

201224051A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 雅俊

平成25（2013）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. VAV3 遺伝子を候補遺伝子とした日本人統合失調症 GWAS のフォローアップ解析 ..... 21  
尾崎紀夫
3. 統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析 ..... 27  
橋本亮太
4. 近赤外線光トポグラフィー (NIRS) を用いた気分障害の病状評価に関する研究  
野田隆政 ..... 35

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 40

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 43



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—

研究代表者 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。

大阪大学では、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完了した。昨年度、予備的な検討において、見出した統合失調症の認知機能障害に関与する遺伝子について、海外の共同研究者のサンプルを用いて再現性の検討を行い、最も強い関連が認められた SNP に関連が認められることを見出した。この SNP は、ミスセンス変異であるため、機能解析が比較的容易であり、この分子に基づいた創薬を進めたいと考えている。

藤田保健衛生大学では、代表的な第2世代抗精神病薬であるリスペリドンの治療反応性に対する PGx を行い、過去に行った統合失調症感受性のゲノムワイド関連研究の結果 (Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry) との比較を行った。その結果、抗精神病薬反応性と関連すると思われる多くの遺伝子多型は、正常対照者に比べ、統合失調症患者に有意に多く存在することが判明した。

名古屋大学では日本人統合失調症の GWAS (JPN\_GWAS) でトップの関連シグナルの1つを 1p13.3 の VAV3 遺伝子 (VAV3) 領域 (rs1410403) で同定した。JPN\_GWAS の所見を補完するため、VAV3 の rs1410403 と脳構造の関連を健常者群と統合失調症患者群で検討した。さらに VAV3 のエキソン・リシーケンシングを実施して稀な変異の関与を検討した。本研究の結果、JPN\_GWAS で見出された rs1410403 は左上側頭回、左中側頭回の灰白質体積に影響を与え、VAV3 の稀なミスセンス変異の1つ Glu741Gly が本疾患との有意な関連を示した。

国立精神・神経医療研究センターでは、NIRS の有用性および、限界、今後の課題について検討した。NIRS において大うつ病性障害、統合失調症パターンは6~7割の確率、典型的パターンにおいては、7~8割の確率で診断と一致した。しかし、双極性障害パターンにおいては全体、典型的パターンともに40%の一致率に留まっており、大うつ病性障害の患者が NIRS で双極性障害パターンを示した場合は、真の診断は双極性障害となるか、気分安定薬が有効な大うつ病性障害となるか、いずれかの可能性が示唆された。

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

|      |   |
|------|---|
| 岩田仲生 | 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、千葉大学、福井大学<br>連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御研究センター 准教授 |
| 野田隆政 | 国立精神・神経センター武蔵病院 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。本年度は、197例の統合失調症患者と324例の健常者について、全ゲノムにわたるジェノタイピングを行い、その解析を開始し、特に統合失調症の認知機能障害との関連についての検討を行った。

また、薬剤の反応性や、副作用は、個人によってばらつきが大きく、試行錯誤を行なって初めて、個人に適した薬剤選択となりうるという現状がある。この問題を解決するため、「遺伝子多型を用いた治療反応性予測」を目的とする薬理遺伝学は今後の発展が期待される分野である。特に精神疾患の病態生理解明は非常に困難であることを鑑み、薬剤反応性が遺伝子多型で事前に予測できるとすると、病態生理をスキップした形で臨床応用が可能となる。その背景には、薬剤反応性と関連する遺伝的要因（関連遺伝子）は、疾患感受性に比し、大きいことが想定されていることが挙げられる。言い換えると、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。

我々のグループは、過去に代表的な第2世代抗精神病薬であるリスペリドンの治療反応性に関する薬理遺伝学的研究（Pharmacogenomics: PGx）を行ったが、当時のDNA chipは10万SNPしか掲載しておらず、正確な結果が得られたとはいいがたい（Ikeda et al. 2010, Biol Psychiatry）。本研究においては、サンプル数を10サンプルほど追加した上で、最新のDNA chip（100万SNPを掲載）を用いたPGxを行い、過去に行った統合失調症感受性GWAS（Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry）の結果と比較することで、「薬剤反応性と疾患感受性の共通性」を証明することを目的とする。

我々のグループが実施した日本人統合失調症の全ゲノム関連解析（JPN\_GWAS）、その後の日本人サンプルのメタ解析、神経生物学的検討、連鎖解析の

証左から、VAV3 遺伝子 (*VAV3*) は統合失調症との関連が示唆されている。JPN\_GWAS の所見をフォローアップするため、JPN\_GWAS で関連を示した *VAV3* の一塩基多型 (SNP) rs1410403 と脳構造の関連を健常者群と統合失調症患者群で検討した。生物学的表現型 (脳の構造と機能) は精神科診断と比較して、遺伝子変異の影響をより強く反映すると考えられ、従って中間表現型の研究は小規模サンプルでより明確な所見が得られるとされる。一方、統計遺伝学的検討は特定の遺伝子と多因子疾患である統合失調症の関連を示すが、必ずしも背景にある病態メカニズムを明確化するわけではない。脳構造を中間表現型とした検討から遺伝子変異と脳病態の関連性を明らかにすることが期待できる。

近年報告された統合失調症の GWAS の結果では、頻度の高い変異は発症脆弱性の少なくとも 1/3 を説明できるという。統合失調症の遺伝形式は複雑であり、効果の小さな頻度の高い変異と効果の大きな頻度の低い変異がともに関与している可能性が示唆されている。従って、本研究では、JPN\_GWAS の所見に基づき、大きな効果をもつ新規の稀な変異を同定するために *VAV3* のエキソン・リシーケンシングを実施した。

精神科の診療場面では通常問診によって診断するのであるが、診断の客観性が乏しいことが課題であった。近赤外線光トポグラフィー (near-infrared spectroscopy: NIRS) は脳機能画像検査のひとつであり、うつ病、躁うつ病、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて2009年4月に先進医療に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として承認された検査である。先進医療を実施している医療機関は2013年1月時点で20施設となっており、2010年7月から2011年6月の1年間に実施された件数は703件、2011年7月から2012年6月までに実施された件数は1237件であり、着実に実施件数を伸ばしている。NIRSは近赤外光を用いているため、非侵襲性、低拘束性という特徴があり、精神疾患患者への心理的・身体的負担を少なくできるというメリットがある。また、他の脳機能画像検査よりも簡便である点は今後普及しやすい検査であると言える。

先進医療を受ける患者像は大うつ病性障害の疑い以外にも、他の精神障害を合併している可能性が高い症例や重複障害をもつ症例など、診断や状態像の評価が難しい症例が少なくない。国立精神・神経

医療研究センター病院では2009年10月よりNIRS専門外来を開設し、2012年9月までに800名の検査を行った。患者のニーズは一様ではなく、その中には診断に迷う症例が少なからず存在した。一方、測定データからみると、患者の臨床症状や診断の影響からか、典型的な波形パターンは減り、判読が難しい症例が増えた。先進医療が始まって4年が経とうとしているが、臨床現場での有用性について検討した報告は少ない。

本年度は、当センター病院で先進医療を行った患者通算800名の臨床的特徴を紹介し、大うつ病性障害と双極性障害、統合失調症の鑑別診断に焦点を当て、検査の有用性および、限界、今後の課題について検討した。

## 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 Extrapyrmidal 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、HAMD(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。

全ゲノムにわたる遺伝子多型の判定を行うに当たって、Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 を用いた。様々な表現型と遺伝子多型の解析においては、PLINK を用いて解析した。

リスペリドンの治療反応性に対する PGx については、DSM-IV により診断された初発統合失調症かつ抗精神病薬未投薬の患者 107 名を対象とした (以下 PGx サンプルと呼ぶ。Ikeda et al. 2010, Biol Psychiatry のサンプルに 8 サンプル追加した)。その後、8 週間のリスペリドン単剤治療を行い、初診時 (0 週) と 8 週時における PANSS を評価し、その改善率をアウトカムとした。他方、統合失調症感受性 GWAS (以下 SCZ GWAS と呼ぶ) は、既報のサンプルを使用した (Ikeda et al. 2011, Biol Psychiatry : 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。PGx サンプルの genotyping は Affymetrix Genome-wide SNP 6.0 チップを用いて行った。一般的な Quality control (QC) を行い、不正確な SNP を除外した。具体的には、Affymetrix Genotyping Console の default で pass したサンプルを用い、SNP call rate (>95%) 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、最終的には 359546 SNP を使用した。他方、SCZ GWAS は Affymetrix Genome-Wide SNP5.0 を用いて解析しており、polygenic component 解析 (統計解析の項参照) を検討する解析においては、Affy5.0 及び 6.0 で共通かつ、連鎖平衡にある SNP のみを選出し、最終的には 43,708 SNP を解析に用いた。PANSS による改善率を従属変数として、0 週時の PANSS、性別、年齢、未治療期間と各 SNP を独立変数とした線形回帰分析を行った。また、薬剤反応性と統合失調症感受性の関連因子の共通性を検討するため、polygenic component 解析を行った。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、PGx サンプル (discovery set という) の SNP における P 値を選出するため、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“関連するアレル”を定義する。次に、SCZ GWAS データセット (Target set

という) で各 SNP の genotype 分布を決定、“関連するアレル”の総数を Target set すべてのサンプルでカウントし (polygenic score)、case と control でその総数の平均に差があるかを検討する。

尚、target set における polygenic score の比較には、logistic regression 解析を用いた。

VAV3 の解析については、voxel-based morphometry (VBM) 解析と VAV3 の遺伝子変異スクリーニングを実施した。下記の 4 つの独立したサンプルセットを用いた。(1) VBM 解析では患者 100 名と健常者 264 名からなるサンプルを使用した。(2) 変異解析では、患者 321 名のサンプルを使用した。(3) 患者 729 名と健常者 564 名と (4) 患者 1511 名と健常者 1517 名の 2 つのケース・コントロールサンプルは、同定した変異の関連解析で使用した。全ての MR 撮像は 1.5T GE Sigma EXCITE system を用いて実施した。患者と健常者間の臨床特性、遺伝子型間の比較検討では、カテゴリー変数で  $\chi^2$  検定、連続変数では Mann-Whitney U test を用いた。VAV3 の変異検索では、NCBI Build 36 を基づいて custom resequencing microarray をデザインして使用した。全ての allele-wise association analyses は Fisher's exact test を用いて P 値を算出した。JPN\_GWAS と Rep\_JPN sample のメタ解析では、Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis を用いて P 値を算出した。本研究では両側検定を行い、有意水準 0.05 で有意とした。

NIRS 解析における対象は、F2、F3 に明らかな病名が確定した 700 名である。そのうち、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極性障害、統合失調症、統合失調感情障害は合計 607 名 (不安障害の合併含む) であった。被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS 測定を行った。診断は精神科構造化診断面接 (Structural Clinical Interview for DSM-IV: SCID-I) を用いた。NIRS 検査については、52chNIRS 計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いた。NIRS は近赤外光を使用し、頭皮から 2-3cm の脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、Hb 総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間であった (図 1)。

なお、NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検

査であり、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

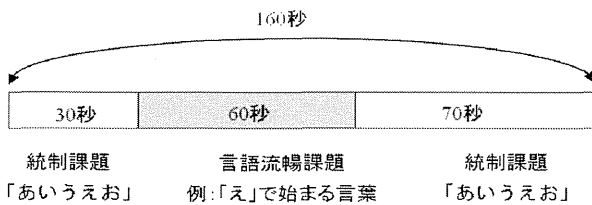


図1. 測定課題

(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、各研究施設の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。

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。本年度は統合失調症患者約130例と、健常者約140例とその他の精神疾患約50例について、認知機能、人格検査、脳画像検査、神経生理学的指標を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学・国立精神・神経医療研究センターで協力して収集した。これは二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。

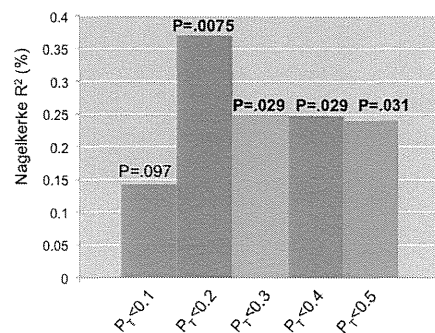
大阪大学では、統合失調症の認知機能障害を、病前推定知能である JART から現在の知能である WAIS

を引くことにより求めた。統合失調症患者166名においてその平均値は16であり、約1標準偏差の認知機能低下が認められることがわかった。一方健常者においては、その平均値は-2であることから、ほぼ変わらないと考えられる。この統合失調症患者の認知機能障害についてゲノムワイド関連解析を行ったところ、いわゆる  $5.0 \times 10^{-8}$  というゲノムワイド関連があるとされる SNP はなかったものの、DEGS2 遺伝子のミスセンス変異が  $5.4 \times 10^{-7}$  という値をとり、他にも CSMD1 という統合失調症の全ゲノム解析のメガ解析でポジティブであった遺伝子も3番目に低い p 値であった。

さらに、共同研究者の Daniel Weinberger から国立精神保険衛生研究所の臨床脳疾患研究部門 (Clinical brain disorder branch / National institute of mental health / National institute of health) のサンプルの統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析のデータを得て、TOP SNP である、DEGS2 遺伝子のミスセンス変異の代用となる SNP が関連していることを見出した。

藤田保健衛生大学では、リスペリドン治療反応性に関連する SNP を見出した。様々な臨床背景を調整した解析を行い、リスペリドン反応性に最も関連を示した SNP は、rs11861088 (XYLT1 の近傍) であった。しかし、その P 値は、 $8.9 \times 10^{-6}$  と、全ゲノム解析の有意水準とされる  $5 \times 10^{-8}$  を超えるものではなかったため、さらなるサンプル数を用いた追試が必須である。さらに、Polygenic component 解析を行った。PGx の関連因子は effect size が大きいとされていることを鑑み、discovery set をリスペリドン反応性 PGx、target set を SCZ GWAS とした方向性の解析を行った。この結果、統合失調症患者において、有意に多くの「薬剤反応性」に関連するアレルが存在することが同定された (図2)。

図2 Polygenic component 解析



名古屋大学における結果を以下に述べる。VBM 解析ではrs1410403は左上側頭回と左中側頭回の灰白質体積に影響を与えることが明らかになった（各P=0.011、P=0.013）。この領域は健常者と比較して患者群で体積減少が報告された領域である。IIV3の変異検索では4つの稀な新規ミスセンス変異を同定した。大規模な2つの独立サンプルで関連解析を行い、メタ解析で検討した結果、Glu741Glyが統合失調症と関連した（P=0.02）。

国立精神・神経医療研究センターにおける研究において、全800名の内訳は平均年齢が39.3±13.5歳、女性が346名、男性が454名と男性がやや多かった。年代別には30代、40代が多く（図3）、紹介元の臨床診断としては大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症の順であった（図4）。全例抑うつ症状を合併しており、F2、F3を強く疑う病状であった。

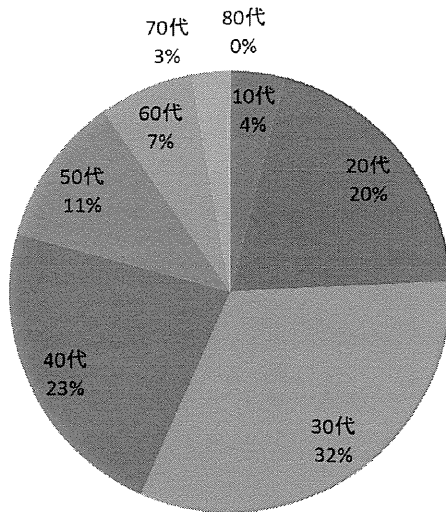


図3. 先進医療を実施した患者の年齢

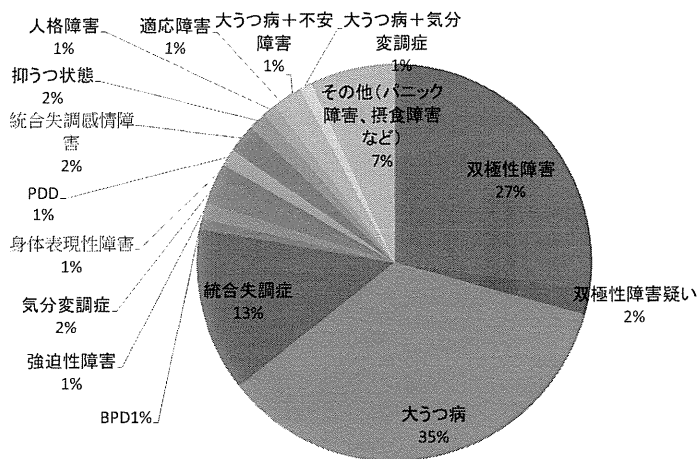


図4. 先進医療を実施した患者の紹介元の臨床診断

先進医療の目的は患者毎に鑑別診断補助として役立てることにあるため、今回はNIRSによるパターン毎に実際の診断の内訳を示す。

NIRSで大うつ病性障害に類似したパターンとなった191名のうち診断が大うつ病性障害（不安障害の合併含む）、気分変調性障害となったのは61%であった（図5）。そのうち、NIRSにおいて典型的な大うつ病性障害パターンを示した96名のうち、診断が大うつ病性障害（不安障害の合併含む）、気分変調性障害となったのは69%であった（図6）。

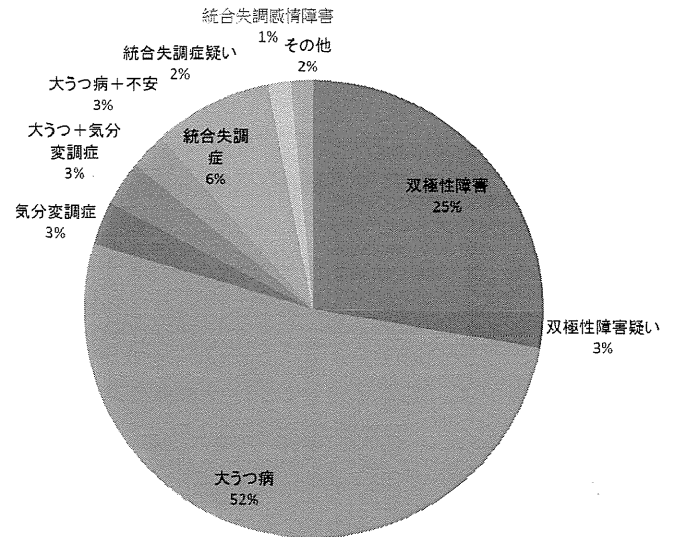


図5. NIRSで大うつ病性障害に類似したパターンを示した患者（191名）のSCID-I診断

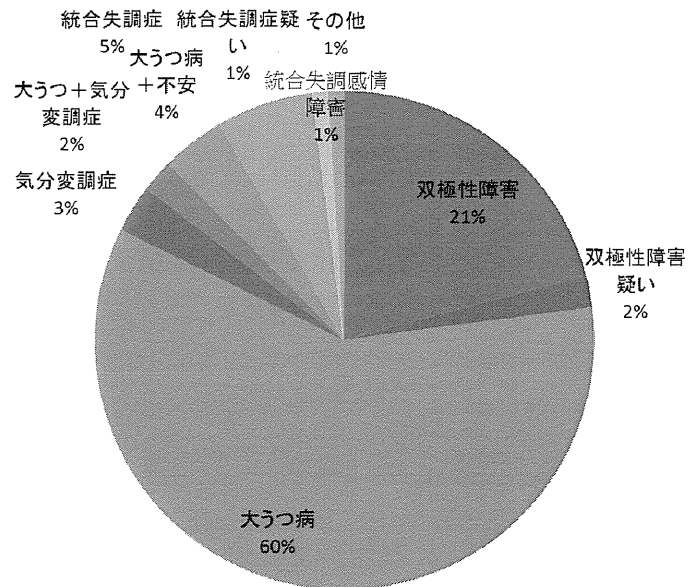


図6. NIRSで典型的な大うつ病性障害パターンを示した患者（96名）のSCID-I診断

NIRSで統合失調症に類似したパターンとなった87名のうち診断が統合失調症、統合失調感情障害と



なったのは73%であった（図7）。そのうち、NIRSにおいて典型的な統合失調症パターンを示した28名のうち、診断が統合失調症、統合失調感情障害となったのは85%であった（図8）

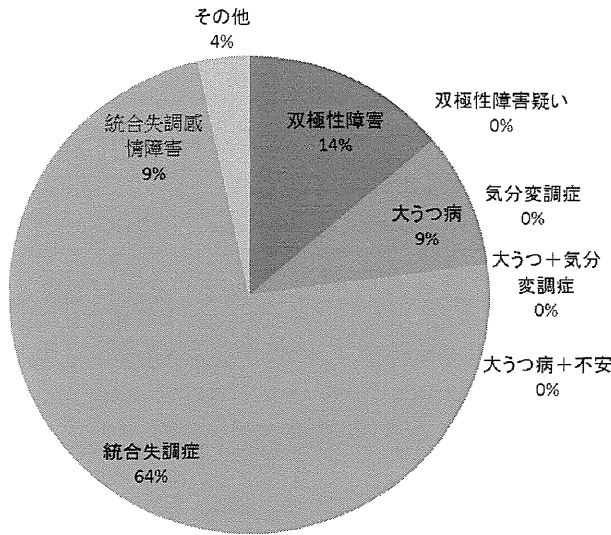


図7. NIRSで統合失調症に類似したパターンを示した患者（87名）のSCID-I診断

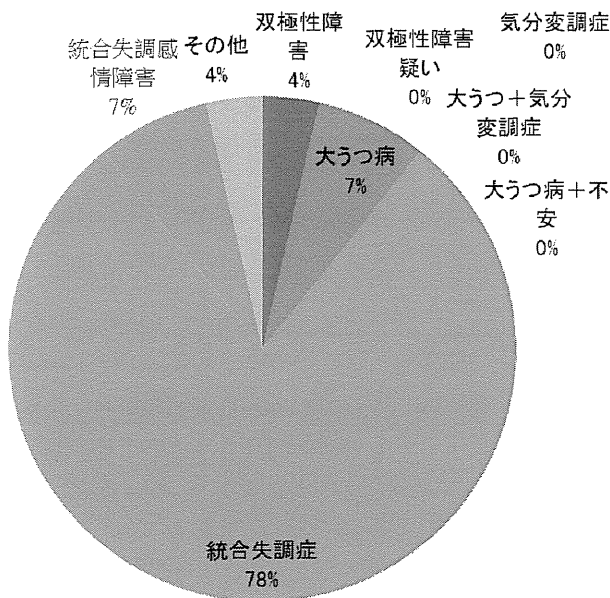


図8. NIRSで典型的な統合失調症パターンを示した患者（28名）のSCID-I診断

また、NIRSで双極性障害に類似したパターンとなった422名のうち診断が双極性障害および双極性障害疑いとなったのは40%であった（図9）。そのうち、NIRSにおいて典型的な双極性障害パターンを示した167名のうち、診断が双極性障害および双極性障害疑いとなったのは40%と変わらなかった（図10）。

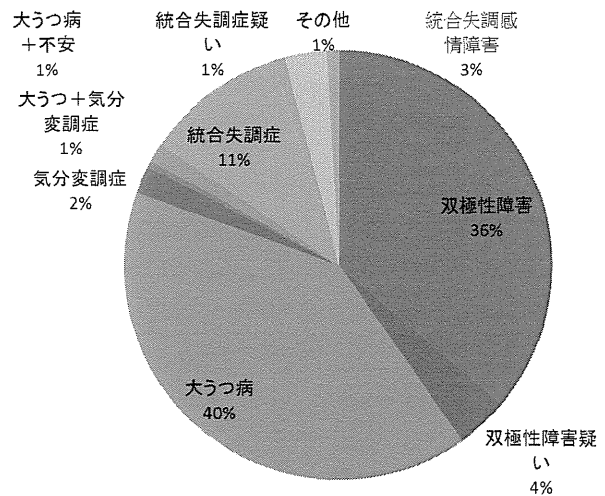


図9. NIRSで双極性障害に類似したパターンを示した患者（422名）のSCID-I診断

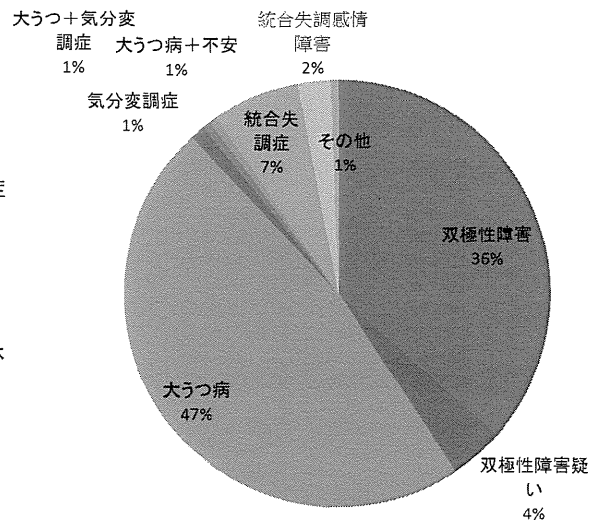


図10. NIRSで典型的な双極性障害パターンを示した患者（167名）のSCID-I診断

SCID-Iにおいて大うつ病性障害であるが、NIRSにおいて双極性障害に類似したパターンを示した患者169名のうち、追跡調査が可能であったのは60名であった。60名中28名が典型的な双極性障害パターン、32名が典型的ではないが経験的に双極性障害パターンであった。60名中37名が気分安定薬を、27名（重複あり）が抗精神病薬を経過中に併用されていた。8名（典型的パターン4名、経験的パターン4名）が経過中に軽躁エピソードを示し、躁転していた。追跡期間が短いため今後追跡していくことで更に躁転する患者が増えることが予想される。

## D. 考察

### <中間表現型の GWAS>

統合失調症の中間表現型として、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: Wechsler Adult Intelligence Scale-III、推定病前知能検査: JART: Japanese Adult Reading Test、記憶検査: WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised、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) を行ってきた。その同じ被験者において、ゲノムサンプル、血漿、血中 RNA、リンパ芽球を収集し、神経科学的な中間表現型と遺伝子との関連を検討した。その結果、たった 166 サンプルという少ない数で、今までに見出されてきた遺伝子である CSMD1 が非常に高いランクに位置することが判明した。CSMD1 を見出した GWAS 研究は数万対数万のサンプルサイズで行なっており、世界中の精神医学者からサンプルを集めてコンソーシアムを作っている。我々は、中間表現型を用いることにより非常に少ないサンプルサイズで同様の結果を得ており、中間表現型を用いた解析が効率のよい方法であることは間違い無いと思われる。さらに、これらの SNP の中で、TOP にある DEGS2 遺伝子が関連することが他のサンプルで再現されたことは、非常に貴重なデータであり、今後、この遺伝子に着目して、統合失調症の認知機能障害に対する創薬に結び付けたいと考えている。

### <リスペリドンの治療反応性>

本研究においては、リスペリドンの治療反応性に関連する遺伝子群は、統合失調症のリスクと一部共通することが示唆された。過去の候補遺伝子アプローチは、ドパミン D2 受容体を候補として選出するなど、抗精神病薬の薬理学的プロフィールを用いた選択方法が用いられていたが、本結果はその有用性を指し示すものである。ただし、effect size は想定されるほど大きいものではなく、現在の PGx 及び GWAS で用いたサンプル数では、確定的と言える関連遺伝子を同定できていない、すなわち type II error をおこしていることを示唆する。

他方、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、推測を行っていることに留意が必要である。

### <VAV3>

VBM 解析の結果、日本人統合失調症 GWAS で関連した rs1410403 が左上側頭回と左中側頭回の灰白質体積に影響を与える可能性が明らかになった。この領域は健常者群と比較して患者群で体積減少が報告されている。VBM 解析で明らかになった巨視的な脳構造への影響は VAV3 の脳における発現分布や遺伝子型に関連した VAV3 の機能的変化に起因することが想定される。

本研究では GWAS で関連シグナルを見出した領域で複数の稀なミスセンス変異を同定し、そのうちの 1 つ (Glu741Gly) は統合失調症と有意に関連した。このミスセンス変異は Ser736 のリン酸化状態に影響を与えると予測される。N 個のリン酸化部位を有するタンパク質は 2<sup>N</sup> 個のリン酸化状態を有し、個々のリン酸化状態は異なる性質を有すると考えられる。従って、このミスセンス変異は VAV3 の生物学的機能に影響を与える可能性が考えられる。

### <NIRS>

NIRS パターン分類をみると、大うつ病性障害パターンが 191 名、統合失調症パターンが 86 名、双極性障害パターンが 422 名と圧倒的に双極性障害パターンが多い結果となっている。先進医療に承認される前の研究段階では、概ね診断と NIRS パターンの割合は一致していた。滝沢と福田は大うつ病性障害と双極性障害の診断と NIRS パターンの一致率をそれぞれ 68.6%、81.3% と報告しており、研究段階での典型的な症状の患者においては、鑑別診断補助が大変有効であった。先進医療を希望する患者は、診断に不満をもっていたり、抗うつ薬による治療をしても抑うつ症状が遷延するような患者が多い。さらに、大うつ病性障害パターンは典型的パターンであれば 69% が診断と一致し、統合失調症パターンは典型的パターンであれば 85% と高い一致率となっている。しかし、双極性障害パターンにおいては全体、典型的パターンともに 40% の一致率に留まっており、典型的パターンにおいては、大うつ病性障害の患者が 47% と約半数を占め、典型的パターンの方が占める割合が多くなっている。さらに、追跡調査可能な 60 名中 8 名が軽躁エピソードを示し、双極性障害へ診

断変更され、37名が気分安定薬を併用している事実からも、大うつ病性障害の患者がNIRSで双極性障害パターンを示した場合は、真の診断は双極性障害となるか、気分安定薬が有効な大うつ病性障害となるか、いずれかの可能性がある。

躁状態や軽躁状態が顕在化していない潜在性の躁うつ病が大うつ病性障害と診断されていたり、患者が軽躁状態を正常と考え申告していない例もあると考えられ、他のパターンと比べて明らかに一致率が低いのは、真の診断に迫っている可能性が示唆される。今後追跡調査をすることで、真の診断との一致率が判明するものと考えられる。

#### 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・データベースの構築に成功した。さらに、中間表現型の全ゲノム関連解析を行うことによって、統合失調症の認知機能障害のリスク遺伝子を見出し、本手法が有望であることを提案した。リスペリドン反応性のPGxを行い、統合失調症との関連性を検討することによって、「薬剤反応性に関連する因子は、統合失調症自体のリスクと共通する」ことを見いだした。日本人統合失調症の全ゲノム関連解析で見出された*VAV3*のrs1410403は左上側頭回、左中側頭回の灰白質体積に影響を与え、*VAV3*の稀なミスセンス変異の1つGlu741Glyが本疾患との有意な関連を示した。*VAV3*は統合失調症の発症脆弱性遺伝子の1つといえる。今回の研究によってNIRSが大うつ病性障害、統合失調症パターンを示した場合は高い確率で診断補助として有用であり、大うつ病性障害の患者が双極性障害パターンを示した場合は診断変更を念頭において躁転に注意して経過を追うことが有効であると考えられた。

今後、精神科で期待されている治療効果の判定、治療反応性の予測など、臨床に還元できる研究へ発展させることが期待される。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) M Ikeda, B Aleksic, K Yamada, Y Iwayama-Shigeno, K Matsuo, S Numata, Y Watanabe, T Ohnuma, T Kaneko, Y Fukuo, T Okochi, T Toyota, E Hattori, S Shimodera, M Itakura, A Nunokawa, N Shibata, H Tanaka, H Yoneda, H Arai, T Someya, T Ohmori, T Yoshikawa, N Ozaki, and N Iwata. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Molecular psychiatry*, 2012 in press.
- 2) S Matsunaga, M Ikeda, T Kishi, Y Fukuo, B Aleksic, R Yoshimura, T Okochi, Y Yamanouchi, Y Kinoshita, K Kawashima, W Umene-Nakano, T Inada, H Kunugi, T Kato, T Yoshikawa, H Ujike, J Nakamura, N Ozaki, T Kitajima, and N Iwata. An evaluation of polymorphisms in casein kinase 1 delta and epsilon genes in major psychiatric disorders. *Neuroscience letters*, 2012. 529(1): p. 66-9
- 3) Y. Watanabe, J. Egawa, Y. Iijima, A. Nunokawa, N. Kaneko, M. Shibuya, T. Arinami, H. Ujike, T. Itokawa, N. Ozaki, R. Hashimoto, T. Someya: 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):264-6, 2012
- 4) Y. Uno, T. Uchiyama, M. Kurosawa, B. Aleksic, N. Ozaki: The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: The first case-control study in Asia. *Vaccine* 30 (28):4292-8, 2012
- 5) K. Ukai, A. Okajima, A. Yamauchi, E. Sasaki, Y. Yamaguchi, H. Kimura, B. Aleksic, N. Ozaki: Total palliative care for a patient with multiple cerebral infarctions that occurred repeatedly in association with gastric cancer (Trousseau's syndrome). *Palliat Support Care* 1-4, 2012
- 6) Y. Torii, S. Iritani, H. Sekiguchi, C.

- Habuchi, M. Hagikura, T. Arai, K. Ikeda, H. Akiyama, N. Ozaki: 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
- 7) A. Tamaji, K. Iwamoto, Y. Kawamura, M. Takahashi, K. Ebe, N. Kawano, S. Kunimoto, B. Aleksic, Y. Noda, N. Ozaki: Differential effects of diazepam, tandospirone, and paroxetine on plasma brain-derived neurotrophic factor level under mental stress. *Hum Psychopharmacol* 27 (3):329-33, 2012
- 8) K. Ohi, R. Hashimoto, Y. Yasuda, M. Fukumoto, H. Yamamori, S. Umeda-Yano, T. Okada, K. Kamino, T. Morihara, M. Iwase, H. Kazui, S. Numata, M. Ikeda, T. Ohnuma, N. Iwata, S. Ueno, N. Ozaki, T. Ohmori, H. Arai, M. Takeda: Functional genetic variation at the *NRGN* gene and schizophrenia: Evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B (4):405-13, 2012
- 9) C. Nakazaki, A. Noda, Y. Koike, S. Yamada, T. Murohara, N. Ozaki: Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens* 25 (11):1149-55, 2012
- 10) W. Nagashima, H. Kimura, M. Ito, T. Tokura, M. Arao, B. Aleksic, K. Yoshida, K. Kurita, N. Ozaki: Effectiveness of duloxetine for the treatment of chronic nonorganic orofacial pain. *Clin Neuropharmacol* 35 (6):273-7, 2012
- 11) I. Kushima, 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, N. Ozaki: Resequencing and Association Analysis of the *KALRN* and *EPHB1* Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull* 38 (3):552-60, 2012
- 12) T. Koide, M. Banno, B. Aleksic, S. Yamashita, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, I. Kushima, Y. Nakamura, T. Okada, M. Ikeda, K. Ohi, Y. Yasuda, R. Hashimoto, T. Inada, H. Ujike, T. Iidaka, M. Suzuki, M. Takeda, N. Iwata, N. Ozaki: Common Variants in *MAGI2* Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One* 7 (5):e36836, 2012
- 13) T. Koide, B. Aleksic, T. Kikuchi, M. Banno, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Evaluation of factors affecting continuous performance test identical pairs version score of schizophrenic patients in a Japanese clinical sample. *Schizophr Res Treatment* 2012 970131, 2012
- 14) M. Kitazawa, T. Ohnuma, Y. Takebayashi, N. Shibata, H. Baba, K. Ohi, Y. Yasuda, Y. Nakamura, B. Aleksic, A. Yoshimi, T. Okochi, M. Ikeda, H. Naitoh, R. Hashimoto, N. Iwata, N. Ozaki, M. Takeda, H. Arai: No associations found between the genes situated at 6p22.1, *HIST1H2BJ*, *PRSS16*, and *PGBD1* in Japanese patients diagnosed with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B (4):456-64, 2012
- 15) T. Kishi, H. Ichinose, R. Yoshimura, Y. Fukuo, T. Kitajima, T. Inada, H. Kunugi, T. Kato, T. Yoshikawa, H. Ujike, G. M. Musso, W. Umene-Nakano, J. Nakamura, N. Ozaki, N. Iwata: GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 142 (1-3):315-22, 2012
- 16) T. Kishi, Y. Fukuo, T. Okochi, K. Kawashima, T. Kitajima, T. Inada, N. Ozaki, G. M. Musso, J. M. Kane, C. U. Correll, N. Iwata: Serotonin 6 receptor gene and schizophrenia: case-control study and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 27 (1):63-9, 2012
- 17) H. Kimura, K. Yoshida, M. Ito, T. Tokura, W. Nagashima, K. Kurita, N. Ozaki: Plasma levels of milnacipran and its effectiveness for the treatment of chronic pain in the orofacial region. *Hum Psychopharmacol* 27 (3):322-8, 2012
- 18) T. Kikuchi, K. Iwamoto, K. Sasada, B. Aleksic,



- K. Yoshida, N. Ozaki: Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37 (1):26-32, 2012
- 19) N. Kawano, K. Iwamoto, K. Ebe, Y. Suzuki, J. Hasegawa, K. Ukai, H. Umegaki, T. Iidaka, N. Ozaki: Effects of mild cognitive impairment on driving performance in older drivers. *J Am Geriatr Soc* 60 (7):1379-81, 2012
- 20) N. Kawano, K. Iwamoto, K. Ebe, B. Aleksic, A. Noda, H. Umegaki, M. Kuzuya, T. Iidaka, N. Ozaki: Slower adaptation to driving simulator and simulator sickness in older adults. *Aging Clin Exp Res* 24 (3):285-9, 2012
- 21) Y. Horiuchi, S. Iida, M. Koga, H. Ishiguro, Y. Iijima, T. Inada, Y. Watanabe, T. Someya, H. Ujike, N. Iwata, N. Ozaki, H. Kunugi, M. Tochigi, M. Itokawa, M. Arai, K. Niizato, S. Iritani, A. Kakita, H. Takahashi, H. Nawa, T. Arinami: Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B (1):30-7, 2012
- 22) N. Hayakawa, T. Koide, T. Okada, S. Murase, B. Aleksic, K. Furumura, T. Shiino, Y. Nakamura, A. Tamaji, N. Ishikawa, H. Ohoka, H. Usui, N. Banno, T. Morita, S. Goto, A. Kanai, T. Masuda, N. Ozaki: The postpartum depressive state in relation to perceived rearing: a prospective cohort study. *PLoS One* 7 (11):e50220, 2012
- 23) M. Hagikura, K. Iwamoto, B. Aleksic, N. Ozaki: What is a rational antidepressant treatment for major depression in patients with Parkinson's disease? *Psychiatry Clin Neurosci* 66 (5):463, 2012
- 24) K. Furumura, T. Koide, T. Okada, S. Murase, B. Aleksic, N. Hayakawa, T. Shiino, Y. Nakamura, A. Tamaji, N. Ishikawa, H. Ohoka, H. Usui, N. Banno, T. Morita, S. Goto, A. Kanai, T. Masuda, N. Ozaki: Prospective Study on the Association between Harm Avoidance and Postpartum Depressive State in a Maternal Cohort of Japanese Women. *PLoS One* 7 (4):e34725, 2012
- 25) M. Banno, T. Koide, B. Aleksic, T. Okada, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Wisconsin Card Sorting Test scores and clinical and sociodemographic correlates in Schizophrenia: multiple logistic regression analysis. *BMJ Open* 2 (6):2012
- 26) Y. Adachi, B. Aleksic, R. Nobata, T. Suzuki, K. Yoshida, Y. Ono, N. Ozaki: Combination use of Beck Depression Inventory and two-question case-finding instrument as a screening tool for depression in the workplace. *BMJ Open* 2 (3):2012
- 27) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5(CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet* (in press)
- 28) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
- 29) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi 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 candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. (in press )e-pub ahead of print 2012. 3
- 30) 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. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Psychiatry Clin Neurosci*, 66(7):611-7, 2012. 12

- 31) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012. 11
- 32) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUunii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012. 11
- 33) Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137(1-3):246-50, 2012. 5
- 34) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012. 4
- 35) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198(1):7-11, 2012. 6
- 36) Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Psychiatric Research*, 46: 905-912, 2012.
- 37) 野田隆政, 中込和幸. シンポジウム 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー, *認知神経科学*, 14: 35-41, 2012.
- 38) 野田隆政. 光トポグラフィによるうつ病診断, *医学のあゆみ* 244: 425-431, 2013.
- 39) 野田隆政, 安藤久美子, 清水悠. 精神症状への対応, 多発性硬化症 (MS) 診療のすべて, 山村隆編, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 40) 野田隆政, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子. 頭蓋内疾患によるせん妄, 病棟・ICU で出会うせん妄の診かた, 八田耕太郎, 岸泰宏編, 中外医学社, 第2章 1節 pp.20-32, 東京, 2012.
- 41) 野田隆政. 精神症状, やさしいパーキンソン病の自己管理 (改訂版), 村田美穂編, 医薬ジャーナル社, 第1章 5節 31-36, 大阪, 2012

## 2. 学会発表

- 1) 高木友徳, 藤井祐亘, 岩本邦弘, 入谷修司, 尾崎紀夫: 統合失調症患者の妊娠/出産におけるリエゾン・コンサルテーション活動 —産科との連携における現状と課題—. 第7回日本統合失調症学会 2012
- 2) 関口裕孝, 松永慎史, 宮田雅美, 東城めぐみ, 羽瀧知可子, 鳥居洋太, 岩田伸生, 吉田眞理, 藤田潔, 入谷修司, 尾崎紀夫: 単科精神科病院における脳病理解剖のシステム構築報告. H24年精神神経学会 2012
- 3) 長島渉, 木村宏之, 佐藤直弘, 伊藤幹子, 徳倉達也, 荒尾宗孝, 吉田契造, 栗田堅一, 尾崎紀夫: 口腔顔面領域における疼痛性障害に対する Duloxetine の効果. 日本臨床神経薬理学会: 口頭 栃木県宇都宮, 2012
- 4) 足立康則, 吉田契造, 尾崎紀夫: 自記式質問紙による職域におけるうつ病スクリーニングの妥当性検証. 日本うつ病学会 東京, 2012
- 5) 肥田裕丈, 毛利彰宏, 谷口将之, 鶴飼麻由, 尾崎紀夫, 山田清文, 鍋島俊隆, 野田幸裕: 新生仔期の免疫異常と若年期の精神異常発現薬による複合負荷は成体期における精神行動に影響する. *日本神経精神薬理学雑誌* 32(2):101-103, 2012
- 6) 尾崎紀夫: 「うつ病対策に関する関連学会共同宣言」の意図するところ. 日本外来精神医療学会 ランチョン 2012
- 7) 玉地亜衣, 國本正子, 久保田智香, 水野妙子, 後藤節子, 村瀬聡美, 金井篤子, 尾崎紀夫: 妊

- 産婦の気分変動と血中ストレス関連物質との関連についての検討。日本生物学的精神医学会：口頭発表 神戸，2012
- 8) 尾崎紀夫：女性のこころと身体：産後うつ病を中心に。第70回日本心身医学会中部地方会シンポジウム「心身医学と脳科学」2012
  - 9) 河野直子，岩本邦弘，江部和俊，鈴木裕介，長谷川潤，梅垣宏行，飯高哲也，尾崎紀夫：高齢ドライバーにおける記憶障害型MCIが運転技能に及ぼす影響。第5回運転と認知機能研究会 東京，2012
  - 10) 江崎幸生，北島剛司，木村宏之，浅野元志，宮原研吾，成田善弘，尾崎紀夫，岩田仲生：境界性パーソナリティ障害の治療脱落における治療者の要因。H24年精神神経学会 2012
  - 11) 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，福本素由乙，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回日本統合失調症学会 名古屋，2012
  - 12) 岩本邦弘，河野直子，幸村州洋，笹田和見，山本真江里，江部和俊，野田幸裕，尾崎紀夫：低用量ミルタザピンが客観的・主観的鎮静に与える影響 Effects of low-dose mirtazapine on objective and subjective sedation in healthy volunteers. 臨床精神神経薬理学会 2012
  - 13) 尾崎紀夫：女性のこころと身体：産後うつ病を中心に 第70回日本心身医学会中部地方会シンポジウム「心身医学と脳科学」2012
  - 14) 尾崎紀夫：White matter abnormalities in schizophrenia: genetic, imaging and postmortem study. Neuro2012 名古屋，2012
  - 15) 尾崎紀夫：境界性パーソナリティ障害の薬物療法と病態。うつ病学会シンポジウム：境界性パーソナリティ障害(BPD)の診断・治療・病態 東京，2012
  - 16) 尾崎紀夫：双極性障害について、知るべきこと、伝えるべきこと。うつ病学会ランチョン 東京，2012
  - 17) 尾崎紀夫：統合失調症患者・家族のニーズを適應する研究成果を目指して。第7回日本統合失調症学会：大会長講演 名古屋，2012
  - 18) 小野木千恵，高崎悠登，高木友徳，入谷修司，尾崎紀夫：背景の複雑な認知症者の社会支援について- 総合病院の精神保健福祉士の立場から-。第25回日本総合病院精神医学会 大田区産業プラザ (PiO) ，2012
  - 19) 小野木千恵，丸井友泰，高木友徳，入谷修司，尾崎紀夫：病診・病病連携により紹介受診する精神科患者のアルコール関連問題。第32回日本精神科診断学会 沖縄県，2012
  - 20) 小林玄洋，藤井祐亘，高木友徳，小野木千恵，入谷修司，西岡和郎，尾崎紀夫：食道癌術後精神科病床に医療保護入院となった統合失調症の一例。総合病院精神医学会 2012
  - 21) 宮田聖子，野田朋子，本多久美子，岩本邦弘，尾崎紀夫：加速度センサー内蔵歩数計による睡眠・覚醒リズム評価の検討。日本睡眠学会第37回定期学術集会 パシフィコ横浜，2012
  - 22) 宮内倫也，木村宏之，杉山由佳，佐藤直弘，尾崎紀夫：身体疾患に併存するうつ病の薬物療法例。総合病院精神医学会 2012
  - 23) 久保田智香，小出隆義，尾崎紀夫：エンジンバラ産後うつ病自己評価票における因子構造の検討：不安因子に着目して。不安障害学会 2012
  - 24) N. Ozaki: Myelin-related abnormality of schizophrenia: genetic, imaging and postmortem study. the 15th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting (PRCP 2012) Symposium Genetics of Schizophrenia Seoul, Korea, 2012
  - 25) S. Miyata, A. Noda, M. Ito, K. Iwamoto, N. Ozaki: Chronic sleep restriction inhibits brain activity measured by near-infrared spectroscopy. 20th European Congress of Psychiatry Prague, Czech, 2012
  - 26) I. Kushima: Definition and refinement of the

- VIPR2 duplication region associated with schizophrenia. WCPG 2012 Hamburg, Germany 2012
- 27) M. Banno, T. Koide, B. Aleksic, T. Okada, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Wisconsin card sorting test scores and clinical and sociodemographic correlates in schizophrenia: Multiple logistic regression analysis. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2012
- 28) A. Yoshimi, N. Takahashi, B. Aleksic, I. Kushima, M. Ikeda, H. Ujike, T. Sakurai, J. D. Buxbaum, J. Sap, N. Iwata, N. Ozaki: Schizophrenia associated polymorphism regulates PTPRA transcript expression in lymphoblastoid cell lines. WCPG 2012 Hamburg, Germany, 2012
- 29) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Kaibuchi K, Kasai K, Sasaki T, JIRAS (Japanese Genetics Initiative for Replicating Association of Schizophrenia). An Association Analysis of the Cardiomyopathy-Associated 5 (CMYA5) Gene With Schizophrenia In A Japanese Population. 20th World Congress of Psychiatric Genetics, 10.14-18 (17), Germany. Poster
- 30) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
- 31) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
- 32) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
- 33) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-, 池田市医師会学術講演会、大阪、12.19, 2012. 招待講演
- 34) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、岐阜、12.13, 2012 特別講演
- 35) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、金沢、11.22, 2012. 特別講演
- 36) 橋本亮太、疼痛症状のある精神疾患-その鑑別と合併-, 第五回日本運動器疼痛学会 シンポジウム、東京有明、11.18, 2012. 招待講演
- 37) 橋本亮太、中間表現型を用いたヒト脳病態ゲノム解析、公開シンポジウム：第三期のニホンザルバイオリソースプロジェクトーさらなる発展を目指して-ナショナルバイオリソースプロジェクト-第三期を迎えて：NBRの将来展望、東京、11.9, 2012. 招待講演
- 38) 橋本亮太、痛み医療における精神疾患を誰が診るのか？シンポジウム「痛みの医療における質問票を用いた評価法の有用性と限界」、日本臨床麻酔学会第32回大会、郡山、11.1-3(2), 2012. 招待講演
- 39) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、



- 大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. 口演
- 40) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p 250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 41) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに関与する遺伝子発現を制御する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 42) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2 チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 43) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 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：副作用によって中止した症例のの転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18), 2012. ポスター
- 44) 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. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 45) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー- Research strategy for identifying ASD genes-、第 34 回日本生物学的精神医学会、第 11 回アジア太平洋神経化学学会大会・第 55 回日本神経化学学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
- 46) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、統合失調症と NRG1 遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRG1 gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 47) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析-Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 48) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに関与する遺伝子発現を制御する-The Regulation of gene expression involved in TGF- $\beta$  signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター

- 49) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC 1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究 - Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population -、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 50) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下: 2 チャンネル NIRS による研究 - Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders: A two-channel NIRS study - 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 51) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム: バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 52) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: 中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 53) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 54) 橋本亮太、「FM における精神疾患-治療構造の構築法と鑑別診断-」、日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会、長崎、9.15-16(16). 2012. 講演
- 55) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum (2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
- 56) 橋本亮太、うつ病: モノアミン仮説から神経栄養因子仮説へ - 新しい治療とより早い診断を目指した神経科学の最前線 -、第九回日本うつ病学会総会モーニングセミナー 1、東京、7.27-28(28), 2012.
- 57) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 58) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、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、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 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 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演
- 60) 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 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
- 61) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆 5、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症におけ

る全ゲノム関連解析による NRG1 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター

- 62) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10, 2012. 講演
- 63) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール (双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準) の信頼性の検討、第 31 回リチウム研究会、東京、4.14, 2012. 講演
- 64) 野田隆政、松田太郎、功刀浩、吉田寿美子、中込和幸、樋口輝彦. 気分障害における認知機能障害の臨床的意義、第 9 回日本うつ病学会総会、東京、7.28, 2012.
- 65) 野田隆政、中込和幸. NIRS の基礎と限界-症例を中心に光トポグラフィー外来-, 第 34 回日本生物学的精神医学会年会シンポジウム、神戸、9.28, 2012.
- 66) 野田隆政、花川隆、守口善也、中込和幸、NIRS を用いた精神疾患研究 NIRS-fMRI 同時計測、第 42 回 日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム、東京、11.8, 2012.

#### 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

平成24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 -  
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、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。他方、薬剤の反応性や副作用は、遺伝要因により一部規定されていることが報告されており、遺伝子からそれらを予測することを目的とした薬理遺伝学的研究は、病態生理解明をスキップしながら臨床応用出来るため、今後発展が期待されている分野である。特に、薬剤反応性関連因子の効果量は、疾患感受性に比し大きいことが知られており、全ゲノムSNP解析 (Pharmacogenomics: PGx) が有用であろうと推測されている。

本研究は、代表的な第2世代抗精神病薬であるリスペリドンの治療反応性に対するPGxを行い、過去に行った統合失調症感受性のゲノムワイド関連研究の結果 (Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry) との比較を行った。その結果、抗精神病薬反応性と関連すると思われる多くの遺伝子多型は、正常対照者に比べ、統合失調症患者に有意に多く存在することが判明した。本結果は、「治療反応性に関連する遺伝子は、疾患感受性のリスクとも重複する」ことを示唆すると共に、関連する表現形の共通部分を検討することの有用性を証明するものである。

**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。

一方で、薬剤の反応性や、副作用は、個人によってばらつきが大きく、試行錯誤を行なって初めて、個人に適した薬剤選択となりうるという現状がある。この問題を解決するため、「遺伝子多型を用いた治療反応性予測」を目的とする薬理遺伝学は今後の発展が期待される分野である。特に精神疾患の病態生理解明は非常に困難であることを鑑み、薬剤反応性が遺伝子多型で事前に予測できるとすると、病態生理をスキップした形で臨床応用が可能となる。その背景には、薬剤反応性と関連する遺伝的要因（関連遺伝子）は、疾患感受性に比し、大きいことが想定

されていることが挙げられる。言い換えると、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。

我々のグループは、過去に代表的な第2世代抗精神病薬であるリスペリドンの治療反応性に関する薬理遺伝学的研究 (Pharmacogenomics: PGx) を行ったが、当時のDNA chipは10万SNPしか掲載しておらず、正確な結果が得られたとは言いがたい (Ikeda et al. 2010, Biol Psychiatry)。本研究においては、サンプル数を10サンプルほど追加した上で、最新のDNA chip (100万SNPを掲載) を用いたPGxを行い、過去に行った統合失調症感受性GWAS (Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry) の結果と比較することで、「薬剤反応性と疾患感受性の共通性」を証明することを目的とする。

**B. 研究方法**

1) 対象とプロトコール

DSM-IVにより診断された初発統合失調症かつ抗精神病薬未投薬の患者107名を対象とした（以下PGxサンプルと呼ぶ。Ikeda et al. 2010,