

令和元年6月3日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09806

研究課題名(和文) 網羅的比ゲノム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) 3,700,000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で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。

性同一性障害患者のうち female-to-male (FTM) 206 例についてジャポニカアレイ (TOSHIBA社) を用いてジェノタイピングを行い、ToMMo ジャポニカアレイ 1557 検体をコントロール、FTM 199 検体をケースとして全ゲノム解析を行った。解析の結果、ゲノムワイド有意水準 5×10^{-8} 以上の関連を持つ変異は検出されなかったが、今後より多くの検体で結果を確認する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病態の手掛かりがない性同一性障害について全ゲノム解析を行ったことは、病態解明に向けた有意義な取り組みであったと考える。今回の解析では病態の解明につながる結果は得られなかったが、この研究を手掛かりにより多くのサンプルでの全ゲノム解析やメタボローム解析を行い、病態解明につなげたい。

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 206 female-to-male trans-sexual individuals and 1557 control subjects using Japonica array but failed to identify pathogenesis of gender identity disorder. We intend to perform further research using larger samples.

研究分野：分子精神医学

キーワード：性同一性障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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虐待行為に至ったり、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, Kruijver et al., J Clin Endocrinol Metab, 2000, Garcia-Fagueras 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、我々は最初のアプローチとして、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見えず、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に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。そのため、第2のアプローチとして、96例のfemale-to-male trans-sexual (FTM)を対象としてジャポニカアレイ(TOSHIBA社)を用いて全ゲノムについて網羅的に解析したが、この解析でもgenome-wide significanceを満たす結果は得られなかった。

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-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、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/ μ lに濃度を調整した。

female-to-male trans-sexual (FTM)206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

female-to-male trans-sexual (FTM)206例についてジャポニカアレイ(TOSHIBA社)を用いてジェノタイピングを行い、ToMMo ジャポニカアレイ1557検体をコントロール、FTM199検体をケ

ースとしてフィッシャー正確検定により GWAS 解析を行った。
解析の結果、ゲノムワイド有意水準 5×10^{-8} 以上の関連を持つ変異は検出されなかったが、今後より多くの検体で結果を確認する必要がある。
また locuszoom プロットからの確認では、認知機能やアルツハイマー病、ADHD、肥満についての複数の既報がある領域に関連変異がみられたため、変異がどのような機能に影響を与えるかについてに焦点を当てた検討を行う予定としている。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N.

A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder.

Mol Psychiatry. 23(3):639-647, 2018. 査読有

Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori , Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, Aleksic B, Ohno K, Ozaki N.

Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility.

Transl Psychiatry. 8(1):12, 2018 査読有

Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, Sakamoto S, Okahisa Y, Yamada N.

Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine.

Eur Neuropsychopharmacol. pii: 28(5): 610-619, 2018. 査読有

Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, Ohnuma T, Ozaki N, Someya T, Hashimoto R, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N.

Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect.

Schizophr Bull. [Epub ahead of print] 2018. 査読有

Ishizuka K, Kimura H, Kushima I, Inada T, Okahisa Y, Ikeda M, Iwata N, Mori D, Aleksic B, Ozaki N.

Assessment of a glyoxalase I frameshift variant, p.P122fs, in Japanese patients with schizophrenia.

Psychiatr Genet. 28(5):90-93 2018. 査読有

藤野 陽生, 住吉 チカ, 安田 由華, 山森 英長, 藤本 美智子, 福永 雅喜, 三浦 健一郎, 竹林 佑人, 岡田 直大, 磯村 周一, 河野 直子, 豊巻 敦人, 久我 弘典, 磯部 昌憲, 大矢 一登, 岡久 祐子, 高木 学, 橋本 直樹, 加藤 正樹, 鬼塚 俊明, 上野 雄文, 大沼 徹, 笠井 清登, 尾崎 紀夫, 住吉 太幹, 井村 修, 橋本 亮太, COCORO

精神医学のフロンティア 統合失調症患者における認知機能障害の推定 多施設共同研究

精神経誌. 120 (4): 255-261, 2018. 査読有

Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO.

Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study.

Psychiatry Clin Neurosci. 71(5):294-300, 2017. 査読有

Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N.

Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders.

Transl Psychiatry. 7(8):e1184, 2017. 査読有

Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, Branko A, Mori D, Yoshikawa T,

Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N.
A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility.
Transl Psychiatry. 7(8):e1214, 2017. 査読有

Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO..
Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study.
Psychiatry Clin Neurosci. 71(5):294-300, 2017. 査読有

Mizuki Y, Takaki M, Sakamoto S, Okamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Itoh M, Yamada N.
Human Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 11 (ARHGEF11) Regulates Dendritic Morphogenesis.
Int J Mol Sci. 18(1):E67, 2016. 査読有

Sakamoto S, Takaki M, Okahisa Y, Mizuki Y, Inagaki M, Ujike H, Mitsuhashi T, Takao S, Ikeda M, Uchitomi Y, Iwata N, Yamada N.
Individual risk alleles of susceptibility to schizophrenia are associated with poor clinical and social outcomes.
J Hum Genet. 61(4):329-34, 2016. 査読有

Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Oshima E, Hasegawa M, Okahisa Y, Terada S, Yamada N.
The Relationship Between Development of Neuronal and Astrocytic Tau Pathologies in Subcortical Nuclei and Progression of Argyrophilic Grain Disease.
Brain Pathol. 26(4):488-505, 2016. 査読有

Sumiyoshi C, Harvey PD, Takaki M, Okahisa Y, Sato T, Sora I, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Sumiyoshi T.
Factors predicting work outcome in Japanese patients with schizophrenia: role of multiple functioning levels
Schizophrenia Res: Cognition 2. 105-112, 2015. 査読有

Hirano A, Ohara T, Takahashi A, Aoki M, Fuyuno Y, Ashikawa K, Morihara T, Takeda M, Kamino K, Oshima E, Okahisa Y, Shibata N, Arai H, Akatsu H, Ikeda M, Iwata N, Ninomiya T, Monji A, Kitazono T, Kiyohara Y, Kubo M, Kanba S.
A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population.
Psychiatr Genet. 25(4):139-46, 2015. 査読有

Ikeda C, Terada S, Oshima E, Hayashi S, Okahisa Y, Takaki M, Inagaki M, Yokota O, Uchitomi Y.
Difference in determinants of caregiver burden between amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease.
Psychiatry Res.226(1):242-6, 2015. 査読有

[学会発表](計 22 件)

Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N.
The relationship of N-methyl-D-aspartate receptor antibody and psychiatric disorders
CINP 31st World Congress, Vienna, Austria, 2018.

Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, Sakamoto S, Okahisa Y, Yamada N.
Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine
CINP 31st World Congress, Vienna, Austria, 2018.

Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, Sakamoto S, Okahisa Y, Yamada N
Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine
WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, WFSBP 2018 KOBE, Kobe, Japan, 2018.

木村大樹, 藤田幸, 川端猛, 石塚佳奈子, Chenyao Wang, 岩山佳美, 岡久祐子, 久島周, 森川真子, 宇野洋太, 岡田俊, 森大輔, 池田匡志, 稲田俊也, Aleksic Branko, 吉川武男, 岩田仲生, 中村春木, 山下俊英, 尾崎紀夫
22q11.2 欠失領域に存在するミエリン関連遺伝子 RTN4R 内に同定した
遺伝子変異に基づく統合失調症の分子病態解明
第 13 回 日本統合失調症学会, 徳島, 2018.

Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N

The potential causal relationship between anti-NMDAR antibody and mood disorders

第 40 回日本生物学的精神医学会、第 61 回日本神経化学学会大会、神戸、2018.

岸本 真希子, 酒本 真次, 岡久 祐子, 高木 学, 山田 了士

ストレスチェック制度の有効活用に向けた勤労者の精神疾患発症リスクに関連する神経心理学的特性の検討

第 114 回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2018.

酒本 真次、河合 弘樹、岸本 真希子、岡久 祐子、高木 学、筒井 幸、神林 崇、田中 恵子、山田 了士

精神疾患における抗 NMDA 受容体抗体 保有率の検討

第 114 回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2018.

木村大樹, 尾崎紀夫, 藤田幸, 川端猛, 石塚佳奈, Chenyao Wan, 岩山佳美, 岡久祐子, 久島周, 森川真子, 宇野洋太, 岡田俊, 森大輔, 池田匡志, 稲田俊, Branko Aleksic, 吉川武男, 岩田仲生, 中村春木, 山下俊英

統合失調症発症に強い影響を及ぼす、頻度の低い稀な遺伝子変異を 22q11.2 欠失領域に存在するミエリン関連遺伝子の RTN4R に同定した

第 113 回 日本精神神経学会, 名古屋, 2017.

木村大樹, 藤田幸, 川端猛, 石塚佳奈子, Chenyao Wang, 岩山佳美, 岡久祐子, 久島周, 宇野洋太, 岡田俊, 森川真子, 森大輔, 池田匡志, 稲田俊也, Branko Aleksic, 吉川武男, 岩田仲生, 中村春木, 山下俊英, 尾崎紀夫

統合失調症発症に強い影響を及ぼす、頻度の低い稀な遺伝子変異を 22q11.2 欠失領域に存在するミエリン関連遺伝子の RTN4R に同定した

第 39 回 日本生物学的精神医学会, 第 47 回日本神経精神薬理学会, 札幌, 2017.

植田真司, 岡久祐子, 川田清宏, 藤田大輔, 山田了士

アウトリーチ支援の導入により自宅療養が可能になった統合失調症急性増悪の一例

第 58 回 中国・四国精神神経学会, 徳島, 2017.

Okahisa Y, Sakamoto S, Takaki M, Yamada N.

Expression profiles and social function as a predictive biomarker of schizophrenia : a pilot study

5th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 2016.

Sumiyoshi C, Takaki M, Okahisa Y, Sato T, Sora I, Harvey P.D, Nuechterlein K.H, Subotnik K.L, Sumiyoshi T.

Factors to predict work outcome in Japanese patients with schizophrenia: cutoff performances on measures of functional outcomes

5th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 2016.

Okahisa Y, Sakamoto S, Kishimoto M, Takaki M, Yamada N.

Expression Profiles and Neurocognitive/Social Functions as a Predictive Biomarker of Schizophrenia

10th International Conference on Early Psychosis, Milan, Italy, 2016.

酒本真次, 高木学, 岡本宗次郎, 岸本真希子, 岡久祐子, 大井一高, 橋本亮太, 山田了士

PDE4B 遺伝子が統合失調症の発症脆弱性と認知機能に与える影響

第 38 回 日本生物学的精神医学会, 福岡, 2016.

岡本宗次郎, 酒本真次, 岸本真希子, 岡久祐子, 高木学, 山田了士

抗 NMDA 受容体抗体が神経発達に及ぼす影響の検討

第 38 回 日本生物学的精神医学会, 福岡, 2016.

寒川尚登, 岸本真希子, 岡久祐子, 大島悦子, 川田清宏, 山田了士, 田所功, 幡中典子, 太田康之, 阿部康二

日中の仮眠と易怒性が初期症状であり早期診断が困難であった神経梅毒の一例

第 57 回 中国・四国精神神経学会, 松山, 2016.

酒本真次, 藤原雅樹, 岸本真希子, 岡久祐子, 高木学, 山田了士

電気痙攣療法における発作の質に麻酔薬が与える影響の検討

第 26 回 日本臨床精神神経薬理学会, 大分, 2016.

大林芳明, 吉村文太, 酒本真次, 岸本真希子, 岡久祐子, 武田俊彦, 高木学, 山田了士

統合失調症患者において、アリピプラゾールへの切り替え方法が継続率に与える影響の検討

第 26 回 日本臨床精神神経薬理学会, 大分, 2016.

Okahisa Y, Sakamoto S, Takaki M, Yamada N.

Expression profiles and cognitive function as a predictive biomarker of schizophrenia : a pilot study

XXIIIIRD World Congress of Psychiatric Genetics, Toronto, Canada, 2015.

酒本真次、高木学、岡久祐子、水木寛、山田了士

NMDA 受容体機能関連遺伝子と統合失調症患者の臨床的・社会的転帰との関連研究

第 37 回日本生物学的精神医学会 第 45 回日本神経精神薬理学会 合同年会、東京、2015. 2

- 21 酒本真次、水木寛、岡久祐子、高木学、山田了士
統合失調症患者の認知機能障害に対するクロザピンの有効性の検討
第 25 回日本臨床精神神経薬理学会、東京、2015.
- 22 原紘志、岡久祐子、酒本真次、川田清宏、高木学、山田了士
Clozapine による無顆粒球症の改善後に薬剤性過敏性症候群 (DIHS) を来した一例
第 56 回中国・四国精神神経学会、倉敷、2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。