

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19725

研究課題名(和文)大規模研究にて同定された統合失調症のリスク遺伝子の中間表現型解析

研究課題名(英文)An investigation of the endophenotype of risk genes in patients with schizophrenia

研究代表者

藤本 美智子 (Fujimoto, Michiko)

大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：50647625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の中間表現型の一つである眼球運動異常について、我々は眼球運動5変数から88%の確率で統合失調症と健常者との判別ができることを報告している。今回、5変数を3変数(注視課題の注視時間、パシュート課題の水平位置ゲイン、フリービューイング課題の追跡距離)に減らしても82%の確率で統合失調症と健常者を判別できた。また統合失調症の中には、抗精神病薬を十分量十分期間投与しても症状改善がみられない治療抵抗性の一群があり、生物学的マーカーと捉えることができる。今回我々は、治療抵抗性の有無により2群に分け眼球運動変数を比較したところ、両群に有意差はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that the correct rate of the discriminant analysis of 5 eye movement variables was 88% between patients with schizophrenia and healthy controls. Only 3 eye movement variables (scanpath length of free viewing task, horizontal position gain of faster lissajous task and fixation duration of far distractor task) also showed the high correct rate (82%) in the discriminant analysis between patients with schizophrenia and healthy controls. Treatment-resistant schizophrenia is thought to be one of the biomarker in the various types of schizophrenia. However eye movement variables were not different significantly when we compared patients with treatment-resistant schizophrenia to ones with not treatment-resistant schizophrenia.

研究分野：医歯薬学 内科系臨床医学 精神神経科学

キーワード：統合失調症 眼球運動異常 中間表現型 遺伝子多型 生物学的精神医学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、幻覚妄想、意欲低下、認知機能障害が認められ、社会的機能の低下を呈する遺伝率 80%の多因子遺伝性の精神障害である。統合失調症の病態には多数の遺伝子が関わっていると考えられている。これまでに GWAS により統合失調症と関連するいくつかの遺伝子多型が同定されている。さらに多数の十数万人ものサンプルを用いた最新の大規模 GWAS ではこれらゲノム座位を含む 108 個の座位が統合失調症と関連することを示している。我々はこれまでに GWAS にて同定された遺伝子について統合失調症の中間表現型との関連を報告している。同定されたゲノム座位の多くは新規のものであり、その機能はよく分かっていない。

我々のコンソーシアムでは、すでに、統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患のゲノムサンプルをすべて合わせると 2000 サンプル以上を保有している。同時に、健常者サンプルについても 1000 名のサンプル収集を行っている実績がある。

2. 研究の目的

GWAS により同定された、ゲノム座位を含む統合失調症に関わる 108 個の座位のうち、ほとんどの遺伝子多型の機能はまだ分かっていない。本研究では、これらリスク多型と統合失調症にて障害される認知機能、脳構造、神経生理機能などの中間表現型との関連について検討を行った。

3. 研究の方法

統合失調症と健常者の DNA ゲノムサンプルを用いて、大規模 GWAS で同定された 108 ゲノム座位の遺伝子多型と、統合失調症で障害される言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、ワーキングメモリー、知能などの認知機能、三次元脳構造画像や拡散テンソル画像などの脳 MRI 画像、眼球運動などの神経生理機能との関連を検討した。特に眼球運動異常に着目し、Eyelink1000 (SR Research, Ontario, Canada) を用いて、統合失調症患者と健常者に眼球運動検査を行い、75 個の眼球運動変数や、眼球運動変数から構成される眼球運動スコアを算出した。そして、記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、知能などの認知機能、三次元脳構造画像や拡散テンソル画像などの脳 MRI 画像について、眼球運動変数との関連を解析した。

4. 研究成果

統合失調症については以前から注視課題での注視困難、パシュート課題での追跡の拙劣さ、フリービューイング課題での探索眼球運動の減少が知られており、我々はこれらの特徴から統合失調症と健常者との判別ができることを報告している (Miura et al. Schizophr Res. 2014)。既報で用いた判別式

では、88%の確率で統合失調症と健常者を判別することができた。判別式には当初、眼球運動検査で得られる 5 変数 (注視課題の注視時間、パシュート課題の水平方向速度ゲイン・注視回数・信号雑音比、フリービューイング課題の追跡距離) を用いていたが、今回研究を進めていく中で、変数を 3 つ (注視課題の注視時間、パシュート課題の水平位置ゲイン、フリービューイング課題の追跡距離) に減らしても再現性のあることが確認できた (Morita et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2017)。また統合失調症の中には、抗精神病薬を十分量十分期間投与しても症状改善がみられない治療抵抗性の一群がある。治療抵抗性とは、一つの生物学的マーカーとして捉えることができる。今回我々は、治療抵抗性の有無により 2 群に分け眼球運動変数を比較したが、両群に有意差はみられなかった。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 16 件)

- Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe S, Umehara H, Shimodera S, Nakazawa T, Kikuchi M, Nakaya A, Hashimoto H, Imoto I, Hashimoto R, Ohmori T. Effect of clozapine on DNA methylation in peripheral leukocytes from patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 18(3):632, 2017.3 doi:10.3390/ijms18030632. 査読あり
- Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, Hashimoto R. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(2):104-114, 2017.2 doi:10.1111/pcn.12460. 査読あり
- Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Takeda M, Hashimoto R. Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 245:371-378, 2016.11 doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.018. 査読あり
- Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, Fujimoto M, Okada S, Matsumura K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Numata S, Takuma K, Akamatsu W, Okano H, Nakaya A, Hashimoto H, Hashimoto R. Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived

- iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr Res*, 181:75-82, 2017.3 <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.012>. 査読あり
- Fujimoto M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Iwatani H, Isaka Y, Takeda M. Clozapine improved the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70:469, 2016.10 doi: 10.1111/pcn.12435. 査読あり
 - Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Hashimoto S, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Takeda M, Kamatani Y, Numata S, Ohmori T, Ueno S, Makinodan M, Nishihata Y, Kubota M, Kimura T, Kanahara N, Hashimoto N, Fujita K, Nemoto K, Fukao T, Suwa T, Noda T, Yada Y, Takaki M, Kida N, Otsuru T, Murakami M, Takahashi A, Kubo M, Hashimoto R, Iwata N. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 80:636-642, 2016.10 doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.006. 査読あり
 - Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar D, van Erp T, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner J, Takeda M, Thompson P, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R, COCORO. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21:1460-1466, 2016.10 doi: 10.1038/mp.2015.209. 査読あり
 - Ohi K, Kikuchi M, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fujino H, Miura K, Fukunaga M, Nakaya A, Iwata N, Hashimoto R. Polygenetic Components for Schizophrenia, Bipolar Disorder and Rheumatoid Arthritis Predict Risk of Schizophrenia. *Schizophr Res*, 175:226-229, 2016.8 doi: 10.1016/j.schres.2016.04.009. 査読あり
 - Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, Kang H, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Hagiwara S, Takeda M. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Mar 5;15:8. doi: 10.1186/s12991-016-0095-1. 査読あり
 - Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Hashimoto S, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Takeda M, Kamatani Y, Numata S, Ohmori T, Ueno S, Makinodan M, Nishihata Y, Kubota M, Kimura T, Kanahara N, Hashimoto N, Fujita K, Nemoto K, Fukao T, Suwa T, Noda T, Yada Y, Takaki M, Kida N, Otsuru T, Murakami M, Takahashi A, Kubo M, Hashimoto R, Iwata N. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis / Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2016 Feb 11. pii: S0006-3223(15)01041-0. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.006. 査読あり
 - Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016 Jan 19. doi: 10.1038/mp.2015.209. 査読あり
 - Yamamori H, Ishima T, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Ohi K, Hashimoto K, Takeda M, Hashimoto R. Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:167-71. doi: 10.1016/j.neulet.2015.12.019. 査読あり
 - Hashimoto R, Nakazawa T, Tsurusaki Y, Yasuda Y, Nagayasu K, Matsumura K, Kawashima H, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Takeda M, Matsumoto N, Hashimoto H. Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder. *J Hum Genet*. 2016 Mar;61(3):199-206. doi:

- 10.1038/jhg.2015.141. 査読あり
- Matsuno H, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Saneyoshi T, Takeda M, Hayashi Y. A naturally occurring null variant of the NMDA type glutamate receptor NR3B subunit is a risk factor of schizophrenia. PLoS One. 2015 Mar 13;10(3):e0116319. doi: 10.1371/journal.pone.0116319. 査読あり
 - Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Fukunaga M, Takeda M. Imaging genetics and psychiatric disorders. Curr Mol Med. 2015;15(2):168-75. Review. 査読あり
 - Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia: Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. Schizophr Bull. 2015 Jul;41(4):909-18. doi: 10.1093/schbul/sbu171. 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

- 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、工藤紀子、奥田詩織、岩瀬真生、穴戸恵美子、椎野智子、神保慎、宮田淳、池田学、橋本亮太、統合失調症における補助診断ツールとしての眼球運動スコアの信頼性、第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学会大会 日本生物学的精神医学会プロGRESSレポート、福岡、9.8-10(9), 2016.
- 藤本美智子、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、岩谷博次、猪坂善隆、武田雅俊、クロザピンによりバゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) が改善した治療抵抗性統合失調症の一例、病例報告セッション 4、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、ソウル(韓国) 7.2-3(3), 2016. 講演、ポスター
- Fujimoto M, Hashimoto R, Miura M, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Iwase M, Takeda M. The reliability of an integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia. Symposium, The Korean Neuropsychiatric Association, Grand Hilton Hotel Seoul (Korea), 4.3-4(4), 2015. invited speaker
- 藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、岩瀬真生、武田雅俊. 統合失調症における補助診断

ツールとしての眼球運動スコアの有用性. 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同学会、タワーホール船堀 (東京都)、2015.9.24-26(25)

〔図書〕(計 1 件)

- 藤本美智子、山森英長、安田由華、池田学、橋本亮太、統合失調症の性差、精神医学症候群 (第 2 版) - 発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害 -、223-227、2017.3 日本臨牀

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 美智子 (FUJIMOTO MICHIKO)

大阪大学医学系研究科

特任助教 (常勤)

研究者番号 : 50647625