様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成　23　年　5　月　27　日現在

機関番号：32203
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2008 年～2010 年
課題番号：20591377
研究課題名（和文）統合失調症の記憶障害に関わるニューロプラスチンの役割
—基礎的臨床的研究
研究課題名（英文）Role of neuroplastin in memory impairment in schizophrenia
- A basic and clinical study
研究代表者
秋山　一文　（AKIYAMA KAZUFUMI）
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：40150990

研究成果の概要（和文）：ニューロプラスチン(NPTN)の 5' UTR に位置する 3 個の一塩基多型(SNP, rs3840846, rs3826047, rs3743500）に対して認知機能関連解析を実施した。健常対照者 262 名、統合失調症患者 207 名に対し、BACS-J、PANSS、JART の施行、及び採取血液から抽出した DNA による遺伝子型解析を行った。rs3840846 では、いずれの BACS-J の項目に対しても関連が認められなかった。rs3826047 では、統合失調症患者群においてのみ G/G に比べ A/G にて遂行機能が有意に低下していた。rs3743500 では、統合失調症患者群においてのみ、言語性記憶と文字流暢性への有意な影響がみられた。多重比較の結果、G/T に比べ G/G において言語性記憶と文字流暢性が有意に低下していた。以上より、NPTN は統合失調症の言語性記憶、遂行機能に関与していることが示唆される。

研究成果の概要（英文）: We investigated whether variations in single nucleotide polymorphism (SNPs) in 5'-upstream regions of genes encoding neuroplastin (NPTN) confer cognitive and memory function in schizophrenia.　Subjects consisting of 207 schizophrenic patients and 262 unrelated control subjects were administered BACS-J, and a proxy measure of premorbid IQ by using Japanese Adult Reading Test. Patients performed significantly below controls on all domains of BACS-J.　There was no effect of rs3840846 on any domain of BACS-J.　Only in patients, but not controls, rs3826047 A/G carriers performed significantly worse in executive function than G/G carriers.　Only in patients, but not controls, rs3743500 G/G carriers performed significantly worse in word memory and word fluency than G/T carriers.　These data suggest that putative promoter region of the NPTN gene may be involved in impairment of word memory and executive function in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
平成 20 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成 21 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神神経医学
科研費の分科・細目：内科臨床医学・精神神経科学
キーワード：統合失調症、ニューロプラスチン、記憶障害、認知機能

１．研究開始当初の背景
ニューロプラスチン(NPTN)は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜糖蛋白質で神経細胞間の接着に関与している。我々は世界に先駆けて NPTN の遺伝子（15q22 に坐位）のプロモーター領域にある一塩基多型(SNP)について統合失調症との有意な相関を認め、同時に３つの SNP からなるハプロタイプを含むフラグメントをリポータープラスミドに組み入れてプロモーターアッセイを行ない、ハプロタイプ間の有意な差異を認めた(Saito et al, Neuroscience Letter 411:168-173, 2007)。このなかで統合失調症に少ないハプロタイプではプロモーター活性が低いという結果が得られた。NPTN 遺伝子からは RNA スプライシングによって N 末端の免疫グロブリンドメイン数の異なる２つのアイソフォームが作られることが知られている(Langnaese K et al. J Biol Chem 272:821-827, 1997)。N 末端に３つの免疫グロブリンドメインをもつ NPTN のアイソフォーム（NPTN - 65）は脳のなかでも特に海馬に発現し、錐体細胞のニューロピルに豊富に存在することが示されている(Smalla KH et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 97:4327-4332, 2000)。NPTN - 65 が Mitogen-activated protein kinase p38 (p38MAPK)のリン酸化を介して海馬の長期増強を抑制するとともに、NPTN - 65 による長期増強の抑制はα-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole 4-propionic acid (AMPA)タイプグルタミン酸レセプターサブユニットである GluR1 のインターナリゼーションを伴うことが明らかにされた(Empson RM et al. J Neurochemistry 99:850-860, 2006)。記憶に与える NPTN の役割はまだ十分に明らかにされていないが、以上の傍証より抑制的な関与が示唆される。統合失調症に当てはめると、NPTN は長期増強に代表される記憶の障害をもたらしている可能性が考えられる。統合失調症では記憶の障害が重要な病態とされている。そのため、NPTN を統合失調症の記憶・認知機能に関わるひとつのキーワードとして、分子、動物の記憶関連行動、臨床現場での記憶・認知機能評価の視点から研究を行うこととした。

２．研究の目的
臨床的研究として、先に報告したNPTNの遺伝子のプロモーター領域にあるSNPの変異と統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)との相関関係を統合失調症の患者及び健常対照者で検討することを目的とした。

３．研究の方法
(1) 獨協医科大学病院またはその関連病院に通院中または入院中の統合失調症の患者 207 名、及び患者と性差・年齢をなるべく近似させた健常対照者 262 名を対象にして、BACS-J、Japanese Adult Reading Test (JART)の評価を行い、SNP との相関関係を検討した。診断についてはすべて DSM-IV-TR に準拠して行った。

(2) NPTN 遺伝子のプロモーター領域にある 3 個の SNP (rs3840846, rs3826047, rs3743500) の変異の同定には、Restriction Fragment Length Polymorphism 法、ダイレクトシークエンス法等を用いた。ハプロタイプの有意差に関する統計解析は Dynacom 社の SNPAlyze 5.1 standard によって行った。

(3) 統計解析には、診断・遺伝子型を独立変数、性別・年齢・予測病前 IQ (JART) を共変量とした Two-way ANCOVA を用いた。

(4) 本研究の遺伝子多型解析については文部科学省・厚生労働省・経済産業省合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針」に基づき、獨協医科大学生命倫理委員会で審査・承認を受けている。BACS-J の実施も「統合失調症認知機能簡易評価尺度と陽性・陰性症状評価尺度に関する研究」として、獨協医科大学生命倫理委員会で審査・承認を受けて、全て対面にて施行した。全員文書による説明と同意を得た。

４．研究成果
(1) BACS-J の全項目で統合失調症群の得点は健常対照群に比べて有意に低下していた。

(2) rs3840846 では、SNP 変異間、群 SNP 変異相互作用のいずれについても BACS-J の各項目に対しても関連が認められなかった。

(3) rs3826047 では、SNP 変異間、群 SNP 変異相互作用において、遂行機能にのみ有意な関連が認められた。群別に解析すると、統合失調症患者群において G/G に比べ A/G は遂行機能が有意に低下していたが、健常対照群ではこのような影響は認められなかった（図１）。

(4) rs3743500 では、言語性記憶に対して SNP 変異間相互作用なしに SNP 変異間で有意な影響が認められ、群別解析で、統合失調症患者群において、G/T に比べ G/G において言語性記憶が有意に低下していた（図２）。また、rs3743500 では、SNP 変異間、群 SNP 変異相互作用において、文字流調性に有意な関連が認められた。群別に解析すると、統合失調症患者群において、G/T, T/T に比べ G/G において文字流暢性が有意に低下していた（図３）。

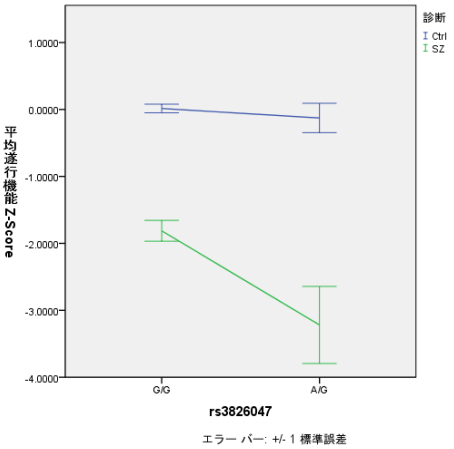

図１：rs3826047 多型が統合失調症群の遂行機能に与える影響

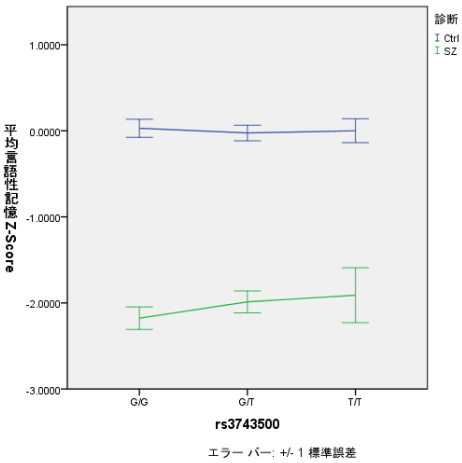

図２：rs3743500 多型が統合失調症群の言語性記憶に与える影響

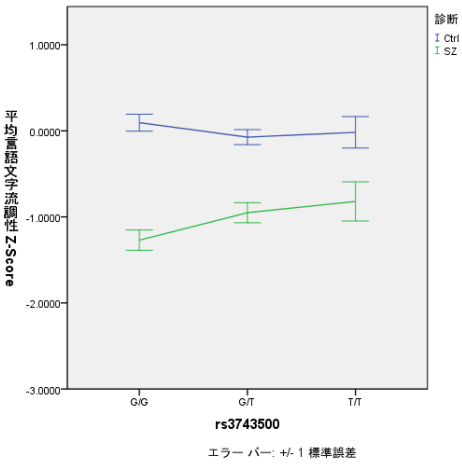

図３：rs3743500 多型が統合失調症群の文字流調性に与える影響

(5) 統合失調症患者群の rs3743500 において言語性記憶・文字流暢性に強い差異が認められたこと、ワーキングメモリにおいては有意な差異が認められなかったことから NPTN は言語性記憶 (エピソード記憶) の障害と関連している可能性が示唆される。特に流暢性課題において、意味流暢性には差異が認められず文字流暢性において有意な差異が認められたことから、意味性に比べ音韻性の記憶に強く関連している可能性が考えられる。

(6) 言語性記憶に関連する遺伝子多型としては BDNF rs6265 (Egan MF 2003) が報告されており、我々のサンプルにおいても統合失調症患者群の rs6265 において Met/Met にて言語性記憶の有意な低下が再現された 。また BDNF rs6265 においても意味流暢性には差異が認められないのに対し、文字流暢性が Met/Met において低下する傾向が認められた。これらの結果は、NPTN や BDNF が統合失調症患者における音韻性記憶の脆弱性に関連している可能性を示唆している。NPTN の遺伝子多形について我々の先行研究 (Saito et al. 2007) では、rs3743500 にて G アリルが T アリルに比べ有意に統合失調症患者群に多いことが示されており、この G アリルをもつ G/G において言語性記憶と文字流調性が低下していたことは興味深い。NPTN - 65 が長期増強を抑制するという報告(Empson RM et al. J Neurochemistry 99:850-860, 2006)、統合失調症に少ない(T) rs3743500 アリルを含むハプロタイプではプロモーター活性が低いという我々の先行研究をも合わせると、NPTN 遺伝子のプロモーター領域と統合失調症の言語性記憶の障害との関連が強く示唆される。

(7) 以上の我々の研究成果より、NPTN が統合失調症に於いて言語性記憶になんらかの抑制的関与をしている可能性が示唆された。

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 Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, Saeki Y, Hayashi Y, Akiyama K, Saito A, Kato K, Inoue Y, Shimoda K. Determinations of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. European Journal of Clinical Pharmacology in press, 2011. （査読有）

② Akiyama K, Saito A, Shimoda K. Chronic methamphetamine psychosis after long-term abstinence in Japanese incarcerated patients. American Journal of Addiction 20:240-249,

2011. （査読有）

③ Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Ito C, Matsuoka H, Shimoda K, Akiyama K. An association study on polymorphisms in the PEA15, ENTPD4, and GAS2L1 genes and schizophrenia. Psychiatry Research 185:9-15, 2011. （査読有）

④ 齋藤　淳、倉冨　剛、秋山一文、神谷　篤. DISC1 発見からの 10 年 - 研究の発展と課題- 精神科 18:457-463, 2011（査読なし）

⑤ 倉冨　剛、秋山一文. 血算・血液性化学検査法. 臨床精神医学 39 増刊:568-574, 2010. （査読なし）

⑥ 齋藤　淳、秋山一文. 大麻（マリファナ）と内在性カンナビノイド. 精神科 16:378-382, 2010. （査読なし）

⑦ 秋山一文、齋藤　淳. 覚せい剤による依存、精神症状、認知障害. Schizophrenis Frontier 11:104-108, 2010. （査読なし）

⑧ Saeki Y, Watanabe T, Ueda M, Saito A, Akiyama K, Inoue Y, Hirokane G, Morita S, Yamada N, Shimoda K. Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. European Journal of Clinical Pharmacology 65:685-691, 2009. （査読有）

⑨ 齋藤　淳、秋山一文. オメガ-3 脂肪酸 (DHA, EPA)と精神疾患. 精神科 14:419-424. 2009. （査読なし）

⑩ 秋山一文、齋藤　淳、渡邊　崇、萩野雅宏. 海馬に局在した海綿状血管腫を伴いカルバマゼピンの単剤療法で発作頻度が減少した複雑部分発作の 1 例. 精神科 14:254-258, 2009. （査読なし）

⑪ Akiyama K, Isao T, Ide S, Ishikawa M, Saito A. mRNA expression of the Nurr1 and NGFI-B nuclear receptor families following acute and chronic administration of methamphetamine. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 32:1957-1966, 2008. （査読有）

⑫ Akiyama K, Ishikawa M, Saito A. mRNA expression of activity-regulated cytoskeleton -associated protein (arc) in the amygdala-kindled rats. Brain Research 1189:236-246, 2008 （査読有）

⑬ 齋藤　淳、秋山一文. 統合失調症における GABA 性介在ニューロン. 精神科 12:508-512, 2008. （査読なし）

⑭ 渡邊　崇、大曽根　彰、秋山一文、下田和孝. Quetiapine の減量により遅発性ジストニアが改善した 1 例. 臨床精神薬理 11:2311-2316, 2008.（査読有）

⑮ 渡邊　崇、大曽根　彰、秋山一文、下田和孝. 多剤併用から olanzapine に変更後、clonazepam の追加で遅発性ジストニアが改善した 1 例. 臨床精神薬理 11:1327-1342, 2008. （査読有）

〔学会発表〕（計 6 件）

① Akiyama K. Workshop: Pan-pacific perspectives on Asian/Pacific Islanders, substance abuse, and their treatment 164th Annual Meeting of American Psychiatric Association, Honolulu, May 14, 2011.

② Akiyama K, Saito A. Correlation among clinical features in patients with methamphetamine psychosis. In: Symposium “Treatment of substance use patients with psychiatric symptoms: An international perspective” 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, October 31, 2008.

〔図書〕（計 5 件）

① 秋山一文、齋藤　淳、倉冨　剛. 物質依存の神経化学と薬理. 専門医のための精神科臨床リュミエール 26. pp30-37、中山書店、2011. （査読なし）

② 秋山一文、齋藤　淳. 覚せい剤依存の基礎. 脳と心のプライマリーケア.第 8 巻、依存（福井顕二編）、pp244-251, シナジー、2011（査読なし）

③ 秋山一文、小杉真一、下田和孝. 中枢神経薬理　てんかんの種類と抗てんかん薬. 実践臨床薬理学. pp130-137, 朝倉書店、2010.（査読なし）

④ 秋山一文、小杉真一、下田和孝. 中枢神経薬理　抗不安薬、睡眠薬、アルコールの薬理作用・臨床応用、実践臨床薬理学. pp109-114, 朝倉書店、2010.（査読なし）

⑤ 秋山一文、齋藤　淳. Lance-Adams 症候群(低酸素脳症). 専門医のための精神科臨床リュミエール 14. pp163-165、中山書店、2009. （査読なし）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
秋山　一文　(AKIYAMA KAZUFUMI)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：40150990

(2)研究分担者
齋藤　淳　(SAITO ATSUSHI)
獨協医科大学・医学部・助教
研究者番号：00453407

(3)連携研究者
(　)

研究者番号：