

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591319
 研究課題名（和文）統合失調症の病態、治療薬への反応性、および副作用出現に関する分子遺伝学的研究
 研究課題名（英文）Molecular mechanisms of schizophrenia and pharmacogenetics in the treatment of schizophrenia
 研究代表者
 新開 隆弘（SHINKAI TAKAHIRO）
 産業医科大学・医学部・講師
 研究者番号：20352304

研究成果の概要：

統合失調症の脆弱性（病気のかかりやすさ）、治療薬の効き目、さらに副作用の出やすさについて、遺伝的要因が関わっているという考えがあります。本研究は、それぞれ関与が予想される遺伝子の個人差を調べ、病気の診断、予防、治療に役立てようとするものです。研究した対象数がそれほど多くはなく、決定的とはいえませんが、いくつかの知見が得られました。このような研究結果が蓄積・確認されると、統合失調症のより無駄のなく合理的な診断や治療に寄与していくものと思われまます。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,200,000	0	2,200,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	420,000	4,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、遺伝子多型、関連研究、遅発性ジスキネジア、水中毒、オーダーメイド医療

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の原因は不明であり、抗精神病薬による薬物療法でも、遺伝的個体差を加味したいわゆるオーダーメイド医療は確立していない。

2. 研究の目的

本研究が明らかにしようとする具体的な目的は以下の3点である。

(1) 統合失調症の発症脆弱性に関与する遺伝子を明らかにする

(2) 抗精神病薬の治療反応性に関与する遺伝子を明らかにする

(3) 抗精神病薬の副作用発現に関与する遺伝子を明らかにする

本研究は、遺伝子の個体差を検索することにより、実に約 100 人に 1 人が発症する統合失調症の発病メカニズムを解明したり、統合失調症における薬物療法への反応性や副作用の出易さなどを予測できるようにしたりすることが目的である。この研究によって、

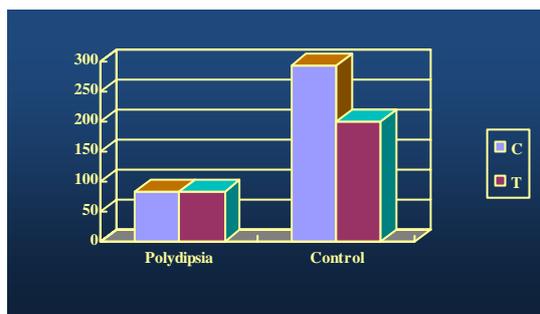
統合失調症の発症に関与する遺伝子が一部でも明らかになれば、原因不明であるこの病気の発症メカニズムが明らかとなる可能性がある。一方、統合失調症の治療は現在、抗精神病薬による薬物療法が大きな柱であるが、薬物療法への反応性や副作用の出現については、個人差が大きく、より個別的な薬物療法の確立が必要とされている。そしてこの個人差には、遺伝子の個体差が関与しているものと思われる。この研究の成果により、薬の効き易さや副作用の出易さといった個人差が、遺伝子を解析することで事前に分かれば、薬物投与開始前に治療反応性の予測ができるようになったり、無駄な副作用の発現を避けたりすることが可能となる。本研究はこのように、統合失調症の診断や治療に大きな進展をもたらす可能性があり、精神科医療において大変有意義な研究といえる。

3. 研究の方法

統合失調症患者および正常対照者を対象としたケースコントロール研究。それぞれ約300名弱ずつを対象とした。なお、当研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者全員から書面を用いたインフォームド・コンセントをいただいている。対象者の末梢血を少量採取し、通常の方法を用いてゲノムDNAを抽出した。ゲノタイピングは主にTaqMan法を用い、AppliedBiosystem社の専用ソフトを用いた機器により遺伝子の増幅および遺伝子型の検出・同定を行った。

4. 研究成果

研究目的3つのうち、まず1)「統合失調症の発症脆弱性に関与する遺伝子を明らかにする」に関しては、脳由来神経栄養因子(BDNF)、G72 および D-アミノ酸酸化酵素(DAAO)、ドーパミンD3受容体、ニューロペプチドYそれぞれの遺伝子と統合失調症との関連研究を報告した。次に、2)「抗精神病薬の治療反応性に関与する遺伝子を明らかにする」に関しては、ドーパミンD1およびD2受容体遺伝子とクロザピンの治療反応性との関連を報告した。3)の「抗精神病薬の副作用発現に関与する遺伝子を明らかにする」に関しては、まず、遅発性ジスキネジアとキノン酸化還元酵素、グルタチオンペルオキシダーゼ、MDR1各遺伝子との関連研究、さらに、病的多飲に関しては、チトクロームP450の1A2および2D6遺伝子、オレキシン1受容体遺伝子、MDR1遺伝子、アドレナリン α 2A受容体各々の遺伝子との関連研究を報告した。



[図]統合失調症患者における病的多飲の有無とMDR1遺伝子多型の出現頻度。病的多飲有り群では、脳血液関門などに発現するP糖タンパクの機能が低下するCの遺伝子頻度が相対的に高くなっている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

1. Yamaguchi W, Shinkai T, Inoue Y, Utsunomiya K, Sakata S, Fukunaka Y, Yamada K, Chen HI, Hwang R, Ohmori O, Nakamura J. Association analysis between the C-1291G polymorphism in the promoter region of the adrenergic α 2A receptor gene and polydipsia in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009 (in press). 査読有り
2. Inoue Y, Shinkai T, Utsunomiya K, Sakata S, Fukunaka Y, Yamaguchi W, Yamada K, Chen HI, Hwang R, Ohmori O, Nakamura J. No association between a functional polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene (-485C>T) and schizophrenia. Neurosci Lett. 2009 Mar 6;452(1):72-4. 査読有り
3. Utsunomiya K, Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Sakata S, Fukunaka Y, Chen HI, Ohmori O, Nakamura J. Genetic association between the dopamine D3 gene polymorphism (Ser9Gly) and schizophrenia in Japanese populations: evidence from a case-control study and meta-analysis. Neurosci Lett. 2008 Oct 24;444(2):161-5. 査読有り
4. Shinkai T, De Luca V, Utsunomiya K, Sakata S, Inoue Y, Fukunaka Y, Hwang R, Ohmori O, Kennedy JL, Nakamura J. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. Neuromolecular Med. 2008;10(4):362-7. 査読有り
5. Fukunaka Y, Shinkai T, Hwang R, Hori H, Utsunomiya K, Sakata S, Naoe Y, Shimizu K, Matsumoto C, Ohmori O, Nakamura J. The

- orexin 1 receptor (HCRTR1) gene as a susceptibility gene contributing to polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 2007;9(4):292-7. 査読有り
6. Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Müller DJ, Lanktree M, Zai G, Shaikh S, Wong G, Sicard T, Potapova N, Trakalo J, King N, Matsumoto C, Hori H, Wong AH, Ohmori O, Macciardi F, Nakamura J, Kennedy JL. Association analyses of the DAOA/G30 and D-amino-acid oxidase genes in schizophrenia: further evidence for a role in schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 2007;9(2):169-77. 査読有り
 7. Naoe Y, Shinkai T, Hori H, Fukunaka Y, Utsunomiya K, Sakata S, Matsumoto C, Shimizu K, Hwang R, Ohmori O, Nakamura J. No association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and schizophrenia in Asian populations: Evidence from a case-control study and meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2007 Mar 26;415(2):108-12. 査読有り
 8. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Ni X, Potkin SG, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response. *J Psychopharmacol.* 2007 Sep;21(7):718-27. 査読有り
 9. Matsumoto C, Shinkai T, De Luca V, Hori H, Hwang R, Ohmori O, Kennedy JL, Nakamura J. Association study between functional polymorphisms in the cytochrome P450 1A2 and 2D6 genes and polydipsia in schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 2006;8(3):381-8. 査読有り
 10. Hori H, Shinkai T, Matsumoto C, Ohmori O, Nakamura J. No association between a functional NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene polymorphism (Pro187Ser) and tardive dyskinesia. *Neuromolecular Med.* 2006;8(3):375-80. 査読有り
 11. Hwang R, Shinkai T, Deluca V, Macciardi F, Potkin S, Meltzer HY, Kennedy JL. Dopamine D2 receptor gene variants and quantitative measures of positive and negative symptom response following clozapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006 May;16(4):248-59. 査読有り
 12. Shinkai T, Müller DJ, De Luca V, Shaikh S, Matsumoto C, Hwang R, King N, Trakalo J, Potapova N, Zai G, Hori H, Ohmori O, Meltzer HY, Nakamura J, Kennedy JL. Genetic association analysis of the glutathione peroxidase (GPX1) gene polymorphism (Pro197Leu) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2006 Feb 28;141(2):123-8. 査読有り
 13. Shinkai T, Matsumoto C, Shaikh S, De Luca V, Müller DJ, Hwang R, King N, Trakalo J, Potapova N, Hori H, Ohmori O, Meltzer HY, Nakamura J, Kennedy JL. Genetic association analysis of the glutathione peroxidase (GPX1) gene polymorphism (Pro197Leu) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2006 Feb 28;141(2):123-8. 査読有り
- [学会発表] (計 8 件)
1. Takahiro Shinkai, Hiroko Hori, Kensuke Utsunomiya, Chima Matsumoto, Shinichi Sakata, Yoshiaki Inoue, Yuko Fukunaka, Wakana Yamaguchi, Hsin-I Chen, Rudi Hwang, Vincenzo De Luca Daniel J. Müller, Osamu Ohmori, James L. Kennedy, and Jun Nakamura. Ethnic differences in pharmacogenetics of serious adverse effects of antipsychotics: tardive dyskinesia and more. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.
 2. Takahiro Shinkai, Shinichi Sakata, Hiroko Yamamoto, Kensuke Utsunomiya, Yuko Fukunaka, Yoshiaki Inoue, Wakana Yamaguchi, Kenji Yamada, Hsin-I Chen, Osamu Ohmori, Jun Nakamura. Association study between the NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) gene and polydipsia in schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.
 3. Kensuke Utsunomiya, Takahiro Shinkai, Shinichi Sakata, Yoshiaki Inoue, Yuko Fukunaka, Wakana Yamaguchi, Kenji Yamada, Osamu Ohmori, Jun Nakamura. Association between the leptin receptor gene (LEPR) polymorphism (Gln223Arg) and late-onset Alzheimer's disease. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.
 4. Kenji Yamada, Takahiro Shinkai, Shinichi Sakata, Kensuke Utsunomiya, Yuko Fukunaka, Osamu Ohmori, Jun Nakamura. Association study between the DNA repair gene XRCC1 and schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.
 5. Shinichi Sakata, Takahiro Shinkai, Hiroko Yamamoto, Kensuke Utsunomiya, Yoshiaki Inoue, Yuko Fukunaka, Wakana Yamaguchi, Kenji Yamada, Kazuko Shimizu, Hsin-I Chen, Osamu Ohmori, Jun Nakamura. Genetic association analysis between the NMDA receptor subunit 2B gene and schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric

Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.

6. Yuko Fukunaka , Takahiro Shinkai, Hsin-I Chen , Kensuke Utsunomiya ,Shinichi Sakata, Osamu Ohmori, Jun Nakamura. Genetic association analysis between the NPR-1 gene polymorphism (M341I) and polydipsia in schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Oct 11-15, 2008.

[図書] (計 1 件)

1. TAKAHIRO SHINKAI, Tardive Dyskinesia, Molecular Mechanisms. In: Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease, Florian Lang (Ed.), Springer, 2009 (in press)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新開 隆弘 (SHINKAI TAKAHIRO)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号：20352304

(2) 研究分担者 (平成 18 年度～19 年度)

堀 広子 (HORI HIROKO)
産業医科大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：80412641

大森 治 (OHMORI OSAMU)
産業医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：70248558

松本 知万 (MATSUMOTO CHIMA)
産業医科大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：80421329

直江 由衣 (NAOE YUI)
産業医科大学・医学部・専門修練医
研究者番号：10421330

宇都宮 健輔 (UTSUNOMIYA KENSUKE)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：90425314

福中 優子 (FUKUNAKA YUKO)
産業医科大学・医学部・専門修練医
研究者番号：60441854

井上 賀晶 (INOUE YOSHIAKI)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：10461550

山口 若菜 (YAMAGUCHI WAKANA)
産業医科大学・医学部・専門修練医
研究者番号：20461551

(3) 連携研究者

中村 純 (NAKAMUARA JUN)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：40148804

坂田 深一 (SAKATA SHINICHI)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：80425313