

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861007

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子解析による性同一性障害の病態解明

研究課題名(英文) Analysis of molecular pathophysiology of gender identity disorder using microarray method

研究代表者

岡久 祐子 (OKAHISA, YUKO)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90583097

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：性同一性障害の病態解明に向けて、性同一性障害患者の全ゲノムを包括的に探索することにより性同一性障害に関与する分子を発見することを目指した。  
現時点で、性同一性障害患者のうちfemale-to-male(FTM) 96例についてジャポニカアレイによる解析を終えているが、病態に関わる分子の同定には至っていない。今後は全ゲノムインビュテーションを行うことで、性同一性障害の病態に関与する分子の同定を計画している。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to reveal the molecular pathophysiology of gender identity disorder. We conducted whole-genome analysis of 96 female-to-male trans-sexual individuals using Japonica array but failed to identify pathogenesis of gender identity disorder. We intend to perform genotype imputation analysis in further study.

研究分野：精神医学

キーワード：性同一性障害 ジャポニカアレイ

### 1. 研究開始当初の背景

性同一性障害は「生物学的には完全に正常であり、しかも自分の肉体がどちらかに所属しているかをはっきりと認知していながら、その反面で、人格的には自分が別の性に属していると確信している状態」「身体的性別であるセックスと性の自己意識であるジェンダー・アイデンティティーが一致していない状態」と定義される。患者は、自らの身体的性(生物学的性: sex)と人格の根幹に関わる心の性(性自認: gender identity)が一致しないことから、単に好き嫌いという感情的レベルの問題を超えて、思い悩むことになる。いずれも幼少期から兆候がある場合が多く、就学上の困難、社会への不適応から、不登校や摂食障害、さらには薬物乱用、万引きや暴力といった虞犯行為に至ったり、自殺を考える患者も少なくないなど、生活の様々な場面で重大な支障を引き起こす。

このように、生活の質に大きな影響を与える疾患であるにも関わらず、ごく最近まで性同一性障害は医療の対象として認められていなかった。しかし、日本精神神経学会の診断と治療のガイドラインの作成を端緒として診療体制が整備され、治療を前提とした戸籍の性別変更が認められるようになった。申請者の施設においては、1999年に性同一性障害患者に対し精神科・産婦人科・泌尿器科・形成外科の4つの科が共に診断からホルモン療法、手術療法まで包括医療を行う「岡山大学ジェンダークリニック」としてチームが設置され、2000年に「性同一性障害に対する包括的治療の臨床的研究」として岡山大学医学部倫理委員会にて承認された。現在までに約1400人の患者の登録があり、単一施設内で診断から治療までを完結して行えるセンターとして活動している。

性同一性障害の臨床症状は比較的均一であり、何らかの共通する生物学的要因が基盤にあると考えられるが、これまでの研究は疫学的または心理学的研究が中心で、生物学的研究は脳形態に関する研究(Zhou et al., Nature, 1995, Krüyer et al., J Clin Endocrinol Metab, 2000, Garcia-Fraguas et al., Brain, 2008)や、胎生期のアンドロゲンの影響についての研究(Berenbaum et al., J Clin Endocrinol Metab, 2003)などわずかである。

一方、314組の一卵性双生児を対象としたCoolidgeら(Behav Genet, 2002)の研究では、性同一性障害の遺伝率は62%と算出されており、さらに最近Heylerら(J Sex Med, 2012)は一卵性双生児では性同一性障害の一致率が39%であったのに対して、二卵性双生児では一致例がなかったことを報告した。これらの結果は、性同一性障害の基盤には何らかの遺伝的要因が存在することを示唆している。

そこで、我々はこれまでに、ホルモン仮説に基づき性ホルモンの関連分子や胎生期の

脳で雌雄差がある分子のゲノム関連解析を行ったが、これらの解析からは有意な関連は発見できず、単純なホルモン仮説は誤りであること、この疾患には性ホルモン以外の未知の分子が関わる可能性を指摘したのみで、性同一性障害の病態解明には遠く及ばなかった。

### 2. 研究の目的

性同一性障害患者の全ゲノムを包括的に探索し、性同一性障害に関与する分子の発見及び病態の解明を目指す。加えて、この研究でのヒトの性行動・性指向に関与する分子の発見により、病態の解明及び性の自己意識の決定のメカニズムの新たな知見を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

岡山大学ジェンダークリニックを受診した患者に対し、性行動歴についての聴取を行い、DSM-5-TR及びICD-10に基づいて性別違和の実態を検討したのち、female-to-male trans-sexual (FTM: 身体の性は女性、心の性は男性)の場合は産婦人科医、male-to-female trans-sexual (MTF: 身体の性は男性、心の性は女性)の場合は泌尿器科医により身体的性別の判定を実施し、染色体検査、性ホルモン検査、内外性器の診察を行った。その診断結果から、性分化疾患、性染色体異常など身体的性別に関する異常の有無を確認したのち、統合失調症など他の精神障害によるものではないこと、性役割の忌避や職業的利益を得るためではないことなどを確認して、2名の精神科医により性同一性障害の診断が確定した患者を対象に、研究の趣旨を説明し、書面にて同意の得られた患者から末梢血を採取した。

末梢血から標準的な方法でゲノムDNAを抽出し、50ng/μlに濃度を調整した。

female-to-male trans-sexual (FTM) 96例の全ゲノムについてジャポニカアレイ(TOSHIBA社)を用いて網羅的に解析した。

今回用いたジャポニカアレイは日本人に特徴的な塩基配列をもつ約67.5万か所の一塩基多型を一枚のチップに搭載しており、その解析の結果から約30億の全ゲノム構造を疑似的に再構成できる設計となっている。

### 4. 研究成果

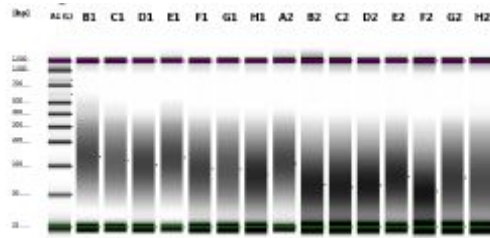
#### 検体の調整

鋳型となるゲノムDNAを全ゲノム増幅した後断片化し、イソプロパノール沈殿による精製を行った。

また、電気泳動法による断片化DNA鎖長の確認を行った。

検体の増幅および断片化DNA鎖長の確認により、検体調節に問題がないことを確認したのち、全ての検体をハイブリダイゼーション反応に供し、次いでアレイの洗浄、ライゲーション反応を実施し、スキャンを行った。

[断片化 DNA 鎖長の確認結果]



ジェノタイピング

Affymetrix Genotyping Console Software v4.2.0.26 を用いて A/T および G/C シグナルの蛍光色素のバランスを確認する Dish QC を実施した。次いで、特定の多型マーカーを用いて QC ジェノタイピングを実施した。判定基準には Dish QC 値 > 0.82、QC Call Rates > 0.97 を用い、基準を満たした検体を対象に Affymetrix Genotyping Console Software V4.2.0.26 を用いてジェノタイピングを実施した。

ジェノタイピングの結果の一部を以下に示す。

Index	Probe Set ID	Minor Allele Frequency (SNP Summary)	dbSNP RS ID	Chr	Cytoband
1	AFFX-KIT-000001	0.1822917	rs1000440	9	q22.33
2	AFFX-KIT-000002	0.1302083	rs10007601	4	q32.3
3	AFFX-KIT-000003	0.1927083	rs10056215	5	q34
4	AFFX-KIT-000004	0.2447917	rs10075407	5	p15.33
5	AFFX-KIT-000005	0.1631579	rs10150378	14	q21.2
6	AFFX-KIT-000008	0.4263158	rs10196277	2	q23.1
7	AFFX-KIT-000009	0.08333334	rs1021996	12	q13.13
8	AFFX-KIT-000012	0.125	rs10266230	7	q36.2
9	AFFX-KIT-000013	0.08854166	rs10505079	8	q23.1
10	AFFX-KIT-000014	0.06315789	rs10507375	13	q12.13
11	AFFX-KIT-000015	0.06770834	rs10514911	17	q21.31
12	AFFX-KIT-000016	0.08947369	rs10516050	5	q34
13	AFFX-KIT-000017	0.08333334	rs1059513	12	q13.3
14	AFFX-KIT-000018	0.3645833	rs10741141	10	q26.2
15	AFFX-KIT-000019	0.2604167	rs10784186	12	q14.1
16	AFFX-KIT-000021	0.1458333	rs10805281	4	p15.1
17	AFFX-KIT-000022	0.3697917	rs10829369	10	q26.2
18	AFFX-KIT-000023	0.3020833	rs10862037	12	q21.31
19	AFFX-KIT-000025	0.3333333	rs10903095	1	p36.11
20	AFFX-KIT-000026	0.3489583	rs10936412	3	q26.1

これまでの解析で、性同一性障害の病態に関わる分子の同定には至っていないが、今後は、本研究で得られた結果を基に、約 30 億塩基の全ゲノム情報をインプテーション（疑似的に再構成）することで性同一性障害の病態に解明する分子を同定することを計画している。

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 7 件)

Okahisa Y, Ujike H, Takaki M, Mizuki Y, Sakamoto S, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Uchitomi Y. Association Study of Dopamine -Hydroxylase Gene with Methamphetamine Psychosis. Journal of Drug and Alcohol Research. vol.3: 1-6, 2014、査読有

Sakamoto S, Takaki M, Okahisa Y, Mizuki Y, Kodama M, Ujike H, Uchitomi Y. Four polymorphisms of the pericentriolar

material 1 (PCM1) gene are not associated with schizophrenia in a Japanese population. Psychiatry Res. 216(2):288-289, 2014、査読有

Mizuki Y, Takaki M, Okahisa Y, Sakamoto S, Kodama M, Ujike H, Uchitomi Y. Human Rho guanine nucleotide exchange factor 11 gene is associated with schizophrenia in a Japanese population. Hum Psychopharmacol. 29(6):552-558, 2014、査読有

Kaneda Y, Ohmori T, Okahisa Y, Sumiyoshi T, Pu S, Ueoka Y, Takaki M, Nakagome K, Sora I. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci. 67(3):182-188, 2013、査読有

Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, Hashimoto R, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. Neuro-psychopharmacology. 38(10):1864-1870, 2013、査読有

Sakamoto S, Ujike H, Takaki M, Mizuki Y, Okahisa Y, Kodama M, Uchitomi Y. Adjunctive yokukansan treatment improved cognitive functions in a patient with schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 25(3):E39-40, 2013、査読有

Sakamoto S, Okahisa Y, Takaki M, Mizuki Y, Kodama M, Aoyama-Uehara K, Won M, Kondo N, Naruse N, Sora I, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Ujike H, Uchitomi Y.

Association Study of FYN Gene Polymorphism and Methamphetamine Use Disorder. Journal of Drug and Alcohol Research vol. 2:1-6, 2013、査読有

[学会発表](計 24 件)

高木学, 耕野敏樹, 吉村文太, 酒本真次, 水木寛, 岡久祐子, 児玉匡史, 来住由樹, 内富庸介. 統合失調症に対する、アリピプラゾールの用量による有用度の検討 タイプの違う大学病院、精神科単科救急病院での比較 . 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、2014.11.20

酒本真次, 水木寛, 岡久祐子, 高木学, 内富庸介. 統合失調症における抑うつ症状の臨床的検討：予測因子、薬物治療、社会的転帰について. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、2014.11.20

Okahisa Y, Ikeda M, Takaki M, Sakamoto

S, Ujike H, Iwata N, Uchitomi Y. Expression profiles as a predictive biomarker of schizophrenia. XXIIND World Congress of Psychiatric Genetics, Copenhagen, Denmark, 2014.10.14  
水木寛, 高木学, 岡久祐子, 酒本真次, 氏家寛, 内富庸介. Human Rho guanine nucleotide exchange factor 11 の統合失調症患者における遺伝子関連解析と機能解析. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、2014.10.1  
岡久祐子, 池田匡志, 酒本真次, 高木学, 氏家寛, 岩田仲生, 内富庸介. 統合失調症発症前駆期におけるバイオマーカーの検索. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、2014.9.29  
酒本真次, 高木学, 岡久祐子, 水木寛, 稲垣正俊, 氏家寛, 池田匡志, 岩田仲生, 内富庸介. 統合失調症患者の臨床経過と転帰に關与する遺伝要因の検討. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、2014.9.29  
齋藤竹生, 池田匡志, 近藤健治, 岡久祐子, 菱本明豊, 大沼徹, 廣瀬雄一, 橋本亮太, 尾崎紀夫, 岩田仲生. ラモトリギン誘発皮疹に關する薬理遺伝学的研究. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、2014.9.29  
住吉チカ, 高木学, 岡久祐子, 住吉太幹. UCSD 日常生活技能簡易評価尺度(UPSA-B) の開発. 日本心理学会第 78 回大会、京都、2014.9.11  
Sumiyoshi C, Takaki M, Okahisa Y, Patterson T, Harvey P, Sumiyoshi T. The UCSD Performance-based Skills Assessment-brief Japanese Version (UPSA-B\_J): Discriminative Validity for Schizophrenia. 4Th Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 2014.4.7  
Okahisa Y, Sakamoto S, Matsumoto Y, Takaki M, Ujike H, Uchitomi Y. Association study of the CYP19 gene and gender identity disorder. World Psychiatric Association International Congress 2013, Vienna, Austria, 2013.10.28  
酒本真次, 馬庭真利子, 竹之下慎太郎, 水木寛, 岡久祐子, 高木学, 内富庸介. 重度の 2 型糖尿病にクロザピンを使用した治療抵抗性統合失調症の 2 症例. 第 23 回臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会、沖縄、2013.10.25  
高木学, 水木寛, 酒本真次, 岡久祐子, 児玉匡史, 内富庸介. 統合失調症に併発する抑うつが、社会的転帰、薬物療法に与える影響. 第 23 回臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会、沖縄、2013.10.25

Saito T, Ikeda M, Kondo K, Okahisa Y, Hashimoto A, Ohnuma T, Hirose Y, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N. Pharmacogenomic study for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. XXIst World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, 2013.10.20  
岡久祐子. シンポジウム 依存のゲノム科学: テーラーメイド依存治療に向けて 覚せい剤依存症のゲノム解析. 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、岡山、2013.10.5  
Mizuki Y, Takaki M, Sakamoto S, Okahisa Y, Kodama M, Ujike H, Uchitomi Y. The functional analysis of the human rho guanine nucleotide exchange factor 11 which is a risk for the paranoid subtype of schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.06.26  
Saito T, Ikeda M, Kondo N, Okahisa Y, Hashimoto A, Ohnuma T, Hirose Y, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N. Pharmacogenomic study for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.06.26  
Sumiyoshi C, Okahisa Y, Takaki M, Nishiyama S, Mizukami Y, Patterson T, Harvey P, Sumiyoshi T. Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version: standardization and cross-national issues. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.06.26  
Sakamoto S, Okahisa Y, Mizuki Y, Takaki M, Kodama M, JGIDA, Ujike H, Uchitomi Y. Association study between the EAAT2 gene polymorphism and methamphetamine psychosis. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.06.25  
兼田康宏, 大森哲郎, 岡久祐子, 住吉太幹, 朴盛弘, 上岡義典, 高木学, 西山志満子, 中込和幸, 曾良一郎. MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の計量心理学的特性. 第 109 回日本精神神経学会学術総会、博多、2013.05.25  
高木学, 水木寛, 酒本真次, 藤原雅樹, 岡久祐子, 児玉匡史, 内富庸介. 統合失調症に併発する抑うつが、社会性、薬物療法に与える影響. 第 109 回日本精神神経学会学術総会、博多、2013.05.24  
②高木学, 水木寛, 酒本真次, 藤原雅樹, 岡久祐子, 井上真一郎, 児玉匡史, 内富庸介. 統合失調症以外における、非鎮静系 Aripiprazole と Blonanserin の有用性.

第 109 回 日本精神神経学会学術総会，博  
多，2013.05.23

② Sumiyoshi C, Okahisa Y, Takaki M,  
Patterson T. L, Harvey P. D, Sumiyoshi  
T. Development of the UCSD Performance-  
based Skills Assessment -Brief (UPSA-B)  
Japanese version. International  
Congress Cognition Satellite Meeting  
2013, Orlando, Florida, USA, 2013.04.20

③ Okahisa Y, Ujike H, Sakamoto S, Mizuki  
Y, Takaki M, Won M, Kondo N, Naruse N,  
Aoyama-Uehara K, Iwata N, Iyo M, Sora I,  
Ozaki N, Uchitomi Y. Association study  
of dopamine -hydroxylase gene with  
methamphetamine dependence. 4th  
International Drug Abuse Research  
Society Meeting, Mexico City, Mexico,  
2013.04.16

④ Sakamoto S, Okahisa Y, Takaki M, Mizuki  
Y, Kodama M, Aoyama-Uehara K, Won M,  
Kondo N, Naruse N, Sora I, Iwata N, Iyo  
M, Ozaki N, Ujike H, Uchitomi Y.  
Association between the Fyn kinase gene  
and patients with methamphetamine  
dependence. 4th International Drug  
Abuse Research Society Meeting, Mexico  
City, Mexico, 2013.04. 16

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
該当なし

〔その他〕  
ホームページ等  
該当なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

岡久 祐子 (OKAHISA YUKO)  
岡山大学・岡山大学病院・助教  
研究者番号：90583097