

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861041

研究課題名(和文)統合失調症と気分障害の連続性：遺伝子、認知、統合失調型パーソナリティの包括的検討

研究課題名(英文)Continuity between schizophrenia and mood disorders: a comprehensive investigation of genes, cognition and schizotypal traits

研究代表者

堀 弘明(Hori, Hiroaki)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 成人精神保健研究部・室長

研究者番号：10554397

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)：本研究課題では、統合失調症患者と気分障害患者、さらに健常者を対象とし、候補遺伝子の多型、広汎な認知機能、パーソナリティを調べることにより、統合失調症と気分障害の連続性・非連続性について検討することを目的とした。一連の研究により、これら2疾患の遺伝的な類似性を示唆する結果が得られた。本研究の結果は、関連する先行研究の知見を発展させ、統合失調症と気分障害の病因解明に資するものであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined continuity and discontinuity between schizophrenia and mood disorders by investigating candidate gene variants, comprehensive cognitive functioning and personality characteristics in patients with schizophrenia, those with mood disorders and healthy control subjects. We have conducted a set of studies and obtained results suggesting genetic similarities between the two disorders. These results are considered to advance findings from relevant studies and contribute to elucidating the pathogenesis of schizophrenia and mood disorders.

研究分野：精神神経科学

キーワード：統合失調症 気分障害 統合失調型パーソナリティ 認知機能 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の約 1%が発症するありふれた精神疾患である。発症後は認知機能障害が持続し、就労が困難となることから、本人や周囲の苦痛はもとより、甚大な社会経済的損失をもたらす。しかし、発症の原因や病態生理は未解明であり、本疾患の中核的特徴である認知機能障害や社会機能障害を回復させる効果的な治療法も模索中の段階である。この疾患の重要な仮説に連続性モデルがある。すなわち、高血圧における血圧や糖尿病における血糖値のように、連続的に分布する何らかの特性が一定のレベルを超えると統合失調症を顕在発症する、というモデルである。統合失調症においてこの特性にあたるものが、統合失調型パーソナリティと考えられている。統合失調型パーソナリティは、統合失調症と共通の遺伝的基盤を有し、健常者から統合失調症患者へと連続的に分布すると考えられている特性である。実際、認知機能研究や脳画像研究、神経生理学的研究により、健常者における統合失調型パーソナリティは統合失調症と類似した異常と関連することが示されており (Siever and Davis, 2004) こういった知見が増加することで統合失調症の病態解明の手がかりになるものと期待されている。

この仮説を検証するため、申請者らは以前より、健常者を対象とし、自記式質問紙を用いて評価した統合失調型パーソナリティが、統合失調症で報告されている種々の異常と関連するかどうかを多角的に検討してきた。一連の研究において、統合失調型パーソナリティの強さは、言語性 IQ の低値、近赤外線スペクトロスコピーで測定した言語流暢性課題遂行中の前頭前野活性化の右半球優位性、巧緻動作課題成績の左手優位性、視床下部-下垂体-副腎系機能異常、冬生まれの多さ、喫煙率の高さ、といった様々な特徴と関連することを明らかにしてきた。これらの知見は、いずれも統合失調症において報告されている異常に (より軽度ではあるが) 質的に類似したものであり、統合失調症と統合失調型パーソナリティの連続性モデルが支持された。

他方、近年の遺伝学的検討や脳画像研究、認知機能研究の知見から、上述の統合失調症と健常の間の連続性のみならず、統合失調症と気分障害との連続性が盛んに議論されている (Van Snellenberg and de Candia, 2009; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013 など)。統合失調症と気分障害との連続性・非連続性を明らかにすることは、より正確な診断分類を確立するために必要不可欠である。さらに、興味深いことに、気分障害の病態生理にも統合失調型パーソナリティが重要な役割を果たしているというエビデンスがある (Heron et al., 2003; Lewandowski et al., 2006 など)。したがって、ここでも統合失調型パーソナリティを軸としたアプローチが

有用である可能性がある。

2. 研究の目的

本研究課題では、統合失調症患者、気分障害患者、健常者において、統合失調型パーソナリティと認知機能、候補遺伝子多型の間の関連を調べ、統合失調症と気分障害との連続性について検討することにより、統合失調症と気分障害の病因・病態解明の一端となるエビデンスを供することを目的とした。

一連の研究において以下の 3 点を検討し、それぞれ国際医学誌上で報告した。

(1) 潜在プロフィール分析を用い、比較的大規模な健常者サンプルを統合失調型パーソナリティに基づいて均質な集団に分類するとともに、分類の妥当性を認知機能の点から検証した (論文リスト: 13)

(2) ゲノムワイド関連解析において双極性障害と関連することが示された *ankyrin 3 (ANK3)* 遺伝子の一塩基多型 rs10994336 と rs10761482 が、双極性障害の中間表現型である認知機能にどのような影響を与えているのかを調べた (論文リスト: 7)

(3) 統合失調症の寛解患者と非寛解患者において、統合失調症の候補遺伝子である *catechol-O-methyltransferase (COMT)* 遺伝子の Val158Met 多型がパーソナリティに与える影響を調べた (論文リスト: 3)

3. 研究の方法

統合失調症患者と気分障害患者は、国立精神・神経医療研究センター病院にて治療中の患者、さらに当研究部ホームページや雑誌広告などにより近隣の病医院にて治療中の患者をリクルートした。健常者は、研究部ホームページや雑誌広告などを用いてリクルートした。診断は、精神科医が DSM-IV に基づいた面接により行った。

上述の各研究目的に対応した、以下の 3 つの検討を行った。

(1) 455 名の健常成人サンプルにおいて、統合失調型パーソナリティ、より一般的なパーソナリティ次元、広汎な認知機能領域を測定した。統合失調型パーソナリティは Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) を、一般的なパーソナリティ次元は Temperament and Character Inventory (TCI) を用いて評価した。認知機能は、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を用いて測定し、すべての下位検査を対象とした因子分析によって抽出された「言語理解」「実行機能」「対連合記憶」「ワーキングメモリ」「論理的記

憶」「視覚性記憶」「処理速度」の7指標について解析を行った。SPQ 合計得点と TCI 7次元を指標変数とする潜在プロフィール分析(Mplus を使用)を用いて、統合失調型パーソナリティと一般的なパーソナリティ次元の相互作用に基づいたサンプル集団の分類を行った。得られた分類結果の妥当性を検証するために、クラス間で認知機能を比較した。なお、潜在プロフィール分析は、個人内での変数間の相互作用に基づいて分類を行う(個人志向型である)尤度比検定や情報量基準などの統計量によりクラス数を決定する、という特徴を持つ分析手法である。

(2) 双極性障害患者 49 名と健常対照者 633 名において、ANK3 遺伝子の2つの一塩基多型(rs10994336, rs10761482)を決定するとともに、上述の「研究1」で用いたものと同じ認知検査バッテリーにより認知機能を測定し、各診断群において遺伝子多型と認知機能の関連を検討した。

(3) 統合失調症の寛解患者 34 名と非寛解患者 72 名、健常対照者 247 名において、COMT の Val158Met 多型を決定するとともに、TCI を用いてパーソナリティを測定し、各群において遺伝子多型とパーソナリティの関連を検討した。

4. 研究成果

上述の各検討についての主要な研究成果は以下のとおりである。

(1) 潜在プロフィール分析により、健常成人サンプルは「統合失調型陽性症状得点が高く適応的なパーソナリティを有する群」「統合失調型得点が高く非適応的なパーソナリティを有する群」「統合失調型得点が高く適応的なパーソナリティを有する群」の3群に分類されることが明らかになった(図1)。

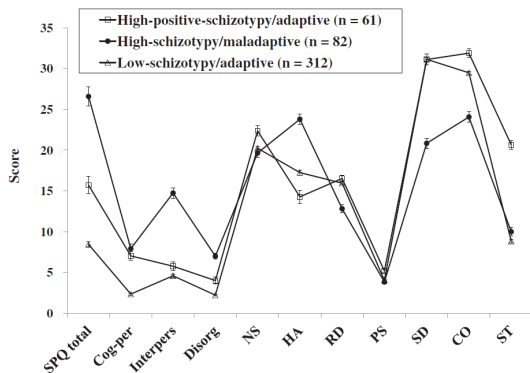


図1 3潜在クラスのSPQ・TCI得点プロフィール

なかでも重要な結果は、陽性症状得点が高いにもかかわらず適応的なパーソナリティ特

性を有する一群が特定されたことであり、この群では認知機能が正常ないしむしろ高機能であった(図2)。

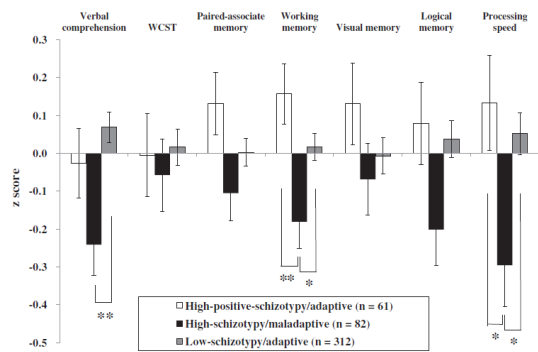


図2 3潜在クラスの認知機能の比較

これらの結果は、統合失調型パーソナリティと精神病理の間には複雑で非線形の関係が存在することを示唆している。

(2) Rs10761482 のリスクアレルを保有している双極性障害患者では、保有していない患者に比べ、言語理解、論理的記憶、処理速度の成績が有意に低く(図3)、リスクアレルを保有している健常者では、保有していない健常者に比べ、実行機能と視覚性記憶の成績が有意に低い(図4)という結果が得られた。

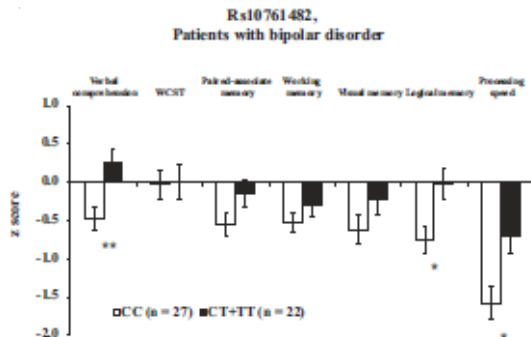


図3 双極性障害患者における rs10761482 遺伝子型と認知機能の関連

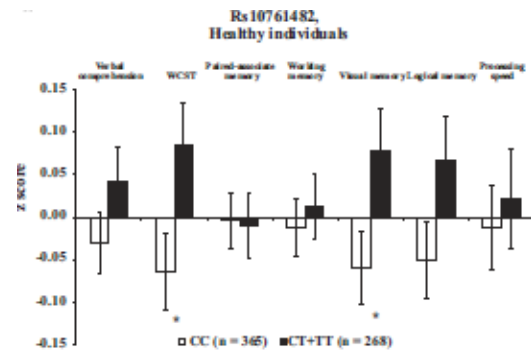


図4 健常者における rs10761482 遺伝子型と認知機能の関連

これらの結果は、ANK3 のリスク多型は認知機能に影響を与えることで双極性障害と関連するという可能性を示唆する。

(3) 統合失調症非寛解患者のパーソナリティに比較し、統合失調症寛解患者のパーソナリティはより適応的なプロフィールを示し、健常者のプロフィールに近かった。非寛解患者において Met アレルは報酬依存や協調性の低さと関連したのに対し(図5)、寛解患者では Val158Met 多型とパーソナリティの間に関連がみられなかった。

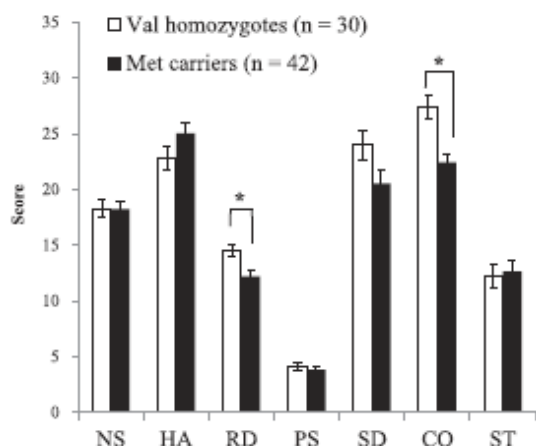


図5 統合失調症非寛解患者における COMT Val158Met 多型とパーソナリティの関連

したがって、この多型は統合失調症における寛解とパーソナリティの関連を修飾する可能性が示唆された。

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15件)

1. Sasayama D, Hori H, Nakamura S, et al. Increased Protein and mRNA Expression of Resistin After Dexamethasone Administration. *Horm Metab Res.* 2015; 47: 433-438. DOI: 10.1055/s-0034-1383651. (査読有)
2. Teraishi T, Hori H, Sasayama D, et al. Personality in remitted major depressive disorder with single and recurrent episodes assessed with the Temperament and Character Inventory. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69: 3-11. DOI: 10.1111/pcn.12218. (査読有)
3. Hori H, Fujii T, Yamamoto N, et al. Temperament and character in remitted and symptomatic patients with schizophrenia: modulation by the COMT Val158Met genotype. *J Psychiatr Res.* 2014; 56: 82-89. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.05.006. (査読有)
4. Fujii T, Ota M, Hori H, et al. Association between the common functional FKBP5 variant (rs1360780) and brain structure in a non-clinical

- population. *J Psychiatr Res.* 2014; 58: 96-101. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.009. (査読有)
5. Teraishi T, Hori H, Sasayama D, et al. Relationship between Lifetime Suicide Attempts and Schizotypal Traits in Patients with Schizophrenia. *PLoS One.* 2014; 9: e107739. DOI: 10.1371/journal.pone.0107739. (査読有)
 6. Fujii T, Ota M, Hori H, et al. The common functional FKBP5 variant rs1360780 is associated with altered cognitive function in aged individuals. *Sci Rep.* 2014; 4: 6696. DOI: 10.1038/srep06696. (査読有)
 7. Hori H, Yamamoto N, Teraishi T, et al. Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals. *J Affect Disord.* 2014; 158: 90-96. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.008. (査読有)
 8. Fujii T, Hori H, Ota M, et al. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 42: 89-97. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.007. (査読有)
 9. Richards M, Hori H, Sartorius N, et al. Cross-cultural comparisons of attitudes toward schizophrenia amongst the general population and physicians: A series of web-based surveys in Japan and the United States. *Psychiatry Res.* 2014; 215: 300-307. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.012. (査読有)
 10. Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, et al. ITIH3 polymorphism may confer susceptibility to psychiatric disorders by altering the expression levels of GLT8D1. *J Psychiatr Res.* 2014; 50: 79-83. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.12.002. (査読有)
 11. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, et al. Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2014; 49: 37-42. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.019. (査読有)
 12. Hori H, Teraishi T, Ota M, et al. Psychological coping in depressed outpatients: association with cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test. *J Affect Disord.*

- 2014;152-154:441-447. DOI:
10.1016/j.jad.2013.10.013. (査読有)
13. Hori H, Teraishi T, Sasayama D, et al.
A latent profile analysis of schizotypy,
temperament and character in a
nonclinical population: association with
neurocognition. J Psychiatr Res. 2014;
48: 56-64. DOI:
10.1016/j.jpsychires.2013.10.006. (査
読有)
14. Ota M, Hori H, Sato N, et al.
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
hyperactivity and brain differences in
healthy women. Neuropsychobiology. 2013;
68: 205-211. DOI: 10.1159/000355298. (査
読有)
15. Teraishi T, Sasayama D, Hori H, et al.
Possible association between common
variants of the phenylalanine
hydroxylase (PAH) gene and memory
performance in healthy adults. Behav
Brain Funct. 2013; 9: 30. DOI:
10.1186/1744-9081-9-30. (査読有)

〔学会発表〕(計1件)

1. 藤井 崇, 堀 弘明, 太田深秀, 他. スト
レス応答因子 FKBP5 の機能多型が視床下部
-下垂体-副腎系 (HPA 系) と末梢血遺伝子発
現に及ぼす影響. 日本人類遺伝学会第 59 回
大会, 2014.11.20, タワーホール船堀, 東
京.

〔その他〕

ホームページ等

・国立研究開発法人国立精神・神経医療研究
センター神経研究所疾病研究第三部 web ペ
ージ:

[http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r3/in
dex.html](http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r3/index.html)

・国立研究開発法人国立精神・神経医療研究
センター精神保健研究所成人精神保健研究
部 web ページ:

<http://www.ncnp.go.jp/nimh/seijin/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀 弘明 (HORI HIROAKI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究セン
ター精神保健研究所成人精神保健研究部・室
長

研究者番号: 10554397