

- Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
- 49) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011.invited speaker
- 50) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 51) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
- 52) Koide T, Aleksic B, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N Ozaki N. Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 53) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of prepulse inhibition to personality dimensions in Japanese patients with schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 54) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Ikeuchi T, Morihara T, Hashimoto R, Tanimukai H, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Decrease in major amyloid beta species may trigger amyloidogenesis in vivo. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. Poster
- 55) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Translational research in schizophrenia using research bioresources and databases in the Japanese Human Brain Phenotype Consortium. 第2回日独6大学学長会議、京都、3.30,2012. 講演
- 56) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. The genome wide supported NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a voxel-based morphometry study, a gene-based case-control study and gene expression analysis. 第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 57) 山森英長、橋本亮太、岡田武也、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 58) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 59) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における20症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 60) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、

- 高橋秀俊、中鉢貴行、レオニデスカヌエト、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症にお
 61) 新井誠、宮下光弘、市川智恵、豊田倫子、前川素子、大西哲生、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、渡邊琢夫、山本博、宮田敏男、岡崎祐士、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス代謝制御の分子基盤解明、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 62) 橋本亮太、「統合失調症治療の新たな枠組みを考える」—統合失調症専門外来・入院プログラムでのクロザピン治療経験を踏まえて—第7回日本統合失調症学会 ランチョンセミナー4、愛知、3.16-17(17), 2012. 講演
- 63) 井上頌子、竹上学、小野聡、高垣佳史、山田貴之、松井浩子、上田要一、大石雅子、三輪芳弘、橋本亮太、武田雅俊、黒川信夫、クロザピン適正使用における薬剤師の役割、第33回日本病院薬剤師会近畿学術大会、大阪、1.21-22, 2011. ポスター
- 64) 松浦由加子、藤野陽生、橋本亮太、井村修、統合失調症患者の姿勢不安定性とその要因の検討、2011年度日本リハビリテーション心理学会学術大会、大阪、12.9, 2011. 口頭
- 65) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、梅田-矢野知美、毛利育子、伊藤彰、谷池雅子、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討、第44回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2012. ポスター
- 66) 新井誠、宮下光弘、市川智恵、豊田倫子、大西哲生、吉川武男、有波忠雄、岡崎祐士、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、山本博、渡邊琢夫、宮田敏男、糸川昌成、カルボニルストレス代謝制御の解明と統合失調症の診断治療・予防法の創出、第44回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2012. ポスター
- 67) 安田由華、橋本亮太、新型インフルエンザ罹患後に Kleine-Levin 症候群を発症した一例へのリスペリドンの効果、第52回日本児童青年精神医学会、徳島、11.12(12), 2011. ポスター
- 68) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第52回日本児童青年精神医学会、徳島、11.12(11), 2011. ポスター
- 69) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、Canuet Leonides、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、Sternberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第41回日本臨床神経生理学学会学術大会、静岡、11.10-12(12)、2011、ポスター
- 70) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及び統合失調症のリスクに関連する、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 71) 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 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 72) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第21回日

- 本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 73) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 74) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 75) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 76) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 77) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：肝機能異常について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 78) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：好中球減少症について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 79) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 80) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：多飲水について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 81) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 82) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 83) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における14症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第21回日本臨床精神神経薬理学会・第

- 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. 口頭
- 84) 橋本亮太、座長、「統合失調症・抗精神薬1」第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011.
- 85) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第107回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 86) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第107回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 87) 橋本亮太、女性研究者のライフプランーいつ、何を、どう決めるかー、神経化学の若手研究者育成セミナー、第54回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. 講演
- 88) 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、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第54回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 89) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第54回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 90) 山路國弘、橋本亮太、大井一高、福本素由乙、安田由華、山森英長、統合失調症入院プログラムによってブロナンセリンが最も有効であることが客観的に示された一例、DSフォーラム2011、神戸、9.18.2011. ポスター
- ター
- 91) 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 遺伝子は統合失調症とプレパルス抑制と関連する、第34回日本神経科学大会こころの脳科学、横浜、9.14-17(17), 2011. ポスター
- 92) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク2011年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 93) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク2011年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 94) Branko Aleksic, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimia A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 包括脳ネットワーク2011年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011. ポスター
- 95) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第109回近畿精神神経学会、滋賀、8.6, 2011. 口頭
- 96) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第6回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 97) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、

- 福本素由己、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、統合失調症と広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての比較検討、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(19), 2011. ポスター
- 98) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 99) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、杉岡大輝、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、湯澤公子、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス回避機構の研究、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 100) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 101) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡邊琢夫、山本博、糸川昌成、カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究-Research on pathophysiology of the schizophrenia associated with idiopathic carbonyl stress、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 102) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、梅田知野知美、山森英長、大河内智、岩瀬真生、数井裕光、岩田伸生、武田雅俊、遺伝子の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連-Association of the ZNF804A genotype with schizotypal personality trait、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 103) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 104) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化: VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRGN gene: A voxel-based morphometry study. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 105) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究-Study of Remission in Schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 106) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5. 21-22(22), 2011. ポスター
- 107) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連-Prepulse inhibition and its relationship to

personality dimensions in patients with schizophrenia、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター

- 108) 太田深秀、石川正憲、佐藤典子、中田安浩、根本清隆、大西隆、守口善也、橋本亮太、功刀浩、Voxel based morphometry を用いた統合失調症と健常人の判別分析
-Discriminant analysis between schizophrenia patients and healthy subjects using MRI、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 109) 中江文、橋本亮太、奥知子、酒井規広、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か～統合失調症患者研究を通じた痛みの考察～、日本麻酔科学会第58回学術集会、神戸、5.19-21(21). 2011. 口頭
- 110) 野田隆政、中込和幸、精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー、第16回認知神経化学学会学術大会シンポジウム福岡、10.23, 2011.
- 111) 野田隆政、山村隆、多発性硬化症(Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状—うつ症状を中心に、第24回日本総合病院精神医学会総会シンポジウム、福岡、11.25, 2011.
- 112) 野田隆政、平林直次、安藤久美子、大森まゆ、黒木規臣、医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント、第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム、東京、10.26, 2011.
- 113) 野田隆政、電気けいれん療法、平成23年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会、東京、11.6, 2011.

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

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

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 -
研究分担者 岩田伸生 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、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。その中でも、薬剤の反応性や副作用を遺伝子から予測することを目的とする薬理遺伝学的研究は、関連因子の効果量が大きいことが想定されるため、とくに全ゲノム関連研究が有用であろうと推測されている。本研究は、覚醒剤使用障害患者の中で、精神病状態を発症する群とそうでない群が存在することに着目し、覚醒剤の副作用としての「精神病状態」を検討する薬理遺伝学的研究を行った。また、過去に行った統合失調症の全ゲノム関連研究のデータと比較することで、「覚醒剤により精神病となるリスクSNP」は、統合失調症の患者に多く見られることを同定した。このことは、覚醒剤精神病と統合失調症の遺伝的共通性を証明するものであり、過去の疫学的研究を示唆する初めての分子遺伝学的証左である。

A. 研究目的

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。しかし、病態生理は不明なままであり、診断法は精神症状の有無を基に行われている。また、治療薬も、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A. 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。

遺伝疫学的研究から、精神疾患の多くは、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研究(GWAS)が主流となってきた。しかし、疾患感受性のリスクの大きさは、極端に小さいことが最近のメタ解析により判明してきた。その効果は、

オッズ比にして、1.2 以下というものであり、このリスクを同定するためには、非常に大量のサンプルサイズが必要となる。一方で、薬剤の反応性や、副作用と関連するリスクは、疾患感受性に比し、大きいことが想定されている。これは、薬剤という環境要因は、人類にとって初めての経験であり、自然選択がかかっていないことから解釈される。従って、このような表現型を対象とする薬理遺伝学的研究 (Pharmacogenomics: PGx) は、目覚ましい進展を遂げている。

本研究では、覚醒剤 (Methamphetamine: METH) 使用障害患者の GWAS を行った。その中で精神病状態を発症する群と、そうならない群の比較を行い、METH 暴露という均一な環境のもとで、「精神病状態」となるリスクを PGx 的観点から検討した。しかし、サンプル数の制限のため、現時点では、「精神病状態」に至るリスクが、統合失調症と共通するかどうかについて、polygenic モデルを基盤とした解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象

ICD-10 により診断された METH 使用障害患者と

した。その中で、精神病状態を示した METH-induced psychosis 群が 195 名、精神病状態を認めない「without psychosis」群が 43 名であった（以後、METH-induced psychosis GWAS と呼ぶ）。また、Polygenic component 解析で使用する統合失調症 GWAS は、過去に我々が報告した 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（以後 SCZ GWAS と呼ぶ。Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry）。

2) DNA チップ、Quality control(QC)

Affymetrix Genome-wide SNP 5.0 と 6.0 チップを用いた GWAS を行った。Platform が異なるために、両チップで共通する SNP を解析に用いた。Affymetrix Genotyping Console の default で pass したサンプルを用い、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（2 名：METH-induced psychosis と without psychosis 各 1 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。また、それぞれが連鎖平衡にある SNP のみを抽出するため、 $r^2 < 0.25$ を threshold として LD-pruning を行い、最終的には 64,815 SNP を解析に用いた。

3) 統計解析

この解析では、2 個の独立した GWAS データセットを用いる。まず、一つの GWAS サンプル (discovery set という) で普通の関連解析を行い、非常に緩い有意水準(例えば $P < 0.5$: この場合の P を P_T と表す)を設定、そこで“リスクアレル”を定義する。次に、異なる GWAS データセット (Target set という) で各 SNP の genotype 分布を決定、“リスクアレル”の総数を Target set すべてのサンプルでカウントし、case と control でその総数の平均に差があるかを検討する。

Discovery set におけるリスクアレルの設定は、通常の χ^2 乗検定を、target set における polygenic score の比較には、logistic regression 解析を用いた。

(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、個人情報への厳重な管理（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。

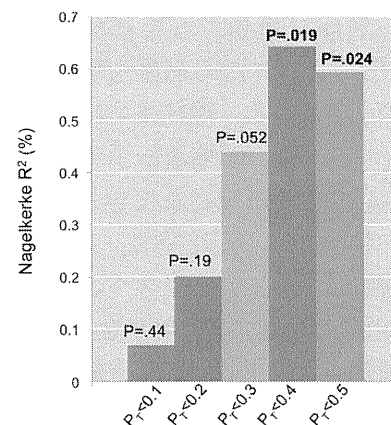
また申請者は日本人類遺伝学会の臨床遺伝専門医として藤田保健衛生大学病院遺伝医療相談を担当しており、本研究のみならず様々な遺伝相談に応じる体制を構築し対応する環境を整備している。

C. 研究結果

1) Discovery/Target: METH-induced GWAS/SCZ pair

discovery setをMETH-induced GWAS、target setをSCZ GWASとした場合、統合失調症患者において、有意に多くの「METH-induced psychosis」のリスクとなりうるアレルが存在することが同定された（図 1）。

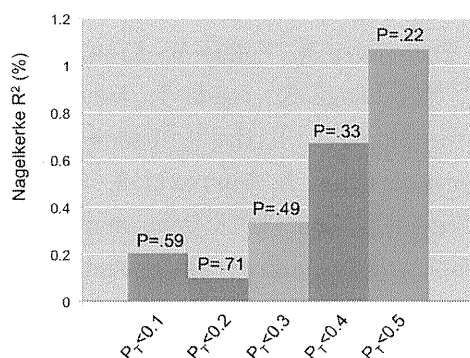
図1



2) Discovery/Target: SCZ GWAS/METH-induced psychosis GWAS

Discovery set を SCZ GWAS、target set を METH-induced GWAS とした場合、METH-induced psychosis 患者には、統合失調症のリスクが多い傾向にあったが、統計的には有意な差は検出できなかった (図 2)。

図 2



D. 考察

本研究においては、METHにより精神病状態が惹起されるリスクが、統合失調症のリスクと一部共通することが示唆された。

過去の疫学的研究において、METH使用障害患者の血縁者に統合失調症が多いことが報告されている。また、最近の大規模コホート研究の結果でも、METH使用障害患者は、将来統合失調症として「再入院」するリスクが高いと報告されている。我々の結果は、この疫学的証左を支持する初めての分子遺伝学的研究である。しかし、統合失調症のリスクで定義されるアレルは、METH-induced psychosis サンプルには、有意な重複性が認められなかった。このことは、METH-induced psychosis GWAS のサンプル数の少なさに起因すると考えられる。

一方、この Polygenic component 解析は、リスクとなりうる分子を同定するわけではなく、あくまで総和として重複するか否かを検討しているにすぎない。すなわち、仮説検証としてではなく、推測を行っている。従って、より多くのサンプル数を用いることで、リスクとなりうる遺伝子の同定が期待される。

E. 結論

我々は、METH-induced psychosis の全ゲノム関連研究を行うことによって、「精神病」という広い概念において、統合失調症と共通することを見いだした。それぞれの疾患感受性に対する効果量が小さいことを考え合わせると、一つの疾患 (症状) で「真の」リスクを同定しようと試みる場合は、非常に大量のサンプルが必要となる (例えば1万人以上が予想される)。しかし、本研究のように、独立したサンプルセットの重複性を利用することで、「真の」リスク同定が期待され、このような方法論を利用した今後の解析が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, and Ozaki N. Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(3), 786-91, 2010.
- 2) Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T, Tsunoka T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, and Iwata N. Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. *Neuropharmacology*, 58(7), 1168-73, 2010.
- 3) Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, and Iwata N. HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort. *Neuromolecular medicine*, 12(3), 237-42, 2010.
- 4) 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, and 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. *Biological psychiatry*, 67(3), 263-9, 2010.
- 5) 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, and Iwata N. Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biological psychiatry*, 67(3), 283-6, 2010.
- 6) Fukuo Y, Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Umene-Nakano W, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Nakamura J, Ozaki N, and Iwata N. Serotonin 6 receptor gene and mood disorders: case-control study and meta-analysis. *Neuroscience research*, 67(3), 250-5, 2010.
- 7) Takahashi N, Nielsen KS, Aleksic B, Petersen S, Ikeda M, Kushima I, Vacaresse N, Ujike H, Iwata N, Dubreuil V, Mirza N, Sakurai T, Ozaki N, Buxbaum JD, and Sap J. Loss of function studies in mice and genetic association link receptor protein tyrosine phosphatase alpha to schizophrenia. *Biological psychiatry*, 70(7), 626-35, 2011.
- 8) Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, and Iwata N. Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. *Current neuropharmacology*, 9(1), 155-9, 2011.
- 9) Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, and Iwata N. Genetic Association Analysis of NOS3 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. *Current neuropharmacology*, 9(1), 151-4, 2011.
- 10) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, and Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophrenia bulletin* 2011.
- 11) Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Matsunaga S, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Serretti A, Correll CU, and Iwata N. The CLOCK Gene and Mood Disorders: A Case-Control Study and Meta-analysis. *Chronobiology international*, 28(9), 825-33, 2011.
- 12) 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, and Iwata N. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta-analysis. *Psychiatry research*, 185(1-2), 20-6, 2011.
- 13) Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Correll CU, and Iwata N. Lack of association between translin-associated factor X gene (TSNAX) and methamphetamine dependence in the Japanese population. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(7), 1618-22, 2011.
- 14) 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, and Iwata N. Genome-wide association study

of schizophrenia in a Japanese population.
Biological psychiatry, 69(5), 472-8, 2011.

2. 学会発表

- 1) Ikeda M, Genome-wide association study (GWAS) of schizophrenia in a Japanese population, Annual meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul Korea, 4 November 2011
- 2) Iwata, N. DISC1-related molecules as candidate genes for schizophrenia, 10th World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Prague, June 30, 2011
- 3) Ikeda M, Iwata N, Candidate genes for response to risperidone: from mouse to man, 5th CINP Pacific-Asia Regional Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 22 June, 2011

G. 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

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 尾崎 紀夫 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨

統合失調症の病態としてチロシンキナーゼを介した神経発達過程の障害が想定されている。*PTPRA* がコードする受容体型チロシンホスファターゼ RPTPalufa は、チロシンキナーゼの活性を制御し、神経細胞遊走、大脳皮質形成、オリゴデンドロサイトの分化に関与する。*PTPRA* は本疾患の責任領域に位置し、発症脆弱性への関与が示唆される。

そこで、本研究では、1) *Ptpra*^{-/-}マウスの行動解析や中枢神経系での遺伝子発現解析、2) *PTPRA* と統合失調症の遺伝子関連解析、3) 患者死後脳での *PTPRA* 発現解析、を行った。その結果、1) *Ptpra*^{-/-}マウスは統合失調症のエンドフェノタイプ（メタンフェタミン誘発性過活動、感覚運動ゲート機構の異常、驚愕反応への馴化欠如）を示した。2) 患者死後脳で報告されたミエリン関連遺伝子の発現低下も確認した。3) *PTPRA* の1つの SNP が本疾患と遺伝統計学的に関連し、患者死後脳の背外側前頭前野で *PTPRA* mRNA の発現低下を見出した。

以上から、*PTPRA* が本疾患の発症脆弱性に関与することが明らかになった。*Ptpra*^{-/-}マウスを用いた検討によって、本疾患の病態解明が進むと期待される。

A. 研究目的

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、認知機能障害によって特徴づけられる。その発症には遺伝要因の重要性が指摘され、発症脆弱性遺伝子の報告も数多くされている。その1つ *neuregulin1 (NRG1)* はオリゴデンドロサイトの発達、神経細胞の遊走や分化、グルタミン酸・GABA 神経伝達の調節に関与する。*NRG1* パスウェイ上の他の2遺伝子、*ERBB4*、*PTPRZ1* についても本疾患との遺伝学的関連が報告されている。*NRG1* シグナリングは Src 型キナーゼの Fyn を介して NMDA 受容体を調節する。細胞接着分子の CHL1 と NCAM も統合失調症との関連が報告され、その下流シグナルにも Src 型キナーゼが関与している。

受容体型チロシンホスファターゼである RPTPalufa (ヒトでは *PTPRA*、マウスでは *Ptpra* によってコード) は、CHL1/NCAM のシグナリングサブユニットとして、Src 型キナーゼの Fyn を制御する。さらに RPTPalufa は ERBB1 活性の下流においても Src 型キナーゼの制御を行う。RPTPalufa は発達期の中枢神経系で高発現し、成熟後も高発現を維持する。マウスを用いた先行研究から、RPTPalufa の機能喪失が末梢神経系のミエリン形成、オリゴデンドロサイトの分化、神経細胞遊走、NMDA 受容体のリン酸化、シナプス可塑性、短期記憶に障害を引き起こすことが報告された。

興味深いことに、*PTPRA* は統合失調症の責任領域とされる 20p13 に位置する。

以上の証左から、RPTPalufa がチロシンキナーゼを介した神経発達過程に関与し、さらには統合失調症の分子病態への関与も示唆される。そこで、本研究では *Ptpra* の機能喪失マウス (*Ptpra*^{-/-}マウス) を用いて、統合失調症に関連した行動学的異常、遺伝子発現変化について検討を行った。さらに *PTPRA* と統合失調症の遺伝学的関連、患者死後脳を用いた *PTPRA* の発現変化についても検討した。

B. 研究方法

Ptpra^{-/-}マウスは、C57BL/6J マウスに 10 世代戻し交配を行って作成した。マウスの行動解析では、基本的な運動・感覚機能や自発運動量を評価後、薬物誘発性過活動、プレパルス・インヒビション (PPI)、急性驚愕反応を測定した。後者 3 つは統合失調症のエンドフェノタイプとして、遺伝要因の影響をより強く受けると考えられている。薬物反応性過活動の測定では、統合失調症の病態で想定されるドパミン系システムの過活動を評価するため、メタンフェタミン (MAMPH) を投与した。感覚運動ゲート機構を反映する PPI は、突然の聴覚刺激に対する驚愕反応が、先行する (<500msec) 弱い刺激によって抑制さ

れる現象を指し、2.5ヶ月齢時と5ヶ月齢時に評価を行った。

遺伝子発現解析では、*Ptpra*^{-/-}マウスの全脳あるいは患者死後脳の背外側前頭前野から RNA を抽出し、定量PCR法 (qPCR) で検討した。前者では、統合失調症の死後脳解析で報告されたミエリン関連遺伝子の発現変化を検討し、後者では *PTPRA* の発現変化を、統合失調症患者 (35名)、双極性障害患者 (35名)、健常者 (35名) の間で比較した。

遺伝子解析では、池田らによって報告された日本人統合失調症患者の全ゲノム関連解析 (GWAS) の結果を用いた。これは患者 560名と健常者 548名を GeneChip Human Mapping 5.0 Array で解析したデータを含む。次に患者 850名と健常者 829名からなる独立サンプルセットを用いて、GWAS の結果の再現性を確認した。

C. 研究結果

Ptpra^{-/-}マウスは、野生型マウスと比較して、基本的な運動・感覚機能や自発運動量に差がないことを確認した。その上で、MAMPH 投与後の行動変化を評価した。*Ptpra*^{-/-}マウスは急性 MAMPH 投与後 (2 mg/kg) に活動性が有意に亢進した。PPI に関する検討では、2.5ヶ月齢時に *Ptpra*^{-/-}マウスと野生型マウスの間に驚愕反応の違いを認めなかったが、前者は PPI の有意な低下、すなわち、感覚運動ゲート機構の異常を示した。5ヶ月齢時の検討では PPI の低下は確認できなかった。また、野生型マウスで観察される驚愕反応への馴化は、*Ptpra*^{-/-}マウスでは認めなかった。

Ptpra^{-/-}マウスの全脳を用いたミエリン関連遺伝子の発現解析では、検討した 9個の遺伝子のうち、8つで有意な発現低下を示した (*Cldn11*, *Cnp1*, *Mbp*, *Mobp*, *Olig2*, *Sox10*, *ErbB4*, *Qk*: 低下率は 53%-67%)。この遺伝子群には、オリゴデンドロサイトのマーカー遺伝子やその分化に関与するもの、患者死後脳で発現低下を示したもの、統合失調症と遺伝学的関連を示したものが含まれていた。

統合失調症と *PTPRA* の関連解析では、GWAS でジェノタイプされた *PTPRA* 領域の 21個の SNP のうち、6個の SNP が関連を示した。この所見を独立サンプルセットで確認したところ、rs1016753 のみが有意な関連を示し (p=0.04)、関連の方向性も同じであった。両サンプルセットのプール解析 (患者 1420名、健常者 1377名) でも非常に強い関連を示した

(p=0.0008)。

患者死後脳の背外側前頭前野を用いた *PTPRA* の発現解析では、健常者と比較して統合失調症患者で *PTPRA* 発現が有意に低下し (13%低下、p=0.018)、双極性障害患者でも有意傾向の低下を示した (p=0.078)。

D. 考察

RPTPalufa は神経細胞遊走やミエリン形成を含む神経発達過程に関与することが知られ、RPTPalufa の上流に位置する細胞接着分子 (NCAM、CHL1-NB3) は統合失調症の脆弱性遺伝子として報告されている。*PTPRA* は遺伝解析で統合失調症の責任部位とされた染色体領域に位置する。以上から、*PTPRA* が統合失調症の発症に関与する可能性が示唆され、本研究で検討した。

Ptpra^{-/-}マウスを用いた行動解析から、MAMPH 投与後の反応性亢進、感覚運動ゲート機構の障害、驚愕反応の馴化欠如が明らかになった。MAMPH への反応性亢進は統合失調症で想定されるドパミンシステムの過活動を反映すると考えられる。既報の *Ptpra*^{-/-}マウスの検討では、アンフェタミンに対する反応性の変化は確認できなかったが、薬物投与量やマウスの遺伝学的背景の違いがその原因として考えられる。感覚運動ゲート機構の障害は 2.5ヶ月齢時に PPI の低下として確認された。その後 5ヶ月齢で消失したことは、代償機構が働いた可能性が示唆される。*Ptpra*^{-/-}マウスの解析から、PPI の回復・低下に関与する他の遺伝的因子や環境因子を特定できれば、統合失調症の予後因子に関する新たな知見が得られるかもしれない。*Ptpra*^{-/-}マウスは驚愕反応に対する馴化も欠如したが、これも統合失調症患者でも報告された現象である。一方、*Ptpra*^{-/-}マウスはミエリン関連遺伝子の発現低下を認めた。統合失調症におけるミエリン形成異常は、脳画像研究・死後脳研究・遺伝子関連研究・遺伝子発現研究によって支持された所見である。以上の所見は、*Ptpra*^{-/-}マウスが統合失調症のモデルマウスとして妥当性を有し、*PTPRA* の関連解析や死後脳を用いた発現解析の結果もそれを強く支持する。

RPTPalufa の標的基質である Fyn は、Src 型チロシンキナーゼとして知られる。*Fyn*^{-/-}マウスは *Ptpra*^{-/-}マウスと部分的に重複する表現型 (シナプスの長期増強、空間学習、神経細胞遊走、ミエリン形成、ミエリン関連遺伝子発現における異常) を示し、

患者由来の血小板での発現低下やスプライシング異常も報告されている。FynはNMDA受容体のリン酸化に関与し、*Ptpra*^{-/-}マウスでNMDA受容体リン酸化の低下が報告されている。以上から、「NCAM/CHL1-NB3→RPTPα→Fyn→NMDA受容体」のシグナル伝達が、統合失調症の分子病態に深く関与すると考えられ、今後の検証が待たれる。

最後に *Ptpra*^{-/-}マウスの解析は、統合失調症の病態解明に有用である。ミエリン形成異常は本疾患の生物学的マーカーとして確立されているが、薬理的に知られる神経伝達経路の障害（ドパミンシステムの過活動）との病態上の因果関係は不明である。*Ptpra*^{-/-}マウスで確認された神経細胞とオリゴデンドロサイトの異常について、その因果関係が明確になれば、本疾患の病態に関する新たな知見が得られるであろう。

E. 結論

*PTPRA*が本疾患の発症脆弱性に関与することが明らかになった。*Ptpra*^{-/-}マウスを用いた検討によって、本疾患の病態解明がさらに進展すると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Ikeda M, Inada T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N: A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and tollloid-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. PLoS One 6 (12):e28929, 2011
- 2) 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 156 (7):850-8, 2011
- 3) Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T: DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent

diagnostic biomarker in major depression. PLoS One 6 (8):e23881, 2011

- 4) Fukuo Y, Kishi T, Kushima I, Yoshimura R, Okochi T, Kitajima T, Matsunaga S, Kawashima K, Umene-Nakano W, Naitoh H, Inada T, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Possible association between ubiquitin-specific peptidase 46 gene and major depressive disorders in the Japanese population. J Affect Disord 2011
- 5) Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Akiyama H, Shibayama H, Ozaki N: Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. J Neurol Sci 301 (1-2):77-85, 2011
- 6) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M: No association between the PCMI gene and schizophrenia: A multi-center case-control study and a meta-analysis. Schizophr Res 129 (1):80-4, 2011
- 7) 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
- 8) Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, Tanaka S, Ozaki N, Tamakoshi K, Kikkawa F: Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. J Obstet Gynaecol Res 37 (10):1283-9, 2011
- 9) Iijima Y, Aleksic B, Ozaki N: Necessity for ethical consideration of research in the aftermath of disaster. Psychiatry Clin Neurosci 65 (5):535-6, 2011
- 10) 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):472-8, 2011
- 11) Ishikawa N, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Usui H, Ozaki N: Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. *J Psychosom Res* 71 (4):264-9, 2011
- 12) 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* 10 (3):257-263, 2011
- 13) 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
- 14) Kishi T, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association Analysis of Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Japanese Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):129-32, 2011
- 15) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Lack of association between prokineticin 2 gene and Japanese methamphetamine dependence. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):133-6, 2011
- 16) Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Correll CU, Iwata N: Lack of association between translin-associated factor X gene (TSNAX) and methamphetamine dependence in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35 (7):1618-22, 2011
- 17) 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
- 18) Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Matsunaga S, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Serretti A, Correll CU, Iwata N: The CLOCK Gene and Mood Disorders: A Case-Control Study and Meta-analysis. *Chronobiol Int* 28 (9):825-33, 2011
- 19) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):176-82, 2011
- 20) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):137-42, 2011
- 21) Miura H, Ando Y, Noda Y, Isobe K, Ozaki N: Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice. *Stress* 14 (3):262-72, 2011
- 22) 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 J*

- Neuropsychopharmacol 14 (4):459–77, 2011
- 23) Ogasawara K, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshida K, Ando K, Iwata N, Kayukawa Y, Ozaki N: Depression associated with alcohol intake and younger age in Japanese office workers: a case-control and a cohort study. *J Affect Disord* 128 (1-2):33–40, 2011
 - 24) Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H: Association between the Regulator of G-protein Signaling 9 Gene and Patients with Methamphetamine Use Disorder and Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):190–4, 2011
 - 25) Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H: Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):183–9, 2011
 - 26) Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic Association Analysis of NOS3 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):151–4, 2011
 - 27) Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):155–9, 2011
 - 28) 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. *Brain Res* 1392 47–53, 2011
 - 29) Takahashi N, Nielsen KS, Aleksic B, Petersen S, Ikeda M, Kushima I, Vacaresse N, Ujike H, Iwata N, Dubreuil V, Mirza N, Sakurai T, Ozaki N, Buxbaum JD, Sap J: Loss of Function Studies in Mice and Genetic Association Link Receptor Protein Tyrosine Phosphatase alpha to Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70 (7):626–35, 2011
 - 30) Takata A, Kim SH, Ozaki N, Iwata N, Kunugi H, Inada T, Ujike H, Nakamura K, Mori N, Ahn YM, Joo EJ, Song JY, Kanba S, Yoshikawa T, Kim YS, Kato T: Association of ANK3 with bipolar disorder confirmed in East Asia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156 (3):312–5, 2011
 - 31) Tsunoda A, Iritani S, Ozaki N: Presenile dementia diagnosed as posterior cortical atrophy. *Psychogeriatrics* 11 (3):171–6, 2011
 - 32) Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No Association Between GRM3 and Japanese Methamphetamine-Induced Psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):160–2, 2011
 - 33) Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):163–8, 2011
 - 34) Yokobayashi E, Ujike H, Kotaka T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association study of serine racemase gene with methamphetamine psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1):169–75, 2011
 - 35) 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
 - 36) 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

2. 学会発表

- 1) Koide T, Aleksic B, Yoshimi A, Kushima I, 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. WCPG 2011, world congress of psychiatric genetics Omni Shoreham Hotel, Washintong, DC, United States, 2011
- 2) Kunimoto 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. 第34回日本神経科学大会横浜, 2011
- 3) Kunimoto 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. 第34回日本神経科学大会横浜, 2011
- 4) 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. WCPG 2011 Washington, USA, 2011
- 5) Masahiro Banno TK, Branko Aleksic, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Masashi Ikeda, Kazutaka Ohi, Yuka Yasuda, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Michio Suzuki, Hiroshi Ujike, Masatoshi Takeda, Nakao Iwata, Norio Ozaki: A case-control association study of the neuropilin and tolloid-like 1 gene

(NETO1) with schizophrenia in the Japanese population. 第3回NAGOYA グローバルリトリート 2011

- 6) 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. 第33回日本生物学的精神医学会 Tokyo, 2011
- 7) Ozaki N: Genome study of Japanese schizophrenia: GWAS, CNV and Rare variants: Symposium: Neuroscience and neurochemistry in Japan. WFSBP Congress 2011 Prague, 2011
- 8) 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. 8th IBRO World Congress of Neuroecience Florence, 2011
- 9) 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. 8th IBRO World Congress of Neuroecience Florence, 2011
- 10) 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. 第33回日本生物学的精神医学会 東京, 2011
- 11) 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. 第7回統合失調症学会 東京, 2011
- 12) 佐藤直弘, 木村宏之, 足立康則, 山本真江里, 横山和正, 重富沙彩, 石原真里, 沢田光代, 山下彩織, 平松真理子, 丸尾貴志, 藤本保志, 尾崎紀夫: 頭頸部がん患者の飲酒・喫煙歴が不安・抑うつに及ぼす影響. 第24回日本サイコオンコロジー学会総会 埼玉, 2011
- 13) 佐藤直弘, 足立康則, 木村宏之, 山本真江里, 横山和正, 重富沙彩, 石原真里, 藤本保志, 尾崎紀夫: 頭頸部がん患者の飲酒・喫煙歴が不安・抑うつに及ぼす影響. 平成23年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学会 名古屋,

2011

- 14) 古村香里, 小出隆義, 早川徳香, 村瀬聡美, 尾崎紀夫: 妊産婦の抑うつ状態と損害回避の関係性: 前向きコホート研究の結果から. 第8回日本うつ病学会 大阪国際交流センター, 2011
- 15) 國本正子, 高橋慶吉, 足立香代, 松崎三記子, 武田和也, 脇田英明, Kalaria RN, 丸山和佳子, 渡邊淳: 変異型 Notch3 ノックインマウスを用いた慢性ストレス曝露による家族性脳血管性認知症モデルマウスの構築. 第2回名古屋大学医学部・生理学研究所合同シンポジウム 名古屋大学医学部附属病院, 2011
- 16) 小山真弓, 藤岡史枝, 山口尚子, 坪井千里, 伊藤孝司, 亀井秀弥, 大西康晴, 木村宏之, 木内哲也, 尾崎紀夫: アルコール性肝不全における心理社会的肝移植適応 脳死移植施設からの試案(2). 日本アルコール・薬物医学会 2011
- 17) 尾崎紀夫: 「うつ病対策に関する共同宣言」が目指すもの: モーニングセミナー. 第8回日本うつ病学会 大阪国際交流センター, 2011
- 18) 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. 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
- 19) 尾崎紀夫: 精神科日常臨床で必要な遺伝カウンセリング. 精神神経学会山陰地方会 2011
- 20) 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. . . Neuro2011 横浜, 2011
- 21) 尾崎紀夫: 多様化する「うつ病」へ適切に対応する. 日本外来精神医療学会 2011
- 22) 尾崎紀夫: うつ状態を訴える多様な職員への対応. 第51回近畿産業衛生学会特別講演 奈良, 2011
- 23) 尾崎紀夫: 痛みの精神医学的側面: The Decade of Pain の最終年を迎えて. 総合病院精神医学会年会ランチョンセミナー 福岡, 2011
- 24) 幸村州洋, 片山寛人, 笹田和見, 河野直子, 岩本邦弘, 野田明子, 飯高哲也, 尾崎紀夫: 抗うつ薬が前頭葉活動性に与える影響: 近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京, 2011
- 25) 徳倉達也, 木村宏之, 伊藤幹子, 木村有希, 荒尾宗孝, 栗田賢一: 口腔内灼熱症候群 (舌痛症) 患者の人格傾向および養育環境 (Temperament, character, and parental bonding of the patients of burning mouth syndrome) . 第56回日本口腔外科学会 大阪, 2011
- 26) 早川徳香: 専門性と連携についてー 自閉症スペクトラム学生の支援からー . 第49回全国大学保健管理協会 東海・北陸地方部会研究集会 愛知, 2011
- 27) 早川徳香 古, 村瀬聡美, 尾崎紀夫: 妊産婦抑うつ状態と母親の被養育体験との関係: 前向きコホート研究から. 第8回日本うつ病学会 大阪, 2011
- 28) 曾良一郎, 氏家寛, 岩田仲生, 稲田俊也, 山田光彦, 関根吉統, 内村直尚, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 小林秀昭: Tryptophan Hydroxylase 2 遺伝子多型とメタンフェタミン依存・精神病との相関. 日本アルコール・薬物医学会 2011
- 29) 木村大樹, 岩本邦弘, 梅田健太郎, 丹羽亮平, 尾崎紀夫: アルコール性認知症患者に対する手術同意能力の有無の判断に難渋した1例. 日本アルコール・薬物医学会 2011
- 30) 梅田健太郎, 木村大樹, 入谷修司, 尾崎紀夫: 数年来にわたるせん妄症状が前駆した DLB の一症例. 老年精神医学会 2011
- 31) 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. 神経化学会 2011
- 32) 河野直子, 岩本邦弘, 幸村州洋, 笹田和見, 山本真江里, 鈴木裕介, 梅垣宏行, 飯高哲也, 尾崎紀夫: 加齢および軽度認知障害に伴う運転技能の変化 ドライビング・シミュレータを用いた実験的検討. 認知症学会 2011
- 33) 笹田和見, 幸村州洋, 河野直子, 岩本邦弘, 江部和俊, 野田幸裕, 尾崎紀夫: 抗うつ薬が前頭葉活動性に与える影響: 近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討. 第21回日本臨床精神神経薬理

学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京, 2011

- 34) 羽瀧知可子, 入谷修司, 梅田健太郎, 岩田拓, 関口裕孝, 鳥居洋太, 柴山漠人, 尾崎紀夫, 木田夕美子: 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)が疑われる長期臨床経過報告. 老年精神医学会 2011
- 35) 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. 日本アルコール・薬物医学会 2011
- 36) 菊池勤, 岩本邦弘, Alecsic B, 吉田契造, 笹田和巳, 尾崎紀夫: 抗精神病薬内服中の日本人の統合失調症患者における、新規性機能関連質問紙法(Nagoya Sexual Function Questionnaire : NSFQ)を用いた性機能障害と高プロラクチン血症の実態調査. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京, 2011
- 37) 菊池勤, 岩本邦弘, 尾崎紀夫: 抗精神病薬治療下の統合失調症における新規性機能関連質問紙法: 名大版 (Nagoya Sexual Function Questionnaire*NSFQ)の作成と、同質問紙法を用いた性機能障害および高プロラクチン血症の実態調査. 第6回日本統合失調症学会 札幌, 2011
- 38) 萩倉美奈子, 加藤千鶴, 岩本邦弘, 尾崎紀夫: パーキンソン病に伴う気分障害に対して mirtazapine が著効した1例. 東海精神神経学地方会 2011
- 39) 藤岡史枝, 木村宏之, 尾崎紀夫: 「食べられない」と訴えていた転換性障害患者に発症した Wernicke 脳症の1例. 日本アルコール・薬物医学会 2011

G. 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

平成23年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

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—
分担研究課題：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

研究分担者 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・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所
附属子どものこころの分子統御機構研究センター 准教授

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。

本年度は、引き続きゲノムサンプルとそれに付随する中間表現型データの収集を行い、藤田保健衛生大学の協力を得て、中間表現型付きのゲノムサンプルの全ゲノムタイピングがほぼ完了した。その結果、予備的な検討において、統合失調症の認知機能障害に関与する遺伝子を見出した。他にも記憶やプレパルス抑制など様々なドメインにおける検討を開始している。これらの研究成果は、統合失調症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。

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することができると考えられる。統合失調症では、現在用いられているドパミン仮説に基づく抗精神病薬と異なる機序による治療薬の開発に必要な知見が得られることが予測される。新たな治療薬