

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月8日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21249064

研究課題名（和文）双生児法を用いた統合失調症脳病態に対する遺伝・環境要因の解明

研究課題名（英文）Elucidating gene X environment interaction in the pathophysiology of schizophrenia using twin research

研究代表者

笠井 清登（KASAI KIYOTO）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80322056

研究成果の概要（和文）：健常双生児や統合失調症患者を対象とした神経画像・ゲノムサンプルの収集を行い、これらの被験者に対し、マルチモダリティ神経画像を計測し、神経伝達物質関連遺伝子の中間表現型を同定した。具体的には、統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達系の異常を反映する mismatch negativity (MMN) を MEG にて計測したところ、一卵性双生児の一致率が二卵性双生児の一致率より大きく、有意な遺伝性を有する傾向が示された。この MMN は、グルタミン酸神経伝達系関連遺伝子で統合失調症との関連が指摘されてきた GRM3 多型との有意な関連を示した。このことから、MMN が統合失調症の中間表現型として有用であることが示唆された。さらに、統合失調症の前頭葉機能障害を反映する近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) による語流暢性課題施行時の oxy-Hb 濃度変化を計測したところ、遺伝性を示す領域が、左下前頭回付近に認められた。このことは、NIRS による前頭前野機能計測が統合失調症の中間表現型として有用な指標であることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：We collected neuroimaging and blood samples from monozygotic and dizygotic twin pairs and from patients with schizophrenia. We recruited 62 healthy twin adults and 44 twin children. MEG recording of mismatch negativity (MMN) indicated that MMN is heritable. MMN was associated with genetic variation in the *GRM3*. These results suggest that MMN may be a useful intermediate phenotype for schizophrenia. We also showed that prefrontal cortex activation as measured by NIRS may be also heritable and that these indices were significantly reduced in early phases of schizophrenia, which indicates the usefulness of NIRS as an efficient intermediate phenotype for schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
2010年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2011年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
年度			
年度			
総計	30,200,000	9,060,000	39,260,000

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：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は生涯有病率約1%で10-20代に発症し、幻覚・妄想などの陽性症状や感情鈍麻・社会的ひきこもりなどの陰性症状により社会機能が低下するとともに、治療がほぼ生涯にわたって続くため、社会経済的にも損失の極めて大きい代表的な精神疾患である。統合失調症は、1) その成因に複数の遺伝子の変異と環境因が複雑に絡むこと、2) 種々の症候・経過を示す症候群として定義され、異種性が存在することから、分子・脳病態の解明やバイオマーカーを用いた科学的な診断・治療法の開発が立ち遅れてきた。バイオマーカーの開発には、そのマーカーが遺伝的素因を反映するのか、環境因または発症後の進行を反映するのかを区別することが必須である。こうした遺伝的素因と発症にかかわる病態を区別して検討するために最も有効で意義の高い方法が双生児を対象とした分子・脳病態研究である。

これまでわれわれは、精神疾患の脳機能・形態異常の解明に、双生児を対象としたMRI研究を行って多くの成果を挙げてきた。例えば心的外傷後ストレス障害(PTSD)については、海馬体積の減少が心的ストレスによる後天的海馬萎縮ではなく、発症前から脆弱性として持つ素因であることを明らかにした。

(Nat Neurosci, 2002) 一方われわれは、神経画像を中間表現型として利用した、各種遺伝子多型との関連研究(imaging genetics)を行っている(Genes Brain Behav, 2008)。これらの準備状況から、統合失調症の病態解明に、双生児を対象として、分子遺伝と神経画像を統合するアプローチを着想するに至ったものである。

2. 研究の目的

前述のような背景・実績を踏まえ、われわれは双生児を対象として、神経画像解析と遺伝子解析を組み合わせることにより、統合失調症脳病態における遺伝・環境要因の解明を目指す。

3. 研究の方法

新聞やWeb 広告によって双生児サンプルを収集し(Todai Twin Project with Integrative Neuroimaging; Todai-TWIN;

<http://npsy.umin.jp/study/exam.html>)。これらの双生児や統合失調症患者を対象に、脳磁図(MEG)、近赤外線スペクトロスコピー

(NIRS)を計測し、これらのバイオマーカーの遺伝性を検討し、統合失調症の中間表現型としての利用可能性を明らかにする。

4. 研究成果

一卵性双生児不一致例を対象とした神経画像・ゲノムサンプルの収集を昨年に引き続き行い、成人双生児62ペア、小児双生児44ペアからデータを得た。これらの双生児に対し、マルチモダリティ神経画像を計測し、神経伝達物質関連遺伝子の中間表現型を同定した。具体的には、統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達系の異常を反映するmismatch negativity (MMN)をMEGを用いて計測したところ、一卵性双生児の一致率(intraclass correlation coefficient; ICC)は0.74 ($p < 0.001$)、二卵性双生児の一致率は0.36 ($p = 0.103$)であり、有意な遺伝性を有する傾向が示された。このMMNは、グルタミン酸神経伝達系関連遺伝子で統合失調症との関連が指摘されてきたGRM3多型との有意な関連を示した。このことから、MMNが統合失調症の中間表現型として有用であることが示唆された。

さらに、統合失調症の前頭葉機能障害を反映する近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) による語流暢性課題施行時の oxy-Hb 濃度変化を計測したところ、一卵性双生児の ICC と二卵性双生児の ICC が有意に異なる、すなわち遺伝性を示す領域が、左下前頭回付近に認められた。このことは、NIRS による前頭前野機能計測が統合失調症の中間表現型として有用な指標であることを示唆している。

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 (査読あり)] (計 30 件)

1. Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K: Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. **PLoS ONE** 6: e24929, 2011 Oct.
2. Yamasue H, Suga M, Yahata N, Inoue H, Tochigi M, Abe O, Xiaoxi Liu, Kawamura Y, Mark A Rogers, Takei K, Yamada H, Aoki S, Sasaki T, Kasai K: Reply to "Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults". **Biol Psychiatry** 70: e41-42, 2011. (correspondence).
3. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. **Schizophr Res**.132: 54-61, 2011.
4. Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K:

Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. **Hum Brain Mapp** 32: 1762-1773, 2011.

5. Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T: Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study. **Schizophr Res** 117: 61-67, 2010.
6. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K: Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults. **Biol Psychiatry** 68: 1066-1072, 2010.
7. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K: Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. **Brain Res** 1331: 51-57, 2010.
8. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Suga M, Iwayama Y, Abe O, Yamada H, Rogers M, Aoki S, Kato T, Sasaki T, Yoshikawa T, Kasai K: Functional (GT)_n polymorphisms in promoter region of N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene affect hippocampal and amygdala volumes. **Genes Brain Behav** 9: 269-275, 2010.
9. Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S,

Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K: Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** 260: 465-473, 2010.

10. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Masuda N, Mozue Y, Nakamura K, Kawasaki Y, Itokawa M, Sato Y, Yamasue H, Kasai K, Okazaki Y, Suzuki M: Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. **Schizophr Res** 121: 55-65, 2010.

11. Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Muroi M, Sasaki H, Aoki S, Kasai K: Structural disruption of the dorsal cingulum bundle is associated with impaired Stroop performance in patients with schizophrenia. **Schizophr Res** 114: 119-127, 2009.

12. Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 33: 491-498, 2009.

13. Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between catechol-o-methyltransferase val108/158met genotype and prefrontal hemodynamic

response in schizophrenia. **PLoS ONE** 4: e5495, 2009.

〔学会発表〕（計 77 件）

1. 榊原英輔、滝沢龍、西村幸香、木納賢、丸茂浩平、山崎修道、江口聡、武井邦夫、井上秀之、管心、山末英典、川久保友紀、笠井清登: 双生児研究法による新版STAI状態-特性不安検査と近赤外線スペクトロスコピーにおける遺伝的要因の検討. 第4回日本不安障害学会学術大会、東京、2012年2月4日。(ポスター)

2. 笠井清登: Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention (IN-STEP). MPS-UT Joint Symposium "Neuroscience" マックスプランク協会-東京大学医学部・大学院医学系研究科合同シンポジウム「神経科学」、東京、2011年10月28日。(シンポジウム)

3. 笠井清登: 精神疾患における診断と治療法評価のためのニューロイメージングの役割. 順天堂大学大学院医学系研究科老人性疾患病態・治療研究センター「細胞・脳機能研究の融合による神経疾患診断・治療法開発拠点の形成」キックオフシンポジウム、東京、2011年10月13日。(講演)

4. 笠井清登: 精神疾患研究における脳MRI解析の果たす役割. 第39回日本磁気共鳴医学会大会、小倉、2011年9月30日。(シンポジウム)

5. 笠井清登: 脳画像計測の精神疾患への応用. 第49回全国大学保健管理協会関東甲信越地方部会研究集会、東京、2011年8月4日。(シ

ンポジウム基調講演)

6. 笠井清登: 統合失調症の早期介入に対する神経画像の貢献 Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 7 日。(ランチョンセミナー)

7. 笠井清登: 統合失調症の臨床病期に即した脳病態解明と早期介入. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会、神戸、2010 年 9 月 3 日。(シンポジウム)

8. 笠井清登: 精神科医療における神経画像検査の実用化. 第 14 回精神科医療懇話会、東京、2010 年 6 月 17 日。(講演)

9. 笠井清登: 精神医学の重要性と統合失調症の早期介入. 第 27 回愛媛県精神神経学会、松山、2010 年 6 月 12 日。(講演)

10. 笠井清登: 統合失調症の早期病態解明と早期診断法開発. 第 51 回日本神経学会総会、東京、2010 年 5 月 22 日。(講演)

11. 笠井清登: 統合失調症の早期病態解明と早期診断法開発. 第 106 回日本精神神経学会学術総会、広島、2010 年 5 月 20 日。(シンポジウム)

12. 荒木剛、笠井清登: 統合失調症の早期介入マーカーとしての MMN. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会、北九州、2009 年 11 月 20 日。(シンポジウム)

13. 笠井清登、鬼塚俊明、荒木剛: 精神疾患

の脳画像診断「光トポグラフィーの精神科臨床への応用」. 第 37 回日本精神科病院協会精神医学会、高松、2009 年 11 月 13 日。(シンポジウム)

14. 笠井清登: 統合失調症の脳病態と早期介入. 第 17 回脳の世紀シンポジウム、東京、2009 年 9 月 30 日。(講演)

15. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takayanagi Y, Takano Y, Kinou M, Araki T, Kasai K: Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state (ARMS), a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. 7th International Conference on Early Psychosis, Nov 29-Dec 1, Amsterdam, 2010. [poster]

16. Tada M, Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K: Emotional face processing abnormality in patients with schizophrenia: an event-related potential study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 30, 2010. [poster]

17. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takayanagi Y, Takano Y, Kinou M, Araki T, Kasai K: Prefrontal hemodynamic change in differential clinical staging of schizophrenia. A multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [poster]

18. Kasai K: Integrative neuroimaging assessment through clinical stages in schizophrenia. 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, Apr 13, 2010. [Symposium]

[図書] (計 9 件)

1. 永井達哉、井上秀之、笠井清登: 統合失調症の各病期における精神生理学的データ～MMNとMRS～. 山内俊雄 (編集統括): 精神疾患と認知機能 - 最近の進歩 -, 新興医学出版社、2011、pp11-22.

2. 滝沢龍、笠井清登: 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査 (NIRS) - 先進医療『うつ症状の鑑別診断補助』-. In: 加藤進昌、神庭重信、笠井清登 (編) TEXT精神医学、南山堂 (印刷中)、2011.

3. 橋本龍一郎、笠井清登: 統合失調症と言語: 神経画像的知見. In: シリーズ 朝倉<言語の可能性> 中込和幸 (編) 5 言語と医学、朝倉書店、2010、pp. 210-232.

4. 切原賢治、荒木剛、笠井清登: 精神生理学的方法 (電気生理学的方法). In: 精神疾患と認知機能研究会編「精神疾患と認知機能」、新興医学出版社、2009、pp .89-95.

5. 高野洋輔、切原賢治、笠井清登: 初回エピソード統合失調症の画像・神経生理. In: 専門医のための精神科臨床リュミエール 7、中山書店、2009、pp. 128-137.

6. 高野洋輔、小池進介、笠井清登: 統合失調症の進行性脳病態仮説. In: 医学のあゆみ: 231 巻 10 号、医歯薬出版株式会社、2009、pp. 1034-1039.

7. 西村幸香、滝沢龍、笠井清登: NIRSデータの再現性. In: 福田正人編「精神疾患とNIRS」、中山書店、東京、2009、pp. 79-89.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://npsy.umin.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠井 清登 (KASAI KIYOTO) 東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 80322056

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

加藤 忠史 (KATO TADAFUMI) 独立行政法人理化学研究所・チームリーダー

研究者番号: 30214381

阿部 修 (ABE OSAMU) 東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 50302716

垣内 千尋 (KAKIUCHI CHIHIRO) 独立行政法人理化学研究所・客員研究員

研究者番号: 90342766