

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591688

研究課題名(和文) QT間隔異常を引き起こす因子を通じた統合失調症病態の理解と治療・予防への展開

研究課題名(英文) To realize an etiology of schizophrenia and develop preventable methods of schizophrenia through the mechanism of QT interval prolongation

研究代表者

藤井 久彌子 (Fujii, Kumiko)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：70314151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗精神病薬(AP)服用中及び未服用の統合失調症患者(SZ)、健常被験者(NC)の三群で、QTc間隔を比較し、AP未服用のSZでもQTcが有意に延長していたとの結果を得たためPLOS ONE誌上で報告した。SZとNCを対象にSZとQT間隔の両方に関連がある可能性のある遺伝子KCNH2、NRG1、AKAP9977、AKAP9978の血液中mRNA発現量を測定して比較し、SZでは遺伝子の発現量とQT間隔との関連も検討した。その結果、AKAP9977の発現量は、SZで低下し、NRG1はSZで増加していた。NRG1と脈拍の間だけ相関を認めたが、QT間隔と遺伝子発現量の間には差は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：The patients with schizophrenia not receiving antipsychotic treatment had longer QT intervals than the healthy volunteers. The result was published in PLOS ONE. Because KCNH2, NRG1, AKAP9977 and AKAP9978 are the genes which could have relationship with both etiology and QT interval of schizophrenia, mRNA expressions of the genes are measured in patients with schizophrenia and normal controls and the mRNA expressions were compared with QT intervals in patients with schizophrenia. The results were that AKAP9977 mRNA expression was decreased but NRG1 mRNA expression was increased in patients with schizophrenia. There was a relationship between NRG1 and heart rates but no other relationships were found between mRNA expression levels and QT intervals or heart rates.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 QT間隔

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者は健常者と比較して平均余命が短いことが知られている。致死的な心室性不整脈による心臓突然死は平均余命を短縮させる要因の一つと考えられている。これまで心臓突然死の原因は抗精神病薬の副作用が重要な因子であると考えられており、我々も抗精神病薬と心臓突然死の予測因子である心電図の QT 間隔延長との関連を確認していた。しかし、統合失調症の QT 間隔を検討していく中で、抗精神病薬とは無関係に、疾患特有の特徴が、統合失調症の QT 間隔にはある可能性を見出した。ひとつは、抗精神病薬を服用していなくて、QT 間隔が統計上有意に長いこと、もうひとつは性差がないことであった。そのため、統合失調症における QT 間隔の特徴には、疾患特異的な生物学的現象があるのではないかと考えた。

また、neuregulin1 (NRG1) は、統合失調症の発症と関連がある遺伝子として報告され、有力な遺伝子の一つと考えられている。また、中枢神経での働きのみならず、心臓での機能があることが指摘されている。Yotiao は、カリウムチャネルの1つの KCNQ1 の機能を調整し、QT 延長症候群に関連していることが知られており、NMDA 受容体の機能を調整していることが知られている。QT 延長に関連するイオンチャネルの1つ KCNH2 は、関連解析で統合失調症と関連があることが確認されている。

2. 研究の目的

我々が、抗精神病薬と心臓突然死の予測因子である心電図の QT 間隔延長との関連を報告する過程で、抗精神病薬とは無関係に、疾患特有の特徴が QT 間隔にある可能性を見出していた。そのため、そうした現象を確認するとともにその統合失調症における QT 間隔の特徴の背後にある可能性がある生物学的現象を検討することにした。統合失調症の病因と QT 間隔の双方に関与する可能性のある遺伝子である KCNH2 や NRG1、Yotiao などを中心に、健常被験者と比較することで統合失調症での QT 間隔異常の生物学的な背景を調べることにした。

3. 研究の方法

未服薬統合失調症患者における QT 間隔が健常被験者に比べ延長しているかどうかを確認するとともに、統合失調症患者を対象に QT 間隔の異常に関連する可能性がある分子 (NRG1、KCNH2、Yotiao など) の血液中 mRNA の発現量などを測定し、QT 間隔との関連を検討する。NRG1 の血中濃度を測定し、QT 間隔や臨床症状との関連を調べる。

4. 研究成果

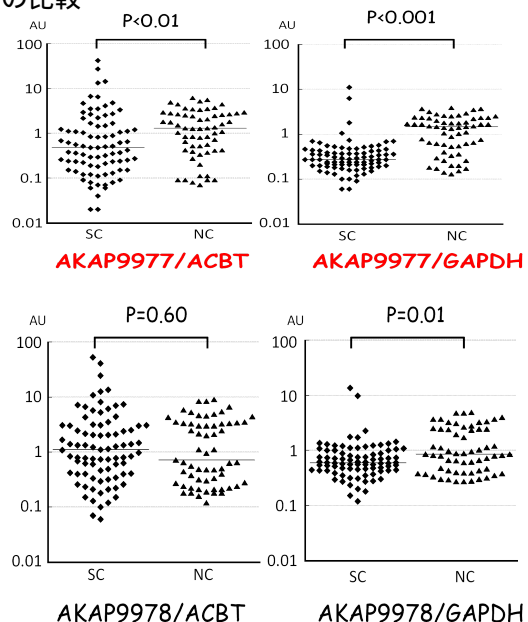
QT 間隔については、抗精神病薬を服用している統合失調症患者、未服用統合失調症患者および健常被験者で比較を行い、抗精神病薬

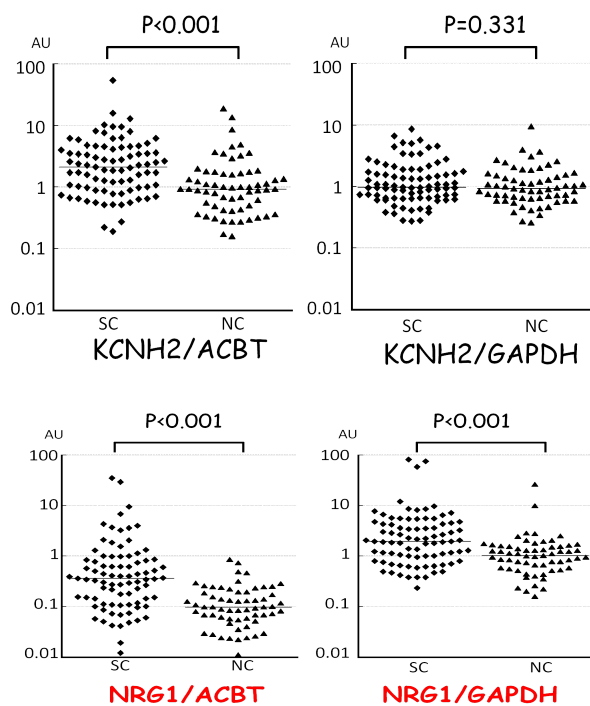
を服用している統合失調症患者 > 未服用統合失調症患者 > 健常被験者の順に、QT 間隔が有意に長いという現象を確認した。また、健常被験者ではこれまでの報告と同様に QTc 間隔に男女差を認めたと、統合失調症では猛精神病薬服用の有無にかかわらず男女差を認めなかった。QTc 延長は、抗精神病薬の副作用であるだけでなく、統合失調症に罹患すること自体もリスクとなりうる可能性、及び統合失調症の QTc 間隔は健常者と異なる特徴がある可能性を示し、学術雑誌 PLOS ONE に、平成 26 年 5 月、『QT is Longer in Drug-Free Patients with Schizophrenia Compared with Age-Matched Healthy Subjects』として掲載された。

また、統合失調症患者と健常被験者を対象に統合失調症と QT 間隔の両方に関連がある可能性のある遺伝子 KCNH2、NRG1、AKAP9977、AKAP9978 の血液中 mRNA 発現量を測定し、-actin、GAPDH を対象として半定量法で得られた発現量を Mann-Whitney U 検定で比較した。また、統合失調症患者を対象にこれら遺伝子の発現量と QT 間隔との関連を Spearman の順位相関係数で比較検討した。結果としては、AKAP9977 は、b-actin と GAPDH のどちらを対象とした場合にも統合失調症患者における mRNA 発現量の低下が認め、NRG1 では、それらを対象とした場合、統合失調症患者における mRNA 発現量の増加を認めた (全て $p < 0.001$) (図 1)。NRG1 と脈拍の間だけ相関が認められたが、QT 間隔と遺伝子発現量の間には差は認められなかった。また、NRG1 の血中濃度に関しては、有意な所見は認めなかった。

考察として、統合失調症と QT 間隔の両方に関係があると考えられる遺伝子の一部で血液中 mRNA 発現量が変化しており、こうした遺伝子に関連した問題が統合失調症患者で生じている可能性が示された。

図 1 : 統合失調症患者と健常被験者の mRNA の比較





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3件)

Fujii Kumiko, Ozeki Yuji, Okayasu Hiroaki, Takano Yumiko, Shinozaki Takahiro, Hori Hiroaki, Orui Masami, Horie Minoru, Kunugi Hiroshi, Shimoda Kazutaka.

QT is Longer in Drug-Free Patients with Schizophrenia Compared with Age-Matched Healthy Subjects. 査読有. PLoS One. 2014.

9(6):e98555. doi:10.1371/journal.pone.0098555.

Nonaka Satoko, Sekine Masae, Tsunoda Makoto, Ozeki Yuji, Fujii Kumiko, Akiyama Kazufumi, Shimoda Kazutaka, Furuchi Takemitsu, Katane Masami, Saitoh Yasuaki, Homma Hiroshi.

Simultaneous determination of N(G)-monomethyl-L-arginine, N(G),N(G)-dimethyl-L-arginine, N(G),N(G')-dimethyl-L-arginine, and L-arginine using monolithic silica disk-packed spin columns and a monolithic silica column. 査読有. J Sep Sci. 2014. 37(16):2087-94. doi:10.1002/jssc.201400240.

Okayasu Hiroaki, Ozeki Yuji, Fujii Kumiko, Takano Yumiko, Saeki Yoshinori, Hori Hiroaki, Horie Minoru, Higuchi

Teruhiko, Kunugi Hiroshi, Shimoda Kazutaka.

Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. 査読有. Pharmacopsychiatry. 2012. 45(7):279-83. doi: 10.1055/s-0032-1308969.

〔学会発表〕(計2件)

藤井久彌子、尾関祐二、岡安寛明、高野有美子、篠崎隆央、秋山一文、下田和孝. 統合失調症とQT間隔の両方に関連する可能性のある遺伝子の血液中 mRNA 発現量の検討とQT間隔との比較. 第36回日本生物学的精神医学会、奈良. 9月29日~10月1日 2014.

Fujii Kumiko, Ozeki Yuji, Okayasu Hiroaki, Okuri Yumiko, Hori Hiroaki, Orui Masami, Horie Minoru, Kunugi Hiroshi, Shimoda Kazutaka.

Evaluation of QTc intervals in drug-naïve patients with schizophrenia. 14th International Congress on Schizophrenia Research. Orlando, USA. 21-25 April 2013.

〔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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤井久彌子 (FUJII, Kumiko)

獨協医科大学・精神神経医学講座・講師
研究者番号: 70314151

(2)研究分担者

尾關祐二 (OZEKI, Yuji)
獨協医科大学・精神神経医学講座・准教授
研究者番号： 90303768

(3) 連携研究者

()

研究者番号：