

【目的】 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、サンプル収集が難しく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。本研究では、統合失調症の非罹患近親者における包括的中間表現型解析を行い統合失調症の分子遺伝学的基盤の解明を試みた。

【方法】 認知機能、社会機能、Quality of Life (QoL) などを用いて、統合失調症患者、非罹患第 1 度近親者および健常者間で包括的中間表現型解析を行った。3 群間における候補中間表現型の比較は analysis of covariance (ANCOVA) にて解析した。候補中間表現型を従属変数、診断を独立変数とした。さらに、Fisher's Least Significant Difference にて *post hoc* 解析を行った (図、**post hoc p* < 0.05)。

【結果】 認知機能では言語流暢性と注意機能、社会機能では対人関係と社会活動、QoL では心理社会関係において統合失調症と健常者間の差異だけでなく、非罹患第 1 度近親者はその中間の障害であることを見出した (図)。これらは 3 群間で差異を認め、有用な中間表現型であることが示唆された。さらに、診断情報に関係なく認知機能結果のみを用いて対象者を 3 群の認知機能 Cluster : (i) 認知機能正常群 (Cluster 1)、(ii) 中等度認知機能障害群 (Cluster 2)、(iii) 重度認知機能障害群 (Cluster 3) に分類した。認知機能が正常域である Cluster 1 は主に健常者と非罹患者から形成され、認知機能障害が重度である Cluster 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 Cluster 2 は各群から形成された。さらに、認知機能と脳構造画像を用いて、前帯状回体積における診断効果および認知機能 Cluster 効果を同定した。以上より統合失調症患者、非罹患近親者、健常者はスペクトラムと知られているが認知機能障害もスペクトラムであり、認知機能は特に前部帯状回に関連していることが示唆された。

統合失調症患者、非罹患第 1 度近親者および健常者における認知機能、社会機能、QoL の差異

