

201027070A

厚生労働科学研究研究費補助金
障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 功刀 浩

平成 23（2011）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.....	25
	佐藤 典子	
	3. MRSを用いたバイオマーカーの開発.....	27
	石川 正憲	
	4. 細胞生物学的遺伝子機能解析.....	29
	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.....	31
	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 伸生	
	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.....	40
	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.....	52

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
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薬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、運動機能が一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。PPIでは、これまでに900人以上からの被験者からデータを収集し、統合失調症患者、うつ病、健常者のデータベースを構築し、診断や鑑別に有用であることを示した。神経内分泌学的検査では、低用量デキサメサゾン抑制テスト(DST)で検討したところ、統合失調症急性期ではDST後のコルチゾール値が上昇していることを見出した。MRI画像とVBM法を活用した統合失調症の診断法の開発を行い、良好な的中率を示す診断法を作成した。また、創薬研究として、テアニンの向精神薬作用に関する前臨床的検討を行い、抗精神薬作用をもつことを示唆する結果を得た。なお、22年度に統合失調症、うつ病、健常者合わせておよそ100人の脳脊髄液サンプルを収集した。これは今後、診断技術開発や病態解明のために極めて貴重なリサーチリソースとなる。

分担研究者の佐藤は、統合失調症発症のリスクが極めて高いと考えられる群における脳局所変化について検討し、健常者とPre-onset群と初発統合失調症群との脳構造の差に

ついて明らかにした。

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維持した。また、PPI と脳構造異常との関連について明らかにした。

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、MTHFR 遺伝子と統合失調症との関連について詳細な検討を行い、引き続き検討が必要である結果を得た。

分担研究者の岩田は、日本人統合失調症患者を対象とした全ゲノム解析を行い、そのデータを利用して polygenic component 解析を行い、日本人内でも統合失調症で有意に高い polygenic score を示すことを発見した。さらに、英国人統合失調症のデータを利用し、英国人の“リスク” SNP でも、日本人統合失調症で高い score を示し、民族を超えた“リスク” SNP の存在を証明した。

分担研究者の那波は、上皮成長因子(EGF)の新生児ラット投与モデルを統合失調症モデル動物として用い、その神経回路発達の変化、認知行動変化との対応、抗精神病薬の作用機序など、その病態機序の解明を行った。このモデルから、淡蒼球への永続的なドーパミン過剰支配が統合失調症の関連認知行動変化に関与している可能性が示唆された。

分担研究者

佐藤典子	国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部・部長
石川正憲	国立精神・神経医療研究センター病院第一病棟部・医長
沼川忠広	国立精神・神経医療研究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、カテコ

ーラミンの前駆物質であるフェニルアラニン代謝をモニターする呼気ガス検査、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、血液や脳脊髄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(サイトカインなど)やモノアミン代謝産物の測定を行う。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、機能性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プロテオームなど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・神経医療研究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、プレパルスインヒビションを用いた感覚・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、昨年度に引き続いて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。プレパルスインヒビションは、既に900人以上のデータを収集しており、世界最大のデータベースを構築している。また、22年度から脳脊髄液の収集も開始し、統合失調症、気分障害、健常者合わせておよそ100名のサンプルを収集した。

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ラ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。今年度は、VBM法を用いた脳構造体積測定の診断応用に関する検討を行った。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。石川は、プレパルスインヒビションと局所脳関連をMRIやMRSを用いて検討した。

<分子基盤の解明と創薬標的の探索>

研究代表者らは、これまでに統合失調症の鍵分子として、脳由来神経栄養因子(BDNF)が重要であることを明らかにしおり、21年度~22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)。

さらに、グルタミン酸が重要であることが古くから指摘されており、グルタミン酸誘導体であり、緑茶の旨味成分であるテアニンが、新たな抗精神病薬として有望である前臨床的結果を得た(研究協力者若林が主に行った; 功刀の分担研究報告書参照)。

分担研究者の尾崎は、メチレンテトラヒド

ロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子と統合失調症との関連について詳細に検討した。

分担研究者の岩田は数多くの“リスク”SNPの総和であるpolygenic scoreが、統合失調症患者で有意に高いことを日本人サンプルで検討した。

分担研究者の那波は、昨年度までに構築してきた統合失調症モデル動物として、上皮成長因子(EGF)の新生児ラット投与モデルを用いて、その神経回路発達の変化、認知行動変化との対応、抗精神病薬の作用機序など、その病態機序の解明を試みた。

(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・気質の障害などについて症例数を増やして検討した。昨年度に引き続いて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比較して著明に低下しており、うつ病のデータも多数得た。その結果、認知機能の低下の評価に有用であるのみならず、診断や鑑別にも有用であることを示唆する結果を得た（詳細は功刀による分担研究報告書に記載）。

統合失調症の情報処理障害の指標となる PPI の異常に関しても、900 名以上のデータベースを構築し、統合失調症での低下や、うつ病との比較を行い、有用性を実証してきた（功刀による分担研究報告書参照）。

②神経内分泌的検討

統合失調症患者（急性期）の HPA 系を低用量 DST(0.5mg デキサメサゾン負荷)によって

解析した結果、統合失調症患者では、DST で測定したコルチゾール値とコルチゾール/DHEAS 比が健常者より有意に高かった。これは、統合失調症の急性期において、グルココルチコイド過剰による脳の傷害作用が働いている可能性を示唆する。

③脳画像解析

研究代表者の功刀らは、MRI による VBM 法を用いた脳構造体積測定の診断応用に関する検討を行った。第 1 のサンプルでモデルを構築し、第 2 のサンプルで的中率をみたところ、統合失調症患者、健常者ともに 70~80% の比較的良好な中率を得るモデルを作成することに成功した。以上から、MRI の VBM 法による脳構造体積を用いてわれわれが開発した方法は、統合失調症の診断に有用である可能性が示唆された。

分担研究者の佐藤は、統合失調症発症のリスクが極めて高いと考えられる群と健常者、初発統合失調症患者について MRI 構造画像を比較・検討した。その結果、pre-onset 群において、両側側頭葉皮質が健常群と比較して有意に萎縮していた。初発統合失調症群では Pre-onset 群でみられた皮質変化に加えて前部帯状回領域での容量減少も認められた。DTI を用いた検討によると、Pre-onset 群およびの初発統合失調症群では健常群と比較して側頭葉を走行する神経線維のうち両側 SLF 領域において FA 値の低下が認められた。以上から、画像

検査によって pre-onset 群を早期発見することが可能になること、さらには統合失調症への移行を予測することが可能になる可能性が示唆された。

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し、本研究に多大な貢献を行った。また、PPI の脳基盤について画像との関連を解析し、健常女性群において、拡散テンソル画像による下頭頂葉、扁桃核、視床などの領域の FA 値と PPI との関連などについて明らかにした（詳細は分担研究報告書参照）。これは、PPI と脳構造異常との関連について明らかにした貴重な知見である。

④遺伝子解析

分担研究者の尾崎は MTHFR 遺伝子が統合失調症と関連するかどうかについて検討し、強い関連を認めなかったものの、関連を示唆するハプロタイプもあり、引き続き検討する必要があることが示唆された。

分担研究者の岩田は、日本人統合失調症 GWAS データを利用し、Polygenic component 解析を追試した。その結果、日本人内でも統合失調症で有意に高い polygenic score を示すことを発見した。さらに、英国人統合失調症のデータを利用し、英国人の“リスク” SNP でも、日本人統合失調症で高い score を示し、民族を超えた“リスク” SNP の存在を証明した。

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、上皮成長因子(EGF)の新生児ラット投与モデルを統合失調症モデル動物として用い、その神経回路発達の変化、認知行動変化との対応、抗精神病薬の作用機序など、その病態機序の解明を試みた。その結果、このモデルは生後一旦、黒質・線条体路のドーパミン神経発達が亢進し、引き続き淡蒼球への永続的な過剰支配を呈した。薬理学的手法による淡蒼球でのドーパミン遮断は、動物の認知行動障害を改善した。これらから、淡蒼球への永続的なドーパミン過剰支配が統合失調症の関連認知行動変化に関与している可能性が示唆され、統合失調症の病態を解明する上で極めて興味深い知見である。

⑥創薬研究

統合失調症の病態においてグルタミン酸が重要であることが古くから指摘されている。研究代表者の功刀らのグループは、グルタミン酸誘導体であり、緑茶の旨味成分であるテアニンの向精神薬作用についてマウスを用いた前臨床的検討を行った。その結果、テアニンはマウスのPPIを改善し、強制水泳の無動時間を減少させることなどを見出し、新たな抗精神病薬として有望である前臨床的結果を得た。

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。PPIの世界最大級のデータベースを構築し、診断的有用性について明らかにするとともに、PPI障害の脳基盤についても明らかにした。統合失調症急性期における神経内分泌的側面について明らかにした。遺伝子解析によって統合

失調症リスク遺伝子に関する検討を行った。細胞生物学的検討や動物モデルによってBDNFやEGF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。テアニンの抗精神病薬様作用について明らかにした。

以上のように、統合失調症の多次元生物学的診断法の確立、それに基づいた病態解明、創薬などの多くの成果が得られた。

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

それぞれの分担研究報告書に記載した。

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、血液中や脳脊髄液中のタンパク質やモノアミン代謝産物、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。本年度は、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、プレパルスインヒビションの診断的有用性と脳基盤の発見、低用量デキサメサゾン抑制テストによるコルチゾール値が統合失調症(急性期)では上昇していること、MRI 画像と VBM 法による女性の統合失調症の診断法の開発、テアニンの向精神薬作用に関する前臨床的検討包括的なこと、などの主要な成果を報告する。

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、異種性をもち、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(PPI)、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、血液や脳脊髄液を採取し、これらの試料の遺伝子発現プロファイルやモノアミン代謝産物の測定、神経発達障害に関与するタンパク質の解析を行う。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、機能性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。本年度は、グルタミン酸仮説に基づいて、グルタミン酸誘導体である緑茶成分のテアニンに注目してマウスを用いた前臨床試験を行い、テアニンには抗精神病薬様作用があることを見出した。

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

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負荷テストや低用量デキサメサゾン抑制テスト、カテコラミンの前駆物質であるフェニルアラニンの代謝速度をみる呼気ガス検査、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。また、今年度は、統合失調症患者、気分障害患者、健常者およそ100名からの脳脊髄液を収集した。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。健常者において、精神疾患の既往の有無については、精神疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I.)を用いてスクリーニングした。

テアニンの解析は、マウスを用いて行い、一連の行動解析として、オープンフィールドテスト、強制水泳テスト、高架式十字迷路テスト、PPIを用いて行った。さらにウエスタンブロットによる海馬のBDNF発現の解析や、培養ニューロンを用いたCaイメージングを用いて、NMDA受容体への作用について明らかにした。

(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、国立精神・神経医療研究センター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。

動物実験に関しては、犠牲となる動物の数を苦痛を最小限にするように研究計画を立て、国立精神・神経医療研究センター神経研究所の小型動物倫理委員会の承認を受けて行っている。

C. D. 研究結果、考察

①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

およそ 40 分間で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 90 名、うつ病 107 名 (寛解 72、非寛解、35)、健常者 211 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行った結果、ほぼ全ての下位検査で統合失調症患者の得点は健常者やうつ病患者と比較して著明に低下していた。このことから、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る。 z スコアを用いたカットオフ値による解析を行ったところ、統合失調症患者の感度は 75%以上、特異度は 85%以上の値が得られた。従って、BACS は認知機能評価に有用であるだけでなく、診断にも有用であることが示唆された。また、うつ病患者は、病相期にある者は寛解者と比較して低下していた。特にワーキングメモリと遂行機能において、差が大きかった。以上から、うつ病相では可逆性の認知機能障害があることが示唆された。

②プレパルスインヒビションの有用性の検討

プレパルス抑制検査 (PPI) は、大きな音刺激に対する驚愕反応が、同じ音刺激を与える直前に弱い音刺激 (プレパルス) を与えることによって減弱することをみる検査であり、統合失調症などにおける感覚情報のフィルター機能をみる検査である。われわれは、2004 年より継続的にこの検査の有用性を検討してきており、既に 900 人を超える被験者のデータを蓄積した。2009 年 6 月から行っている短時間検査プロトコール (およそ 15 分で終了する) による結果は、

図2のようになり、PPIが統合失調症の診断、うつ病との鑑別に有用であることが示唆された。

また、PPIの低下に関する脳基盤について明らかにするためにMRSとの関連をみたところ、健常女性における下頭頂葉領域のグルタミン濃度は、PPIと逆相関することが明らかになった(図3)。統合失調症患者でも同様の結果が得られた。これはグルタミン酸放出による興奮毒性がPPI低下に関与している可能性を示唆する。

③デキサメサゾン抑制テスト(DST)と統合失調症との関連

HPA系はストレスによって活性化され、うつ病ではデキサメタゾン(DEX)抑制テスト(DST)やDEX/CRHテストなどの薬物負荷検査においてコルチゾールの非抑制を呈することが知られている。近年は、統合失調症においてもHPA系が病態発生に重要な役割を果たす可能性が示唆されている。昨年度は健常者における統合失調症型人格傾向とDEX/CRHテストの過剰抑制が関連することを報告した。22年度は、統合失調症患者(急性期)のHPA系を低用量DST(0.5mgデキサメサゾン負荷)によって解析した。

その結果、統合失調症患者(N=42)では、DSTで測定したコルチゾール値とコルチゾール/DHEAS比が健常者(N=41)より有意に高かった(Hori et al, in submission)(図4)。DHEASは、コルチゾールの作用を抑制する働きがあるために、コルチゾール/DHEAS比が高かったことは、統

合失調症の急性期において、グルココルチコイド過剰による脳の傷害作用が働いている可能性を示唆する。なお、昨年度までの結果では健常者における統合失調症型人格障害では、むしろグルココルチコイドの過剰抑制がみられたことから、グルココルチコイドの過剰抑制⇒非抑制に転換することが、統合失調症型人格障害⇒統合失調症発症に重要な役割を果たす可能性がある。

④MRIを用いた統合失調症の診断法の開発

MRIによる統合失調症の脳構造物の体積変化についての研究は非常に多いが、それを診断や鑑別に用いようという試みはいまだに少ない。われわれは、voxel-based morphometry (VBM法)を用いて、統合失調症の診断に有用な方法の開発を行った。モデル構築に用いた第1のサンプルは、女性統合失調症38名と105名の女性健常者である。皮質体積と脳脊髄液の体積を用いて統合失調症と健常者の判別に有用なモデルを構築した。その結果、島部、内側前頭皮質、第三脳室の3つを統合失調症における体積変化が大きい領域として、頭頂葉と後頭葉皮質を体積変化が殆どない領域として関心領域を設定するのが適切であると考えられた(図5)。これに基づいて係数を決定し判別法を作成した結果、このサンプルでは、統合失調症における的中率0.76、健常者の的中率0.72という比較的良好な結果が得られた。次に、女性統合失調症23人、

女性健常者 23 人の第二の独立なサンプルでこのモデルを検証したところ、統合失調症群での的中率 0.74、健常者のそれが 0.70 となり、第一サンプルと同様の比較的良好な中率が得られた。

以上から、MRI の VBM 法による脳構造体積を用いてわれわれが開発した方法は、統合失調症の診断に有用である可能性が示唆された。なお、この解析は、当研究室の太田が主に行った。

⑤緑茶成分テアニンの向精神薬作用の前臨床的検討

テアニンの単回投与によって、NMDA受容体拮抗薬であるMK-801によって誘導されたPPIの低下が改善された。さらに、3週間の持続的投与を行ったところ、強制水泳テストの無動時間を有意に減少させ、ベースラインのPPIを改善した(図6)。ウエスタンブロットによる解析から、持続投与によって海馬のBDNFが増加することが明らかになった。培養ニューロンによる解析では、テアニンの投与によって細胞内カルシウム濃度の上昇が誘起され、それらがNMDA受容体拮抗薬によって抑制されたことから、テアニンにはNMDA受容体のアゴニスト作用があり、この作用によるBDNFの発現上昇が、向精神薬作用に関与している可能性が示唆された(Wakabayashi et al, in revision)。

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、テアニンの抗精神病薬様作用について報告し、新たな治療薬として期待される。

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) 1: Hattori K, Tanaka H, Wakabayashi C, Yamamoto N, Uchiyama H, Teraishi T, Hori H, Arima K, Kunugi H. Expression of Ca(2+)-dependent activator protein for secretion 2 is increased in the brains of schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 May 12. [Epub ahead of print]
- 2) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA Gene are Associated with Schizophrenia and their Startle Responses. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May 18. [Epub ahead of print]

- 3) Numakawa T, Yokomaku D, Richards M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol Chem.* 2010 May 26;1(5):133-43.
- 4) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Higuchi T, Kunugi H. Poor sleep is associated with exaggerated cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test in a non-clinical population. *J Psychiatr Res.* 2011 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 5) Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, Hattori K, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Higuchi T, Kunugi H. Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted cortisol responses to the combined dexamethasone/ corticotropin-releasing hormone test. *Neuropsychobiology* 2011;63(4):232-41.
- 6) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hashikura M, Koga N, Okamoto N, Sakamoto K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Difference in Temperament and Character Inventory scores between depressed patients with bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2011 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 7) Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N. SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. *Genes Brain Behav.* 2011 Apr;10(3):257-63.
- 8) Ozeki Y, Pickard BS, Kano S, Malloy MP, Zeledon M, Sun DQ, Fujii K, Wakui K, Shirayama Y, Fukushima Y, Kunugi H, Hashimoto K, Muir WJ, Blackwood DH, Sawa A. A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder: altered l-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression. *Neurosci Res.* 2011 Feb;69(2):154-60.
- 9) Hori H, Richards M, Kawamoto Y, Kunugi H. Attitudes toward schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: a web-based survey in Japan. *Psychiatry Res.* 2011 Apr 30;186(2-3):183-9.
- 10) Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H. Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011 Jan;45(1):47-53.

- 11) Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Kitajima T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Naitoh H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2011 Jan 30;185(1-2):20-6.
- 12) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Yoon HS, Kunugi H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Aug;211(3):291-301.
- 13) Hori H, Ozeki Y, Teraishi T, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Terada S, Higuchi T, Kunugi H. Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. *J Psychiatr Res.* 2010 Oct;44(14):865-73.
- 14) 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.* 2010 May;118(1-3):106-12.
- 15) 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.* 2010 Mar;55(3):133-6.
- 16) 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.* 2010 May 15;67(10):974-82.
- 17) Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, Kenis G, Hoogveld L; MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M, Delespaul P, van Winkel R, Rutten BP. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: Evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav Immun.* 2010.
- 18) 功刀浩 : 統合失調症と遺伝—環境相互作用.

精神科 18 (1): 19-24, 2011.

19) 功刀浩 : ストレスホルモン不足 (連載 : 心理臨床家のための脳科学講義 10). 臨床心理学 11 (1): 93-99, 2011.

20) 功刀浩 : ドーパミンの威力と魔力 (連載 : 心理臨床家のための脳科学講義 9). 臨床心理学 10 (6): 904-910, 2010.

21) 功刀浩 : 近年注目されている統合失調症の仮説について. (特集 統合失調症)こころのりんしょう à la carte 29 (2): 215-220, 2010.

22) 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.

2. 学会発表

国際学会

1) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Ishikawa M, Higuchi T, Kunugi H: Elevated cortisol levels and cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia as revealed by the dexamethasone suppression test. 13th International Congress on Schizophrenia Research, Colorado, USA, 2011.4.4

2) Hattori K, Tanaka H, Wakabayashi C, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Teraishi T, Arima K,

Kunugi H: Analyses of Fyn-tyrosine kinase and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the post-mortem brains of schizophrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research, Colorado, USA, 2011.4.4

3) Sasayama D, Wakabayashi C, Iijima Y, Fujii T, Tatsumi M, Kunugi H: Polymorphisms of the interleukin-6 receptor gene and plasma levels of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in schizophrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research (ICOSR), Colorado, USA, 2011.4.6

4) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H: Phencyclidine decreases excitatory synapses: possible involvement of dysfunction of brain-derived neurotrophic factor. 10th Biennial Meeting of the Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN 2010), Phuket Island, Thailand, October 20, 2010

5) Hattori K, Tanaka H, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H: Analyses of fyn-tyrosine-kinase in the genome and post-mortem brains of psychiatric disorders. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 9, 2010.

- 6) Uezato A, Kimura-Saito J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T: A genetic association between schizophrenia and synapse-associated protein 97 (SAP97) gene. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 8, 2010.
- 7) Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Okuri Y, Saeki Y, Hori H, Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K: Risk factors for QTc interval prolongation in real-world patients receiving antidepressants. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 7, 2010.
- 8) Hori H, Richards M, Kunugi H: Attitudes toward schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: A web-based survey in Japan. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, April 12, 2010.
- 9) Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Higuchi T, Kunugi H: Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted HPA axis reactivity. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, April 12, 2010. (Travel award winning poster)
- 10) Sasayama D, Wakabayashi C, Uchiyama H, Iijima Y, Fujii T, Kunugi H: Plasma levels and genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, April 13, 2010.
- 11) Hattori K, Tanaka H, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kunugi H: Analyses of fyn-tyrosine kinase in schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, April 11, 2010.
- 12) 功刀浩：統合失調症の発病仮説と動物モデル。日本実験動物学会主催第3回疾患モデルシンポジウム「精神神経疾患のモデル動物とその応用」、東京、2010年11月18日
- 13) 飯嶋良味, 内山博文, 山本宣子, 荒木俊弥, 堀弘明, 巽雅彦, 有馬邦正, 有波忠雄, 功刀浩：ChromograninB 遺伝子プロモーター領域の多型と統合失調症との性特異的関連。(The sex specific association between the functional variants in the chromogranin B gene promoter motifs and Schizophrenia.) 第55回日本人類遺伝学会、大宮、2010年10月28日
- 14) 太田深秀、藤井崇、根本清貴、大西隆、

守口善也、橋本亮太、佐藤典子、功刀浩:統合失調症発症リスクおよび疾患に伴う大脳形態変化と ABCA1 遺伝子多型との関連解析. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 8 日

15) 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 石川正憲, 功刀浩: 統合失調症における視床下部-下垂体-副腎系機能: デキサメタゾン抑制テストによる検討 (HPA axis function in schizophrenia: a study by dexamethasone suppression test) 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日

16) 布川綾子、渡部雄一郎、金子尚史、須貝拓朗、矢崎沙織、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、功刀浩、佐々木司、糸川昌成、尾崎紀夫、橋本亮太、染矢俊幸: ドパミン D3 受容体遺伝子と統合失調症のリスク (The *dopamine D3 receptor (DRD3)* gene and risk of schizophrenia). 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 8 日

17) 渡部雄一郎, 天金秀樹, 金子尚史, 布川綾子, 村竹辰之, 石黒浩毅, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 佐々木司, 橋本亮太, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 染矢俊幸: ミオシン重鎖 9 遺伝子は統合失調症と関連しない. Watanabe Y, Amagane H, 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 the MYH9 gene and schizophrenia. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 8 日

18) 太田深秀、藤井崇、根本清貴、大西隆、守口善也、橋本亮太、佐藤典子、功刀浩: 統合失調症のリスクおよび疾患に伴う大脳形態変化と ABCA1 遺伝子多型との関連解析. 第 18 回日本精神・行動遺伝医学会、仙台、2010 年 9 月 18 日

19) 飯嶋良味, 内山博文, 山本宣子, 堀弘明, 巽雅彦, 有馬邦正, 有波忠雄, 功刀浩: ChromograninB の発現調節に影響する多型と統合失調症との関連解析. 第 18 回日本精神・行動遺伝医学会、仙台、2010 年 9 月 18 日

20) 尾関祐二、藤井久彌子、栗本直樹、山田尚登、大川匡子、青木建亮、高橋淳、石田展弥、堀江稔、功刀浩: 統合失調症を対象とした抗精神病薬と QT 間隔との関連の検討. 日本臨床精神神経薬理学会学会奨励賞受賞講演. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010 年 9 月 17 日

21) 安達直樹、沼川忠広、熊丸絵美、伊丹千晶、仙波りつ子、功刀浩: フェンサイクリジンは