても研究機関の倫理委員会の審査を経て行っており、苦痛を最小限にするなどの必要な処置を講じている。

C. D. 研究結果、考察

①高次脳機能異常

昨年度までの検討に引き続き、統合失調症における知能低下、記憶障害、実行機能の障害、運動機能の障害、性格・気質の障害について症例数を増やして検討した。今年度は、これらの種々の認知機能障害を短時間で簡便に測定するテストであるBACS-Jについて詳細な解析を行った。その結果、結果、ほぼ全ての低位検査で統合失調症患者の得点は健常者とは1%水準で（遂行機能は5%）、うつ病患者とは1～5%水準で有意に低かった。BACS-Jの合計得点 $Z = -1$ をカットオフポイントにした場合、統合失調症の感受性58%、特異性84%であった。

②神経内分泌的検討

統合失調症型人格傾向は統合失調症の中間表現型であることから、その生物学的基盤を検討することは、統合失調症の病態や脆弱性を解明するうえで有用である。特に、健常者における統合失調症型人格傾向を検討することは、薬物療法などの影響を受けない利点がある。統合失調症型人格調査票 Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) によって調査した141人についてDEX/CRHテストによるHPA系異常との関連をみたところ、HPA系の過剰抑制者は、統合失調症型人格傾向における「関係念慮」「猜疑的／妄想的観念」「認知—知覚要因」と関連することが明らかになった。これは世界に先駆けて見出した極めて興味深い結果であり、

統合失調症の病態発生における神経内分泌的役割を示唆する。

③脳画像解析

分担研究者の佐藤は、健常者の統合失調症型人格傾向とMRI画像（拡散テンソル画像、MRS）との関連を検討し、認知知覚異常と左上縦束の神経ネットワーク低下との間に有意な関連を見出した。このことは、この線維束の障害が統合失調症の知覚・認知障害の脆弱性と関連することを示唆する。

分担研究者の石川は、急性期病棟の医長として患者リクルートを積極的に行い、入院患者全員に研究協力を依頼する体制を確立した。また、MRIによって統合失調症における前頭白質領域の神経線維の微細構造や生化学的変化を計測するため、拡散テンソル画像（DTI）とMRSを用いた検討を行い、健常者24人において（男性6人、女性18人）DTIとMRSとの間に有機的関連があることを明らかにした。

④遺伝子解析

研究代表者らは、統合失調症のリスク遺伝子の候補として、軸索進展を制御しているプレキシシンやセマフォリンが注目して解析した結果、セマフォリン3D遺伝子の間アミノ酸置換を伴う遺伝子変異やそれを含むハプロタイプが統合失調症のリスクと関連することを見出した。これは、統合失調症の神経発達障害において、

セマフォリン3D遺伝子多型が関与することを示唆する。

分担研究者の尾崎は *BRD1* 遺伝子が統合失調症と関連するか否かについて検討したが、有意な関連を認めなかった。

分担研究者の岩田は、DNA チップを用いた全ゲノム解析によるコピー数異常を検討し、既報の領域 (1q21.1、*NRXN* の欠失、16p13.1 の重複) に CNV を確認した。これらを持つ患者は、統合失調症を発症するリスクが高いと予想され、この領域の CNV が持つ機能的意義を解析することで、統合失調症の病態生理解明につながる可能性が高いと考えられる。

⑤細胞生物学や動物モデルによる機能解析

分担研究者の沼川は、統合失調症の病態の鍵分子である脳由来神経栄養因子 (BDNF) に注目し、統合失調症症状を惹起することで知られるフェンサイクリジン(PCP)の培養ニューロンシナプス減少作用における BDNF の役割について検討した。その結果、PCP は NMDA 型グルタミン酸受容体を介したカルシウムの流入を阻害することによって BDNF の分泌を抑制し、その結果シナプスを減少させることを見いだした。これは、統合失調症におけるミクロの形態学的異常を説明するメカニズムとして極めて重要な知見である。

分担研究者の那波は、リスク遺伝子であることが示唆されているニューレグリン1蛋白を新

生児マウスに投与することによって動物モデルを作成し、前頭葉内側部への永続的なドーパミン神経支配過剰を呈するとともに、ドーパミン過剰伝達によると思われる認知行動変化を呈することを明らかにした。このことから、新生児脳虚血等により誘導されたニューレグリン1は、ドーパミン神経発達をかく乱し統合失調症関連の脳機能障害を誘発しうることを明らかにした。これは、統合失調症の神経発達障害仮説とドーパミン仮説をつなげる極めて興味深い知見である。

E. 結論

統合失調症における知能低下、記憶障害、実行機能などに重度の認知機能障害があることをさらに症例数を増やして明らかにした。これらの多岐にわたる認知機能障害を簡便に測定するには、BACS-Jが極めて有用であることを明らかにした。統合失調症型人格傾向の神経内分泌的側面について明らかにした。拡散テンソル画像と統合失調症型人格傾向について明らかにした。遺伝子解析によって統合失調症と有意に関連する分子 (*SEMA3D*) やコピー数異常を明らかにした。細胞生物学的検討や動物モデルによってBDNFやニューレグリンの統合失調症の神経発達障害形成に関与するメカニズムについて極めて興味深い知見を得た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経心理・神経生理・分子遺伝学を用いた統合失調症の病態解明

分担研究者 功刀 浩

国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第三部・部長

研究要旨

統合失調症における多次元生物学的診断法の開発とそれに基づいた病態解明、鍵分子の探索を目的として、統合失調症、うつ病、健常者を対象に詳細な認知機能テストバッテリー(知能検査 WAIS-R、ウエックスラー記憶力検査、実行機能[WCST]など)、簡易認知機能テスト(BACS)、運動機能(pegboard、握力)、感覚情報処理の異常を検出するプレパルスインヒビション、ストレスホルモン系を調べるデキサメサゾン(DEX)/CRH 負荷テスト、モノアミン産生量を推定する呼気ガス検査、血液中のタンパク質(サイトカイン)、MRI 脳構造画像、プロトン MRS を同一被験者に施行した。その結果、多次元生物学的診断法の確立のためのデータベースの構築が着実に進んでいる。ここでは、簡便な統合失調症の認知機能検査として注目されている BACS のデータによって統合失調症が比較的高い感度、特異性で判別できること、DEX/CRH テストによる過剰抑制が統合失調症型人格傾向と関連すること、セマフォリン 3 D 遺伝子が統合失調症のリスク遺伝子となることを世界に先駆けて見出したことについて報告する。

A. 研究目的

統合失調症の病態は、神経心理、神経生理、生化学、画像、遺伝子解析などによって研究されており、いずれの方法においても健常者と比較して差がみられるという所見はある一方、統合失調症だけに特異的に見られる単一の異常所見は存在しない。これは、統合失調症が明確に定義できる疾患単位というより、異種性を持ち、統合失調症型人格や気分障害などとの間に連続

性がある病態であることによると考えられる。

そこで本研究は、統合失調症の発病仮説に関連する各種の生物学的検査(換言すればエンドフェノタイプ)を同一患者に施行し、多次元的に病態を解明し、生物学的診断や類型化に役立つ診断システムを開発することを第一の目的とする。実際には、簡易認知機能テスト、感覚情報処理の異常を検出するプレパルスインヒビション、ストレスホルモン系を調べるデキサメサゾ

ン(DEX)／CRH 負荷テスト、モノアミン産生量を推定する呼気ガス検査、MRI 脳構造画像、プロトン MRS を同一被験者に施行する。さらに、血液を採取し末梢血の遺伝子発現プロファイルや神経発達障害に關与するタンパク質（サイトカイン、ニューレグリン、Fyn）の測定を行う。各検査について、統合失調症と健常者や気分障害を最も効率よく識別する基準値を明らかにし、複数の検査を活用することによって中核的な統合失調症を 100% 近く正確に診断でき、機能的な精神疾患を多次元生物学的診断システムで評価する方法を開発することを目的とする。

次に、これらの生物学的所見をエンドフェノタイプとして網羅的遺伝子解析や次世代シーケンサーを用いた最先端の手法によって分子基盤について明らかにし、新しい治療薬を開発することを第二の目的とする。

B. 研究方法

昨年度までの検討に引き続き、統合失調症患者、気分障害患者、健常者を対象に詳細な認知機能テストバッテリー（知能検査WAIS-R、ウェックスラー記憶力検査、実行機能[WCST]など）、簡易認知機能テスト(BACS)、運動機能(pegboard、握力)、感覚情報処理の異常を検出するプレパルス抑制、ストレスホルモン系を調べるデキサメサゾン(DEX)／CRH負荷テスト、モノアミン産生量を推定する呼気ガス検査、血液中のタンパク質(サイトカイン)、MRI脳構造画像、

プロトンMRSを同一被験者に施行した。精神症状は陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)やハミルトンうつ病評価尺度(GRID-HAMD-21)を用いた。

なお、MRI と MRS に関する解析については分担研究者の報告書(佐藤、石川)に記載した。

(倫理面への配慮)

本研究の主要部分は、精神疾患患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究や臨床研究である。遺伝子解析研究では、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、経済産業省による「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、倫理審査委員会において承認を受けた上で研究を行っている。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)などを徹底している。また、脳画像、認知機能検査、生理機能検査などのデータ収集に際しては、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した研究計画によって、倫理審査委員会での承認を受けて行っている。

C. D. 研究結果、考察

①認知機能障害を簡便に包括的にテストすることができると日本語版統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS-J)の有用性について、統合失調

症 50 名、うつ病 65 名、双極Ⅱ型 24 名、健常者 128 名を対象に詳細に検討した(図 1)。これは、当教室の松尾淳子らが主に行った。既報の健常者データから z 得点を算出し、年齢を考慮した上で共分散分析をした結果、ほぼ全ての下位検査で統合失調症患者の得点は健常者とは 1%水準で(遂行機能は 5%)、うつ病患者とは 1~5%水準で有意に低かった。また、うつ病患者と双極Ⅱ型患者の得点は、運動機能のみが健常者に比べ 5%水準で有意に低かった。HAM-D 得点と BACS-J 得点との相関を調べたところ、有意な相関があったのは、HAM-D 下位項目の精神運動抑制と運動機能($r = -.53$, $p < .0001$)のみだった。統合失調症の認知機能障害は PANSS で評価した精神症状の各下位項目と有意に相関しており、特に抽象的思考の困難(陰性症状)との関連が強かった。治療年数との関連についてみると、統合失調症患者において、作動記憶を除く全ての下位検査および合計得点で、向精神薬による治療年数が長いほど得点が低かった。うつ病患者では向精神薬による治療年数との相関はなかった。BACS-J の合計得点 $Z = -1$ をカットオフポイントにした場合、統合失調症の感受性 58%、特異性 84%であった(図 2)。我々の統合失調症のデータには高成績群が多く含まれるため、実際には感受性がもう少し上がると予想される。

以上より、統合失調症の平均は、全下位検査と合計得点で健常者やその他の患者に比べ有意

に低く、統合失調症の陰性症状の多くは BACS-J の合計得点や下位得点と有意な相関があったことから、統合失調症は広汎性認知機能障害であるという考え方が支持された。一方、うつ病や双極Ⅱ型が健常者に比べて有意に低かったのは運動機能のみであり、HAM-D によるうつの重症度と有意な相関があったのも運動機能のみだったことから、運動機能の低下以外にはうつ病や双極Ⅱ型に明らかな認知機能障害は BACS-J では認められなかった。以上より、BACS-J は統合失調症とうつ病をはじめとする気分障害との鑑別にも有効であることが示唆された。

②DEX/CRH テストと統合失調症型人格傾向との関連

統合失調症型人格傾向は統合失調症の中間表現型であることから、その生物学的基盤を検討することは、統合失調症の病態や脆弱性を解明するうえで有用である。特に、健常者における統合失調症型人格傾向を検討することは、薬物療法などの影響を受けない利点がある。われわれは、統合失調症型人格調査票 Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) によって調査した 141 人について DEX/CRH テストによる HPA 系異常との関連をみた(当教室の研究協力者堀弘明が主に行った)。その結果、CRH 負荷 1 時間後のコルチゾールが $5 \mu\text{g/dl}$ に抑制されている者を過剰抑制と定義した場合、「関係念

慮」「猜疑的／妄想的観念」「認知—知覚要因」が過剰抑制と関連することが明らかになった(図3)。これは世界に先駆けて見出した極めて興味深い結果であり、統合失調症の病態発生における神経内分泌的役割を示唆する。

③セマフォリン3D遺伝子と統合失調症との関連

統合失調症のリスク遺伝子の候補として、軸索進展を制御しているプレキシンやセマフォリンが注目される。そこで、これらの分子について検討した結果、セマフォリン3D遺伝子の間アミノ酸置換を伴う遺伝子変異やそれを含むハプロタイプが統合失調症のリスクと関連することを見出した(図表4)。これは、統合失調症の神経発達障害において、セマフォリン3D遺伝子多型が関与することを示唆する。これは、当教室の研究協力者藤井崇が主に行った。

E. 結論

今年度も、昨年度までに引き続いて被験者数を多数増やし、多次元の生物学的検査を行うとともに、うつ病との比較も行った。結果の一部を上記に記したが、多次元生物学的診断法の確立のためのデータ構築が着実に進んでいる。また、セマフォリン3Dが統合失調症のリスク遺伝子である可能性について世界に先駆けて報告し、治療標的分子の発見にも貢献する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 Research* 116(1):61-67, 2010.

2) 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. *Neurosci Letters* 468(3):300-302, 2010. Epub 2009 Nov 13.

3) 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.

Biolpsychol Psychiatry. 67(10):974-982, 2010.

- 4) Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H: BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histology and Histopathology* 25 (2): 237-258, 2010.
- 5) Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H, Hashido K. Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. *Neuroscience* 165(4):1301-11, 2010. Epub 2009 Dec 1.
- 6) Kajiyama Y, Iijima Y, Chiba S, Furuta M, Ninomiya M, Izumi A, Shibata S, Kunugi H. Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry* 34(1):159-165, 2010. Epub 2009 Oct 30.
- 7) Okahisa Y, Ujike H, Kunugi H, Ishihara T, Kodama M, Takaki M, Kotaka T, Kuroda S. Leukemia inhibitory factor gene is associated with schizophrenia and working memory function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(1):172-176, 2010. Epub 2009 Oct 30.
- 8) Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T. Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 153B(2):484-493, 2010.
- 9) Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto Y, Asada T, Nakamura S, Kunugi H. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 153B(1): 235-242, 2010.
- 10) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *World Journal of Biological Psychiatry* 11(2 Pt2): 431-438, 2010.

- 11) 功刀浩：近年注目されている統合失調症の仮説について。こころの臨床 à la carte (印刷中)
- 12) 堀弘明、功刀浩：ストレス反応・うつとニューロペプチド。(特集ニューロペプチド) *Hormone Frontier in Gynecology* 17 (1): 31-37, 2010.
- 13) 功刀浩：統合失調症の病因。(連載：心理臨床家のための脳科学講義 4) *臨床心理学* 10 (1): 100-108, 2010.
- 14) 功刀浩：統合失調症の発病過程—金閣寺炎上僧を通じて—。(連載：心理臨床家のための脳科学講義 5) *臨床心理学* 10 (2): 282-290, 2010.
- 15) 功刀浩：ドーパミンとその統合失調症における役割。(連載：心理臨床家のための脳科学講義 6) *臨床心理学* 10 (3): 429-434, 2010.
- 16) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2009 Apr 7:1-8. [Epub ahead of print]
- 17) 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 and Clinical Neurosciences* 2009 63(4):550-556, 2009. Epub 2009 May 22.
- 18) Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10(1):65-9.
- 19) 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 Research* 65(1): 113-115, 2009. Epub 2009 May 27.
- 20) Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T,

- Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(8): 1110-1117, 2009.
- 21) Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Nanko S, Kunugi H, Nakamura K, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kato N, Kato T. Mitochondrial DNA haplogroup analysis in patients with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(2):243-247, 2009.
- 22) 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. *Schizophrenia Research* 112(1-3): 72-79, 2009. Epub 2009 Apr 29.
- 23) 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. *Human Molecular Genetics* 18(13): 2483-2494, 2009. Epub 2009 Apr 10.
- 24) 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. *Journal of Neurochemistry* 110(2): 496-508, 2009. Epub 2009 Apr 20.
- 25) Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T. Gene expression and association analyses of the phosphodiesterase 4B (PDE4B) gene in major depressive disorder in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 150B(4): 527-534, 2009.
- 26) Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T: The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: Case-control studies and an updated meta-analysis.

Schizophr Research 116: 61–67, 2009

27) 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 Letters* 463(1):60-63, 2009. Epub 2009 Jul 24.

28) 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. *Journal of Human Genetics* 54(7): 430-432, 2009. Epub 2009 May 29.

29) 沼川忠広、功刀浩：脳由来神経栄養因子 (BDNF)の機能を抑制するストレスホルモン。 *医学のあゆみ* 231 (10): 1015-1018, 2009.

30) 功刀浩：統合失調症は認知症か？（連載：心理臨床家のための脳科学講義 1） *臨床心理学* 9 (4): 543-549, 2009.

31) 功刀浩：統合失調症は広汎性非特異的高次脳機能障害である。（連載：心理臨床家のための脳科学講義 2） *臨床心理学* 9 (5): 669-676, 2009.

32) 功刀浩：統合失調症の脳形態異常—マクロ

とミクロから見えてくること—。（連載：心理臨床家のための脳科学講義 3） *臨床心理学* 9 (6): 801-807, 2009.

2. 学会発表

1) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hashimoto R, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase and schizophrenia. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.

2) 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. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月26日、2010.

3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: *RELA* Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.

4) 有波忠雄、石黒浩毅、功刀浩、佐々木司、氏家寛、染矢俊幸、渡部雄一郎、橋本亮太: *MTHFR* 遺伝子多型と統合失調症との関連. 第5回日本

統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.

5) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Arima K, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H:

Association analysis of the phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase genes with schizophrenia and cognitive functions. 第5回日本統合失調症学会、福岡、3月27日、2010.

6) 難波隆志、服部功太郎、功刀浩、貝淵弘三、高坂新一、内野茂夫：NMDA受容体阻害剤投与による成体海馬での統合失調症脆弱性因子

DISC1の発現低下と新生ニューロンの移動異常(NMDAR antagonists administration cause down-regulation of DISC1 expression and over migration of newly generated neurons in the adult hippocampus).第4回神経発生討論会3月19日～20日,2010

7) 篠山大明, 若林千里, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井崇, 有馬邦正, 功刀浩: 統合失調症とIL-6: 血中濃度と遺伝子多型との関連. 第17回日本精神・行動遺伝医学学会、大阪、2月11日2010.

8) 服部功太郎、田中治子、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、藤井崇、堀弘明、寺石俊也、木下裕

紀子、松尾淳子、川本由実子、有馬邦正、功刀浩: 統合失調症・気分障害のゲノム・死後脳を用いたFynチロシンキナーゼの解析. 第17回日本精神・行動遺伝医学学会、大阪、2月11日2010.

9) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Okochi T, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: *RELA* Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第17回日本精神・行動遺伝医学学会、大阪、2010年2月11日

10) Hori H, Ozeki Y, Higuchi T, Kunugi H: Relationships of psychological distress and sleep status with HPA axis function in non-clinical population. World Psychiatric Association International Congress, Florence, Italy, April 3, 2009.

11) Hori H, Richards M, Kunugi H: Attitudes towards schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: A web-based survey in Japan. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.17, 2009

12) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N,

Fujii T, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase in Psychiatric disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.15-16, 2009.

13) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic association analysis of phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, Spain, 11.15-16, 2009.

14) 岡安寛明、尾関祐二、藤井久彌子、大栗有美子、佐伯吉規、功刀浩、下田和孝：気分障害、不安障害、適応障害患者に対する抗うつ薬治療におけるQT延長リスクの検討。第19回日本臨床精神神経薬理学会、2009年11月14日、京都

15) 藤井崇、福本典子、後藤雄一、朝田隆、中村俊、功刀浩: BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連。日本人類遺伝学会 第54回大会、東京、2009年9月26日

16) 矢崎沙織、古賀農人、石黒浩毅、糸川昌成、

染谷俊幸、渡部雄一郎、稲田俊也、岩田仲生、尾崎紀夫、氏家寛、功刀浩、佐々木司、那波宏之、高橋均、柿田昭義、有波忠雄：Dymeclin 遺伝子と統合失調症との関連解析。日本人類遺伝学会第54回大会、東京、2009年9月26日

17) Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H, Hashido K: Glucocorticoid prevents BDNF-dependent up-regulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA miR-132 expression. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、12.12, 2009

18) 服部功太郎、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、藤井崇、堀弘明、寺石俊也、巽雅彦、大森まゆ、岡本長久、有馬邦正、樋口輝彦、功刀浩：Fyn チロシンキナーゼの統合失調症・気分障害における解析。第28回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、北海道、2009年7月11日

19) 寺石俊也、藤井崇、内山博文、山本宜子、飯嶋良味、堀弘明、服部功太郎、巽雅彦、大森まゆ、岡本長久、有馬邦正、樋口輝彦、功刀浩: 躁うつ病患者におけるドーパミン及びセロトニン代謝に関わる酵素の関連解析。第28回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、北海道、2009年7月11日