

Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki, N: Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia, in WCPG 2011, world congress of psychiatric genetics. Omni Shoreham Hotel, Washintong, DC, United States, 2011

・ Kunitomo S, Takahashi K, Adachi K, Matsuzaki M, Takeda K, Wakita H, Kalaria NR, Maruyama W, Watanabe A: Development of mouse model for CADASIL using mutated Notch3 gene-chronic stress interaction, in 第34回日本神経科学大会. 横浜, 2011

・ Masahiro Banno BA, Takayoshi Koide, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Itaru Kushima, Masashi Ikeda, Toshiya Inada, Nakao Iwata, Norio Ozaki: A case control association study and cognitive function analysis of the neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in Japanese Population, in WCPG 2011. Washington, USA, 2011

・ Masahiro Banno TK, Branko Aleksic, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki: 統合失調症患者において Wisconsin Card Sorting Test score に関連する臨床因子の解析, in 第33回日本生物学的精神医学会. Tokyo, 2011

・ Ozaki, N: Genome study of Japanese schizophrenia: GWAS, CNV and Rare variants: Symposium: Neuroscience and neurochemistry in Japan, in WFSBP Congress 2011. Prague, 2011

・ Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki, N: Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically-modified mouse model of schizophrenia, in 8th IBRO World Congress of Neuroecience. Florence, 2011

・ Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki, N: Aging effects on morphologies of the superior temporal gyrus and its sub-region in schizophrenia: a postmortem study, in 8th IBRO

World Congress of Neuroecience. Florence, 2011

・ 中村由嘉子, 國本正子, 尾崎紀夫: 妊産婦に生じるうつ病を対象としたゲノムコホート研究, in 第33回日本生物学的精神医学会 東京, 2011

・ 久島周: Wnt シグナリングを標的とした統合失調症の分子遺伝学的解析, in 第7回統合失調症学会. 東京, 2011

・ 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. , in 第34回日本神経科学大会:

シンポジウムー精神・神経疾患における神経細胞機能不全の本態を明らかにする. 横浜, 2011

・ 尾崎紀夫: 精神科日常臨床に必要な遺伝カウンセリング, in 精神神経学会山陰地方会, 2011, p 117

・ 橋本亮太, 大井一高, 安田由華, 福本素由己, 山森英長, 高橋秀俊, 岩瀬真生, 大河内智, 数井裕光, 斉藤治, 巽雅彦, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 上島国利, 功刀浩, 武田雅俊: RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition, in 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会, 2011, p 175

・ 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 山森英長, 梅田知美, 岡田武也, 高雄啓三, 小林克典, 楯林義孝, 宮川剛, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 武田雅俊: The latest frontiers of shizophrenia research: from gene to environment Neurobiology of candidate genes of schizophrenia, in 神経化学会, 2011, p 140

・ 臼井比奈子, 吉村智子, 氏家寛, 稲田俊也, 山田光彦, 内村直尚, 岩田仲生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫: GDNF 遺伝子とメタンフェタミン使用障害との関連解析, in 日本アルコール・薬物医学会, 2011, p 202

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

全ゲノム情報を用いた統合失調症診断法の開発

分担研究者 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

研究要旨

精神疾患の診断の補助となる生物学的マーカーは長年にわたり切望されているが、現在のところ確実なものは同定されておらず、未だに症候論を基盤とした診断が主体のままである。しかし、近年の分子遺伝学的研究の成果により、全ゲノム関連研究(GWAS)が行われ始め、生物学的仮説なしに行う網羅的研究結果が蓄積されつつある。リスクとなりうる遺伝子型といったマーカーが期待されているが、今のところ、少数個のリスク遺伝子同定にとどまっており、診断にいかせる情報は現在のところ見つかっていない。現状の問題点としては、各遺伝子多型の効果量が小さいため、多くの真のリスクは、偽陰性を示していることが推測される。従って、いかに見逃しを少なく、真のリスク遺伝子を拾い上げて行くかという新たな方法論の確立が必須である。

本研究では、遺伝子多型と末梢血での遺伝子発現を組み合わせる eQTL の手法を用い、発現を規定する可能性のある一塩基多型(SNP)が疾患感受性と重複するかを検討した。その結果、発現と有意に関連する SNP($P < 0.01$)は、疾患感受性のリスクに有意に多く存在することを同定した。

本研究は、限られたサンプル数であり、個々の SNP については効果量の観点から言及できないが、より多くのサンプルを用いることで有用な絞り込み方法になると考えられる。

A. 研究目的

精神疾患の診断は、症候論を基盤として行われているのが現状であり、身体疾患のように検査結果にあたるものは発見されておらず、診断の補助となる生物学的なマーカーは皆無である。しかし、近年のゲノム科学の進展により、数多くの遺伝子多型、特に一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) の決定が安

価で可能となり、少しずつではあるが、生物学的な側面から、診断の改良、さらには病態生理的解明に向かいつつある。ただし、このゲノムを用いた解析、特に全ゲノム関連研究 (Genome-wide association study: GWAS) も多重比較という大きな問題点を抱える。通常、GWAS は 50・100 万個の SNPs を用いて関連を検討するが、その際の有意水準は、 5×10^{-8} レベ

ルと非常に厳しいものであり、数千サンプルを用いた解析では十分な検出力を持っているとは言い難い。この問題点を克服するためには、数万レベルという非常に多くのサンプル数を用いた GWAS を行うか、その他の独立した研究結果を用い、GWAS の結果に優先順位をつけていく以外にない。

一つの可能性としては、機能に影響ある SNPs が疾患と関連するかどうかを検討する方法論が挙げられる。例えば、発現に関連する SNPs がその一例として考えられ、expression QTL (eQTL) 解析として知られる。本研究では、このコンセプトに従い、遺伝子多型と末梢血での遺伝子発現を組み合わせる eQTL の手法を用い、発現を規定する可能性のある一塩基多型(SNP)が疾患感受性と重複するかを検討した。

B. 研究方法

1) 対象

GWAS: 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 (Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry)。Affymetrix Genome-Wide SNP 5.0 chip を用いて遺伝子型を決定した。

eQTL: DSM-VI-TR によって診断された日本人統合失調症 27 名と、日本人正常対照者 28 名のリンパ芽球から抽出した mRNA の発現量を Affymetrix U133 plus2 chip、さらに SNPs を

Affymetrix 5.0 chip で決定した。

2) eQTL 解析

発現に関連する SNP(eSNP) を linear regression 解析で決定した (性別、実験した際の batch、症例対照を独立変数とする)。その際、遺伝子と SNPs の距離が annotation の観点から重要であるが、本研究では +/-100kb を boundary とした。さらに SNP が複数の遺伝子に annotate される場合は、その中で最も良い P 値を示すものを選択した。

eQTL の結果と、GWAS の結果の相関を個別に検討すること (individual probe level) に加え、有意な eSNP 全体が、疾患感受性 GWAS に over-represent しているかを検討する set-based 解析も行った。

(倫理面への配慮)

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

を遂行してきた。

平成18年度以降、試料提供者へのインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底し、倫理的配慮を持って研究を進めている。

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

C. 研究結果

1) eSNPと疾患感受性の結果 (individual probe level) (表 1)

eQTL SNPs	P	gene	P GWAS
rs1056893	1.62E-21	ERAP2	0.84038
rs6438726	5.33E-17	CCDC58	0.84412
rs217378	4.57E-16	TMED4	0.24876
rs27290	7.22E-16	ERAP2	0.61202
rs1673409	1.22E-15	PKHD1L1	0.18500
rs1970357	4.45E-14	CPNE1	0.56202
rs2172876	2.55E-13	IRF5	0.26609
rs2890358	2.95E-13	LZIC	0.15077
rs9268853	8.54E-13	HLA-DRB6	0.86922
rs4367512	3.40E-12	PKHD1L1	0.06792
rs7900359	4.36E-12	ECD	0.09699
rs705702	4.49E-12	RPS26	0.71045
rs9272346	6.44E-12	HLA-DQB1	0.79181
rs1041939	1.48E-11	LGALS8	0.36056
rs41408448	1.81E-11	LOC72861	0.34022
rs16833263	2.14E-11	PSMB4	0.35915
rs2280369	2.14E-11	ECD	0.06335
rs2244083	3.67E-11	TAPBPL	0.32644
rs9358932	6.40E-11	BTN3A2	0.15447
rs10768983	7.29E-11	HSD17B12	0.82044

発現に関連するトップ SNP は、rs1056893 で、ERAP2 の発現量と強く関連していた (1.6×10^{-21})。また、その他多くの SNPs が遺伝子発現と関連していた (表 1)。しかし、疾患感受性 GWAS で得られた統合失調症と eSNP

の関連で強く重複するものは非常に少なかった。

2) set-based 解析

まず eSNPs が連鎖不平衡にある場合は、chip の probe の密度に影響されるため (特定の場所には密に probe が設定してあり、そこに有意な eSNP が密集していればその後の疾患との重複を見誤ってしまうため)、連鎖平衡にある SNPs のみを抽出する ($r^2 < 0.25$, 34886 SNPs)。次に、eQTL で、関連する SNPs の有意水準を $P < 0.01$ と 0.05 と 2 個で設定した。そして、これらの基準で選出した SNPs の集まりが、統合失調症 GWAS で over-represent するかどうかを検討する。その場合にも、何個の SNPs が基準値以下で有意となるかをカウントする必要があり、その際の閾値を再び $P < 0.01$ と 0.05 と設定した。最期に表現型を 1000 回 permute し、empirical P 値として、over-representaion を評価する。eQTL の選出基準が $P < 0.01$ の場合に、eSNPs が有意に疾患感受性と重複することが示された (表 2)。さらに、negative control として、eQTL の下位 5% の SNPs を用いて重複性を検討したが、疾患感受性との共通性は同定できなかった。

表 2

SET based on eQTL	P<0.05			P<0.01	
	N of SNPs	N of Sig SNPs	EMP P	N of Sig SNPs	EMP P
P<0.05	5999	336	0.0789	78	0.0779
P<0.01	2176	119	0.0421	31	0.0433

D. 考察

本解析では、発現に関連する SNPs が、疾患感受性として統計的に多く含まれていることを示唆している。しかし、サンプル数の少なから、個々の SNP レベルでの重複性は同定できていないが、サンプルを拡大することで、より効率的な絞り込みが期待される。

eQTL 解析は、他の疾患でも同様に疾患感受性因子と重複することが知られている。特に、頻度の高いありふれた遺伝子多型では、効果量が小さいことがすでに知られており、その odds ratio は、1.1-1.2 程度である。この程度のリスクが影響する要因は、おそらくアミノ酸置換をとまなうタンパク質の機能変化では大きすぎ、むしろ、発現が少し増減する、という機能的影響が想像しやすい。従って、eQTL の結果の正確性が最も重要であり、そのサンプル数がクリティカルな意味を持つ。

E. 結論

日本人統合失調症患者でも、発現に関与する SNP が、疾患感受性に多く含まれる可能性が示唆された。しかし、その有意性はさほど大きくなく、今後、サンプル数を拡大した解析が必須である。

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 (2011-2012)

1. 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, 2011 in press
2. Ikeda, M., B. Aleksic, Y. Kinoshita, T. Okochi, K. Kawashima, I. Kushima, Y. Ito, N. Nakamura, T. Kishi, T. Okumura, Y. Fukuo, H.J. Williams, M. Hamshere, D. Ivanov, T. Inada, M. Suzuki, R. Hashimoto, H. Ujike, M. Takeda, N. Craddock, K. Kaibuchi, M. Owen, J., N. Ozaki, C. O'Donovan M, and N. Iwata *Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population*. Biol Psychiatry, 2011. **69**(5): p. 472-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

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

分担研究者；那波 宏之 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

統合失調症におけるドーパミン仮説は、治療薬や覚せい剤中毒の作用メカニズムに合致した有力な仮説であるが、なかなかその確証が得られてはいない。分担者らが注目する上皮成長因子やニューレグリン1は、共に ErbB 受容体を介してドーパミン神経に作用するサイトカインである。これら因子の新生児ネズミ投与モデルを用い、その回路発達の変化、認知行動変化との対応、抗精神病薬の作用機序、神経活動の変動など、その病態機序の解明を試みた。上皮成長因子投与モデルは淡蒼球への永続的な過剰支配とブレパルス障害に代表される機能亢進を呈した。ニューレグリン1投与モデルでは、前頭葉内側部への永続的なドーパミン神経支配を示すとともに、社会行動において顕著な認知行動異常を示した。いずれの因子投与モデルにおいても、中脳ドーパミン神経の自発発火頻度、もしくはその頻度分布、反応性に異常が観察された。これらの事実は、統合失調症の関連認知行動変化にドーパミンが確かに関与していることを実証するもので、ドーパミン仮説の再検証と関連薬物の再評価を促すものである。

A. 研究目的

統合失調症のリスク因子として、出産障害や妊娠母体ウイルス感染が取りざたされている。これらの現象は、未熟な時期での全身性炎症が、サイトカインを介して脳神経発達を傷害するものと理解されている。数あるサイトカインの中でも、上皮成長因子(EGF)とニューレグリン1(NRG1)とその受容体である ErbB1 と ErbB4 は統合失調症の感受性遺伝子として知られ、この疾患の病因・病態に深く関わっていると考えられている。しかし、これらサイトカインに関する神経科学的な病態メカニズムは未だに不明である。

「神経発達障害仮説」は現在もつとも

注目されている統合失調症の原因仮説の一つである。この仮説に従うと EGF や NRG1 の遺伝子多型や胎児の環境因子は共に脳内の発現を調節していると考えられ、その破綻は脳発達を障害し統合失調症のリスクを上昇させていると仮想される。また、EGF はヒト胎児の羊水中に数十から数百マイクログラム・L の高濃度で含まれており、周産期障害との関連性も取りざたされている。ともに統合失調症の患者死後脳において、蛋白有量、その受容体 (ErbB1、ErbB4) 発現レベルに異常が見出されている。しかし、これらサイトカイン異常シグナルと統合失調症の病態との関係を調べた研究はない。

最近、我々は中脳ドーパミン神経が

EGF の受容体 ErbB1、ならびに NRG の受容体 ErbB4 を強く発現していることを報告した。また、これらサイトカインはともに *In vivo* においてドーパミン神経の生後発達、軸索伸張を促す神経栄養因子であることが判明している。これらの知見から本研究では、これらサイトカインを新生児ネズミ末梢に投与したモデルを用い、その黒質と腹側被蓋野ドーパミン神経の回路発達、ドーパミン放出変化、認知行動異常との関連性、自発的神経活動、ならびに入力シナプス可塑性などを、総合的に分析・評価することで、これら動物モデルの呈する統合失調症関連病態メカニズムを明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

①新生児サイトカイン投与モデルの作製

動物は、C57BL/6N マウス（日本チャールズリバー）もしくは SD ラット（SLC）の生後 2 日齢を使用した。NRG1 蛋白は、大腸菌内で組み替え蛋白として作製した。リフォールディングの後ニッケルカラムとイオン交換カラムで精製した。EGF 蛋白は、大腸菌内で組み替え蛋白として精製されたヒゲタ醤油社のものを使用した。これらサイトカインを生理食塩水に溶解させ、生後 2 日目より毎日計 9 回（生後 10 日目まで）、頸部に体重 1g 当たり 1.0 マイクログラム皮下投与した。

②モノアミン測定

脳組織は解剖後、すぐに 0.1M の過塩素酸溶液中でホモジナイズとソニケーションにより、総モノアミンを抽出した。祖抽出液は、電気化学検出器（EICOM、モデル 300）を装着した HPLC（島津製作所）により ODS カラム（4.6 x 150mm）

で分離、検出した。移動層は 45mM のクエン酸—50mM 酢酸ナトリウム pH3.6 に 285mg/L のオクタンスルホン酸ナトリウムと 13%メタノールよりなる。市販のドーパミン代謝物とセロトニン代謝物の標準品ドーパミン（DA）、水酸化フェニル酢酸（DOPAC）、ホモヴァレリン酸（HVA）、水酸化インドール酢酸（HIAA）、セロトニン（5-HT）をスタンダードとした。

③メタアンフェタミン投与

ドーパミン放出促進剤（メタンフェタミン：MAP）を用いた薬理学的実験を行った。2ヶ月齢の NRG1 投与マウスを下記、運動量測定装置に 1 時間放置後、探索性運動が低下したころ、MAP を 0.5～3.0mg/kg の用量で腹腔内投与をし、その後の運動量亢進を 1 時間にわたって計測した。

④音驚愕反応の測定

小動物驚愕反応測定装置（San Diego Instruments）にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビション(PPI)を測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激としては、音刺激（120 dB）を用い、プレパルス刺激として環境騒音レベルより 3-15 デシベル高い音圧の刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比の減少分をプレパルスインヒビション(PPI)とした。

⑤運動量の測定と社会行動の測定

赤外線によるマウス、もしくはラット用の自動運動量測定装置（Med Associates）にて水平・垂直運動量を測定した。1 時間後の新規環境になれた時点で、異なるケージ育った同性の標的眞数を測定装置中に入れ、モデル動物の標的動物に対する社会行動（匂いかぎ、追尾、マウンテ

イング) を計測した。

⑥脳内薬物投与

麻酔したラット(生後56-70日)の頭蓋のブレグマ0.9mm前、3mm横、4.5mm下にガイドカニューレ先端を挿入・固定し、10日間飼育して、手術からの回復を待った。ガイドカニューレを用いてハミルトンシリンジから0.5 μ Lのドーパミン関連薬物を淡蒼球に注入した。5-15分後に行動実験を実施した。

⑦中脳スライス作製

各投与動物におけるドーパミン神経の電気生理特性、シナプス入力、自発発火活動を計測するため、中脳腹側部を含む水平段スライスを氷冷人口脳脊髄液中で作製した。スライスパッチクランプ記録には、厚さ250-300 μ m、ユニット活動記録には厚さ400 μ mのスライス標本作製した。各個体より1枚のスライスを採取し、半切したスライスを34°Cで30分、室温で30分インキュベーションすることで回復させた後、電気生理学的計測を行った。

⑧スライスパッチクランプ記録

赤外光照射微分干渉顕微鏡下で細胞体を可視化し、ホールセルパッチクランプ法により記録を行った。ドーパミン神経は、著明な過分極活性型カチオン電流 I_h を保有することより生理的に同定された。さらに記録細胞をビオチン染色により可視化し、ドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の抗体反応性の有無により確認した。

シナプス入力は、興奮性・抑制性微小シナプス電流(それぞれmEPSCあるいはmIPSC)をTTX及びGABA_AあるいはG

ルタミン酸受容体阻害剤存在下で単離し、その頻度並びに振幅を解析することで検討された。その他、ドーパミン神経の生理特性として、発火頻度を決定するチャネルである過分極活性型カチオン電流 I_h 、並びに、発火特性を決定する活動電位発生後のafter-hyperpolarization(AHP)成分を検討した。

⑩ユニット記録

ドーパミン神経の自発発火活動の計測には、ガラス微小電極(10-25M Ω)をドーパミン核に刺入することで、細胞外からのスパイクユニットを記録した。ドーパミン神経由来のユニット活動は、確立されたクライテリアに基づき同定した。即ち、スパイク持続時間が比較的長く(2msec以上)、1-5Hzの低頻度かつ規則性のある活動を示すものをドーパミン神経とみなし解析に用いた。各スライスにつき黒質、腹側被蓋野各々の領域より5細胞程度のドーパミン神経を記録し、その平均発火頻度を解析した。

(倫理面への配慮)

これらの動物実験は、新潟大学動物実験倫理委員会からその実験法についての承認を得て実施した。

C. 実験結果

①新生児マウスへのNRG1末梢投与の急性効果

新生児マウスへのNRG1蛋白の末梢投与により中脳NRG1受容体(ErbB4)のリン酸化が亢進した。さらにビオチン化NRG1投与によって、末梢NRG1蛋白が中脳領域に到達していることも確認した。この脳領域では、ドーパミン神経が

ErbB4 の主要な発現細胞であるので、末梢投与された NRG1 はこれらドーパミン神経に到達したと推察された。投与直後の脳内ではドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現・リン酸化に上昇が見られた。同時にこのマウス脳内のドーパミン含量に有意な増加が観察された。

②新生児マウスへの NRG1 末梢投与の慢性効果

成長後の NRG1 投与マウスのウエスタンブロットによると、前頭前野内側部で TH 発現量が持続的に上昇していた。TH の免疫染色でも NRG1 投与マウスの同部位において過剰なドーパミン神経終末が観察されるとともにドーパミン放出能も対照群と比較して上昇していることが明らかとなった。この事実を裏付けるように、この NRG1 投与マウスはドーパミンの遊離促進剤である MAP に対して高感受性を示すことが、MAP 誘発運動量測定並びに c-fos 免疫染色によって明らかとなった。

③新生児マウスへの NRG1 末梢投与の認知行動学的影響

成熟した NRG1 投与マウスを統合失調症に関連する行動テストバッテリーにかけた。NRG1 投与マウスは PPI、潜在学習、社会性行動といった統合失調症患者で障害が見られる脳機能に選択的に障害を示した。また、これらの認知行動異常は抗精神病薬、リスペリドンの慢性投与によって改善した。なお、運動量試験、学習試験及び病理学的解析も平行して実施したが、一般行動や学習に異常はなく、脳構造にも問題が見られないことが確認された。

④新生児ラットへの EGF 末梢投与のド

ーパミン神経発達への効果

新生児ラットへの EGF 蛋白の末梢連続投与により、生後 10 日齢時点ではドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現量が、線条体、側座核、淡蒼球において上昇した。しかし、生後 60 日齢にいたると、その TH の上昇は淡蒼球に限局し、また同時に同部位におけるドーパミン含量の上昇も観察された。

⑤EGF 投与モデル動物の淡蒼球でのマイクロダイアリシス

成長後の EGF 投与マウスの淡蒼球において、実際にドーパミン放出量が、合成量と含量の上昇に伴って上がっているかどうかを、マイクロダイアリシスと微量ドーパミン計測によって検討した。EGF 投与動物の淡蒼球では定常状態でドーパミン放出量が 2 倍近く亢進していた。また脱分極刺激を負荷しても、その亢進は維持されていた。各動物のドーパミン放出量を、当該動物のプレパルスインヒビションスコアと対比させたところ、強い負の相関が観察された。

⑥淡蒼球のドーパミン活性と認知行動異常 実際に淡蒼球でのドーパミン放出が認知行動異常の発現に関連しているかどうか、淡蒼球にモノアミンを枯渇させるレセルピンやドーパミン受容体のアゴニスト、アンタゴニストを注入して、EGF 投与動物の行動変化を観察した。レセルピンの投与は、淡蒼球のドーパミン含量を低下させるとともに、プレパルスインヒビション障害を著しく改善した。代わって D1 受容体アンタゴニスト (SCH23390) や D2 (raclopride) 受容体アンタゴニスト (raclopride) を局所注

入すると、raclopride の場合にのみ、用量依存的にプレパルスインヒビション障害が改善した。

この部位特異性を検証する目的で、D2 受容体アゴニスト (quinpirole) を、逆にコントロールラットの淡蒼球局所に注入するとプレパルスインヒビション障害が誘発された。

⑦新生児期 NRG 末梢投与が及ぼすドーパミン神経自発発火への影響

成熟 NRG マウスドーパミン神経の自発発火を細胞外スパイクユニット記録し、平均発火頻度を比較した。黒質緻密部と腹側被蓋野の両領域、各スライス 5 細胞程度計測した。その結果、腹側被蓋野での平均発火頻度に有意な増加を認めることができた。またこの発火頻度の増加は、グルタミン酸シナプスおよび GABA シナプス伝達を遮断した際には消失した。このことより、この NRG により生じた発火頻度の増加は、シナプス入力の変化が寄与する可能性があるかと推察された。

⑧新生児期 NRG 末梢投与が及ぼすドーパミン神経の入力シナプスへの影響

上記自発発火活動計測の結果に基づき、成熟動物の腹側被蓋野におけるシナプス入力を微小シナプス電流解析により検討した。その結果、mEPSC ではイベント頻度の有意な増加が認められた。さらに、mIPSC に関しては、有意な電流振幅の低下を認めることができた。これらシナプス特性変化は、ドーパミン神経に対して興奮性レベルを増加させる作用を持つ可能性が考えられた。

さらに、自発発火活動や興奮性を調節する要因として、過分極活性型カチオン

電流 I_h や AHP 成分などが寄与する可能性を検討した。しかしながら、これらには NRG の著明な影響を認めることができなかった。

⑨新生児期 EGF 末梢投与が及ぼすドーパミン神経生理特性への影響

幼若および成熟動物のドーパミン神経の生理特性をパッチクランプにより検討した。過分極活性型カチオン電流 I_h と発火特性を決定する活動電位発生後の AHP 成分を検討した。その結果、EGF 投与により AHP 成分の低下を認めることができた。また、この低下により、脱分極電流注入に対する最大発火頻度が亢進することも見いだされた。このような生理特性変化は、興奮性の増加に寄与する可能性がある。

D. 考察

げっ歯類でのドーパミン神経の神経発達期である生後成長期において、過剰な EGF や NRG 末梢投与は、これらのサイトカインの血液脳関門の透過を促し、ドーパミン神経細胞に対する過剰な EGF や NRG 暴露まねく。このようなドーパミン神経細胞の EGF や NRG 暴露は、その神経投射先である淡蒼球や前頭皮質における過剰支配を招くばかりではなく、そのシナプス形成や電氣的膜特性・興奮性にも永続的な影響を与えること判明し、生後においても可塑性を示すドーパミン神経は、これらサイトカインに脆弱であることを証明した。

神経発達期の過剰 NRG1 投与では、まず脳全体のドーパミン神経発達の異常な亢進をまねき、前頭前野では成熟後もこの過剰神経支配が持続していた。そのた

めこのモデル動物は、MAP 投与後より多量のドーパミンを放出するため、より高い MAP 感受性を示したものと考えられた。この NRG1 投与マウスの MAP 高感受性は、fos の免疫染色でも顕著で、そのドーパミンの過剰支配の脳領域である前頭前野内側部でより高い fos 誘導が見られた。

このようなドーパミン神経機能の亢進は統合失調症の病態で疑われる所見である。NRG1 の活性標的となりうる興奮性・抑制性神経・シナプス及びグリア細胞への影響も、ウエスタンブロットで検討したが、変化がみられたのは上記のドーパミン神経系分子のみであった。

これまでの報告によると NRG1 遺伝子ノックアウトマウスは今回の NRG1 投与マウスと類似した統合失調症様の認知機能異常を示すことが知られている。一過的な NRG1 投与によって同様の認知行動異常が再現されたことは、NRG1 過剰シグナルも神経発達障害を誘発できることを示唆するものである。これらの知見は NRG1 による統合失調症病態の発症の背景に神経発達障害が深く関わっていることを示しているとともに、ドーパミン神経の機能異常が、PPI 等、一連の統合失調症に関連する認知機能異常に関連していることを示している。

一方、神経発達期の過剰 EGF 暴露は黒質・線条体路のドーパミン神経発達の異常な亢進をまねき、淡蒼球では成熟後もこの過剰神経支配が持続していた。黒質における EGF 受容体の分布は、淡蒼球支配をしようドーパミン神経の細胞体の分布と一致しており、EGF の新生児投与により、これらの神経が刺激され、過剰発

達したものと推定される。しかし、EGF の供給がなくなった時点で、黒質—淡蒼球路以外のドーパミン神経終末は正常化したと推察される。唯一、淡蒼球では、この部位からの内在性 EGF 類の発現・放出上昇を招いたことで、過剰支配が持続したものと考えられる。

実際に EGF 投与動物の淡蒼球でのドーパミン放出量は異常に亢進していて、その量はプレパルスインヒビション障害と有意な相関を示した。淡蒼球局所へのレセルピンや D2 ブロッカーの注入により、コントロールレベルにまで、プレパルスインヒビションが改善している。したがって EGF 投与モデルのプレパルス障害は、淡蒼球でのドーパミン亢進に起因する行動異常であると推察された。

このようなドーパミン神経機能の亢進は統合失調症の病態で疑われる所見である。今回注目された脳部位、淡蒼球は、間接路とよばれるドーパミン D2 受容体で制御されている神経回路に対応する。つまり定型抗精神病薬の主要な作用点でもある脳部位がドーパミンの過剰神経支配を受けていたのである。この事実は、定型抗精神病薬の作用を解説しうるものである。加えて脳画像研究では、実際の統合失調症患者において、淡蒼球のサイズ、活動、異方性についての異常報告があることから、EGF モデル動物に限らず、より一般化できうる病態かもしれない。

これらのモデル動物で観察された独特な病態は、EGF と NRG1 が、ドーパミン神経上にある異なる ErbB1 と ErbB4 受容体に結合し、活性化した結果と思われる。実際、新生児期 NRG 投与と EGF 投与に対する認知行動の反応性が異なって

いたことは、この説明をサポートする。今回注目された中脳ドーパミン神経は、腹側被蓋野>前頭皮質と黒質>線条体・淡蒼球経路に大別される。前者が NRG1 受容体量が高く、逆に後者の方に EGF 受容体発現量が高い。このことより同じドーパミン神経機能の変化といっても、システムレベルでのこれら 2 種のサイトカインの脳機能への影響は、大きく異なることが予想される。プレパルスインヒビションの程度では、EGF 投与動物がより強い障害を示すことなど、実際、2 つのモデル動物の示す認知行動異常の差異を説明できるかもしれない。

E. 結論

ドーパミン神経発達は、末梢性のサイトカインに高い脆弱性を示し、異常な発達を容易に起こす。この知見は統合失調症のドーパミン仮説極めて良く合致するため、ドーパミン関連分子が治療薬標的として探索・再評価されるべきと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S, Ozaki M, Takahashi H, Nawa H. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*

16 :307-320, (2011).

- 2) Iwakura Y, Zheng Y, Sabilia M, Abe Y, Piao Y, Yokomaku D, Wang R, Ishizuka Y, Takei N, and Nawa H: Qualitative and quantitative re-evaluation of epidermal growth factor-ErbB1 action on developing midbrain dopaminergic neurons in vivo and in vitro: target-derived neurotrophic signaling (Part 1). *J Neurochemistry*, 18:45-56 (2011).
 - 3) Iwakura Y, Wang R, Abe Y, Piao Y, Shishido Y, Higashiyama S, Takei N, Nawa H: Dopamine-dependent ectodomain shedding and release of epidermal growth factor in developing striatum: target-derived neurotrophic signaling (Part 2). *J Neurochemistry*, 118:57-68 (2011).
 - 4) Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, Mizuno M, Aizawa M, Shcherbakova K, Wang R, Namba H, Nawa H. Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF. *PLoS One*. 6:e25831 (2011).
 - 5) Nawa H, Yamada K. Experimental schizophrenia models in rodents established with inflammatory agents and cytokines. *Methods Mol Biol*. 829:445-451 (2012).
- ##### 2. 学会発表
- 1) Nawa H. Neurotrophic contribution of EGF and neuregulin-1 to Parkinson's disease and

schizophrenia. Japan-Korea Joint Conference on Brain Aging and Neurodegeneration, 2011 November 21-22, Nagasaki.

- 16) 那波宏之: 神経栄養因子暴露に対するドーパミン神経回路発達の脆弱性: 統合失調症ドーパミン仮説の再認識、第6回日本統合失調症学会大会、2011年7月18-19日、札幌
- 17) Namba H, Takeda Y, Nawa H: Electrophysiological properties of adult midbrain dopaminergic neurons of the mice treated with neuregulin-1 as neonates. 第34回日本神経科学大会、2011年9月14-17日、横浜
- 18) 那波宏之、水野誠、外山英和: 上皮成長因子ファミリー分子によるドーパミン過剰発達と統合失調症、第54回日本神経化学会 2011年9月26-28日、石川

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
功刀浩	統合失調症の薬理・生化学的仮説	加藤進昌、 神庭重信、 笠井清登	TEXT 精神医学第4版	南山堂	東京	2012年	256-257
堀弘明、功刀浩	視床下部-下垂体-副腎系機能検査法と精神疾患	三國雅彦、 福田正人、 功刀浩	精神疾患診断のための脳形態・機能検査法	新興医学出版	東京	2012年	91-100
功刀浩	プレパルスインヒビションの施行法と精神疾患の診断	三國雅彦、 福田正人、 功刀浩	精神疾患診断のための脳形態・機能検査法	新興医学出版	東京	2012年	70-76.
篠山大明、服部功太郎、功刀浩	精神疾患における血中タンパク質やアミノ酸濃度	三國雅彦、 福田正人、 功刀浩	精神疾患診断のための脳形態・機能検査法	新興医学出版	東京	2012年	210-217
服部功太郎、寺石俊也、篠山大明、功刀浩	気分障害脳脊髄液(CSF)中アミン代謝産物		気分障害の薬理・生化学—うつ病の脳内メカニズム研究：進歩と挑戦—	医薬ジャーナル	大阪	2012年	56-59

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H	Possible impact of ADRB3 Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	[Epubahead of print]		2012 May 17.
Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H.	Phencyclidine-Induced Decrease of Synaptic Connectivity via Inhibition of BDNF Secretion in Cultured Cortical Neurons.	Cereb Cortex	[Epub ahead of print]		2012 Mar 30.
Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Nakata Y, Kunugi H.	Glutamatergic changes in the cerebral white matter associated with schizophrenic exacerbation.	Acta Psychiatr Scand	[Epub ahead of print]		2012 Mar 20.
Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T.	A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population.	Schizophr Res.	137(1-3):26	4-6	2012 May
Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T	Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia.	Behav Brain Funct	8	2	2012 Jan 6
Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T.	Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.	159B(1)	30-7	2012 Jan
Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y.	Positive association of phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	156B(7)	850-8.	2011 Dec

Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Iijima Y, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H.	Possible association between interleukin-1 β gene and schizophrenia in a Japanese population.	Behav Brain Funct	7	35	2011 Aug 16
Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.	A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	35(8)	1877-83.	2011 Dec 1
Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H.	Relationships between season of birth, schizotypy, temperament, character and neurocognition in a non-clinical population.	Psychiatry Res	195(1-2)	69-75	2012 Jan 30
Sasayama D, Wakabayashi C, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H	Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients.	J Psychiatr Res	45(11)	1439-44	2011 Nov
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	35(7)	1738-43	2011 Aug 15
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	36(9)	1921-31.	2011 Aug
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	63(4)	232-41.	2011
Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Fujii T, Hattori K, Ishikawa M, Kunugi H.	Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test.	The Open Neuropsychopharmacology J	5	18-24	2012

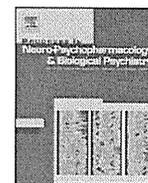
Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H	Discrimination of schizophrenic females from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry obtained with voxel-based morphometry.	Psychiatry Clin Neurosci	In press.		
Numakawa T, Yamamoto N, Chiba S, Richards M, Ooshima Y, Kishi S, Hashido K, Adachi N, and Kunugi H.	Growth factors stimulate expression of neuronal and glial miR-132	Neurosci. Lett.	505	242-247	2011
Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, Kunugi H.	Glucocorticoid suppresses BDNF-stimulated MAPK/ERK pathway via inhibiting interaction of Shp2 with TrkB.	FEBS Lett.	585	3224-3228	2011
Numakawa T, Richards M, Adachi N, Kishi S, Kunugi H, and Hashido K.	MicroRNA function and neurotrophin BDNF.	Neurochem. Int.	59	551-558	2011
Yoshimura T, Usui H, Takahashi N, Yoshimi A, Saito S, Aleksic B, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N	Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	35 (5)	1268-72	2011
Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki N	Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia: A postmortem study.	Schizophr Res	134 (2-3)	137-42	2012
Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A, Ozaki N, Nabeshima T	Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders.	Int Neuropsychopharmacol	J14 (4)	459-77	2011
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 a Bulletin		In press	2011

Ikeda, M., B. Aleksic, Y. Kinoshita, T. Okochi, K. Kawashima, I. Kushima, Y. Ito, N. Nakamura, T. Kishi, T. Okumura, Y. Fukuo, H.J. Williams, M. Hamshere, D. Ivanov, T. Inada, M. Suzuki, R. Hashimoto, H. Ujike, M. Takeda, N. Craddock, K. Kaibuchi, M. Owen, J., N. Ozaki, C. O'Donovan M, and N. Iwata	Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population	Biological Psychiatry	69(5)	472-8	2010
Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S, Ozaki M, Takahashi H, Nawa H	Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia.	Mol Psychiatry.	16	307-320	2011
Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, Mizuno M, Aizawa M, Shcherbakova K, Wang R, Namba H, Nawa H.	Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF	PLoS One	6(10)	e25831	2011



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Possible impact of *ADRB3* Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia

Daimei Sasayama^{a,b,*}, Hiroaki Hori^a, Toshiya Teraishi^a, Kotaro Hattori^a, Miho Ota^a, Masahiko Tatsumi^c, Teruhiko Higuchi^d, Naoji Amano^b, Hiroshi Kunugi^a

^a Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

^b Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, 390-8621, Japan

^c Yokohama Shimryo Clinic, Yokohama, 221-0835, Japan

^d National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, 187-8502, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 March 2012

Received in revised form 11 May 2012

Accepted 11 May 2012

Available online xxx

Keywords:

Depression

Genetic polymorphism

Schizophrenia

$\beta 3$ Adrenoceptor

ABSTRACT

Background: The $\beta 3$ -adrenoceptor (*ADRB3*) gene Trp64Arg polymorphism has been shown to be associated with obesity as well as type 2 diabetes and cardiovascular disease. The incidence of overweight and the risks of type 2 diabetes and cardiovascular disease are also increased in major depression and schizophrenia. We hypothesized that the Trp64Arg polymorphism may be associated with increased risk of schizophrenia and depression.

Methods: The Trp64Arg was genotyped in 504 patients with schizophrenia, 650 with major depressive disorder (MDD), and 1170 healthy controls. Of these participants, body mass index (BMI) data were available for 125 patients with schizophrenia, 219 with MDD, and 261 controls.

Results: No significant difference in genotype or allele distribution was found across the diagnostic groups. No significant difference in BMI was observed between the Arg allele carriers and the non-carriers in the MDD and the control groups. However, patients with schizophrenia carrying the Arg allele had significantly higher BMI (Mean (SD): Arg carriers: 26.5 (6.9), Arg non-carriers: 23.8 (4.3); $P=0.019$) and a higher rate of being overweight (BMI of 25 or more) compared to their counterparts (Trp/Trp group) (% overweight (SE): Arg carriers: 52.3 (7.5), Arg non-carriers: 32.1 (5.2); $P=0.027$).

Conclusions: We obtained no evidence for the association of *ADRB3* Trp64Arg with the development of MDD or schizophrenia. However, the Arg allele was found to be associated with higher BMI and being overweight in patients with schizophrenia. This may imply that genotyping *ADRB3* is of clinical use to detect schizophrenic individuals at risk for developing obesity.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The $\beta 3$ -adrenoceptor is mainly expressed in adipose tissue and mediates the physiologic actions of endogenous catecholamines. Its actions include enhancement of lipolysis in the white adipose tissue and increase of thermogenesis in the brown adipose tissue. Trp64Arg is a missense polymorphism in the $\beta 3$ -adrenoceptor (*ADRB3*) gene and is associated with lower lipolytic activities (Umekawa et al., 1999). The Arg allele of this polymorphism has been shown to be associated with obesity as well as type 2 diabetes and cardiovascular

disease (Clement et al., 1995; Gjesing et al., 2008; Iwamoto et al., 2011; Oizumi et al., 2001; Walston et al., 1995; Widen et al., 1995).

Adipocytes in the white adipose tissue secrete a variety of adipocytokines such as leptin, adiponectin, and resistin. These adipocytokines have a central role in the regulation of insulin resistance, as well as in many aspects of inflammation and immunity (Tilg and Moschen, 2006). Adipocytes also secrete chemokines, particularly monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). MCP-1 attracts leukocytes such as monocytes, T lymphocytes, and dendritic cells (Carr et al., 1994; Xu et al., 1996), which then secrete inflammatory cytokines such as interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor- α . MCP-1 is also known to play a critical role in the development of cardiovascular disease and obesity-induced insulin resistance (Niu and Kolattukudy, 2009).

These inflammatory factors are also implicated in the pathogenesis of psychiatric disorders including schizophrenia and depression. An increased IL-6 level is one of the most robust findings in the study of inflammatory markers in schizophrenia (Potvin et al., 2008;

Abbreviations: *ADRB3*, $\beta 3$ -adrenoceptor; ANCOVA, analysis of covariance; BMI, body mass index; HWE, Hardy–Weinberg equilibrium; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MDD, major depressive disorder; SD, standard deviation; SE, standard error.

* Corresponding author at: Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan. Tel.: +81 42 341 2712x5132; fax: +81 42 346 1744.

E-mail address: sasayama@shinshu-u.ac.jp (D. Sasayama).

0278-5846/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.007

Please cite this article as: Sasayama D, et al, Possible impact of *ADRB3* Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (2012), doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.007