

令和元年6月19日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10192

研究課題名(和文)統合失調症と双極性障害の認知機能とリスク遺伝子の関係についての探索的研究

研究課題名(英文) Association of the 40 candidate gene variants with Cognitive Function in Japanese Subjects

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

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)：統合失調症345例と双極性障害149例、及び患者と性差・年齢をなるべく近似させた健常対照者366例の計860例を対象として、統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)を用いて認知機能の評価を行った。認知機能との関連が示唆されている遺伝子から40個の一塩基多型を選定し、MassARRAYによってジェノタイプングした。健常対照者ではBACSのcomposite scoreとGLS1 (glutaminase)のrs13000464が有意な相関関係をもった。双極性障害ではBACSのcomposite scoreとLSM1のrs16887244が有意な相関関係をもった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本来ならばより多数のSNPを解析することが望ましかったが、予算の関係上、先行研究で何らかの認知機能あるいは機能的脳画像所見で関連が報告された40個の一塩基多型(SNP)と認知機能との相関を健常対照者、統合失調症患者、双極性障害患者別に検討した。当初は統合失調症の患者の認知機能の障害と関連するSNPが見いだされる予想を立てていたが、逆に健常対照者、双極性障害患者の認知機能の成績と関連するSNPが見いだされた。本研究の統合失調症患者群のBACSの認知機能は健常対照者のものに比べ大きく下回っており、この成績に及ぼす当該SNP以外の不明な要因の効果量が優位であったかもしれない。考察して発表していく。

研究成果の概要(英文)：We selected from literatures and genotyped 40 single nucleotide polymorphisms (SNPs) using MassARRAY. Associations between each SNP and individual z-scores of the BACS cognitive domains were analyzed using a linear regression that was implemented in PLINK 1.07. P values were determined by running 10,000 permutations using the max (T) procedure adjusted for multiple tests. The significance levels were set at 0.00833 (0.05/6) to correct for the six BACS subdomains and at 0.05 for composite scores. For controls, rs13000464 (GLS1) was significantly associated with BACS composite scores. For patients with bipolar disorder, rs16887244 (LSM1) was significantly associated with BACS composite scores. Conclusions: These results warrant further study on association between cognition and genetic variants.

研究分野：生物学的精神医学

キーワード：統合失調症 双極性障害 認知機能 BACS 一塩基多型

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

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では言語性記憶、処理速度、遂行機能など多くの認知機能ドメインにおいて障害がみられる。双極性障害でも、統合失調症よりも軽度であるものの、質的に似たパターンの認知機能障害が存在する。本報告者らも精神疾患患者に適した全般的な認知機能検査として有用性が証明されている統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia、以下 BACS と略す) を用いることにより統合失調症(Akiyama et al. Psychiatry Research 2016)と双極性障害(Saito et al, Bipolar Disorders 2017)の患者の認知機能を測定し報告してきた。特に年齢、予測病前 IQ、陰性症状、教育歴など様々な交絡因子を共変数とすることで初めて正確な評価ができることも明らかにした(Akiyama et al. Psychiatry Research 2016)。

統合失調症と双極性障害は遺伝率が高い(各々80%, 70%)が、特定の遺伝子変異と臨床診断との直接的な因果関係は見出されていない。むしろ臨床診断をまたいで存在するいわゆる中間表現型の方が遺伝的要因との関係において注目されている。認知機能はこの中間表現型の代表とみなされており、認知機能と遺伝子との関係についての報告が増えている。ところで 22q11.2 染色体領域のヘミ接合性の欠失は 22q11.2 欠失症候群として知られ、25%という高率で統合失調症を発症し、その認知機能障害も高度であることが報告されている。そこで報告者らは、22q12.1 領域に存在する 115 個のタグ塩基多型(tag SNP)を選定し、一般の日本人統合失調症患者及び健常者の認知機能との関係を調べた(Akiyama K et al, Schizophr Res Cog 2019)。その結果、いくつかの遺伝子(T-box family に属する転写因子 *TBX1* など)の SNP が統合失調症患者の処理速度と有意な関連を有するが、この関連は健常対照者では認められなかった。双極性障害については少ない SNP で調べたが、認知機能との有意な関係は認められなかった。その後、BACS を実施した統合失調症患者、双極性障害患者、健常対照者を増やし、年齢、教育年数、予測病前 IQ などの人口動態上のデータ、並びに患者の場合は精神症状など交絡因子も漏れなく入力したデータベースを構築してきた。

2. 研究の目的

先行研究を参考に認知機能との関連が示唆されている遺伝子に重点を置いて、40 個の SNP を選定する。BACS の各ドメイン評点から算出した z-score に対する各 SNP の影響を診断別あるいは診断横断的に遺伝子解析ソフト PLINK によって解析する。

3. 研究の方法

本研究では統合失調症 345 例と双極性障害 149 例、及び患者と性差・年齢をなるべく近似させた健常対照者 366 例の計 860 例を対象として、BACS (言語性記憶、ワーキングメモリー、運動機能、言語流暢性、処理速度、遂行機能の各ドメインとそれらの総合評価である composite score からなる)を用いて認知機能の評価を行った。人口動態的データおよび BACS の成績を表 1 に示す。

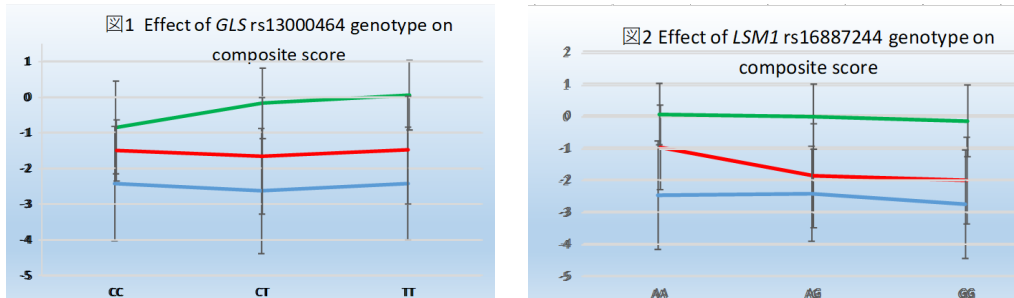
表 1 健常対照者、統合失調症患者、双極性障害患者の人口動態的データおよび BACS の成績

	Healthy control subjects (n = 366)	Patients with schizophrenia (n = 345)	Patients with bipolar disorder (n = 149)	P-values		
				Ctrl vs Sch	Ctrl vs BP	Sch vs BP
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)			
男/女	212/154	187/158	84/65	P=0.318	P=0.747	P=0.656
年齢	46.4 (13.3)	48.2 (13.3)	51.5 (11.6)	P=0.069	P<0.0001	P=0.006
JART による推定病前 IQ	102.6 (10.9)	92.8 (10.7)	100.4 (11.1)	P<0.0001	P=0.045	P<0.0001
教育年	14.2 (2.4)	11.8 (2.2)	13.5 (2.3)	P<0.0001	P=0.002	P<0.0001
言語性記憶 z-score	0 (1)	- 1.93 (1.31)	- 1.16 (1.24)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
ワーキングメモリー z-score	0 (1)	- 1.65 (1.14)	- 1.11 (1.20)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
運動機能 z-score	0 (1)	- 1.64 (1.31)	- 0.92 (1.28)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
言語流暢性 z-score	0 (1)	- 1.18 (1.16)	- 0.73 (1.15)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
処理速度 z-score	0 (1)	- 1.95 (1.14)	- 1.24 (1.15)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
遂行機能 z-score	0 (1)	- 1.76 (2.25)	- 1.13 (1.81)	P<0.0001	P<0.0001	P=0.001
Composite score	0 (1)	-2.46 (1.61)	- 1.52 (1.52)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001

先行研究を参考に認知機能との関連が示唆されている遺伝子から 40 個の SNP を選定し、MassARRAY によってジェノタイピングした。それぞれの SNP のジェノタイプを独立変数、BACS の各ドメインの z-score を従属変数とする線形回帰解析を、性、年齢、教育年数を共変数として、最も汎用性の高い遺伝子解析ソフトである PLINK によって、recessive, dominant, additive の 3 通りのモデルで行った。有意水準は SNP 数による多重補正をかけて得られた P 値について BACS の各ドメインの z-score に対しては $0.05/6=0.0086$ 、composite score に対しては 0.05 とした。

4. 研究成果

性、年齢、教育年数を共変数としたとき Japanese Adult Reading Test (JART) で推定された予測病前 IQ はいずれの SNP とも相関関係をもたなかった。図 1~2 に結果を示す。図 1,2 に於いて緑線は健常対照者、赤線は双極性障害患者、青線は統合失調症患者を示し、縦軸は



composite score を示す。健常対照群に於いて composite score と *GLS1* (glutaminase) の rs13000464 が additive model(CC<CT<TT)、dominant model(CC, CT<TT)で有意な相関関係 ($P=0.0235$, $P=0.0218$) を有した(図 1)双極性障害患者群に於いて composite score と *LSM1 homolog, mRNA degradation associated* の rs16887244 が dominant model(AA>AG, GG)で有意な相関関係($P=0.0477$)を有した(図 2)。その他、健常対照群では verbal fluency と *NOS1* の rs6490121 が additive model(AA>AG>GG)で有意傾向の相関関係 ($P=0.0491$) を有した。双極性障害患者群では *NPTN* の rs7171755 が additive model(AA<AG<GG)で有意傾向の相関関係 ($P=0.0445$) を有した。統合失調症患者群ではいずれの SNP も BACS のサブドメインもしくは composite score とも相関関係をもたなかった。

認知機能との相関関係が示唆される遺伝子でも複数の SNP を調べる必要があり、予算の関係上、40 個の SNP のみ解析したことが本研究の限界と考えられる。*GLS1* の rs13000464 は統合失調症患者の P300 振幅の減少と相関することが報告され(Hall M.H. et al. Am J Med Genet 165B:9-18, 2014)、*Gls* ミュータントマウスは海馬のグルタミン酸シナプス伝達の障害を示す(Dutar P et al. Neuroscience 396:175-186, 2019)。*LSM1* の rs16887244 は統合失調症との関連が報告されている(Hunag L et al. Schizophr Res 150:588-589, 2013)。しかしながら、本研究の統合失調症患者群の composite score は -2.0 を下回っており、この成績に及ぼすその他の不明な要因の効果量が優位であり、個々の SNP が認知機能へ及ぼす効果量は殆ど皆無であったかもしれない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Akiyama K, Saito A, Saito S, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K. Association of genetic variants at 22q11.2 chromosomal region with cognitive performance in Japanese patients with schizophrenia. Schizophrenia Research: Cognition. 17 article 100134, on line on March 31,2019 (査読あり) org/10.1016/j.scog.2019.100134

Reinbold CS,Forstner AJ, Hecker J, Fullerton JM, Hoffmann P, Hou P, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K,et al. Analysis of the influence of microRNAs in Lithium response in bipolar Disorder. Frontiers in Psychiatry. 9 article 207, 2018. (査読あり) 10.3389/fpsyt.2018.00207

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, et al. A

genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenecity associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 23: 639-647, 2018. (査読あり) 10.1038/mp.2016.259

Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Heilbronner U, Degenhardt F, Tekola-Ayele F, Hsu Y-H, Shekhtman T, Adli M, Akula N, Akiyama K, et al. Association of polygenic score for schizophrenia and HLA and inflammation genes with response to lithium in Bipolar Affective Disorder. A genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 75: 65-74, 2018. (査読あり) 10.1001/jamapsychiatry.2017.3433

Arime Y, Akiyama K. Abnormal neural activation patterns underlying working memory impairment in chronic phencyclidine-treated mice. *PLOS ONE* 12: e0189287, 2017. (査読あり) 10.1371/journal.pone.0189287

Saito S, Fujii K, Ozeki Y, Ohmori K, Honda G, Mori H, Kato K, Kuroda J, Aoki A, Asahi H, Sato H, Shimoda K, Akiyama K. Cognitive function, treatment response to lithium, and social functioning in Japanese patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 19(7):522-562, 2017. (査読あり) 10.1111/bdi.12521

Watanabe T, Ueda M, Ishiguro S, Hayashi Y, Aoki A, Shinozaki M, Kato K, Akiyama K, Shimoda K. Early improvement and marriage are determinants of the 12-month treatment outcome of paroxetine in outpatients with panic disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 15(4):382-390, 2017 (査読あり) 10.9758/cpn.2017.15.4.382

Watanabe T, Ishiguro S, Aoki A, Ueda M, Hayashi Y, Akiyama K, Kato K, Shimoda K. Genetic polymorphism of 1019C/G (rs6295) promoter of serotonin 1A receptor and catechol-O-methyltransferase in panic disorder. *Psychiatry Investigation* 14(1):86-92, 2017 (査読あり) 10.4306/pi.2017.14.1.86.

Akiyama K, Saito S, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Honda G, Shimoda K. Predictive value of premorbid IQ, negative symptoms, and age for cognitive and social functions in Japanese patients with schizophrenia: A study using the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. *Psychiatry Research* 246:663-671, 2016. (査読あり) 10.1016/jpsychres.2016.10.07.

Takano Y, Ozeki Y, Sekine M, Fujii K, Watanabe T, Okayasu H, Shinozaki T, Aoki A, Akiyama K, Homma H, Shimoda K. Multi-regression analysis revealed a relationship between L-serine and methionine, in the component of one-carbon metabolism in the normal control but not in the schizophrenia. *Annals of General Psychiatry* 15:23, 2016 (査読あり) 10.1186/s.12991-016-0113-3

Ozeki Y, Sekine M, Fujii K, Watanabe T, Okayasu H, Takano Y, Shinozaki T, Aoki A, Akiyama K, Homma H, Shimoda K. Phosphoserine phosphatase activity is elevated and correlates negatively with plasma D-serine concentration in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 237:344-350, 2016. (査読あり) 10.1016/jpsychres.2016.01.010.

Nonaka-Hashida S, Sekine M, Ozeki Y, Fujii K, Akiyama K, Shimoda K, Tsunoda M, Katane M, Saitoh Y, Miyamoto T, Homma H. Plasma concentrations of three methylated arginine, endogenous nitric oxide synthetase inhibitors, in schizophrenic patients undergoing antipsychotic drug treatment. *Psychiatry Research* 238:203-210, 2016. (査読あり) 10.1016/jpsychres.2016.02.029.

〔学会発表〕(計 5 件)

Arime Y, Akiyama K. Abnormal neural activation patterns underlying working memory impairment in chronic phencyclidine-treated mice. 48th Annual Meeting of Society for Neuroscience November 14, 2018, San Diego, USA

Akiyama K, Saito S, Ozeki Y, Fujii K, Watanabe T, Simoda K, Honda G, Mori H Processing speed and negative symptoms predict functional outcomes assessed in later years in Japanese patients with schizophrenia 73rd Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry May 12, 2018, New York City, USA

Saito S, Fujii K, Ozeki Y, Honda G, Mori H, Shimoda K, Akiyama K. Cognitive function, treatment response to lithium and social functioning in Japanese patients with bipolar disorder. 72nd Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry May 18, 2017, San Diego, USA

Arime Y, Akiyama K. Investigation of anatomical basis underlying working memory impairment in chronic phencyclidine-treated mice. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience November 16 2016, San Diego, USA

Akiyama K, Saito A, Kuratomi G, Saito S, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K. Association of the genetic variants on 22q11.2 chromosomal regions with cognitive function in Japanese patients with schizophrenia. 71st Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry May 13, 2016 Atlanta, GA

〔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。