

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791334
 研究課題名（和文） 末梢血を用いた統合失調症発症前診断法の確立
 研究課題名（英文） Development of a method for diagnosis of the prodromal stage of schizophrenia
 研究代表者
 岡久 祐子（OKAHISA YUKO）
 岡山大学・岡山大学病院・助教
 研究者番号：90583097

研究成果の概要（和文）：

統合失調症を発症前に診断する方法を確立することを目的とした。「こころのリスク・統合失調症外来」を受診した患者のうち、発症危険状態と診断された7名について1年にわたり症状の経過観察を継続した。経過観察期間中7名のうち3名が統合失調症と診断された。これら7名の患者から初診時に採取した末梢血を用いて、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行い、統合失調症に移行した群としなかった群で発現に差がある遺伝子を検索したが、genome-wide significance を満たすP値を検出した遺伝子はなかった。本研究では、統合失調症の発症を予測するバイオマーカーは発見できなかったが、今後さらにサンプルを増やして検討する予定である。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to develop a method for diagnosis of schizophrenia in the prodromal stage. We evaluated the symptoms of eight subjects who were at risk of developing schizophrenia for one year. Then, we analyzed their whole-gene expression profiles using a microarray but failed to find any significant genome-wide difference between the groups that developed of schizophrenia and those who did not. A larger sample should be investigated in further studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神医学

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：統合失調症、遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の発症前には不安、焦燥などの神経症的症状や、抑うつ気分などの気分変調、意欲低下、注意・集中力の低下、食欲低下や不眠などの身体症状、社会的引きこもりなど幅広い兆候が認められるが、この状態を発症危険状態（At Risk Mental State；ARMS）として概念化し、発症前に早期介入・早期治療を行う試みが活発化している。早期介入・早

期治療を行うことで、良好な予後の獲得だけではなく、精神病への移行そのものを阻止できる可能性が考えられ、早期の発見の重要性は明白であるが、現時点では前駆期の特異的診断法は確立されていないため、操作的にARMSと診断して介入する方法が一般的である。しかし、ARMSから統合失調症への移行率は10～50%程度なので、この方法ではかなりの率で偽陽性（ARMSと診断されるものの、実

際には統合失調症を発症することのない一群)が存在するという問題がある。この偽陽性のために、実際には統合失調症に移行しない ARMS の患者に対して薬物投与することへの倫理的な問題も残されており、発症を予測する確実な指標が必要となっている。

2. 研究の目的

現在のところ ARMS の診断法は確立されていないため、症候学的に ARMS と診断しているが、検者による評価のばらつきや偽陽性/偽陰性の問題は常に無視できない。一方で MRI、fMRI、SPECT などの脳画像や事象関連電位、認知機能検査を用いて、生物学的な指標による診断法を確立しようとする研究も進んでいるが、ARMS から統合失調症への移行リスクを診断できるほどの知見は得られておらず、統合失調症の発症に強く関与している遺伝的要因についての検討も行われていない。そこで本研究では遺伝的要因に焦点をあて、ARMS から統合失調症への移行リスクについて遺伝子解析による診断法の可能性について検討し、発症前駆期における統合失調症の診断法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)「こころのリスク・統合失調症外来」を受診した患者のうち、発症リスク状態の包括的評価(Comprehensive Assessment of At Risk Mental State ; CAARMS)によって ARMS の評価を行い、同時に以下の臨床評価、心理検査及び脳画像・生理検査を施行して詳細に臨床症状を評価した。

①臨床評価

- ・ Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)
- ・ 陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale ; PANSS)
- ・ 病識評価尺度(Schedule for Assessment of Insight ; SAI)
- ・ 全般的機能評価尺度(Global Assessment of Functioning ; GAF)
- ・ 臨床的全般改善度(Clinical Global Impression ; CGI)
- ・ 精神障害者社会生活評価尺度(Life Assessment Scale for the Mentally III ; LASMI)
- ・ 統合失調症生活質検査(The Schizophrenia Quality of Life Scale 日本語版 ; JAQLS)
- ・ 性格傾向検査(Temperament and Character Inventory ; TCI)

②心理検査

- ・ 統合失調症認知機能簡易評価尺度(Brief Assessment Cognition in Schizophrenia ; BACS)
- ・ Wisconsin Card Sortind Test (WSCT)
- ・ Frontal Battery at bedside ; FAB

- ・ Japanese Adult Reading Test (JART)
- ・ Wecheler Adult Intelligence Scale-Reviced (WAIS-R)

③脳画像・生理検査

- ・ MRI、SPECT、脳波

これらの詳細な評価により、発症危険状態と診断された患者を対象に、初診時から1年にわたり精神症状の経過観察を継続し、統合失調症発症の有無を調べた。

(2)初診時に研究計画について十分な説明を行い、同意を得た患者から末梢血を採取し、この末梢血から抽出したRNAを用いて、Affymetrix社のHuman Genome U133 Plus 2.0 Arrayで網羅的に遺伝子発現解析を行った。

(3)統合失調症を発症した群としなかった群で発現に差がある遺伝子を検索した。

4. 研究成果

(1)患者背景

症例	年齢	性別	CAARMS 選択基準	統合失調症発症の有無
1	13	女	グループ3	○
2	16	女	グループ1	○
3	22	男	グループ2	×
4	23	男	グループ2	×
5	23	男	グループ2	○
6	17	男	グループ2	×
7	14	女	グループ2	×

CAARMS 選択基準

グループ1：脆弱群

グループ2：閾値下精神病群

グループ3：短期間欠性精神病症状群

7人のARMS患者を1年間にわたって経過観察したところ、初診より1年後に統合失調症に移行していた患者は3名であった。統合失調症を発症した患者以外の4名の診断は、強迫性障害、広汎性発達障害であった。

(2)遺伝子発現解析

以下の解析には、症例1、2、3、5、6、7の6サンプルを用いた。

ARMSから統合失調症に移行した群と移行しなかった群での遺伝子発現において、Genome-wide significanceを満たすP値は得られなかった。

最も低いP値はProbe set : 202923_s_atで得られたが、このプローブ上にはglutamate-cysteine ligase遺伝子が含まれる。

	Probe Set ID	Chromosomal Location	P
1	202923_s_at	chr6p12	0.000368
2	201581_at	chr20p12	0.000379
3	236160_at	chr14q31-q32	0.000423
4	204772_s_at	chr9q34.13	0.000433
5	206792_x_at	chr19p13.11	0.000839
6	233427_x_at	---	0.000985
7	212384_at	chr6p21.3	0.001166
8	242346_x_at	---	0.001432
9	223656_s_at	chr1p36.11-p34.2	0.001454
10	237497_at	---	0.001497

(3) 施行した認知機能検査と統合失調症への移行の有無との間にも、相関は認めなかった。

本研究では genome-wide significance を満たす P 値は得られなかった。最も低い P 値が得られた glutamate-cysteine ligase 遺伝子は、これまでに統合失調症との関連が検討され、日本人のサンプルでは関連が発見されなかったものの、いくつかの人種では統合失調症との関連が報告されている遺伝子である。また、この glutamate-cysteine ligase 遺伝子は、酸化ストレスに関連している遺伝子であるが、酸化ストレスは肥満、糖尿病、慢性腎臓病、関節リウマチなどの自己免疫性疾患、がんなど多くの疾患の病態基盤にあることが明らかにされており、中枢神経系においてはアルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症に酸化ストレスが関与していることがわかっている。最近、一部の統合失調症の原因が、酸化ストレスによって生じたカルボニルストレスであることが発見されたが、我々の症例でも、酸化ストレスが統合失調症発症の原因である症例が含まれている可能性も考えられる。今回、施行した臨床症状の評価、認知機能検査はこれらの症例を診断するバイオマーカーとならなかったが、各症例の臨床症状をより詳細に評価することで、酸化ストレスが統合失調症発症の原因となっている一群を同定できる可能性が考えられる。

今後は、さらにサンプル数を増やして発現解析を続けると同時に、ARMS 状態における診断法となり得る endophenotype を検索する予定としている。

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] (計 4 件)

①Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T,

Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H. Association between the Regulator of G-protein Signaling 9 Gene and Patients with Methamphetamine Use Disorder and Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* Mar ;9(1):190-4, 2011、査読有

②Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H. Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol.* Mar ;9(1):183-9, 2011、査読有

③ Yokobayashi E, Ujike H, Kotaka T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association study of serine racemase gene with methamphetamine psychosis. *Curr Neuropharmacol.* Mar ;9(1):169-75, 2011、査読有

④Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol.* Mar ;9(1):163-8, 2011、査読有

[学会発表] (計 14 件)

①Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse (JGIDA), Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Shared Genetic Risk between Methamphetamine-induced Psychosis and Schizophrenia: XXTH World Congress of Psychiatric Genetics, 2012. 10. 17, Hamburg, Germany

②Okahisa Y, Kishimoto M, Sakamoto S, Kodama M, Takaki M, Won M, Kondo N, Naruse N, Uehara K, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Uchitomi Y. ASSOCIATION BETWEEN THE TYROSINE HYDROXYLASE GENE AND PATIENTS WITH METHAMPHETAMINE DEPENDENCE: 25th Congress of European college of neuropsychopharmacology, 2012. 10. 14, Vienna, Austria

③酒本真次, 高木学, 岡久祐子, 水木寛, 児玉匡史, 氏家寛, 内富庸介. PCMI 遺伝子と統合失調症の関連解析: 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012. 9. 28, 神戸

④水木寛, 高木学, 酒本真次, 岡久祐子, 児玉匡史, 氏家寛, 内富庸介. 2 型糖尿病疾患候補遺伝子 ARHGEF11 の統合失調症における相関解析: 第 34 回日本生物学的精神

医学会, 2012. 9. 28, 神戸

- ⑤ Okahisa Y, Sakamoto S, Kodama M, Takaki M, Won M, Kondo N, Naruse N, Uehara K, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Uchitomi Y. Association between the Fyn kinase gene and patients with methamphetamine psychosis: 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2012. 6. 4, Stockholm, Sweden
- ⑥ 池田匡志, 岡久祐子, 福生泰久, アレクシッチ・ブランコ, 尾崎紀夫, 岩田仲生. 統合失調症と覚醒剤誘発性精神病の遺伝学的共通性: 第108回日本精神神経学会学術総会, 2012. 5. 25, 札幌
- ⑦ 岡久祐子. 薬物乱用・依存の遺伝子研究 第108回日本精神神経学会学術総会; シンポジウム 薬物依存の基礎から臨床、そして日常診療との関わりについて, 2012. 5. 25, 札幌
- ⑧ Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Mizuki Y, Sakamoto S, Imai N, Uchitomi Y, Arai M, Itokawa M. A Polymorphism in the CNR1 Gene Is Associated with Gene Expression and Schizophrenia: 3rd Schizophrenia International Research Society Conference: 2012. 4. 15, Florence, Italy
- ⑨ Mizuki Y, Takaki M, Okahisa Y, Kodama M, Ujike H, Uchitomi Y: Association between the ARHGGEF11 gene and Schizophrenia in a Japanese Population: 3rd Schizophrenia International Research Society Conference. 2012. 4. 15, Florence, Italy
- ⑩ 池田匡志, 岡久祐子, 福生泰久, 氏家寛, 岩田仲生. Shared genetic risk between Methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会, 2011. 11. 11, 千葉
- ⑪ Ikeda M, Okahisa Y, Fukuo Y, Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse (JGIDA), Ujike H, Iwata N. Shared risk between Methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 2011. 9. 23, Seoul, Korea
- ⑫ Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Kodama M, Takaki M, Mujun W, Kondo N, Naruse N, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Uchitomi Y. ASSOCIATION STUDY OF DOPAMINE β -HYDROXYLASE GENE WITH METHAMPHETAMINE DEPENDENCE: The Third Annual International Drug Abuse Research Society /International Society

for Neruochemistry Satellite Meeting, 2011. 8. 23, Istanbul, Turkey

- ⑬ 岡久祐子, 功刀 浩, 児玉匡史, 高木 学, 氏家 寛. 白血病阻害因子遺伝子は統合失調症および作業記憶に関連する: 第33回日本生物学的精神医学会, 2011. 5. 22, 東京
- ⑭ 水木 寛, 氏家 寛, 岡久祐子, 高木 学, 元 武俊, 近藤直樹, 成瀬暢也, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 内富庸介. NMDA 受容体遺伝子サブユニット GRIN2B 遺伝子 (GRIN2B) 多型と覚せい剤精神病の関連 研究: 第33回日本生物学的精神医学会, 2011. 5. 22, 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡久 祐子 (OKAHISA YUKO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号: 90583097