

201027089A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

精神疾患の生物学的病態解明研究

— 最新の神経科学・分子遺伝学との融合 —

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 雅俊

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

| | |
|--|---|
| 精神疾患の生物学的病態解明研究－最新の神経科学・分子遺伝学との融合－ | 1 |
| 研究代表者：武田雅俊 | |

II. 分担研究報告

| | |
|---|----|
| 1. 精神疾患の生物学的病態解明研究－最新の神経科学・分子遺伝学との融合－ | 18 |
| 岩田仲生 | |
| 2. 精神疾患の生物学的病態解明研究－最新の神経科学・分子遺伝学との融合－ | 22 |
| 尾崎紀夫 | |
| 3. 免疫関連遺伝子の機能的多型の生理学的中間表現型を用いた解析 | 29 |
| 橋本亮太 | |
| 4. 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 | 36 |
| ～脳画像検査を用いた予測因子の検討～ | |
| 岡本長久 | |

| | |
|---------------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 43 |
|---------------------------|----|

| | |
|-----------------------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 51 |
|-----------------------|----|

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

精神疾患の生物学的病態解明研究—最新の神経科学・分子遺伝学との融合—
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

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未だ確立しておらず、客観的・科学的診断法の開発が必要とされている。抗精神病薬や抗うつ薬は約半数については治療効果が不十分であり様々な副作用が起こる。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。本研究では新たな診断法・治療法への応用を目指して、最新の神経科学と分子遺伝学融合させた手法を用いて統合失調症とうつ病の病態を解明することを第一の目的とする。その成果の普及啓発のための提言を行い、国民の精神疾患への神経科学的な理解を深めて精神疾患に対する誤解や偏見を打破することを第二の目的とする。

研究方法は、世界で最大規模となる三千以上のゲノムサンプルとそれに付随する数百以上の中間表現型データを最新の神経科学・遺伝学・分子生物学の手法を用いて解析する。サンプル収集を続けつつ、収集済みのサンプルにて神経科学的な中間表現型と関連する多型を見出し、統合失調症やうつ病のリスク遺伝子を同定する。

藤田保健衛生大学では、全ゲノムに位置する 50 万個の遺伝子多型を用いた統合失調症の遺伝子関連解析を行った。574名のと564名の正常対照者を用いた全ゲノム関連研究(GWAS)の結果、SULT6B1やNOTCH4といった遺伝子に有意な関連を得た。また、コピー数多型(CNV)も既報の領域(1q21.1、NRXN1、16p13.1)で確認出来た。

名古屋大学では、日本人大規模サンプル(N=4353)により統合失調症のリスク遺伝子型であると示唆されたMAGI2遺伝子の2つのSNP(SNP1:p=0.043, SNP2:p=0.0038)について、SNP1の遺伝子型は統合失調症患者の注意力と関連し、SNP2の遺伝子型は統合失調症患者の前頭葉遂行機能との関連が示唆された。

大阪大学では、神経免疫に関与する転写因子であるNF- κ B複合体の構成タンパクの一つであるRELAと統合失調症が関連することを見出した。さらに、プロモーター領域にある統合失調症のリスク多型を持つ統合失調症患者では、神経生理学的な中間表現型であるブレパルス抑制の低下が持たない患者と比較して認められることを明らかとした。

国立精神・神経医療研究センターでは、うつ病において年齢によらず共通して脳血流の低下する部位を見出し、眼窩前頭皮質、前部帯状回、背外側前頭前野などの左側優位の両側前頭前野、左側頭葉、左優位の両側後頭葉などの特定部位での脳血流の低下がうつ病の中間表現型となりうる可能性を示唆した。さらに、治療抵抗性うつ病において左前頭前野の血流低下所見が軽いほどリチウムで寛解しやすく、この所見がリチウムの効果予測の指標となる可能性があることが示された。これらの研究成果は、統合失調症やうつ病をはじめとする精神疾患の新たな診断法・治療法の開発に役立つものと考えられる。

分担研究者

| | |
|-------|---|
| 岩田 伸生 | 藤田保健衛生大学医学部 教授 |
| 尾崎 紀夫 | 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 |
| 橋本 亮太 | 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究科附属 子どものこころの分子統御研究センター 准教授 |
| 岡本 長久 | 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科 医長 |

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。

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。

中間表現型は、神経科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科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。

また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。本研究では新たな診断法・治療法への応用を目指して、最新の神経科学と分子遺伝学融合させた手法を用いて統合失調症とうつ病の病態を解明することを第一の目的とする。

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神経科学的な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に、現在ある精神疾患のリサーチリソース・データベースをさらに充実させ発展させていく予定である。また、その成果の普及啓発のための提言を行い、国民の精神疾患への神経科学的な理解を深めて精神疾患に対する誤解や偏見を打破することを第二の目的とする。

最近では、ゲノム科学の進展により、各個人に存在する全ゲノム上の多数の遺伝子変異（例えば一塩基多型:SNP）を用いて、個々の変異がどの程度疾患に関連するかを検討する全ゲノム関連解析(GWAS)が主流となってきた。この方法論の基盤となるのは、統合失調症のような「“ありふれた疾患 (common disease)” は、個々の遺伝子変異が寄与するリスクは低いが、頻度の高い多型 (common variant) が関連することで引き起こされる」という仮説 (common disease-common variant 仮説) のもとに行われる。しかし、他の“ありふれた疾患”、例えば糖尿病やクローン病などは、この仮説に合致する確度の高いリスク遺伝子変異が同定されつつあるが、統合失調症の場合は確定的といえる遺伝子多型は非常に少数である。一方「稀ではあるが、リスクが高い変異がある」とする仮説 (common disease-rare variant 仮説) も想定されている。その主要な要素として近年注目されているのが、コピー数多型 (CNV) である。本研究は、全ゲノムのDNAチップを用いることで、頻度の高いSNPの関連、稀なCNVを同定し、これらが日本人統合失調症に関連するかどうかを検討することを目的に遂行した。

その上、この日本人初の統合失調症全ゲノム関連解析にて検出されたゲノム上のリスク位置部位のうちの一つである Membrane-associated guanylate kinase, WW and PDZ domain-containing protein 2 (MAGI2) 遺伝子は、多くの先行研究により、統合失調症に関係する中枢神経系システムにおいて重要な機能を担っていると推察されているが (GABA・Glutamate・NRG1-ErbB4 signaling などの pathway

と関係、PTEN を介して AKT1 や GSK3 β に影響等)、遺伝子領域が 1.44Mbp と広く、2600 以上の SNP が存在し、複雑な LD 構造を持つため、通常の遺伝子候補アプローチによる関連解析が困難であり、明らかな発症リスク多型は示唆されていなかった。以上を踏まえ、JGWS の解析結果を 1 次スクリーニングとして用いた大規模独立コホートの関連解析にて既に統合失調症リスク遺伝子型であると示唆された MAGI2 遺伝子の 2 つの SNP を対象として、これら遺伝子型が中間表現型である認知機能障害 (CPT-IP と WCST) に与える影響を解析する事を企図した。

また、本年度は候補遺伝子として、神経免疫に関与する転写因子である NF- κ β 複合体の構成タンパクの一つである RELA (*v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A*) を対象とした。統合失調症における免疫系の異常として、インターロイキン 1、インターロイキン 1 受容体抗体、インターロイキン 6、TNF- α などのサイトカインが、血漿中や脳脊髄液中で増えていることが知られている。NF- κ β は、サイトカインの主な転写因子であり、細胞における様々なストレスにตอบสนองして、細胞の生存やアポトーシス、免疫応答、細胞分化を制御している。NF- κ β は、神経系ではシナプスに存在し神経可塑性や神経細胞の生存・アポトーシスに関与していることが知られている。NF- κ β 複合体の構成タンパクの一つである RELA は、日本人の連鎖解析において統合失調症との連鎖が示唆されている 11q13 に存在するため、我々は RELA と統合失調症との関連、そしてプレパルス抑制テストとの関連を検討した。

大うつ病性障害 (うつ病) 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、自殺企図や食欲低下により致死的となることがある。また DALYs (Disability Adjusted Life Years) を用いた各疾患の経済的損失についての WHO の報告では、うつ病は 2020 年までに全疾患中第 2 位になると予測されている。このような背景から、うつ病はわが国に限らず世界各国で重要政策課題としてとりあげられている。従来うつ病は、抗うつ薬で良く治る病気として捉えられてきたが、近年米国で行われた大規模臨床試験 STAR*D 研究 (Systematic Treatment Alternatives to Relieve Depression; 4 段階に分けたアルゴリズムに沿って各治療を比較した臨床試験) では、最終段階までの累積寛解率は

67%で、4 段階の薬物治療戦略を試みても寛解に至らないうつ病症例が全体の 3 分の 1 以上も存在することが示され治療抵抗性うつ病に対する治療戦略が注目されている。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、抗うつ薬に、リチウム、甲状腺ホルモン、非定型抗精神病薬、ドパミンアゴニストなどを併用する増強療法や修正型電気けいれん療法などが臨床使用されているが、その効果に関しての薬理学的作用や効果予測因子に関してエビデンスに基づき治療を標準化するための十分な数の臨床研究はまだない。

増強療法では近年非定型抗精神病薬のエビデンスも蓄積してきたが、古くから実績のあるエビデンスを持つ治療戦略はリチウムによる増強療法である。リチウム増強療法の反応率は 50-70%とされており、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、甲状腺ホルモンとリチウムの増強療法を比較した場合、副作用はリチウム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して古くから実績のあるリチウム増強療法を、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解明が望まれるが、それに関する研究は現時点では不十分である。

本研究では、治療抵抗性うつ病に対する (1) 炭酸リチウムによる増強療法および (2) 修正型電気けいれん療法 (ECT) の効果の予測因子を、各種の生物学的検査な術前検査に加え頭部 MRI や脳血流 SPECT などの画像検査を用いて前向きに検討することを主たる目的とし、今年度は修正型電気けいれん療法 (ECT) の効果の予測因子研究の準備と、炭酸リチウムによる増強療法の解析を行った。

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・神経医療研究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) 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)、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 Extrapyrimal 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。

GWAS は DSM-VI-TR によって診断された日本人統合失調症 575 名と、日本人正常対照者 564 名を対象とした。また、追試サンプルの診断も GWAS と同様であり、1511 名の日本人統合失調症、497 名の英国人統合失調症、1517 名の日本人正常対照者、2938 名の英国人正常対照者(このサンプルは birth コホートと献血参加者のものを用いているため精神科的診断は行っていない)を用いた。DNA チップは、470K の SNPs と 420K の copy number プローベを持つ Affymetrix 5.0 chip を用い、各プロローベのシグナルを抽出した。CNV の call は Birdsuite を用いた。Quality control (QC) については、quality call rate (>86%, by genotyping console)、SNP call rate (>95%)、主成分分析を用いた集団の構造化を示すサンプル (7 名) をまず除外した。引き続き SNP 解析では、minor allele frequency が 5%以上のみの SNP を対象とした。CNV の QC としてはさらに、信頼度の低い CNV (LOD<10)、100kb 以下の CNV、probe coverage

の低い CNV、サンプルごとに計測されるノイズの指標の高いサンプル、20 個以上の CNV を持つサンプルを除外した。最後に頻度の高い CNV (1%以上) を除外し、最終的に 1052 個の CNV を解析対象とした。統計解析は、症例対照間で、SNP の対立遺伝子の関連は、 χ^2 乗検定を、個々の持つ CNV の総数の差異を検討する CNV burden の関連は片側の Fisher's exact test を用いた。

MAGI2 のゲノム解析に関しては、JGWAS (n=1108) の結果から、MAGI2 領域において強いシグナルを示した SNP に対して、Taqman 法を用いて別の大規模コホート (Confirmation サンプル、n=3245) で遺伝子型の決定を行った。結果の解析にはゲノム解析ソフトである

PLINK (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell>) を用い、マイナーアレルのリスク odds 比を算出し、メタアナリシスを行った。

RELA 遺伝子のジェノタイピングは、TaqMAN 法を用いた。RELA 遺伝子と統合失調症との関連、プレパルス抑制テストとの関連を検討した。

リチウムの治療反応性については、国立精神・神経医療研究センター入院患者で DSM-IV にて大うつ病性障害と診断され、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患者のうち、投与開始前の HAM-D スコア 9 点以上、同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下、本人の自由意志により文書同意取得可能で重篤な身体疾患、脳血管障害、物質依存性障害の既往がない患者を対象とした。エントリー患者 14 名のうち、一過性心電図異常のため中止 (1 名)、一過性腎機能障害のため中止 (2 名)、同意撤回 (1 名)、プロトコル逸脱 (1 名) を除く 9 名を対象とし、リチウム投与前の SPECT を有効群と無効群にわけて SPM2 で群間比較を行った。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。

本研究は、各研究機関の倫理審査委員会において承認を受けており、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) などを徹底させた。

(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は、大阪大学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。本年度は認知機能について、統合失調症約130例と健常者約100例、人格検査であるTCIを統合失調症200例と健常者90例、脳画像として3次元構造画像を統合失調症130例と健常者80例、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前頭葉賦活について、統合失調症80例と健常者90例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学で協力して収集した。これは一年目の計画を上回るものであり、大きな成果をあげたと考えられる。

藤田保健衛生大学では、統合失調症の全ゲノム関連解析(GWAS)とCNV解析を行った。その結果、GWASにおける有意水準のベンチマークであるgenome-wide significance($P < 5 \times 10^{-8}$)を超えるSNPは同定できなかった。Best hitは、Ornithine aminotransferase(OAT)近傍に位置するSNPで(rs12218361)、 $P = 6.2 \times 10^{-6}$ であった。続いて、検出力を上昇させるべく、連鎖不平衡(LD: SNP間の関連)を考慮した上で、GWASのtop150に関して追試を行った。そのメタ解析の結果、top

となったのは、rs11895771でSULT6B1に位置するSNPであった($P = 3.7 \times 10^{-5}$)。また、既報のGWASの結果で注目される領域(Chr6 MHC領域、NRGN、TCF4)を個別に確認した。唯一、MHC領域に位置するNOTCH4(この遺伝子単体でGenome-wide significanceを超えている: Steffanson et al, 2009, Nature)で有意な関連を認めた(rs2071286, $P = 3.3 \times 10^{-4}$)。同時にNOTCH4のさらなる文献検索を行った。この近傍のSNP, rs2071297で日本人統合失調症との関連が報告されていたため(Tochigi et al, 2007, Am J Med Genet)、Tochigi et alのサンプルを含めたメタ解析を行った。その結果、P値は 5.1×10^{-5} まで改善し、NOTCH4が日本人統合失調症と関連する可能性が示唆された。

CNV解析においては、個々の持つCNVの総数の差異を検討するCNV burden解析の結果、統合失調症患者が多くCNVを持つ傾向が見られたが、統計的有意差は確認できなかった($P = 0.087$: 統合失調症:正常対照者=1.1:0.95)。下位解析として、CNVのタイプ{deletion(del)+duplication(dup)、del、dup}、大きさ(100-200kb、200-500kb、500-1Mb、1Mb以上)に分け、関連を検討した。唯一、del+dupの100-200kbのカテゴリーで有意差が認められた($P = 0.046$)。次に、領域ごとのCNVを個別に確認した。多くの領域で統合失調症にのみ見られるCNVが認められたが、特に、複数の報告がなされている1q21.1とNRXN1のdel、16p13.1のdupを日本人でも追試することが出来た。

名古屋大学では、藤田保健衛生大学におけるGWASの成果から、MAGI2に着目して、MAGI2と統合失調症との関連と中間表現型との関連について解析を行った(表1, 2, 3)。SNP1の遺伝子型は統合失調症患者のグループにおいてCPT-IPの総合的な得点指標であるd'との関連が示唆され、同様にSNP2の遺伝子型は統合失調症患者におけるWCSTのネルソン型の保続性の誤りの指標PENとの関連が示唆された。これらの結果から、MAGI2の遺伝子多型は統合失調症の発症脆弱性と認知機能障害に共に影響を与えること、特に前頭葉遂行機能と注意・覚度に影響を与えることが示唆された。

表1 MAGI2 領域における発症リスクとの関連が示唆された2つの多型に関する情報

| SNP | 関連解析 P-value | | | |
|-----|---------------|--------------|----------------------|------------|
| | JGWAS | Confirmation | Meta-analysis | |
| | | | JGWAS + Confirmation | Odds ratio |
| 1 | <u>0.0071</u> | 0.48 | <u>0.0432</u> | 1.1 |
| 2 | <u>0.009</u> | <u>0.07</u> | <u>0.0038</u> | 0.88 |

表2 SNP1 が認知機能に与える影響

| SNP 1 G: risk allele | Schizophrenia (n=102) | | | | Comparison Subjects (n=59) | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------|------------------|-------|----------------------------|-----|------------------|-----|--------------|
| | C/C (n=52) | | G carrier (n=50) | | C/C (n=25) | | G carrier (n=34) | | P-value* |
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | mean | SD | |
| Sex (Male/Female) | 27/25 | | 14/36 | | 16/9 | | 24/10 | | 0.78 |
| Age (years) | 43.3 | 12.8 | 47.0 | 15.0 | 25.7 | 8.0 | 24.5 | 6.0 | 0.52 |
| Education (years) | 12.5 | 2.2 | 12.2 | 2.3 | 15.4 | 2.5 | 14.8 | 2.5 | 0.30 |
| CPZeq (mg/day) | 585.6 | 345.0 | 578.0 | 354.9 | - | - | - | - | - |
| Age at onset (years) | 27.7 | 10.1 | 26.2 | 9.6 | - | - | - | - | - |
| Duration of illness (years) | 15.6 | 12.6 | 20.8 | 14.5 | - | - | - | - | - |
| Positive symptoms (0-42) | 8.5 | 4.7 | 9.8 | 4.7 | - | - | - | - | - |
| Negative symptoms (0-42) | 11.3 | 4.9 | 12.4 | 5.7 | - | - | - | - | - |
| General (0-96) | 20.2 | 8.8 | 23.2 | 8.1 | - | - | - | - | <u>0.077</u> |
| CPT-d' | 1.8 | 0.8 | 1.4 | 0.9 | 2.9 | 0.9 | 3.1 | 0.7 | 0.29 |
| Perservations | 6.6 | 6.6 | 8.6 | 8.3 | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 0.67 |

表3 SNP2 が認知機能に与える影響

| SNP 2 G: protective allele | Schizophrenia (n=102) | | | | Comparison Subjects (n=60) | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------|------------------|-------|----------------------------|------|------------------|------|----------|------|
| | C/C (n=33) | | G carrier (n=69) | | C/C (n=23) | | G carrier (n=37) | | p-value* | |
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | mean | SD | | |
| Sex (Male/Female) | 18/15 | | 24/45 | | 16/6 | | 24/13 | | 0.58 | |
| Age (years) | 46.5 | 16.0 | 44.5 | 13.0 | 0.51 | 26.3 | 8.6 | 24.3 | 6.0 | 0.28 |
| Education (years) | 12.2 | 2.2 | 12.4 | 2.3 | 0.66 | 15.1 | 2.9 | 14.9 | 2.2 | 0.77 |
| CPZeq (mg/day) | 561.4 | 333.1 | 591.7 | 357.1 | 0.68 | - | - | - | - | - |
| Age at onset (years) | 27.6 | 11.2 | 26.7 | 9.2 | 0.68 | - | - | - | - | - |
| Duration of illness (years) | 18.9 | 15.4 | 17.8 | 13.0 | 0.70 | - | - | - | - | - |
| Positive symptoms (0-42) | 9.2 | 4.8 | 9.1 | 4.8 | 0.97 | - | - | - | - | - |
| Negative symptoms (0-42) | 12.3 | 5.4 | 11.6 | 5.4 | 0.52 | - | - | - | - | - |
| General (0-96) | 22.2 | 8.8 | 21.3 | 8.5 | 0.64 | - | - | - | - | - |
| CPT-d' | 1.4 | 1.0 | 1.7 | 0.8 | 0.16 | 3.1 | 0.8 | 3.0 | 0.8 | 0.60 |
| Perservations | 9.8 | 9.4 | 6.5 | 6.3 | <u>0.041</u> | 0.7 | 1.1 | 0.6 | 0.9 | 0.99 |

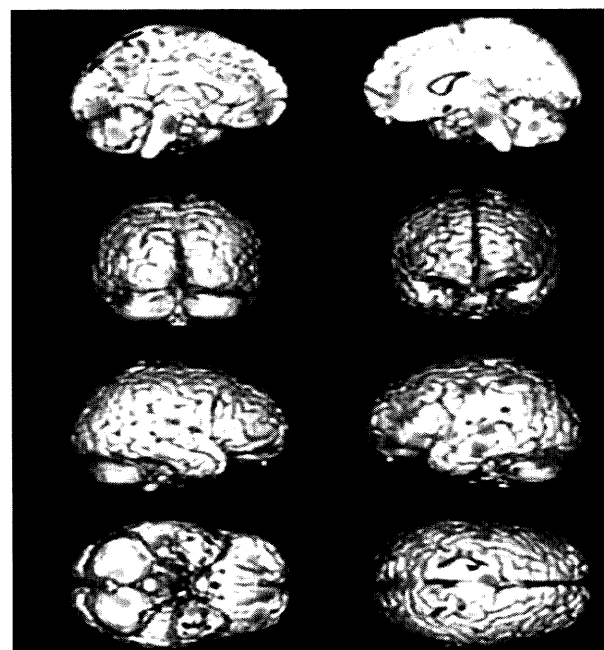
大阪大学では、RELA 遺伝子の4つの一塩基多型 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) について統合失調症との関連を検討し(統合失調症患者 1224 名, 健常対象者 1663 名)、4つの SNPs [rs7119750 (SNP1), rs11568300 (SNP2), rs2306365 (SNP3), and rs11820062 (SNP4)]のうち3つについて関連が示された (SNP1: $p=0.0080$, SNP3: $p=0.0031$, SNP4: $p=0.00011$)。男女に分けて解析すると男性においてのみ関連が認められた。次にハプロタイプ解析を行うと、さらに強い関連が SNP3 と SNP4 の組み合わせにおいて認められた ($p=0.00006$)。これらの SNP は in silico でデータベース上の遺伝子発現と遺伝子多型の関連解析を行うと SNP1, SNP3, SNP4 についてはリスクアレルで発現レベルが低いことが示された。SNP4 のリスクアレルを持つと転写因子であるアンドロゲンレセプターの結合モチーフがなくなること in silico の解析で見出された。

最後に、神経生理学的な中間表現型であるプレパルス抑制テストにおいて、統合失調症患者では

SNP1, 3, 4 においてリスクアレルを持つとプレパルス抑制が障害されることが見出された。

国立精神・神経医療研究センターでは、難治性うつ病におけるリチウム治療の有効性と脳 SPECT 画像との関連を検討した。その結果、リチウム有効群は 55% (N=5、男 3 名、年齢 52.1 歳±12.5 歳) でリチウム無効群は 45% (N=4、男 2 名、年齢 43.5±13.0

【図1】リチウム有効群のほうが投与前の脳血流が高い部位



歳)であった。投与前のハミルトンうつ病評価尺度 17 項目は有効群 22±6.0 点、無効群 21.0±6.2 点で重症度に有意な差はなかった。有効群と無効群での投与前の SPECT 所見の差異では、有効群の方が眼窩前頭皮質、前部帯状回、背外側前頭前野などの左側前頭前野、左側頭葉皮質、脳幹の血流が高く ($p<0.05$)、特に左前頭前野では著明な差を認めた ($P<0.01$) 【図1】。

D. 考察

< GWAS >

GWAS の結果では、関連の可能性が極めて高い Genome-wide significance を示す SNP を同定することは出来なかったが、SULT6B1 や NOTCH4 など興味深い遺伝子と日本人統合失調症の間に関連が示唆された。SULT6B1 は、cytosolic sulfotransferase のサブファミリーの一つである。ホルモンや神経伝達物質の代謝に関連する分子で、機能的にも統合失調

症との関連に興味を持たれる。

一方、NOTCH4 は、白人を対象とした GWAS でも genome-wide significance を得ている分子であり、日本人でもその関連が示されたことは着目に値する。また、NOTCH4 を含む MHC 領域は、非常に大きな LD block を形成していることが知られており、白人の GWAS では、広範囲に有為差が検出されている (Chr6 25-33Mb)。すなわち、その後の絞り込みが非常に困難な領域であると言えるが、本研究での日本人サンプルの結果は、白人サンプルが示す広範な候補領域の絞り込みを行う手がかりになる可能性がある。

CNV の結果では、統合失調症患者に CNV の総数が正常対照者に比し多いという仮説は、統計的有為差を検出できなかったが、同じ方向性かつ有意な傾向を得ることが出来た。サンプル数不足による type II error の可能性が高く、今後サンプルを拡大する必要がある。さらに、白人で示された候補 CNV を日本人でも確認することが出来た。このことは、稀な変異であっても、民族を超えたリスクとなりうることが推測される。

<MAGI2>

中間表現型の候補として選択した認知機能検査バッテリーの結果を用いて、統合失調症のリスク遺伝子型が認知機能障害に与える影響について検討を行った。MAGI2 の遺伝子型が遺伝率の高い認知機能検査である CPT-IP, WCST の主要な指標に影響を与えることが示唆された。

SNP1 の解析においては、遺伝子型グループ間に解析結果に影響を与えるような臨床情報 (発症年齢、罹病期間、PANSS 得点) の偏りが見られたので、これを踏まえて結果を解釈する必要がある。SNP2 に関しては臨床情報の偏りは見られなかった。

現在の sample サイズで算出可能な遺伝子型のエフェクトサイズは 0.56 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.8$, サンプル数 52 と 50 の 2 グループ、両側 t 検定) と中程度であった。同条件でサンプル数を 150 名ずつとすると、検出可能なエフェクトサイズは 0.32 となり、小さな効果の検出も可能となる。今後の sample サイズの拡大が、より正確な遺伝子型の効果の測定に必要であると考えられる。

我々の解析では、前頭葉遂行機能と注意・覚度の領域における MAGI2 遺伝子型の効果を調査した。MCCB で採用されたような認知機能の主要 6 領域、及

び社会認知に関する認知機能検査は、信頼性や実行性という基準も含めて選択されているため、N-back など患者群で施行が困難であるような検査を変更し、遺伝率が高いものを中心に新たな項目をバッテリーに追加する事も有用かもしれない。

今後は、測定終了したデータ数が比較的少なく検討を行わなかった他の指標についても順次解析を進めていく。データベース管理については専任の管理者を配属し、心理士による Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) を用いた臨床評価や認知機能検査を徹底する。

<RELA>

神経免疫や神経可塑性に重要な役割を果たす RELA 遺伝子を候補遺伝子として解析を行った。その結果、RELA 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見出した。その関連は男性のみで認められ、プロモーター領域の SNP である SNP4 のリスク多型は転写因子であるアンドロゲンレセプターの結合モチーフを消失させるため、機能的にも非常に興味深い結果である。さらに、この SNP4 が統合失調症患者のプレパルス抑制の障害に関連しているというデータが得られた。統合失調症の PCP モデルマウスでプレパルス抑制障害と NF- κ β シグナルの異常が認められる報告があるため、NF- κ β シグナルが統合失調症の病態メカニズムに関与している可能性が強く示唆される。

<リチウムの効果予測>

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、世界各施設での報告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報告があり、これは我々が検証した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。今回の結果でも、同部位の血流低下を認めており、うつ状態を反映している可能性が高い。

今回の研究結果からは治療抵抗性うつ病において左前頭前野の血流低下所見が軽いほどリチウムで寛解しやすく、上記所見がリチウムの効果予測の指標となる可能性があることが示された。

E. 結論

我々は、最新の神経科学・分子遺伝学を融合させることにより精神疾患の生物学的病態解明を目指している。このために必要なリサーチリソース・データベースを当初の計画より早いペースで構築している。さらに、全ゲノム関連解析を行うことによって、統合失調症のリスクとなりうる遺伝子の同定を図っている。現在のところ、確定的と言える遺伝子の同定には至っていないが、SULT6B1、NOTCH4、MAGI2 などの興味深い遺伝子を提案した。中間表現型を用いた解析により、候補遺伝子として RELA 遺伝子も見出した。これらの成果に基づいて、今後、中間表現型の全ゲノム関連解析を進めていく予定である。治療抵抗性うつ病において左前頭前野の血流低下所見が軽いほどリチウムで寛解しやすく、上記所見がリチウムの効果予測の指標となる可能性があることが示された。これらの成果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられることから、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

- 1) Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Kishi T, Okumura T, Fukuo Y, Williams HJ, Hamshere ML, Ivanov D, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Ujike H, Takeda M, Craddock N, Kaibuchi K, Owen MJ, Ozaki N, O'Donovan MC, Iwata N. Genome-Wide Association Study of Schizophrenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*, 69(5):472-478, 2011. 3.

- 2) Nihonmatsu-Kikuchi N, Hashimoto R, Hattori S, Matsuzaki S, Shinozaki T, Miura H, Ohota S, Tohyama M, Takeda M, Tatebayashi Y. Reduced rate of neurogenesis in the hippocampus of adult dysbindin null (sandy) mouse. *PLoS One*, 18;6(1):e15886, 2011. 1
- 3) Takeda M, Martínez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Hashimoto R, Cacabelos R. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 64(6):592-607, 2010. 12
- 4) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 153B(8):1459-1464, 2010. 12.
- 5) Delawary M, Tezuka T, Kiyama Y, Yokoyama K, Inoue T, Hattori S, Hashimoto R, Umemori H, Manabe T, Yamamoto T, Nakazawa T. NMDAR2B tyrosine phosphorylation regulates anxiety-like behavior and CRF expression in the amygdala. *Mol Brain*. 3(1):37, 2010. 11.
- 6) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(4):302-308, 2010. 10.
- 7) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M,

- Takamura H, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Association study of KIBRA gene with memory performance in a Japanese population. *World J Biol Psychiatry*, 11(7):852-8527. 2010. 10
- 8) Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm*. 117(9):1119-1122. 2010. 9
- 9) 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 ϵ 51 and A β 42 by intramembrane proteolysis of β APP do not always change in parallel. *Psychogeriatrics*, 10(3):117-123, 2010. 9
- 10) 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 Med*, 12(3):243-247. 2010. 9
- 11) Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Kurimoto R, Ishii R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology*, 47(5):831-837. 2010. 9
- 12) Koide T, Aleksic B, Ito Y, Usui H, Yoshimi A, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene (DPYSL2) with schizophrenia in Japanese subjects. *J Hum Genet*. 55(7):469-472. 2010. 7
- 13) Takeda M, Hashimoto R, Kudo T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Sadick G, Tanaka T. Laughter and humor as complementary and alternative medicines to dementia patients. *BMC Complement Altern Med*, 10(1):28, 2010. 6
- 14) Schulze T, Alda M, Adli M, Akula N, Ardu 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, Kliwicky 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*, 62(1):72-78, 2010. 5
- 15) Fukuda S, Hashimoto R, Ohi K, Yamaguti K, Nakatomi Y, Yasuda Y, Kamino K, Takeda M, Tajima S, Kuratsune H, Nishizawa Y, Watanabe Y. A functional polymorphism in the disrupted-in schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. *Life Sci*, 86(19-20):722-725, 2010. 5
- 16) 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*, 118(1-3):106-112, 2010. 5
- 17) 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*, 118(1-3):300-302, 2010. 5
- 18) 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 Japanese population. *Schizophr Res*, 118(1-3):113-117, 2010. 5
- 19) Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Hayashi K, Asaka T, Liu HX, Jin D, Koizumi K, Islam MS, Huang JJ, Ma WJ, Kim UH, Kim SJ, Park K, Kim D, Kikuchi M, Ono Y, Nakatani H, Suda S, Miyachi T, Hirai H, Salmina A, Pichugina YA, Soumarokov AA, Takei N, Mori N, Tsujii M, Sugiyama T, Yagi K, Yamagishi M, Sasaki T, Yamasue H, Kato N, Hashimoto R, Taniike M, Hayashi Y, Hamada J, Suzuki S, Ooi A, Noda M, Kamiyama Y, Kido MA, Lopatina O, Hashii M, Amina S, Malavasi F, Huang EJ, Zhang J, Shimizu N, Yoshikawa T, Matsushima A, Minabe Y, Higashida H. Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res*, 67:181-191, 2010. 4
- 20) 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. *Journal of Affective Disorders*(In press)
- 21) Okamoto N, Furusawa Y, Sakamoto K, Yamamoto T, Kondo Y, Nagafusa Y, Higuchi T. Major depression: what caused the crisis? *Lancet*. 2010 23:375:346.
- 22) Okamoto N, Sakamoto K, Nagafusa Y, Ichikawa M, Nakai T, Higuchi T. Electroconvulsive Therapy as a Potentially Effective Treatment for Severe serotonin Syndrome. Two Case reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010 June; Volume30 (Epub ahead of print)
- 23) 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.
- 24) Okamoto N, Ogawa M, Murata Y, Sakamoto K, Nagai T, Higuchi T. Major Depressive Disorder Complicated with Spinocerebellar Ataxia: Report of 2 cases. *Case Reports in Neurology*(Impress)
- 25) 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* 185 (1-2):20-6, 2011
- 26) Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Drug Alcohol Depend* 113 (1):1-7, 2011
- 27) Yoshimi A, Aleksic B, Kawamura Y, Takahashi N, Yamada S, Usui H, Saito S, Ito Y, Iwata N, Inada T, Noda Y, Yamada K, Ozaki N: Gene-wide association study between the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and schizophrenia in the Japanese population, with an updated meta-analysis on currently available data. *Schizophr Res* 124 (1-3):216-22, 2010
- 28) Yazaki S, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Otowa T, Watanabe Y, Someya T, Iwata N, Kunugi H, Ozaki N,

- Arinami T: An association study between the dymeclin gene and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet* 55 (9):631-4, 2010
- 29) 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 (4):639-44, 2010
- 30) 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 (1):62-9, 2010
- 31) 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* 119 (1-3):210-218, 2010
- 32) 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
- 33) 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* 12 (1):78-85, 2010
- 34) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Takamura H, Yamamori 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, 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. *Schizophr Res* 116 (2-3):126-32, 2010
- 35) 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 Res* 116 (1):61-7, 2010
- 36) Noda Y, Mouri A, Ando Y, Waki Y, Yamada SN, Yoshimi A, Yamada K, Ozaki N, Wang D, Nabeshima T: Galantamine ameliorates the impairment of recognition memory in mice repeatedly treated with methamphetamine: involvement of allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors and dopaminergic-ERK1/2 systems. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 (10):1343-54, 2010
- 37) Morikawa T, Manabe T, Ito Y, Yamada S, Yoshimi A, Nagai T, Ozaki N, Mayeda A: The expression of HMGAla is increased in lymphoblastoid cell lines from schizophrenia patients. *Neurochem Int* 56 (6-7):736-9, 2010
- 38) 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* 55 (3):133-6, 2010
- 39) 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* 153B (3):786-91, 2010
- 40) 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* 58 (2):452-6, 2010
- 41) 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. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B (2):484-493, 2010
- 42) Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki 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, Arinami T: Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36 (4):756-65, 2010
- 43) 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* 67 (10):974-82, 2010
- 44) Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Yamada S, Waki Y, Noda Y, Furukawa H, Nabeshima T, Ozaki N: Immunohistochemical study of vesicle monoamine transporter 2 in the hippocampal formation of PCP-treated mice. *Neurosci Res* 68 (2):125-30, 2010
- 45) Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Ozaki N: Immunohistochemical study of vesicle monoamine transporter 2 in the hippocampal region of genetic animal model of schizophrenia. *Synapse* 64 (12):948-53, 2010
- 46) 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):263-9, 2010
- 47) 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* 67 (3):283-6, 2010
- 48) 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 J Biol Psychiatry* 11 (2 Pt 2):431-8, 2010
- 49) 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 Lett* 468 (3):300-2, 2010
- 50) Fukuo Y, Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumukura T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Inada T, Yoshimura R, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Lack of Association Between MAGEL2 and Schizophrenia and Mood Disorders in the Japanese Population. *Neuromolecular Med* 12 (3):285-91, 2010
- 51) Kushima, I., Y. Nakamura, B. Aleksic, M. Ikeda, Y. Ito, T. Shiino, T. Okochi, Y. Fukuo, H. Ujike, M. Suzuki, T. Inada, R. Hashimoto, M. Takeda, K. Kaibuchi, N. Iwata, and N. Ozaki Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 2010. In Press.
- 52) 築詰健太郎、岡本長久：うつ病治療の実際 最近の Augmentation 療法：Depression Frontier. 8 巻 2 号 65-71. 2010.
- 53) 岡本長久、坂本広太：【最新うつ病のすべて】 難治性うつ病への対応：別冊・医学のあゆみ, p89-99, 2010.
- 54) 岡本長久、大柄昭子：うつ病の治療と援助：医療の広場 No. 8, p. 4-10, 2009
- 55) 長房裕子、岡本長久：急な躁転：精神科臨床サービス. 10 巻 1 号 38-40. 2010.
- 56) 岡本長久、石原年幸、玉浦明美：薬物治療・修正型電気けいれん療法抵抗性の病識欠如が clozapine により軽減され blonanserin 置換後も改善が持続したため長期入院からの地域移行が可能であった 1 症例：クロザピン症例集(臨床精神薬理)
- 57) 中林哲夫, 中村治雅, 岡本長久：本邦における国際共同治験の現状と課題 - 抗うつ薬開発の最近の動向-：臨床精神薬理
- 58) 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.
- 59) 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
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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. 15
- 63) 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
- 64) 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.
- 65) 岡本長久：難治性うつ病への対応：医学の歩み 219, 955-962, 2006
- 66) 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
- 67) 岡本長久：共著, うつ病 Q&A, 日本医事新報社, p. 122-145, 2009
- 68) 長房裕子, 共著, 岡本長久, 樋口輝彦：うつ病と不安障害の併存：Medical Tribune, 2008.
- 69) 岡本長久：共著, 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, 2007
- 70) 岡本長久：共著, 電気けいれん療法：A E R

A MOOK『新版 職場のうつ』,朝日新聞社,2007.

- 71) 岡本長久,野田隆政:共著,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.
 - 72) 野田隆政,岡本長久:共著,電気けいれん療法: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.
 - 73) 岡本長久,共著,:統合失調症の疑問に答える本,法研,2004.
 - 74) 岡本長久,共著,:統合失調症がわかる本,法研,2002.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, and Takeda M. Dysbindin and Pathophysiology of Schizophrenia. 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, Seoul, Korea, 2.11-12(12), 2011. invited speaker
 - 2) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010,
 - 3) Hashimoto R, Takeda M, Schizophrenia and Dysbindin, a Susceptibility Gene, The 25th Anniversary Conference, Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, October 1, 2010.
 - 4) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M, Translational Research For Schizophrenia: Genes, Intermediate Phenotypes, and Function. 11th Australasian Schizophrenia Conference, Sydney, Australia, September 22-24, 2010. invited speaker
 - 5) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Ishii R, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(11), 2010.
 - 6) Itaru Kushima YN, Branko Aleksic, Masashi Ikeda, Yoshihito Ito, Tomoko Shiino, Tomo Okochi, Yasuhisa Fukuo, Hiroshi Ujike, Michio Suzuki, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Kozo Kaibuchi, Nakao Iwata, Norio Ozaki: Resequencing analyses of four candidate genes (KALRN, VAV3, EPHB1, PCNT) of schizophrenia. WCPG 2010 Athens, Greece, 2010
 - 7) Branko Aleksic MI, Yoko Kinoshita, Tomo Okochi, Nick Craddock, Kozo Kaibuchi, Michael Owen, Norio Ozaki, Michael O' Donovan, Nakao Iwata: Overview of the single SNP analysis of Japanese genome wide association study of schizophrenia, in XVIIIth World Congress on Psychiatric Genetics. Athens, Greece, 2010
 - 8) 橋本亮太、大阪大学における統合失調症専門外来の取組み—双極性障害における最近の話題—、精神科学術講演会、大阪、3.9, 2011. 招待講演
 - 9) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda S, Taked. 機能性精神疾患の認知機能障害、Cognitive impairment in schizophrenia and autism、第4回 NDDC-JSG 会議、大阪、2.15, 2010.
 - 10) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、大阪大学における統合失調症専門外来の取組み～ロナセンを用いた統合失調症の治療を含めて～、第三回鳥取SGA研究会、2.5, 2011. 招待講演
 - 11) 橋本亮太、Imaging Genetics 事始め、精神疾患の画像研究スタートアップ、東京、1.16, 2011. 講演
 - 12) 橋本亮太、第一回「精神疾患の臨床研究への道

- その本質とコツ-」、NCNP 講演会 meet the experts、東京、10.26, 2010. 招待講演
- 13) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、「ヒト脳表現型コンソーシアムについて」、第一回脳表現型の分子メカニズム研究会、大阪、10.23, 2010.
 - 14) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型解析—その現状と展望. 第 32 回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10.7-9(9), 2010.
 - 15) 橋本亮太、統合失調症の新しい理解に向けて、日本心理学会第 74 回大会、大阪、9.20-22(21), 2010. 招待講演
 - 16) 橋本亮太、統合失調症の認知機能障害に対する遺伝子研究はどこまで到達したか?、シンポジウム「統合失調症の認知機能障害のメカニズム—その到達点と将来の展望」、神戸、Neuro2010、9.2-4(4), 2010. 招待講演
 - 17) 橋本亮太、異分野との共同研究の成功のこつ: 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ、神経化学の若手研究者育成セミナー、第 53 回日本神経化学学会大会 (Neuro2010)、8.31-9.1(31), 2010.
 - 18) 橋本亮太、統合失調症、精神医学研修コース「ここまでわかった精神疾患の脳内メカニズム」、第 106 回日本精神神経学会、広島、5.20-22(22), 2010. 招待講演
 - 19) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、岩瀬真生、井池直美、疇地道代、池澤浩二、高屋雅彦、高橋秀俊、石井良平、数井裕光、岩田伸生、武田雅俊、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A 遺伝子のリスク多型は統合失調症の記憶機能と関連する、第 106 回日本精神神経学会、広島、5.20-22(22), 2010.
 - 20) M. Yamada, N. Okamoto, T. Nakai, K. Sakamoto, Y. Nagafusa, Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: Open label trial comparing ketamine anesthesia and propofol anesthesia, CINP, Hong Kong, 2010. 6. 8.
 - 21) 長房裕子、坂本広太、森崎洋平、山田麻紀、岡本長久、「ECT 施行後、著明な起立性低血圧の悪化を認めたコタール症候群を伴う大うつ病の 1 症例」、日本精神神経学会総会、広島、2010 年 5 月 11 日.
 - 22) 元永悠介、坂本広太、山田麻紀、大町佳永、岡本長久、「成人期の広汎性発達障害に合併する大うつ病における寛解予測因子の後方視的研究」、日本精神神経学会総会、広島、2010 年 5 月 11 日.
 - 23) 山田麻紀、坂本広太、長房裕子、森崎洋平、岡本長久、「ECT とパロキセチンの併用によるセトロニン症候群の誘発」、日本精神神経学会総会、広島、2010 年 5 月 11 日.
 - 24) 坂本広太、長房裕子、山田麻紀、森崎洋平、岡本長久、「うつ症状を呈した重症筋無力症の 1 症例報告—うつ症状は大うつ病の合併か? 重症筋無力症そのものに由来するか?」、日本精神神経学会総会、広島、2010 年 5 月 11 日.
 - 25) 松尾淳子、木下裕紀子、川本由実子、須藤志保、橋倉都、堀弘明、寺石俊也、篠山大明、服部功太郎、尾関祐二、有馬邦正、石川正憲、岡本長久、樋口輝彦、兼田康宏、功刀浩、「統合失調症患者とうつ病患者の認知機能に関する日本語版統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS-J) による検討」、日本精神神経学会総会、広島、2010 年 5 月 11 日.
 - 26) 川本由実子、松尾淳子、橋倉都、木下裕紀子、須藤志保、堀弘明、寺石俊也、篠山大明、服部功太郎、尾関祐二、有馬邦正、石川正憲、岡本長久、樋口輝彦、功刀浩、「統合失調症患者の運動機能障害に関するペグボードと握力検査による検討」、日本精神神経学会総会、広島、2010. 5. 11.
 - 27) 長房裕子、山下典生、佐藤真由美、坂本広太、岡本長久「うつ病における SPECT 所見の検討—罹病期間との関連—」、日本心身医学会、2008, 札幌
 - 28) 松田太郎、長房裕子、坂本広太、岡本長久 日本心身医学会総会 「セロトニン症候群に m-ECT が奏効した二例」、日本心身医学会、2008, 札幌
 - 29) 堀弘明、沢村香苗、橋倉都、尾関祐二、岡本長

- 久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 功刀浩「DEX/CRH テストにおける過抑制とストレスとの関連。」第 27 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 2008.
- 30) 堀弘明, 沢村香苗, 橋倉都, 尾関祐二, 岡本長久, 大森まゆ, 寺田純雄, 樋口輝彦, 功刀浩「DEX/CRH テストにおける過抑制とストレスとの関連」第 51 回日本神経化学会大会&第 30 回日本生物学的精神医学会, 富山, 2008.
- 31) 市川亮, 坂本広太, 佐藤真由美, 岡本長久, 「SSRI 誘発性重症・遷延型セロトニン症候群に mECT が奏効した一例」東京精神医学会. 2007 年 6 月, 東京
- 32) 牧安紀, 市川亮, 元永悠介, 坂本広太, 岡本長久, 佐藤真由美, 樋口輝彦, 「診断に難渋した遷延性抑うつ状態の一例」東京精神医学会. 2007 年 6 月, 東京
- 33) 堀弘明, 沢村香苗, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 功刀浩:「外来うつ病, 一般成人におけるストレスと DEX/CRH テスト」, 生物学的精神医学会, 2007 年 7 月(, 札幌
- 34) 市川亮, 坂本広太, 牧安紀, 元永悠介, 佐藤真由美, 岡本長久:「ビデオを用いた修正型電気痙攣療法の説明を行って～患者の mECT のイメージの評価」, 第 103 回日本精神神経学会総会, 2007 年 5 月, 高知
- 35) 岡本長久, 佐藤真由美, 坂本広太, 長房裕子, 森崎洋平, 伊藤暢厚, 中井哲滋, 「うつ病における修正型電気けいれん療法の術中麻酔薬の差異の検討～ケタミン麻酔およびプロポホル麻酔とのオープン試験による比較～」, 第 103 回日本精神神経学会総会, 2007 年 5 月, 高知
- 36) 長房裕子, 佐藤真由美, 山下典生, 森崎洋平, 伊藤暢厚, 坂本広太, 岡本長久, 「うつ病における疾患特異的 SPECT 所見の検討」, 第 103 回日本精神神経学会総会, 2007 年 5 月, 高知
- 37) 岡本長久: 市民公開講座「ともに支えあう地域づくりをめざして～楽に生きるためのヒント～」, 小平地域精神保健福祉業務連絡会, 小平市中央公民館ホール (東京), 2009 年 11 月 28 日
- 38) 岡本長久: OT・PT 協議会「うつを知る」, OT・PT 協議会, 東京病院 (東京) 2009 年 9 月 12 日
- 39) 岡本長久: 市民公開講座「うつってなあに?」, 国立精神神経センター, 国立精神神経センターコスモホール (東京), 2009 年 5 月 26 日
- 40) 岡本長久: 「ケタミンと ECT の併用による難治性うつ病の治療」, 多摩精神科懇話会, 立川パレスホテル (東京), 2009 年 1 月 23 日
- 41) 岡本長久: 市民公開講座「職場のうつ」, 平成 20 年度厚生労働省こころの健康科学研究推進事業研究成果啓発事業, 梅田スカイビルホール (大阪) 2008 年 10 月 19 日
- 42) 岡本長久: 「成人期に出会う広汎性発達障害」政策医療ネットワーク精神疾患研修会, 国立精神神経センターコスモホール (東京), 2007 年 2 月 9 日
- 43) 岡本長久: 「双極性障害治療の実際」, NPO 不安・抑うつ臨床研究会主催第 13 回都民講演会, 早稲田大学国際会議場ホール (東京), 2007 年 2 月 4 日
- 44) 小出隆義, Aleksic B, 久島周, 中村由嘉子, 池田匡志, 大井一高, 稲田俊也, 橋本亮太, 鈴木道雄, 氏家寛, 武田雅俊, 岩田仲生, 尾崎紀夫: The fine mapping of MAGI 2 gene based on the 1st schizophrenia GWAS in Japanese population 日本初の統合失調症 GWAS の二次解析、MAGI2 の関連解析. 第 18 回 日本精神・行動遺伝医学会 東北大学医学部 仙台, 2010
- 45) 中村由嘉子, Aleksic B, 久島周, 稲田俊也, 池田匡志, 木下葉子, 岩田仲生, 加藤忠史, 尾崎紀夫: Association study of YWHAЕ gene with Mood disorder in Japanese population 第 32 回 日本生物学的精神医学会 小倉, 2010
- 46) Tomoko Shiino BA, Itaru Kushima, Yoshihito Ito, Yukako Nakamura, Hiroshi Ujike, Michio Suzuki, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Nakao Iwata and Norio Ozaki: Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. 第 32 回日本生物学的精神医学会 2010. 10. 7-9 小倉, 2010
- 47) Koide T, Kushima I, Ito Y, Aleksic B, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene with

schizophrenia in the Japanese population. 統合失調症学会 Hakata, Fukuoka Pref., Japan, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

尾崎紀夫, 永井拓, 吉見陽, 山田真之亮: 統合失調症マーカー及びその利用. 国立大学法人名古屋大学 特願 2010-147017 2010. 6. 29

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

精神疾患の生物学的病態解明研究 - 最新の神経科学・分子遺伝学との融合 -
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

精神疾患の診断は、症候論を基盤として行われおり、生物学的な所見に基づくものではない。その理由は、病態生理自体が未だ解明されていないことがあげられる。従って、治療薬も病態生理に即して開発されたものではなく、たまたま効果のあった薬剤のプロフィールを考慮して作られた仮説（統合失調症のドーパミン仮説、うつ病のモノアミン仮説など）に基づいているという脆弱な環境にある。従って、新たな診断法や治療法を開発するためには、その病態生理に一步でも近づくことが必須である。一方、遺伝疫学的研究から、統合失調症をはじめとした多くの精神疾患の発症に、遺伝的要因が大きいことは確実であり、遺伝子からその病態生理にアプローチすることの意義を裏付ける。本研究では、全ゲノムに位置する50万個の遺伝子多型を用いた統合失調症の遺伝子関連解析を行うことで、日本人における統合失調症のリスク遺伝子を同定することを目的とする。574名のと564名の正常対照者を用いた全ゲノム関連研究（GWAS）の結果、SULT6B1やNOTCH4といった遺伝子に有意な関連を得た。また、コピー数多型（CNV）も既報の領域（1q21.1、NRXN1、16p13.1）で確認出来た。今後は、これらの結果をもとに、リスク遺伝子領域を詳細に変異検索していくことで、リスクとなる真の疾患感受性遺伝子多型の同定を目指す。

A. 研究目的

精神疾患の診断は、一部のメンデル遺伝形式をとる稀な疾患をのぞき、精神症状の有無をもとに行われている。最も頻用される診断基準であるDSM-IVなどは、その症候論に統計的要素を取り込むことで、ある程度客観的な診断が行えるようになってきているが、理想的には何らかのバイオマーカーなどを用いることで、生物学的な判定が行うことが切望される。

この「診断に関する脆弱な現状」の理由としては、ほとんどの精神疾患の病態生理が未だ不明なままであることがあげられる。従って、治療薬も病態生理に即して開発がなされている訳ではなく、たまたま効果のあった薬剤をもとに作られた仮説（統合失調症のドーパミン仮説、うつ病のモノアミン仮説など）を基盤としているのみである。現状では、薬物療法に反応しない患者もしばしば認められることから、病態生理に基づく新たな治療法の開発が急務と言える。

精神疾患の主要な疾患である統合失調症は、1%の有病率といわれており、決して稀な疾患ではない。加えて遺伝疫学的研究から、発症には、遺伝的要因がかなりの割合で関与することがわかっている。従って、遺伝子レベルから病態生理にアプ

ローチする意義を裏付けている。現在までに、この遺伝的リスクを検討するべく、候補遺伝子アプローチをはじめとした多くの研究がなされてきたが、確定的な結論には至っていない。最近では、ゲノム科学の進展により、各個人に存在する全ゲノム上の多数の遺伝子変異（例えば一塩基多型：SNP）を用いて、個々の変異がどの程度疾患に関連するかを検討する全ゲノム関連解析（GWAS）が主流となってきた。この方法論の基盤となるのは、統合失調症のような「“ありふれた疾患（common disease）”は、個々の遺伝子変異が寄与するリスクは低いが、頻度の高い多型（common variant）が関連することで引き起こされる」という仮説（common disease-common variant 仮説）のもとに行われる。しかし、他の“ありふれた疾患”、例えば糖尿病やクローン病などは、この仮説に合致する確度の高いリスク遺伝子変異が同定されつつあるが、統合失調症の場合は確定的といえる遺伝子多型は非常に少数である。

一方「稀ではあるが、リスクが高い変異がある」とする仮説（common disease-rare variant 仮説）も想定されている。その主要な要素として近年注目されているのが、コピー数多型（CNV）である。

本研究は、全ゲノムのDNAチップを用いること