

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：33303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19784

研究課題名(和文)統合失調症の非罹患同胞における包括的中間表現型解析

研究課題名(英文)Comprehensive intermediate phenotypes analysis in unaffected siblings of schizophrenia patients

研究代表者

大井 一高 (Kazutaka, OHI)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：70629203

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)：統合失調症は、遺伝率80%の多因子遺伝疾患である。同胞を含むその非罹患第1度近親者は、患者の半分の遺伝リスクを有する。非罹患近親者は、罹患期間、重症度および服薬の影響を受けず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の検討に有用である。

本研究では、統合失調症に有用な中間表現型を見出すために、統合失調症患者、非罹患近親者、健常者において認知機能、脳構造、社会機能、QoLとの関連を検討した。注意機能、前帯状回体積、対人関係、社会心理関係QoLが統合失調症の中間表現型として有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia (SCZ) is a common and complex psychiatric disorder with a high estimated heritability of approximately 80%. Family, twin, and adoption studies of SCZ have indicated that the risk of occurrence is increased approximately 10-fold in first-degree relatives (FR) including siblings of SCZ. The FR is useful in investigating intermediate phenotypes, such as cognitive function, brain imaging, neurophysiological function, for SCZ because the FR would not be affected by duration of illness, severity or medication.

In this research, we investigated differences in cognitive function, brain structure, social function and quality of life (QoL) among SCZ, FR and healthy subjects to identify prominent intermediate phenotypes for SCZ. We found that attention, anterior cingulate cortex volumes, interpersonal relationship and psychosocial QoL would be useful intermediate phenotypes for SCZ to understand the pathophysiology implicated in SCZ.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 非罹患第1度近親者 中間表現型 遺伝子 認知機能 脳構造 社会機能 QoL

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、遺伝率 80%の多因子遺伝疾患である。同胞を含むその非罹患第1度近親者は、患者の半分の遺伝的リスクを有する。非罹患近親者は、罹患期間、重症度および服薬の影響を受けず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の検討に有用である。しかし、サンプル収集の難しさから世界的にも非罹患近親者を対象とした中間表現型研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症患者の非罹患近親者において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、性格傾向などの中間表現型を検討し、統合失調症に関わる分子遺伝基盤を解明することである。

3. 研究の方法

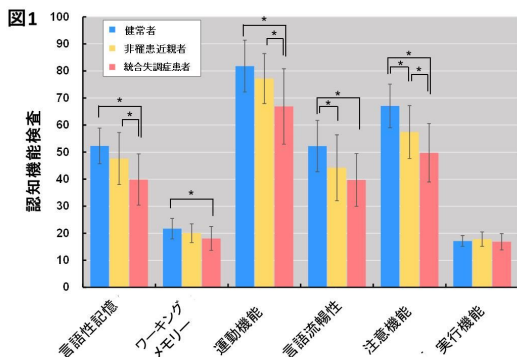
統合失調症患者だけでなく、その非罹患第1度近親者をリクルートし、採血及び各種の認知機能、頭部MRI、社会機能、性格傾向及び神経生理学検査を実施した。期間中に各種検査によりリクルートした対象者数が異なるが、統合失調症患者 200 例、非罹患近親者 80 例、健常者 150 例の中間表現型データを収集した。

この中の認知機能 統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)及び脳構造画像のある統合失調症患者 81 例、非罹患近親者 20 例、健常者 25 例において、統合失調症の有用な中間表現型の有無について検討した。

さらに、社会機能 Social Functioning Scale (SFS)および生活の質 Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)データのある統合失調症患者、非罹患近親者、健常者においても統合失調症の有用な中間表現型の有無について検討した。

次に、統合失調症に有用な中間表現型を見出すために、SFS や NIRS による言語流暢性課題中の前頭葉賦活化を用いて統合失調症、うつ病、双極性障害といった主要精神障害間の疾患特異性の同定を試みた。

遺伝子解析では、統合失調症の大規模全ゲノム関連解析で同定された 128 個の遺伝子多

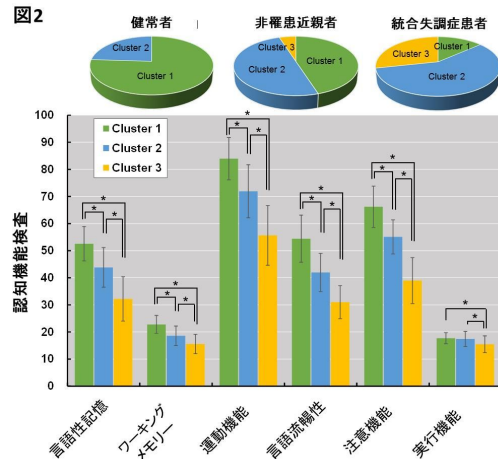


型において、アジア人および欧米人間における遺伝子多型頻度の民族差を検討した。

4. 研究成果

統合失調症、非罹患近親者、健常者において認知機能 BACS との関連を検討した。6 つの BACS 項目のうち、言語流暢性と注意機能は 3 群間で差を認め、有用な中間表現型であることが示唆された (図 1)。

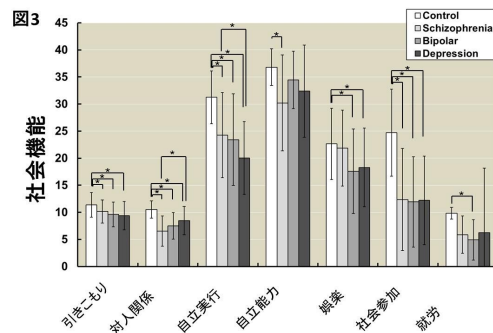
次に、診断情報に関係なく BACS 項目のみを用いて対象者を 3 つの認知機能クラスターに分類した (図 2)。認知機能が正常域である



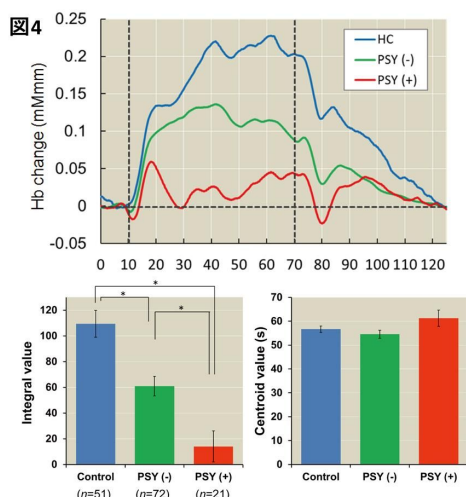
クラスター1は健常者や非罹患者から形成され、患者は含まれなかった。認知機能障害が重度であるクラスター3は患者と非罹患者から形成された。認知機能障害が中等度のクラスター2は各群から形成された。さらに、診断および認知機能クラスターと前帯状回体積の関連を同定した。以上より患者、非罹患近親者、健常者だけでなく認知機能障害もスペクトラムであることが示唆された (Ohi et al. Neuroimage Clin 2017)。

同様に、社会機能 SFS の中では対人関係が、生活の質 SQLS の中では心理社会的 QoL が統合失調症患者、非罹患近親者、健常者間で有意に異なることを見出した (In submission)。

さらに、SFS を用いた主要精神障害間での比較では、社会機能の対人関係が特に統合失調症で障害されていることを (図 3, Yasuyama et al. Psychiatry Res 2017)、精



神障害（統合失調症、うつ病、双極性障害）の家族集積性が言語流暢性課題中の前頭葉賦活化に影響を及ぼすことを（図4、Ohi et



al. Sci Rep 2017)、128個の統合失調症関連遺伝子多型の頻度に民族差があること(Ohi et al. Transl Psychiatry 2017)を見出した。

引き続き非罹患近親者を用いた包括的中間表現型解析に着目して、統合失調症の分子遺伝学的基盤を明らかにしていく。

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 9件)

Ohi Kazutaka, Shimada Takamitsu, Nemoto Kiyotaka, Kataoka Yuzuru, Yasuyama Toshiki, Kimura Kohei, Okubo Hiroaki, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Cognitive clustering in schizophrenia patients, their first-degree relatives and healthy subjects is associated with anterior cingulate cortex volume. Neuroimage Clin. 査読有、2017. 16. 248-256. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.08.008

Ohi Kazutaka, Sumiyoshi Chika, Fujino Haruo, Yasuda Yuka, Yamamori Hidenaga, Fujimoto Michiko, Sumiyoshi Tomiki, Hashimoto Ryota. A Brief Assessment of Intelligence Decline in Schizophrenia As Represented by the Difference between Current and Premorbid Intellectual Quotient. Front Psychiatry. 査読有、2017. 8. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00293

Ohi Kazutaka, Shimada Takamitsu, Yasuyama Toshiki, Kimura Kohei, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Spatial and temporal expression patterns of genes around nine neuroticism-associated loci. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 査読有、2017. 77. 164-171. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.019

Ohi Kazutaka, Aki Kuwata, Shimada

Takamitsu, Yasuyama Toshiki, Yusuke Nitta, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Response to benzodiazepines and the clinical course in malignant catatonia associated with schizophrenia: A case report. Medicine (Baltimore). 査読有、2017. 96.

Omi Tsubasa, Ito Hiroshi, Riku Keisen, Kanai Koji, Takada Hiromune, Fujimi Satoshi, Matsunaga Hidenori, Ohi Kazutaka. Possible factors influencing the duration of hospital stay in patients with psychiatric disorders attempting suicide by jumping. BMC Psychiatry. 査読有、2017. 17. DOI: 10.1186/s12888-017-1267-5

Ohi Kazutaka, Shimada Takamitsu, Kihara Hiroaki, Yasuyama Toshiki, Sawai Kazuyuki, Matsuda Yukihisa, Oshima Kazuaki, Okubo Hiroaki, Nitta Yusuke, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Impact of Familial Loading on Prefrontal Activation in Major Psychiatric Disorders: A Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Study. Sci Rep. 査読有、2017. 7. 44268-44268. DOI: 10.1038/srep44268

Ohi Kazutaka, Ryo Yusuke, Takeuchi Mina, Ueda Naoko, Kihara Hiroaki, Shimada Takamitsu, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Olfactory function in neuropsychiatric disorders. Psychiatry Res. 査読有、2017. 252. 175-179. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.058

Yasuyama Toshiki, Ohi Kazutaka, Shimada Takamitsu, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Differences in social functioning among patients with major psychiatric disorders: Interpersonal communication is impaired in patients with schizophrenia and correlates with an increase in schizotypal traits. Psychiatry Res. 査読有、2017. 249. 30-34. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.053

Ohi Kazutaka, Shimada Takamitsu, Yasuyama Toshiki, Uehara Takashi, Kawasaki Yasuhiro. Variability of 128 schizophrenia-associated gene variants across distinct ethnic populations. Transl Psychiatry. 査読有、2017. 7. e988. DOI: 10.1038/tp.2016.260

[学会発表](計 8件)

Ohi K, Shimada T, Nemoto K, Kataoka Y, Yasuyama T, Kimura K, Okubo H, Uehara T, Kawasaki Y. Cognitive clustering in schizophrenia patients, their first-degree relatives and healthy subjects is associated with anterior cingulate cortex volume. 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference (国際学会) 2018.

Ohl K, Shimada T, Kihara H, Yasuyama T, Sawai K, Matsuda Y, Oshima K, Okubo H, Nitta Y, Uehara T, Kawasaki Y. Impact of Familial Loading on Prefrontal Activation in Major Psychiatric Disorders: A Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Study. 13th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会). 2017.

Ohl K, Shimada T, Yasuyama T, Uehara T, Kawasaki Y. Variability of 128 Schizophrenia-Associated Gene Variants across Distinct Ethnic Populations. 13th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会). 2017.

Ohl K, Shimada T, Yasuyama T, Uehara T, Kawasaki Y. Variability of 128 Schizophrenia-Associated Gene Variants across Distinct Ethnic Populations. 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演)(国際学会). 2017.

Ohl K, Shimada T, Nemoto K, Kataoka Y, Yasuyama T, Kimura K, Okubo H, Uehara T, Kawasaki Y. 統合失調症、非罹患近親者、健常者における認知クラスターは前部帯状回体積と関連する. 第 30 回日本総合病院精神医学会. 2017.

Ohl K, Shimada T, Yasuyama T, Kimura K, Uehara T, Kawasaki Y. Spatial and Temporal Expression Patterns of Genes around Nine Neuroticism-Associated Loci. 第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2017.

大井一高、嶋田貴充、木原弘晶、康山俊樹、澤井和幸、大嶋一彰、大久保裕章、新田佑輔、上原隆、川崎康弘. 精神障害の家族集積性が前頭葉機能に及ぼす影響 NIRS 研究 . 第 113 回日本精神神経学会. 2017.

Ohl K, Shimada T, Yasuyama T, Uehara T, Kawasaki Y. Variability of 128 Schizophrenia-Associated Gene Variants across Distinct Ethnic Populations. 第 12 回 日本統合失調症学会. 2017.

〔図書〕(計 1 件)

大井一高, 橋本亮太. 統合失調症のリスク遺伝子. 精神医学症候群 (第 2 版) 37: 217-222. 2017

〔その他〕

ホームページ等

金沢医科大学 精神神経科ホームページ

<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~psychiat/>

金沢医科大学 ホームページ

http://www.kanazawa-med.ac.jp/?bb=1#blog_position

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大井 一高 (OHI, Kazutaka)