

統合失調症の endophenotype としての探索眼球運動

高橋 栄¹⁾, 小島卓也¹⁾, 鈴木正泰¹⁾, 松島英介²⁾, 内山 真¹⁾Sakae Takahashi, Takuya Kojima, Masahiro Suzuki, Eisuke Matsushima,
Makoto Uchiyama

我々は、現在までに探索眼球運動に関連した多くの研究を行ってきた。その結果、探索眼球運動異常が統合失調症に特異的で、その遺伝的な側面も反映していることが示唆された。よって、探索眼球運動が統合失調症の中間表現型 (endophenotype/intermediate phenotype) となる可能性が考えられた。この仮説に基づき、我々は探索眼球運動を endophenotype としたゲノムワイド連鎖解析を施行した。その結果、探索眼球運動が 22 番染色体上の 22q11 領域と連鎖していた。22q11 は、統合失調症の感受性領域として最も注目されているエリアの一つである。今後、探索眼球運動を endophenotype とした関連研究により、統合失調症・感受性遺伝子に関する新たな知見が得られる可能性が示唆された¹⁷⁾。

＜索引用語：統合失調症，探索眼球運動，中間表現型，22 番染色体，感受性遺伝子＞

1. はじめに

統合失調症の発症には遺伝的な要因の関与が示唆されている。しかし、その遺伝形式は多因子遺伝と考えられており、統合失調症は遺伝学的に複雑な疾患である^{13,16,19~22)}。よって、統合失調症の発症には、多くの遺伝子と環境因の関与が示唆される。また、統合失調症の発病に関連した生化学的物質も発見されていない。

このような疾病の病因を解明する一つの手段として、positional cloning で疾患感受性遺伝子を検索する方法がある。現在までに、positional cloning として、マイクロサテライト、一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism : SNP)、コピー数多型 (copy number variation : CNV) を用いたゲノムワイドな連鎖解析と関連研究 (genome-wide association study : GWAS) が行われてきた。GWAS は非常に有望な所見を提

示している^{4,12,14)}。しかし、新しい研究であり、GWAS の結果については今後の検討が必要な段階である。現在までに行われている GWAS 以外の研究では、いくつかの有望な結果は存在するが、それぞれの結果において不一致があり決定的な見解は得られていない⁵⁾。これらの状況の大きな原因の一つとして、統合失調症の病因的な異種性が挙げられる。統合失調症は遺伝的に単一の疾患ではなく、いくつかの遺伝的病因が異なった疾患の集合と考えられている¹³⁾。しかし、ほとんどの分子遺伝学的研究では、統合失調症を単一の疾患単位として扱っている。統合失調症内における遺伝的異種性を厳密に考慮した研究は少ない⁵⁾。

この遺伝的異種性の問題を解決する手法の一つとして、統合失調症の中間表現型 (endophenotype/intermediate phenotype) を用いる方法がある²⁾。統合失調症の中間表現型とは、統合

著者所属：1) 日本大学医学部精神医学系，2) 東京医科歯科大学大学院診療緩和医療学分野

Exploratory eye movement as an endophenotype for schizophrenia.

Takahashi, S., Kojima, T., Suzuki, M., Matsushima, E., Uchiyama, M.

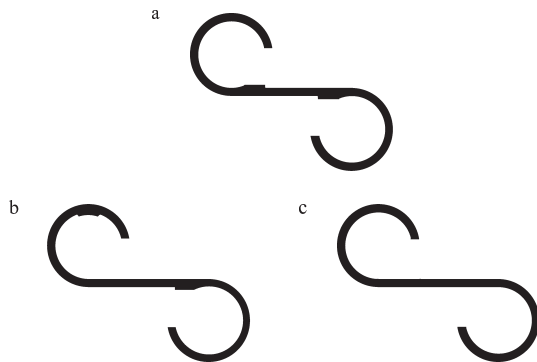


図1 探索眼球運動検査に使う刺激図形：横S字図形
a. 標的図
b. 標的図と一部異なる図形（突起の位置が違うもの）
c. 標的図と一部異なる図形（突起のないもの）

失調症に特異的で、その遺伝的病因と関連するような生化学的もしくは生理学的異常である。中間表現型を指標とすれば、1) 統合失調症という広いカテゴリーではなく、ある中間表現型異常を持つ統合失調症という狭い範疇で解析が行え、2) その結果、遺伝的異種性の影響を軽減した感受性遺伝子の検索が可能と考えられる。

我々は、現在までに多くの探索眼球運動に関連した研究を行ってきた。その結果、探索眼球運動が統合失調症の中間表現型となる可能性が示唆された。よって、今回、我々の研究を振り返り、統合失調症と探索眼球運動の関係を中間表現型といった観点から考察する。

2. 研究の方法および結果

(1) 探索眼球運動の方法

探索眼球運動は、被験者が図1に示した「横S字図形」を見ている際の眼球運動を測定する検査である。1) まず、図1aの“標的図”を被験者に15秒間見せる、2) 次に、図1bの“標的図と一部異なった図”を15秒間見せ、その後に図1aとbの差異を質問する、3) 質問に対する答えが出尽くした後で、図1bを見せながら「他に違いはありませんか」と質問をする、4) 上記の2), 3) と同じ手順を図1cに関しても行う。よ

り詳細な方法は小島らの論文に記述されている⁶⁾。

上記の「他に違いはありませんか」と質問した後の反応的な眼球運動数を5秒間計測し、図1bとcの結果を合計して“反応的探索時の眼球運動数 (Number of Eye Fixations in Responsive Search: NEFRS)”, “反応的探索スコア (Responsive Search Score: RSS)” という二つの指標を得る。図2に健常者のNEFRSとRSSを示した。NEFRSは質問の後5秒間の眼球運動数である。この健常者のNEFRSは、15+15で30となる。RSSは質問の後5秒間の眼球運動をスコア化したものである。図2に示すように、図1のbとcを7個のセクションに分け、5秒の間に見たセクションをカウントしていく（1回でも見れば1点とする）。この健常者のRSSは、5+6で11となる。

(2) 統合失調症に対する探索眼球運動の特異性

表1に、我々が報告してきた探索眼球運動の代表的な論文を示す。これらすべての報告において、統合失調症のみがRSSの異常を示した。統合失調症患者のRSSは、健常者だけではなく、他の精神疾患患者（うつ病、双極性障害、神経症、覚醒剤精神病、側頭葉てんかん、frontal lobe lesions）より低い値を示した^{6~10,15)}。

図3は、表1内の最も新しい論文から引用したグラフである¹⁵⁾。これは日本の8大学による多症例・多施設共同研究である。8大学で探索眼球運動検査を施行し、それらのデータを鈴木らが集計した（対象は、251統合失調症患者、389非統合失調症者：気分障害患者、神経症患者、健常者）。その結果、統合失調症患者のRSSが非統合失調症者に比べ有意に低かった。さらに、気分障害患者、神経症患者、健常者の間でRSSに有意な差は認められなかった（図3のRSS）。

表2は、我々が行ったWHOの世界的な多施設共同研究の結果である⁸⁾。日本、中国、ヨーロッパ、アメリカ、アフリカの七つのセンターで探索眼球運動検査を施行し、それらのデータを小島らが集計した（対象は、145統合失調症患者、

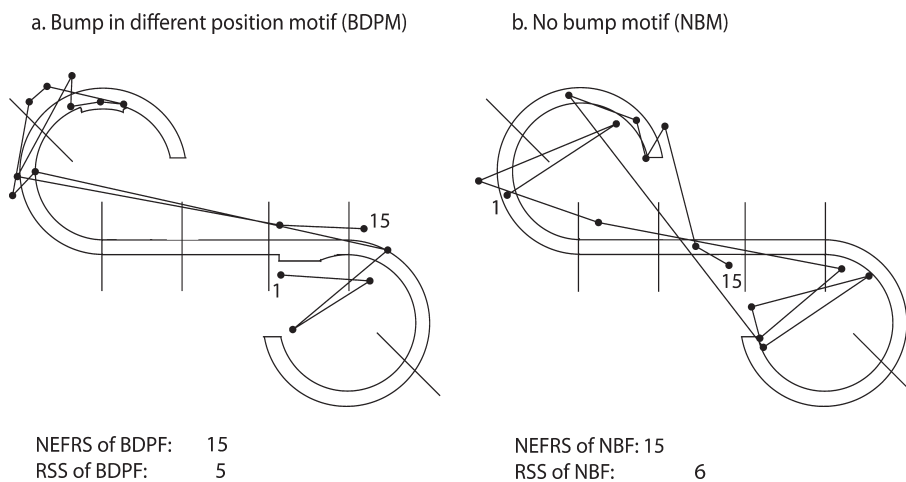


図2 健常者の NEFRS と RSS

- a. 標的図と一部異なる図形（突起の位置が違うもの）
b. 標的図と一部異なる図形（突起のないもの）

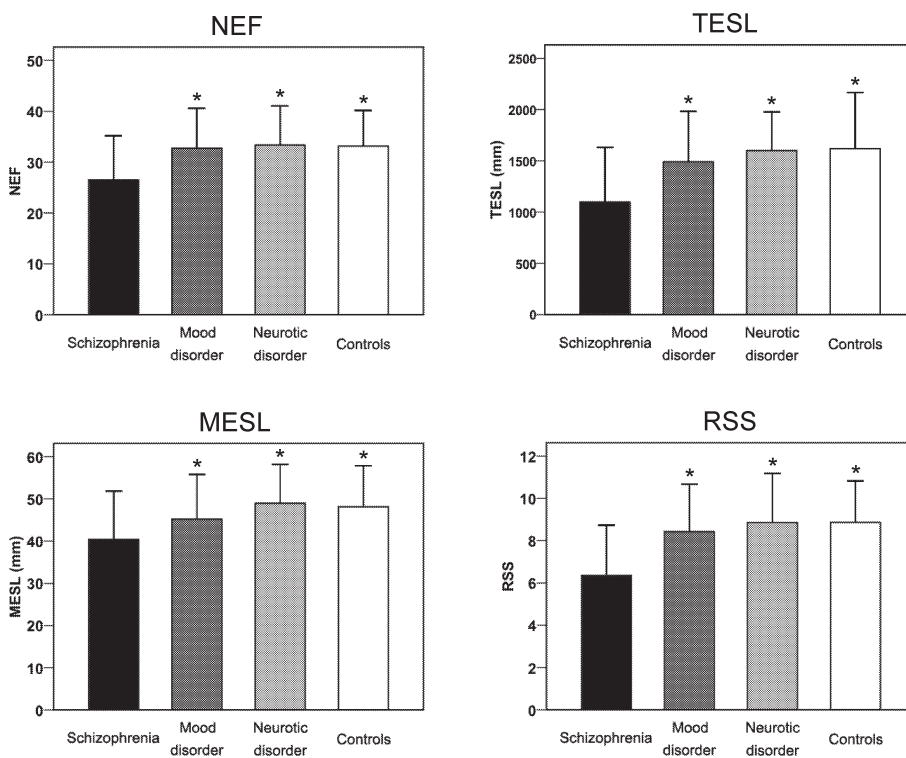


図3 統合失調症患者と非統合失調症患者（気分障害患者，神経症患者，健常者）の RSS
文献 15 より引用した。右下が RSS の結果である。

表 1 眼球運動関連論文

1. Suzuki, M., et al.: Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259; 186-194, 2009
2. Takahashi, S., et al.: Impairments of exploratory eye movement in schizophrenic patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 487-493, 2008
3. Takahashi, S., et al.: The relationship between exploratory eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 396-403, 2008
4. Matsuda, T., et al.: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res*, 131; 147-155, 2004
5. Takahashi, S., et al.: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 123B; 27-32, 2003
6. Obayashi, S., et al.: Exploratory eye movements during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57; 409-415, 2003
7. Obayashi, S., et al.: Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251; 211-216, 2001
8. Kojima, T., et al.: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—a WHO multi-center study. *World Health Organization. Schizophr Res*, 52; 203-213, 2001
9. Matsushima, E., et al.: Exploratory eye movement dysfunctions in patients with schizophrenia: possibility as a discriminator for schizophrenia *J Psychiatr Res*, 32; 289-295, 1998
10. Matsushima, E., et al.: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241; 210-214, 1992
11. Kojima, T., et al.: Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 18; 85-94, 1992
12. Kojima, T., et al.: Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 27; 975-989, 1990
13. Kojima, T., et al.: Limited eye movement patterns in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 28; 307-314, 1989

表 2 各センターにおける RSS の結果

	Schizophrenia (S)	Depression (D)	Control (C)	S vs. D	D vs. C	S vs. C
Beijing [mean (SD)]	7.4 (2.2)	10.6 (1.4)	10.8 (1.3)	*		*
Casablanca	6.7 (1.6)	10.3 (0.7)	10.3 (1.4)	*		*
Montreal	6.9 (1.6)	9.9 (1.2)	9.8 (1.3)	*		*
Munich	8.2 (2.1)	10.3 (0.9)	11.2 (1.1)	*		*
Prague	7.5 (2.2)	11.2 (1.1)	11.1 (1.4)	*		*
Sapporo	7.2 (1.7)	10.0 (1.4)	10.7 (1.4)	*		*
Tokyo	7.9 (1.7)	10.6 (1.4)	10.6 (1.9)	*		*
All	7.5 (1.9)	10.5 (1.3)	10.8 (1.5)	*		*

*: 有意差あり。文献 8 より引用した。

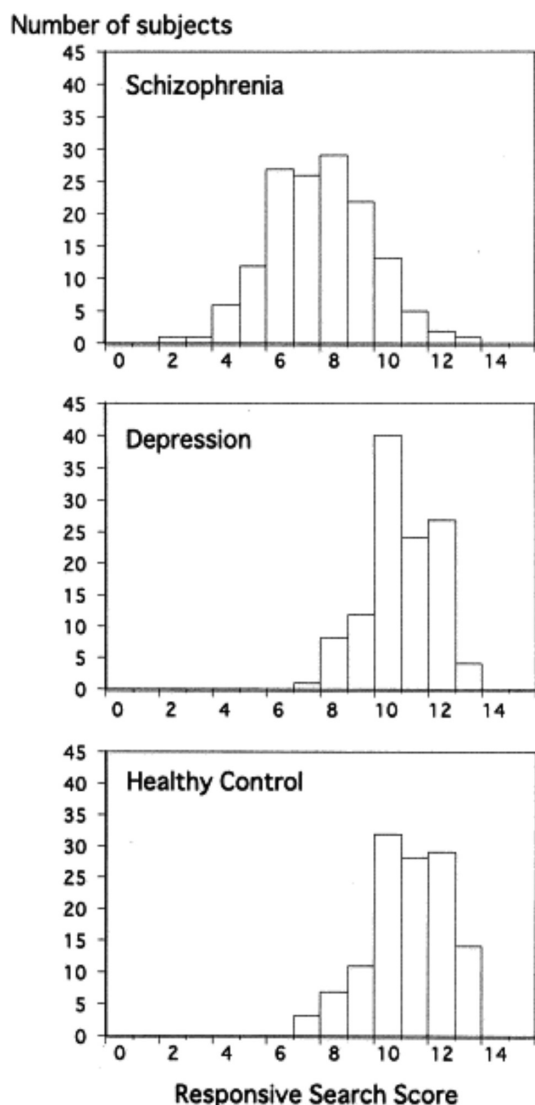


図4 統合失調症患者，うつ病患者，健常者における RSS の分布
文献8より引用した。

116 うつ病患者，124 健常者）。その結果，統合失調症患者の RSS がうつ病患者と健常者に比べ有意に低かった。さらに，うつ病患者と健常者の間で RSS に有意な差は認められなかった。

この研究の中で，小島らは各群における RSS の分布も検討した（図4）⁸⁾。ヒストグラムからわかるように，統合失調症患者の分布はうつ病患者

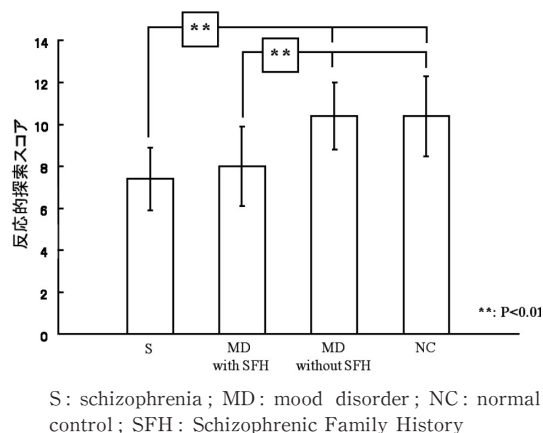


図5 統合失調症患者，統合失調症の家族歴を持つ気分障害患者，持たない気分障害患者，健常者の RSS 文献23より引用した。

や健常者とは明らかに異なっていた。しかし，うつ病患者と健常者の分布は類似していた。統合失調症患者の RSS は8もしくは9以下に集中していた。一方，うつ病患者と健常者の RSS は，10以上に集中して分布していた。

要約すると，1) 13の研究で「RSS 異常が統合失調症にのみ認められる」ということが示され，2) その結果は，大規模サンプルや人種別サンプルでも確認された。これらの結果から，RSS の異常が統合失調症に特異的であることが示唆された。

(3) 遺伝的側面からみた統合失調症と探索眼球運動

図5は，統合失調症の家族歴を持つ気分障害患者（MD with SFH）の探索眼球運動を調べた研究の結果である²³⁾。屋良らは，統合失調症患者，統合失調症の家族歴を持つ気分障害患者（うつ病，双極性障害）と持たない気分障害患者（MD without SFH），健常者の探索眼球運動を比較，検討した。その結果，グラフからわかるように，統合失調症患者と統合失調症の家族歴を持つ気分障害患者の RSS は，家族歴を持たない気分障害患者と健常者に対して有意に低い値を示した。さ

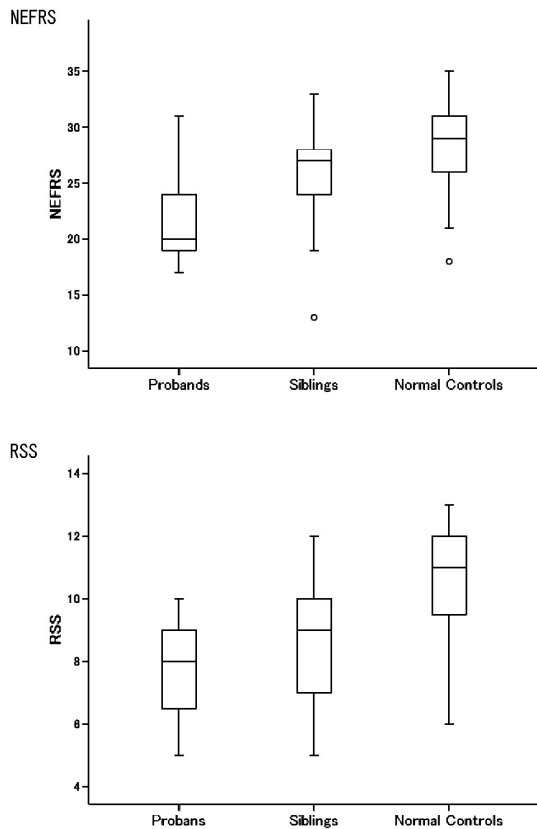


図6 統合失調症患者と健康な患者同胞の NEFRS と RSS

文献 17 より引用した。箱髭図であり、ボックスの下が 25 パーセンタイル、中央が中央値、上が 75 パーセンタイルである。

らに、統合失調症患者と家族歴を持つ気分障害患者の間、家族歴を持たない気分障害患者と健常者の間に差は認められなかった。

図 6 も、最近の我々の論文から引用したグラフである¹⁷⁾。この研究では、統合失調症患者 (Probands) と健康な患者の同胞 (Siblings)、健常対照者に探索眼球運動を施行した。その結果、ボックス・プロットで示すように、患者の NEFRS と RSS は、健常同胞および健常者より有意に低い値を示した。また、患者の健常同胞も健常対照者より有意に低い値を示した。すなわち、患者の健常同胞の NEFRS と RSS は患者と健常

者の中間の値を示した。上記の二つの研究から、NEFRS と RSS が統合失調症の遺伝的な側面と関係する可能性が示唆された。

前述した「探索眼球運動の方法」にも記載したが、探索眼球運動検査では二つの指標 (NEFRS, RSS) が得られる。これまでの研究から、RSS が統合失調症に特異的であることが示唆されている。一方、NEFRS に関しては、上記の図 6 の研究において新しく作られた指標であり、我々は多くのデータを持っていない。しかし、図 2 (探索眼球運動の解析結果) からわかるように、RSS は NEFRS を基にしたスコアである。よって、RSS と NEFRS は相関している可能性が高いと考えられる。RSS が統合失調症に特異的であり、その RSS が NEFRS と関連していれば、NEFRS も統合失調症に特異的である可能性が示唆される。これを証明するため、我々は RSS と NEFRS の相関を検討した (図 7)¹⁷⁾。その結果、図に示すように、RSS と NEFRS はすべての対象 (統合失調症患者、患者の同胞、健常者) において有意に相関していた。これにより、NEFRS も統合失調症に特異的である可能性が考えられた。

これまでの研究から、探索眼球運動の NEFRS と RSS が統合失調症に特異的で、その遺伝的な側面も反映していることが示唆された。よって、NEFRS, RSS が統合失調症の中間表現型となる可能性が考えられた。したがって、これらを形質とした Quantitative Trait Locus (QTL) 解析を行えば、遺伝的異種性の影響を軽減した統合失調症・感受性染色体領域の検索が可能と思われた。

(4) 探索眼球運動を形質とした統合失調症 QTL 解析

上記の仮説を基に、我々は「探索眼球運動を形質とした日本人・統合失調症のゲノムワイド・QTL 連鎖解析」を施行した¹⁸⁾。探索眼球運動検査の NEFRS を形質とし、約 400 のマイクロサテライト・マーカを用いた全ゲノムスキャンを行った (解像度: 約 10 cM)。前述したように、RSS はスコア化されたデータなので、数値デー

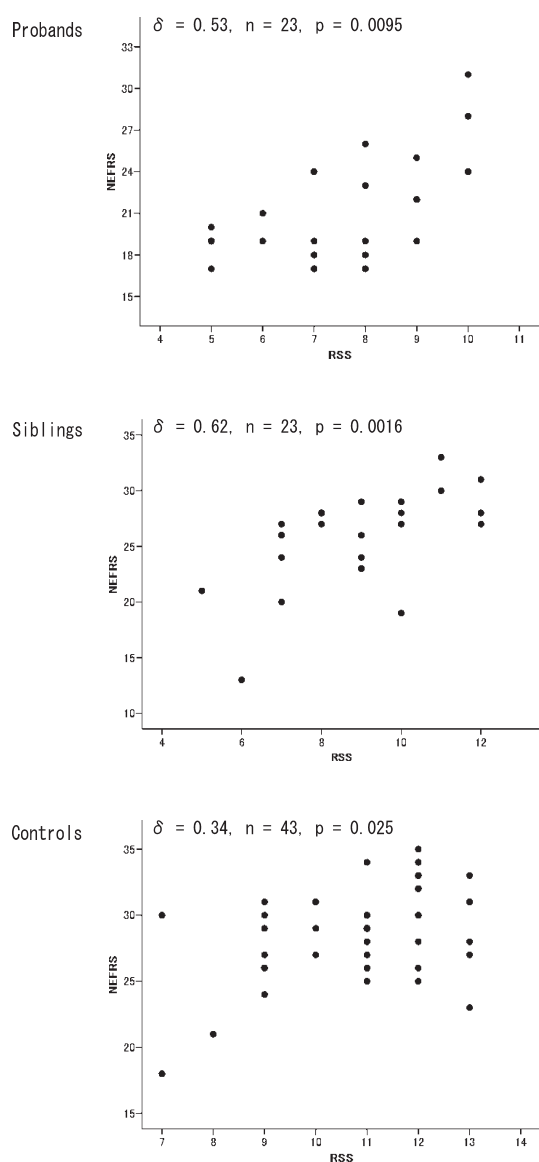


図7 統合失調症患者と同胞、健常者の NEFRS と RSS の相関

文献 17 より引用した。相関の検討には Spearman rank-order correlational test を用いた。

タである NEFRS のほうが統計学的パワーは大きいと推測された。よって、連鎖解析には NEFRS を用いた。その結果、NEFRS と 22q11.21 上の DNA マーカ：GCT10C 10 との間で連鎖が示唆された ($\text{LOD}=2.48$)。さらに、この連鎖

領域 (24.5 cM) において 12 個のマイクロサテライト・マーカを追加しデンス・マッピングを施行した (解像度：約 1.6 cM)。その結果、NEFRS と D22S429 と D22S310 (22q11.22) の間の領域において有意な連鎖が認められた ($\text{Max LOD}=4.63$, $P=1.69 \times 10^{-6}$)。

22q11 は、統合失調症の感受性領域として最も注目されているエリアの一つである。この領域では、一般的な連鎖解析である罹患同胞対法でも連鎖が報告されている¹⁾。また、この連鎖領域は Velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome (VCFS/DGS) の関連領域の近傍にある。VCFS 患者は高いリスクで統合失調症の症状を示す^{1,5)}。さらに、最新の CNV をマーカとした GWAS においても、この領域と統合失調症の相関が報告されている⁴⁾。

この領域の近傍には、統合失調症の有望な候補遺伝子：COMT, PRODH, TBX 1, ZDHHC8 も存在する。COMT 遺伝子は統合失調症の候補遺伝子の中で最も注目されている遺伝子の一つである。また、PRODH 遺伝子や ZDHHC8 遺伝子も注目されている^{1,5)}。

(5) 探索眼球運動と 22q11 領域の遺伝子

Mukai らは、統合失調症と ZDHHC8 遺伝子が相関していることを報告した¹¹⁾。しかし、この相関は Glaser らにより否定された³⁾。現時点において、統合失調症と ZDHHC8 の相関に関しては否定と肯定の二つの見解がある。COMT 遺伝子も有望な候補遺伝子である。COMT はドーパミンの代謝酵素であり、この遺伝子は positional なだけではなく functional にも有望である。しかし、この遺伝子についても見解は一致していない^{1,5)}。

前述したように、これらの不一致には統合失調症の異種性が関与している可能性がある。よって、中間表現型を用い遺伝的異種性を排除した相関解析を行えば、統合失調症と ZDHHC8 や COMT の一貫した相関を検出できる可能性が考えられる。

要約すると、1) 探索眼球運動の NEFRS が統

合失調症の中間表現型である可能性があり、2) その NEFRS が統合失調症の候補領域である 22q11 と連鎖しており、3) 22q11 には統合失調症の有望な候補遺伝子である ZDHHC8 や COMT が存在した。したがって、NEFRS が統合失調症と ZDHHC8 や COMT の相関を検出するための中間表現型となる可能性が考えられた。現在、我々は、ZDHHC8 や COMT を含めた 22q11 近傍の多くの遺伝子と統合失調症の相関を検討中である。この検討では、統合失調症そのものを表現型とした場合と、探索眼球運動を中間表現型とした場合の二つの解析を行っている。これにより、統合失調症の異種性を軽減した相関解析が可能になるものと考えている。

3. これまでの研究で苦労・工夫したこと

小島、松島らは、数十年来、探索眼球運動の研究を続けてきた(表1)。その間、検査時に提示する図形(横S字図形)や検査法の改良、眼球運動計測機器の開発を行ってきた。これらには多くの試行錯誤が必要であった。その結果、最新の方法においては、検査から解析まで全自動で行える探索眼球運動検査・解析装置が使用できるようになった。これにより、すべての検査および解析がコンピュータ上で行えるようになり、解析結果もデジタルデータで扱えるようになった。さらに、検査および解析時間の大幅な短縮と、検査手技の大きな簡便化につながった。

これまでの研究の中で、まず、小島らが「探索眼球運動が統合失調症に特異的である可能性」をみいだした。この所見を確かなものにするため、我々は大規模なサンプルでの追試研究が必要と考えた。そのため、小島らは前述した WHO の国際共同研究を計画した。この研究の中で、我々は、世界各国の七つのセンターで探索眼球運動検査を施行した。小島らは、この組織をオーガナイズするため、海外と密に連絡を取り多大な労力を費やした。その結果、すべての国の研究において、「探索眼球運動が統合失調症に特異的である」ことが示唆された。

鈴木らは、さらに大規模なサンプルでの追試を計画した。それが、上記に述べた国内における8大学の共同研究である。この研究を実行するにあたっては、検査方法の改良が要求された。それまで、探索眼球運動の検査は人為面に頼るところが多く、検査結果の解析も人が行っていた。そのため、検査や解析に大きな労力と時間が必要とされた。この問題を解決するため、上記の探索眼球運動検査・解析装置が開発された(統合失調症診断装置、特許第4357200号、平成21年8月14日)。これにより、検査から解析まで全自動で行えるようになり、検査・解析における時間の短縮や手技の簡便化につながった。その結果、さらに大きな対象での検査が可能となり、大規模サンプルで「統合失調症に対する探索眼球運動の特異性」を再確認することができた。

高橋らは、探索眼球運動が統合失調症の素因的な側面を反映している可能性を検討した。この可能性を検証する方法として、統合失調症患者と患者家族に眼球運動検査を施行した。この際、研究の精度を高めるため、精神科医2名が患者と家族に直接インタビューをし診断をした。この信頼性の高い診断のもと、健常な患者同胞のみを抽出し、上述した「健常な患者同胞における探索眼球運動の研究」を施行した。その結果、探索眼球運動が統合失調症の遺伝的な側面を反映している可能性が示唆された。対象となった家族全員にダイレクト・インタビューを施行したため、この研究においてもデータ収集の段階で大きな労力が必要とされた。

この同胞研究は、前述した「探索眼球運動を形質とした統合失調症の連鎖解析」の一貫である。連鎖研究においても、患者だけではなく家族も対象とするため、同胞研究と同様の大きな努力が必要であった。また、最新のDNA解析装置や連鎖解析用プログラムの使用法を把握せねばならず、これにも大きな労力を費やした。その結果、探索眼球運動と22番染色体の連鎖を確認することができた。

4. これまでの研究の意義と今後の展望

我々の研究から、探索眼球運動が統合失調症に特異的であること、統合失調症の遺伝的側面と関係していることが示唆された。よって、探索眼球運動が統合失調症の中間表現型 (endophenotype) となる可能性が考えられた。探索眼球運動を endophenotype とした解析により、統合失調症の有望な候補領域と考えられていた 22q11 との連鎖を再確認できた。これは、22q11 と統合失調症の関連を再確認できたとともに、探索眼球運動が統合失調症の遺伝的病因と関連する可能性の再確認ともなった。今後は、探索眼球運動を endophenotype とした相関研究により、統合失調症・感受性遺伝子に関した新たな知見が得られる可能性が考えられる。これにより、統合失調症の病因解明に寄与できると思われる。

文 献

- 1) Arinami, T.: Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 51; 1037-1045, 2006
- 2) Braff, D.L., Freedman, R., Schork, N.J., et al.: Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, 33; 21-32, 2007
- 3) Glaser, B., Schumacher, J., Williams, H.J., et al.: No association between the putative functional ZDHHC8 single nucleotide polymorphism rs175174 and schizophrenia in large European samples. *Biol Psychiatry*, 58; 78-80, 2005
- 4) International Schizophrenia Consortium: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455; 237-241, 2008
- 5) Kirov, G., O'Donovan, M.C., Owen, M.J.: Finding schizophrenia genes. *J Clin Invest*, 115; 1440-1448, 2005
- 6) Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., et al.: Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 18; 85-94, 1992
- 7) Kojima, T., Matsushima E., Nakajima, K., et al.: Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 27; 975-989, 1990
- 8) Kojima, T., Matsushima, E., Ohta, K., et al.: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—a WHO multi-center study. *World Health Organization. Schizophr Res*, 52; 203-213, 2001
- 9) Matsushima, E., Kojima, T., Ohbayashi, S., et al.: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241; 210-214, 1992
- 10) Matsushima, E., Kojima, T., Ohta K., et al.: Exploratory eye movement dysfunctions in patients with schizophrenia: Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32; 289-295, 1998
- 11) Mukai, J., Liu, H., Burt, R.A., et al.: Evidence that the gene encoding ZDHHC8 contributes to the risk of schizophrenia. *Nat Genet*, 36; 725-731, 2004
- 12) O'Donovan, M.C., Craddock, N., Norton, N., et al.: Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40; 1053-1055, 2008
- 13) Sawa, A., Snyder, S.H.: Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296; 692-695, 2002
- 14) Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455; 232-236, 2008
- 15) Suzuki, M., Takahashi, S., Matsushima, E., et al.: Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: A large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259; 186-194, 2009
- 16) Takahashi, S., Faraone, S.V., Su, J., et al.: Genome-wide scan of homogeneous subtypes of NIMH genetics initiative schizophrenia families. *Psychiatry Res*, 133; 111-122, 2005
- 17) Takahashi, S., Tanabe, E., Yara, K., et al.: Exploratory eye movement dysfunction in schizophrenic patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 487-493, 2008
- 18) Takahashi, S., Ohtsuki, T., Yu, S.Y., et al.: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 123B; 27-32, 2003
- 19) Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Faraone, S.V.:

Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*, 156 : 17-26, 1990

20) Tsuang, M.T., Faraone, S.V. : Genetic heterogeneity of schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 97 ; 485-501, 1995

21) Tsuang, M.T., Faraone, S.V. : The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizo-*

phr Res, 17 ; 161-175, 1995

22) Tsuang, M.T. : Schizophrenia : genes and environment. *Biol Psychiatry*, 47 ; 210-220, 2000

23) 屋良一男, 高橋 栄, 田辺栄一ほか : 気分障害における精神分裂病素因の抽出. *日大医学雑誌*, 58 ; 499-508, 1999
