

20000420

厚生科学研究研究費補助金

脳科学研究事業

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 武男

平成13（2001）年 4月

目次

I. 総括研究報告	
機能性精神疾患の系統的遺伝子解析に関する研究 吉川武男	1
(資料) 1. JSSLG 構成メンバー	
2. 精神分裂病連鎖解析結果：図 (1)、(2)、(3)	
3. JGIMD 構成メンバー	
4. JGIMD で収集を目指す家系の種類	
5. ADCY9 遺伝子解析結果：図 1-4、表 1-4	
II. 分担研究報告	
1. 精神分裂病の連鎖解析に関する研究 有波忠雄	24
2. マイクロサテライトマーカーを用いた 精神分裂病の発症脆弱性に関連する 遺伝子関連研究 稲田俊也	27
3. 躁うつ病候補遺伝子 TRPC7 に関する研究 神庭重信	30
4. 精神分裂病における BDNF 遺伝子の関連研究 染矢俊幸	32
5. 精神分裂病の関連遺伝子探索に関する研究 丹羽真一	34
6. ストレス脆弱性に関連する遺伝子群の同定 —うつ病候補遺伝子探索を目指して 三國雅彦	36
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	38
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析に関する研究

主任研究者 吉川 武男 理化学研究所脳科学総合研究センター

分子精神科学研究チーム チームリーダー

研究要旨

本研究は、機能性精神疾患（精神分裂病、気分障害）の発症に関わる感受性遺伝子群を、家系の収集から始めて連鎖解析、連鎖領域の絞り込み、候補遺伝子・候補変異の同定、変異の機能解析と、系統的に追求していく戦略をかかげている。連鎖解析に関しては、精神分裂病の罹患同胞対家系を収集し、全ゲノムを約 10 cM の密度でスキャンを開始し、約 80% のジェノタイピングが終了した。それらのデータを用いてノンパラメトリック連鎖解析を遂行したところ、染色体 22 番長腕に連鎖を示唆する所見を得た。染色体 22 番長腕は、白人でも分裂病に対する連鎖が繰り返し報告されてきた領域であるので非常に興味深い。気分障害に関しては、日本における家系収集の体制を整えた。また、米国 National Institute of Mental Health (NIMH) が中心となって収集した白人の躁うつ病家系を入手し、すでに連鎖が報告されている染色体 16 番短腕から候補遺伝子 adenylate cyclase type 9 (ADCY9) を選択し、その遺伝子構造を決定し、family-based association analysis を新しい解析方法である pedigree disequilibrium test (PDT) という手法を用いて行った。これらの作業は、日本人家系で連鎖解析ののちさらに感受性遺伝子を絞っていく際のモデルとなり得る。分裂病、気分障害の両疾患に関して、候補遺伝子、候補染色体領域の解析も行い、いくつかの興味ある知見を得た。また気分障害に関しては、動物モデルを DNA microarray で解析する準備をはじめた。

A. 研究目的

機能性精神疾患といわれる気分障害および精神分裂病は、比較的発症率が高く（前者のうち躁うつ病に限っても 1%弱、後者も 1%前後）、思春期以降に好発し一旦発症すると患者さんのクオリティーオブライフは一生影響を受ける。未だ精神疾患の原因や病気を完治させる方法が知られていないため、患者さんおよびその家族の負わなくてはならない苦悩や社会としての損失には莫大なものがある。このため早急に疾患のメカニズムを解明し、根本的な治療法や予防法を確立することが求められている。

これまで精神疾患の原因を明らかにするべく、生化学的、薬理的アプローチをもって甚大な努力がなされてきたが、成功には至っていない。現時点では、疾患の原因として複数の遺伝子および環境要因、それらの複合的な相互作用が想定されている。原因遺伝子（感受性遺伝子）の多くは弱い効果しか持たないだろうと予想されている。このような状況は他のありふれた疾患（高血圧、糖尿病、アレルギー疾患など）と同じで、複雑遺伝疾患と称される。

精神疾患のような複雑遺伝疾患の感受性遺伝子同定の

第1段階として、罹患同胞対家系の収集、それらサンプルを用いたノンパラメトリック連鎖解析により、染色体上の感受性遺伝子領域を検出する可能性が近年指摘されている。さらにヒトゲノム計画も終了を間近に控え、連鎖解析後の病因遺伝子同定に至るステップに必要な3万ともいわれるヒト遺伝子の配列と構造、詳細な遺伝解析に使えるゲノム上の各種マーカーについての情報が急速に蓄積されている。

以上のような周辺科学の進捗状況を鑑みると、連鎖解析から出発する系統的遺伝子解析がその分子機序を明らかにし、患者さんの福音につながる可能性が高い。

以下、研究方法、研究結果、考察については精神分裂病研究と気分障害研究に分けて記述する。

【精神分裂病研究】

B-1. 研究方法・結果・考察

機能性精神疾患の遺伝子同定に向けての大きな作業の流れは以下のような項目から成るが、可能な限り同時進行的多面的アプローチをとるため、各項目は一方向的な流れでなく相互に関連しあい、かつ有機的なつながりを持つ。

- (1) 家系の収集
- (2) 連鎖解析
- (3) 連鎖部位の絞り込み
- (4) 候補遺伝子の解析

(1) 家系の収集について

精神分裂病の家系に関しては、ノンパラメトリック連鎖解析を念頭において罹患同胞対とその両親という組み合わせの家系集積をめざした。家系は全国組織のネットワークである JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group) を基盤にして収集した。JSSLG の構成メンバーは、別添資料 No. 1 に記載してある。現在までに、142 家系、367 人分のサンプルを収集した。

なお本研究に際しては、すべてのヒトサンプルについて各担当施設の倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、患者とその家族あるいは健常対照者に遺

伝子解析研究の趣旨を説明し、文書にて同意が得られたものを対象とした。

(2) 連鎖解析

本研究に対する同意の得られた家系構成員から末梢血を採血し、DNA を抽出した。マーカーは CHLC/Weber Human Screening Set Version 9 (Research Genetics, Inc., USA) を用いた。これは、蛍光ラベルされた 387 のマイクロサテライトマーカーからなり、全ゲノムを平均 10 cM でカバーする。白人における平均 heterozygosity は 76% である。ゲノムスクランに参加した施設および当初の担当染色体は以下の通りである。

精神保健研究所 (稲田) - 染色体 1 番、3 番

新潟大学 (染矢) - 染色体 2 番、6 番、19 番

九州大学 (服巻) - 染色体 4 番、8 番、13 番、21 番

筑波大学 (有波) - 染色体 5 番、10 番、15 番

理化学研究所 (吉川) - 染色体 7 番、11 番、12 番

藤田保健衛生大学 (尾崎) - 染色体 16 番、17 番、18 番、20 番

長崎大学 (辻田) - 染色体 9 番、14 番、X、Y

統計解析については、有波の分担報告書に記されている。

完全にジェノタイピング が終了した染色体は 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 21, 22 番である。その他の染色体に関しても、最低 20~30% は解析が終了した。未完了の染色体に関しては、九州大学、筑波大学、理化学研究所で再配分し、平成 13 年夏までの終了を目指す。これまでの連鎖解析の結果は、別添資料 No. 2 の図(1), (2), (3)を参照。

これらの中で、染色体 22 番長腕に連鎖を示唆する領域が見いだされた。染色体 22 番長腕は、これまでも Pulver ら (1994)、Coon ら (1994)、米国の Schizophrenia Collaborative Linkage Group (1996) からの大規模な連鎖解析でも連鎖が報告されてきた部位であり、また日本人を対象とした最近の研究でも、小島、有波らが分裂病のエンドフェノタイプの 1 つである眼球運動異常に関係する遺伝子が載っている領域として報告した部位であるので、非常に興味を持たれる。

今後の追試研究、絞り込み領域の重要な対象となる。

有波の分担研究報告書に議論されているが、遺伝効果の弱い ($\lambda_s \leq 2$) 感受性遺伝子を検出するには 400 家系は必要である。今後第 2 次の家系サンプリングを施行するにあたり、各施設が平成 13 年 4 月に答申された 3 省庁合同の倫理指針に基づいて研究プロトコールを再申請し、承認されることが急がれる。

(3) 連鎖部位の絞り込み

a) 5q32-33 の絞り込み

JSSLG 家系を用いた連鎖解析で、筑波大学有波の担当する染色体 5 番の長腕 5q32-33 に、多重比較による補正をしない場合に $p < 0.05$ の連鎖領域が認められたため、その領域のマイクロサテライトマーカー 19 個を追加して、高密度マッピングを行った (有波分担報告書参照)。染色体 5 番長腕は、最近 Gurling ら (2001) が、イギリス・アイルランドの大家系を用いたパラメトリック連鎖解析で連鎖を報告した領域と重なっているため、興味深い。

b) 系統的関連研究—染色体 5 番、6 番

精神疾患のような複雑遺伝疾患では、弱い効果をもった感受性遺伝子が複数存在することが想定される。このような場合、全ゲノムを高密度マーカーを用いて関連研究のアプローチで調べる戦略が提唱されている。本研究でも分担研究者の稲田が、染色体 5 番と 6 番を 40 のマイクロサテライトマーカーを用いて、分裂病群 130 名、健常対照群 161 名のサンプルで関連を検討した (稲田分担報告書参照)。染色体 5 番の意義は上述したが、染色体 6 番は短腕にも長腕にも分裂病に関して連鎖が世界的に報告されている。Bonferroni の多重比較補正後も D6S287 (6q22.2) で有意な関連 ($P < 0.0013$) を認めた。従って、このマーカー周辺の別のマーカーでの結果の確認、近傍遺伝子の多型解析が次のステップとして重要である。

(4) 候補遺伝子の解析

分裂病は、脳室の拡大、死後脳での神経細胞の配列

の乱れ、一方で炎症所見の欠如など、神経発達異常を示唆する所見が蓄積されているため、神経成長因子の関与を研究することは重要である。本研究では分担研究者の染矢が、brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の 5' 上流域にある 2 塩基繰り返し配列多型を用いて、分裂病群 (111 名) と対照群 (105 名) の間で対立遺伝子頻度を比較した。結果は有意差が認められなかったが、今後も他の神経成長因子や関連物質を検討していく (染矢分担研究報告参照)。

【気分障害研究】

B-2. 研究方法・結果・考察

(1) 家系の収集について

分裂病の家系収集・解析組織 JSSLG を手本に、平成 12 年秋に JGIMD (Japanese Genetic Initiative for Mood Disorders) を組織し、全国規模で患者家系を収集する体制を立ち上げた。しかし、時期的に 3 省庁合同の新しい倫理基準が発表されたのと重なったため、各参加施設に新基準に基づく倫理委員会の設置、研究プロトコールの申請を依頼している段階である。JGIMD の構成メンバーは別添資料 No.3 に、収集目標とする家系のタイプについては、資料 No.4 に記載した。

また、アメリカの National Institute of Mental Health (NIMH) が中心となって収集した 96 家系、計 540 人分の躁うつ病家系サンプルを、解析のため入手した。この家系パネルを使った第一次ゲノムスクリーニングの結果は 1997 年に報告されているため、連鎖領域の絞り込み、候補遺伝子の解析に有用である。

(2) 連鎖解析

(3) 連鎖部位の絞り込み

日本人サンプルを対象にした上記 2 つの研究は、気分障害では本年度は着手しなかった。

(4) 候補遺伝子の解析

a) TRPC7 (Transient Receptor Potential related Channel 7)

現在までの連鎖研究により、躁うつ病において複数

のグループから一致した報告のある染色体領域は 18 番染色体の動原体周辺部と 21 番の長腕 22.3 にあるマーカー PFKL から D21S171 である。分担研究者の神庭は、21 番の PFKL 近傍に新たにクローニングされたカルシウムチャネル蛋白遺伝子 TRPC7 に注目し、SSCP 法を用いて変異検索を行った。その結果、合計 5 つの SNPs (single nucleotide polymorphisms) を見いだした。今後これらの SNPs を用いて遺伝学的解析を行う (神庭分担研究報告書参照)。

b) ADCY9 (adenylate cyclase type 9)

染色体 16p13 は、上述の NIMH 家系も含めていくつかの気分障害の連鎖研究で、中程度の連鎖が報告されてきた領域である。我々は、この領域から ADCY9 遺伝子を候補として選んで解析した。adenylate cyclase (AC) は膜に結合しており、Gタンパクに連動して ATP を cAMP に変換する酵素である。多くの神経伝達物質の受容体は Gタンパクに連動しており、躁うつ病の死後脳を用いた研究でも AC 活性の低下が報告されている。一方で、抗うつ薬は AC に作用しその活性を高め、抗うつ薬投与者の死後脳では活性上昇が報告されている。ほ乳類の AC 遺伝子ファミリーは 9 つのメンバーから成り、そのうち ADCY9 は、16p13.3 に位置している。

ノーザンブロッティングで解析すると、資料 No. 5 図 1b のように 8.5 kb と 6.8 kb の 2 つのバンドが現れるため、我々は 5' & 3' RACE (rapid amplification of cDNA end)-PCR 解析とともに、5'-UTR (untranslated region), 3'-UTR および coding region 特異的なプローブを用いて、ノーザン解析した (図 1a, b, c)。その結果は、図 2 に示したように 6.8 kb のバンドは 8.5 kb のバンドの 3'-UTR の途中で poly(A) が付加されたアイソフォームであることが判明した。

次に、ADCY9 をコードしているジェノミック BAC クローン (AC005736) との塩基配列の比較により、ADCY9 遺伝子のゲノム構造を明らかにした (図 3)。この遺伝子は 11 のエクソンから成り、全長が約 154 kb である。

ADCY9 遺伝子の各エクソンと隣接イントロン領域の変異スクリーニングを行うために、表 1 に示すプライマーセットを用意した。

日本人サンプルを解析したところ、図 2 と表 2 に示したように合計 7 個の SNPs (そのうち 1 つはアミノ酸置換を伴うミスセンス) と 2 つの short tandem repeat ((TTTA)_n と (AT)_n) 多型を見いだした。

これら多型のうち、機能に影響を及ぼす可能性のある 2316A>G (Ile772Met) と (TTTA)_n を用いて遺伝解析を行った。前者は LightCycler を用いてタイピングし (図 4)、後者は ABI3700 と GeneScan ソフトウェアを用いて解析した。表 3 に示したように、日本人の気分障害では、どちらの多型も対立遺伝子頻度で比べても遺伝子型頻度で比べても、対照群との間に有意な差は認められなかった。

次に、NIMH の家系を用いて上記 2 つの多型の association を検討した。家系を用いて association を調べるのは、case-control study のようにサンプルの階層化によるタイプ 1 エラーが生じる可能性が少ないため、遺伝学的解析にとっては有利である。しかしよく使われる TDT (transmission disequilibrium test) では、1 つの家系から複数の両親・子供のトリオを用いると、association ではなく linkage を反映してしまうと言われている。特に NIMH 家系ではすでに 16p に連鎖が報告されているため、このような状況では遺伝子を絞り込む association test としては使えない。かといって一家系から 1 トリオでは、今回のような bi-allelic marker では特に統計的検出力が上がらない。そこで我々は、最近 Martin ら (2000) によって報告された pedigree disequilibrium test (PDT) を採用した。PDT では、1 つの家系から複数のトリオを用いても association を検出できると言われている。この方法で解析した結果を表 4 に示した。2316A>G 多型は、最も広義の疾患モデル ASM III (bipolar I + bipolar II + schizoaffective + recurrent unipolar) で有意な関連を示した。(TTTA)_n 多型は、ASM II (bipolar I + bipolar II + schizoaffective) と ASM III で有意な関連を示した。これら有意な P 値は、6 通りの比較 (2 つの多型 x 3

つの疾患モデル) に対する補正を施すと有意ではなくなるが、ADCY9 遺伝子ないし近傍の遺伝子は白人の気分障害の発症に関与している可能性が示唆され、今後大規模サンプルを用いた追試が重要である。また PDT は、今後日本人家系で連鎖領域を絞っていくのに1つの有効な統計解析方法になるであろうと思われる。

c) 動物モデルからの候補遺伝子検索

躁うつ病の病態・病因を解明するためには、躁うつ病発症の基礎となっていると推測されるストレス脆弱性の分子生物学的基盤を明らかにすることが不可欠であると考えられる。そこで、ストレス脆弱性のモデルとしてグルココルチコイド受容体を介する視床下部-下垂体-副腎皮質系のフィードバック異常を示す胎生期ストレス負荷ラットを用い、脳内における正常動物との遺伝子の発現量の差を検出するために cDNA マイクロアレイの作成を準備した(三國分担研究報告書参照)。この cDNA マイクロアレイを作成するため、まずは正常ラット海馬の cDNA ライブラリーに含まれる各々のクローンをプラスミドとして抽出・単離し、プライマーを用いて両側よりシーケンシングを行い発現配列タグ(EST)として配列決定を行った。これによりおよそ 96 x 200 plate のランダムクローンが得られた。今後は得られた配列情報から、重複するクローンや無効なクローンを除いた後、PCR による断片の増幅を行い、生成物を精製してスライドガラス上にスポットし cDNA マイクロアレイとして使用する予定であり、これらの動物をモデルとしてフィードバック異常に関連する遺伝子群を明らかにできれば、次にヒトの相同な遺伝子群を同定する。

C. 精神分裂病および気分障害研究の総合結論

精神分裂病の罹患同胞対家系を収集し、全ゲノムを約 10 cM の密度でスキャンを開始し、約 80% のジェノタイピングが終了した。それらのデータを用いてノンパラメトリック連鎖解析を遂行したところ、染色体 22 番長腕に連鎖を示唆する所見を得た。染色体 22 番長腕は、白人でも分裂病に対する連鎖が繰り返し報告され

てきた領域であるので非常に興味深い。気分障害に関しては、家系収集の体制を整えた。分裂病、気分障害の両疾患に関して、候補遺伝子、候補染色体領域の解析からもいくつかの興味ある知見を得た。

丹羽分担研究報告書にもあるように、連鎖研究の出発点となる家系収集は1つ1つの研究室レベルではとても不可能である。今後とも全国レベルの共同研究組織である JSSLG, JGIMD を維持、充実、発展させて行く必要があると考えられる。

D. 研究発表(主任研究者分)

Yoshikawa, T., Padigaru, M., Karkera, J.D. Sharma, M., Berrettini, W., Esterling, L.E. and Detera-Wadleigh, S.D.: Genomic Structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol. Psychiatry* 5: 165-171, 2000.

Kurumaji, A., Nomoto, H., Yoshikawa, T., Okubo, Y. and Toru, M.: An association study between two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and schizophrenia in a Japanese sample. *J Neural Trans* 107: 491-500, 2000

Toyota, T., Watanabe, A., Shibuya H., Nankai, M., Hattori, E., Yamada, K., Kurumaji, A., Karkera J.D., Detera-Wadleigh, S.D. and Yoshikawa, T.: Association study on the DUSP6 gene, an affective disorder candidate gene on 12q23, performed by using fluorescence resonance energy transfer-based melting curve analysis on the LightCycler. *Mol. Psychiatry* 5: 489-494, 2000.

Toyota, T. and Yoshikawa, T.: Use of the LightCycler in molecular psychiatry. *Mol. Psychiatry* 5: 461, 2000

Ohtsuki T, Ishiguro H, Yoshikawa T, Arinami T: WFS1 gene mutation search in depressive patients:

- Detection of 5 missense polymorphisms but no association with depression or bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 58:11-17, 2000.
- Yoshikawa, T., Kikuchi, M., Saito, K., Watanabe, A., Yamada, K., Shibuya, H., Nankai, M., Kurumaji, A., Hattori, A., Ishiguro, H., Shimizu, H., Okubo, Y., Toru, M. and Detera-Wadleigh, S.D.: Evidence for association of the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples. *Mol. Psychiatry* 6: 202-210, 2001.
- Kurumaji, A., Nomoto, H., Yamada, K., Yoshikawa, T. and Michio Toru, M.: No association of two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and mood disorders in a Japanese sample. *Am. J. of Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 105: 172-175, 2001.
- Kurumaji, A., Kuroda, T., Yamada, K., Yoshikawa, T., Toru, T.: An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first Intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample. *J Neural Trans* 108: 489-495, 2001.
- Arinami, T., Ohtsuki, T., Takase, K., Shimizu, H., Yoshikawa, T., Horigome, H., Nakayama, J., Toru, M.: Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr. Res.* (in press)
- Toyota, T., Shimizu, H., Yamada, K., Yoshitsugu, K., Meerabux, J., Hattori, E., Ichimiya, T, Yoshikawa, T.: Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls. *Schizophr. Res.* (in press)
- Hattori, E., Ebihara, M., Yamada, K., Ohba, H., Shibuya, H., Yoshikawa, T.: Identification of a compound short tandem repeat stretch in the 5'-upstream region of the cholecystokinin gene, and its association with panic disorder but not with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* (in press)
- Yamada, K., Hattori, E., Shimizu, M., Sugaya, A., Shibuya, H., Yoshikawa, T.: Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2a adenosine receptor genes in panic disorder. *J. Neural Trans* (in press)
- Akanuma, N., Saitoh, O., Yoshikawa, T., Matsuda, H., Ishikura, N., Kato, M., Adachi, N., T. Onuma, T.: Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 車地暁生、黒田友子、吉川武男：チロシン水酸化酵素遺伝子第一イントロンの多型性と感情障害との関連研究。 *脳と精神の医学*、11: 57-61, 2000.
- 菊池美香、豊田倫子、吉川武男：融解曲線分析を用いた新しい遺伝子タイピング法および IMPA2 遺伝子解析への応用。 *脳と精神の医学*、12: 63-71, 2001.
- 吉川武男、豊田倫子：精神疾患感受性遺伝子地図。松下正明総編集、臨床精神医学講座 S-11 精神疾患と遺伝、379-399、中山書店、東京、2000.
- E. 知的所有権の取得状況
なし。

資料 No. 1—1

Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) 参加施設名簿

参加施設名	役職	研究代表者
北海道大学・医学部・精神医学講座	講師	久住一郎
国立花巻療養所	部長	大原浩市
福島県立医科大学・神経精神医学教室	教授	丹羽真一 ○
自治医科大学・精神医学教室		丹生谷正史
筑波大学・基礎医学系・遺伝医学	助教授	有波忠雄 ◎
RIKEN・BSI・分子精神科学研究チーム	チームリーダー	吉川武男
RIKEN・BSI・精神疾患動態研究チーム	チームリーダー	加藤忠文
東京都精神医学総合研究所	部長	曾良一郎
日本大学・医学部・精神医学教室	教授	小島卓也 (高橋 栄)
帝京大学・医学部・精神神経科学教室	教授	南光進一郎
東京大学・保健管理センター・精神科	助教授	佐々木司
順天堂大学・医学部・精神医学教室	教授	新井平伊
東邦大学・医学部・精神神経医学教室	助教授	中村道子
国立精神神経センター・精神保健研究所	室長	稲田俊也 ○
東海大学医学部精神医学教室		山本賢司
新潟大学・医学部・精神医学教室	教授	染矢俊幸 (村竹辰之)
富山医科薬科大学医学部・神経精神医学教室	教授	倉知正佳
藤田保健衛生大学・医学部・精神医学教室	教授	尾崎紀夫 ○
三重大学・医学部・精神神経科学教室	教授	岡崎祐士 ◎
大阪医科大学・神経精神医学教室	教授	米田 博 ○
岡山大学・医学部・精神神経医学教室	講師	氏家 寛 ○
産業医科大学・精神医学教室	教授	中村 純 (大森 治)
九州大学・医学部・精神病態医学教室	教授	田代信維
九州大学・遺伝情報実験施設	教授	服巻保幸
久留米大学・医学部・神経精神医学教室		原野睦雄
佐賀医科大学・精神医学教室	教授	山田茂人 (峯田 聖)
長崎大学・医学部・精神神経科学教室	講師	辻田高宏 ○
大分医科大学・精神神経医学教室	助教授	穉吉條太郎
鹿児島大学・医学部・神経精神医学教室	講師	福迫 博
琉球大学医学部精神神経科学教室	助教授	平松謙一

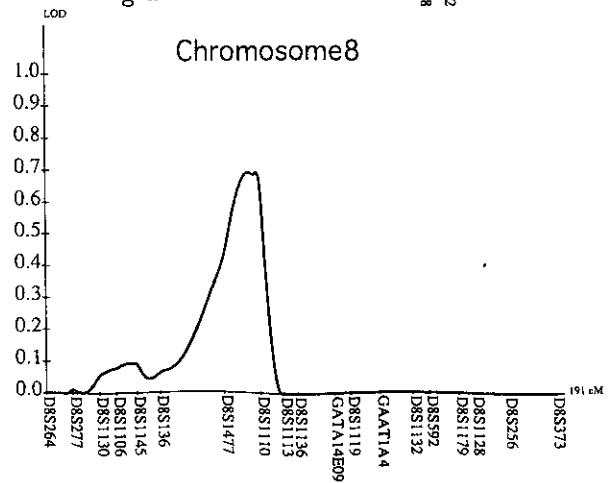
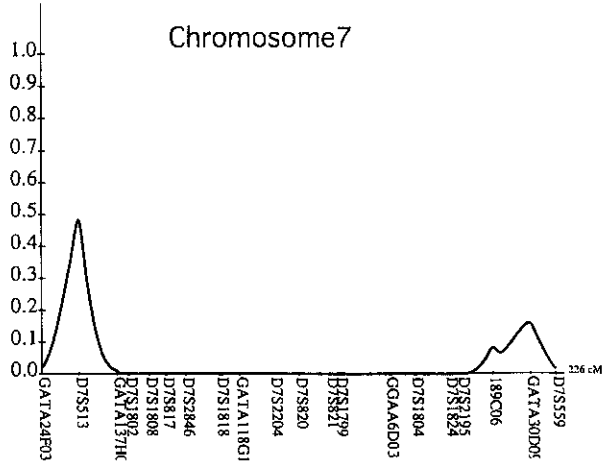
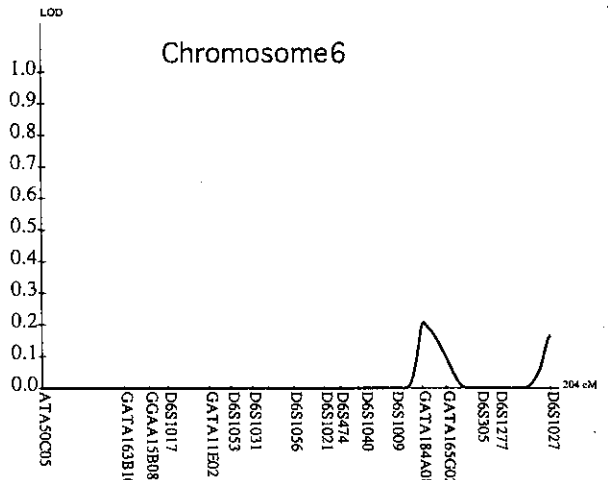
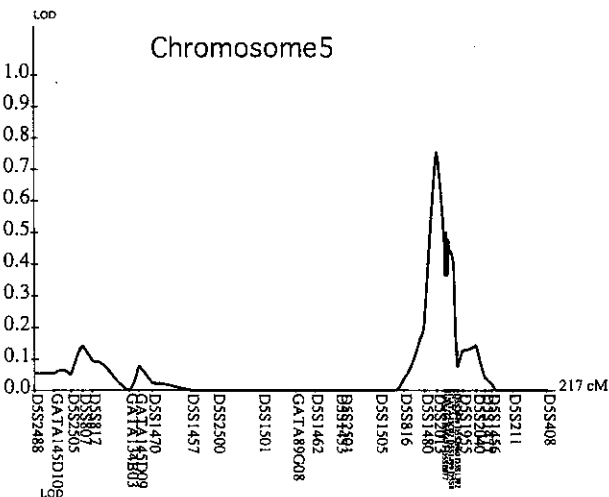
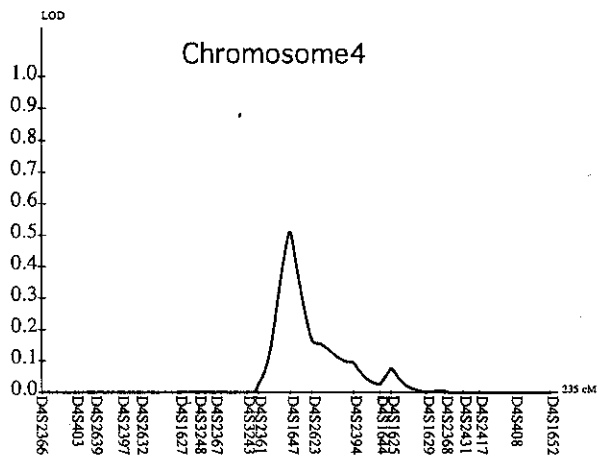
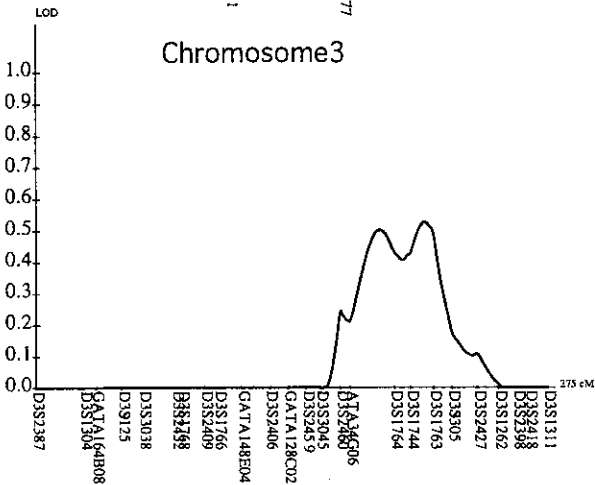
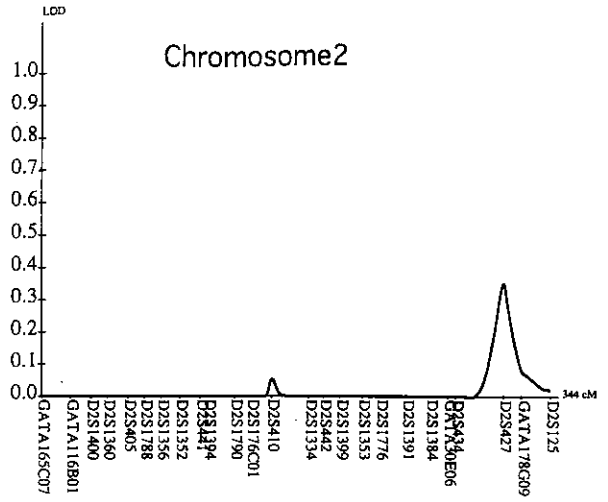
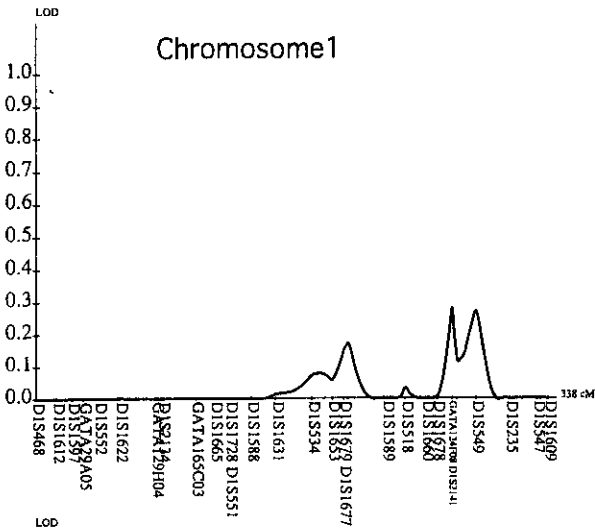
(○：世話人； ◎代表世話人)

顧問：大石道夫 (かずさ DNA 研究所所長)、高橋清久 (国立精神神経センター総長) 中村

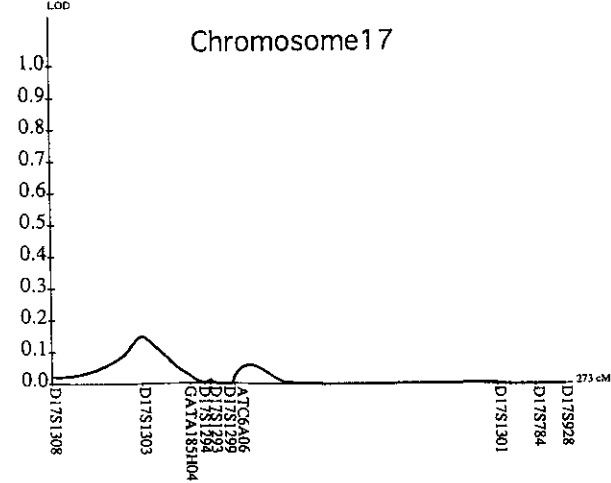
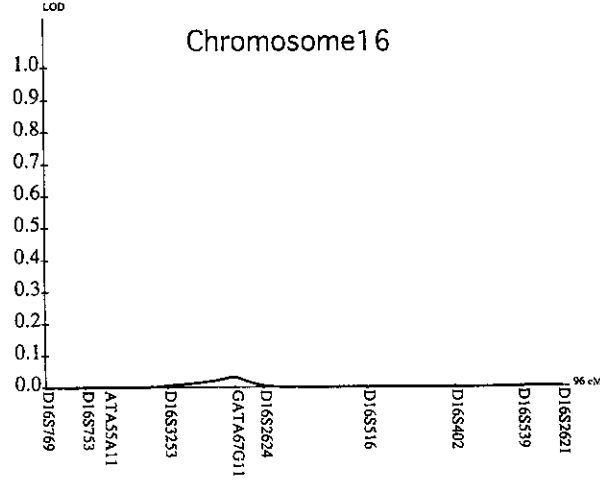
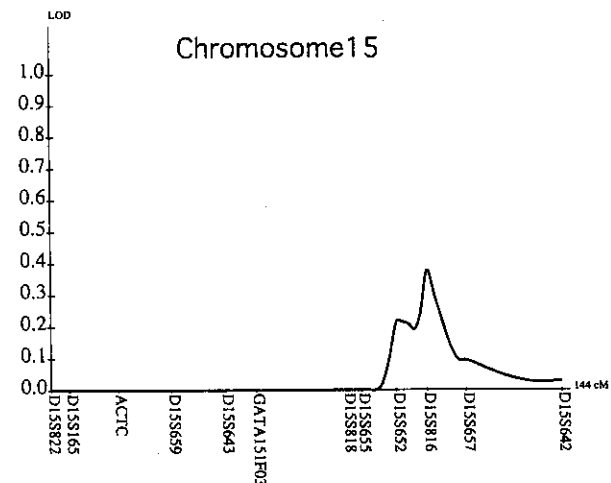
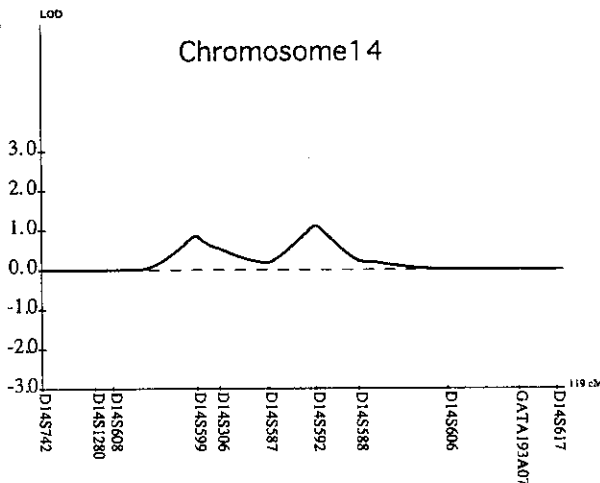
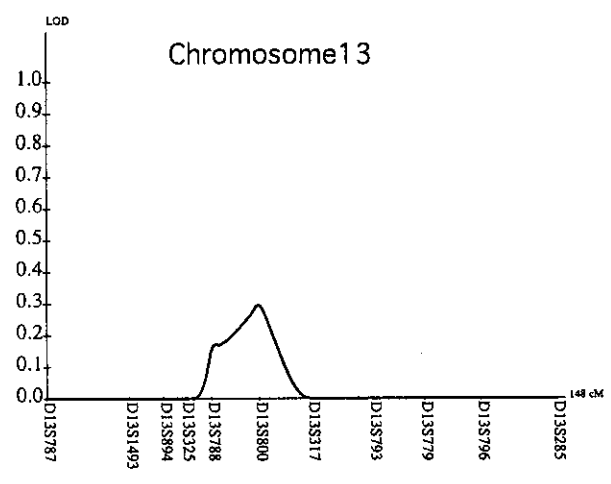
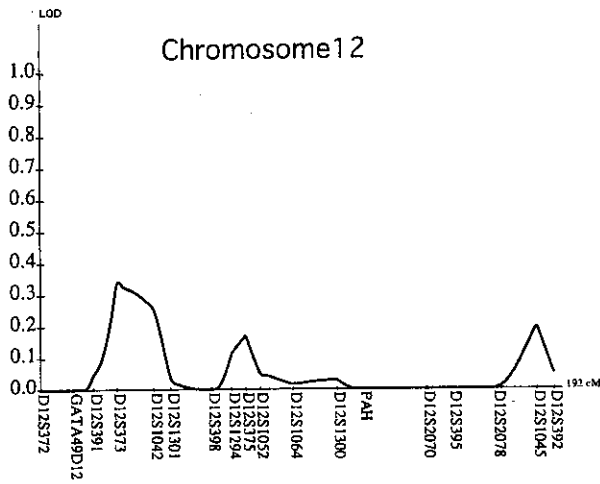
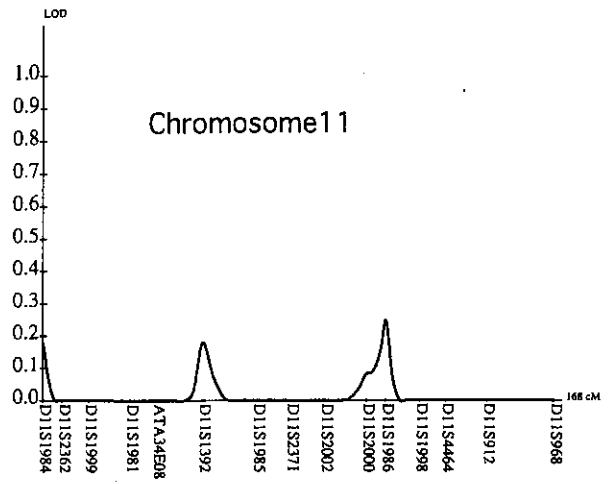
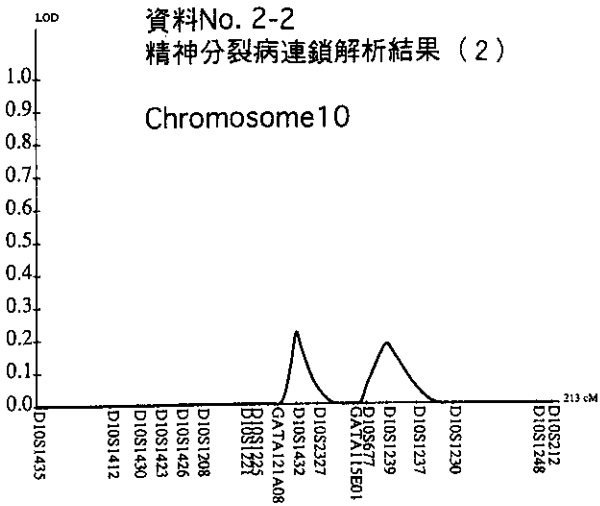
資料 No. 1—2

祐輔（東京大学医科学研究所教授）、新川詔夫（長崎大学医学部教授）

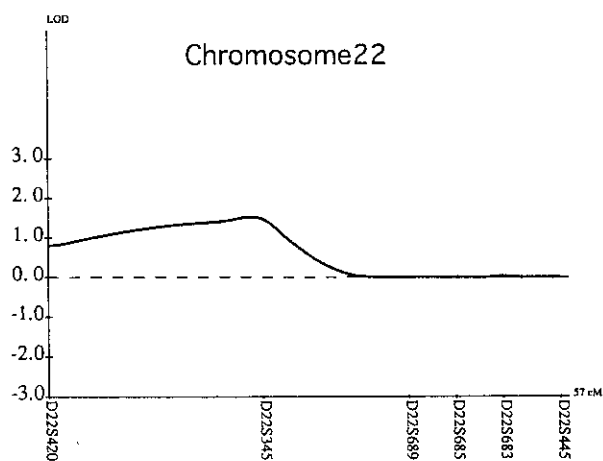
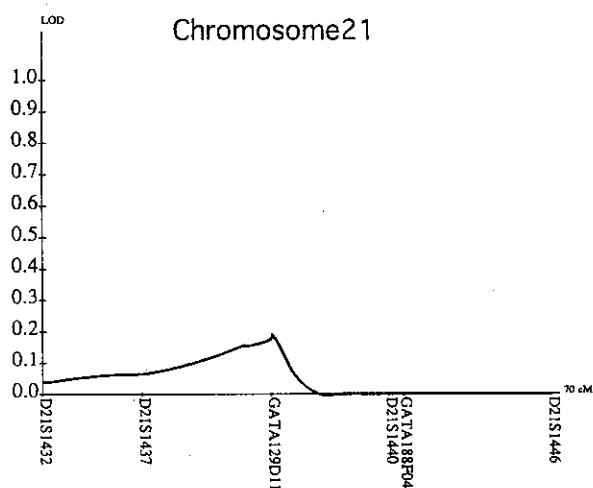
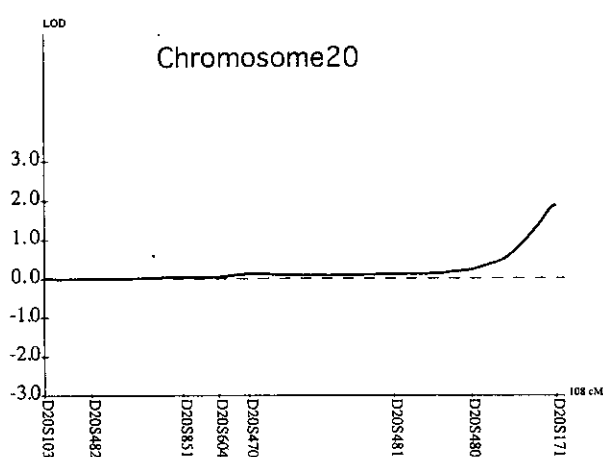
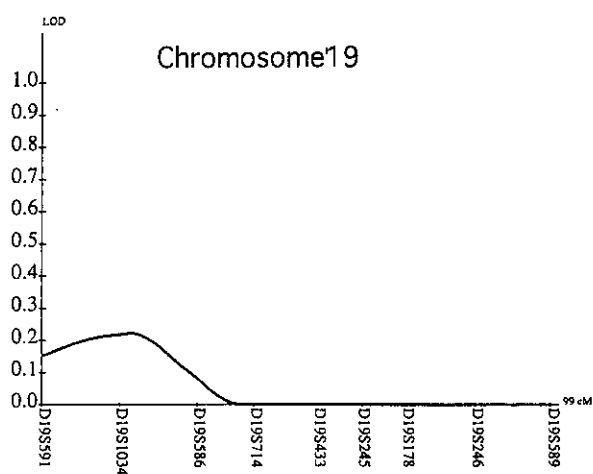
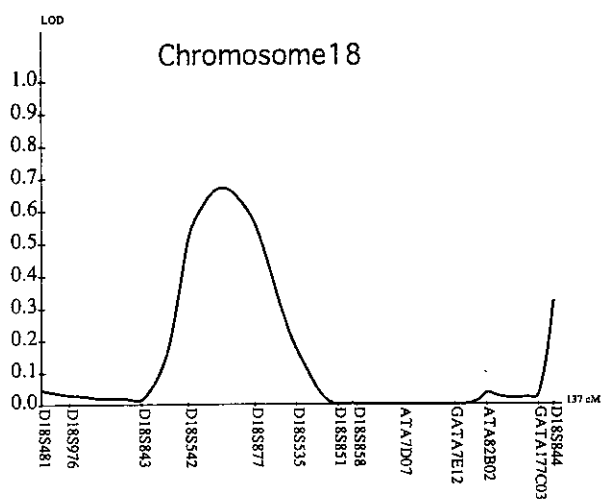
資料No. 2-1
精神分裂病連鎖解析結果 (1)



資料No. 2-2
精神分裂病連鎖解析結果 (2)



資料No. 2-3
精神分裂病連鎖解析結果 (3)



資料 No. 3-1

Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders (JGIMD) 参加施設

札幌医科大学	小澤 寛樹 先生
北海道大学医学部	小山 司 先生、久住 一郎 先生*4
国立療養所南花巻病院	澁谷 治男 先生、大原 浩市 先生*4
福島県立医科大学	丹羽 真一 先生*2,4
群馬大学医学部	三国 雅彦 先生*2
自治医科大学	丹生谷正史 先生*4
新潟大学医学部	染矢 俊幸 先生*2,4、村竹 辰也 先生*4
国立犀潟病院	富田 直樹 先生
筑波大学医学部	有波 忠雄 先生*2,3
山梨医科大学	神庭 重信 先生*2
国立精神・神経センター	樋口 輝彦 先生*1,2
国立精神・神経センター	稲田 俊也 先生*2,4
国立精神・神経センター	斎藤 治 先生
東京大学保健管理センター	佐々木 司 先生*4
理化学研究所	
脳科学総合研究センター	吉川 武男*1,4
理化学研究所	
脳科学総合研究センター	加藤 忠史 先生*4
東京警察病院	南海 昌博 先生
東京都精神医学総合研究所	曾良 一郎 先生*4
日本大学医学部	小島 卓也 先生*4、高橋 栄 先生*4
東邦大学医学部	中村 道子 先生*4
帝京大学医学部	南光進一郎 先生*4
聖マリアンナ医科大学	朝倉 幹雄 先生
藤田保健衛生大学医学部	尾崎 紀夫 先生*4
大阪医科大学	米田 博 先生*4
三重大学医学部	岡崎 祐士 先生*1,3
岡山大学医学部	氏家 寛 先生*4
広島大学医学部	山脇 成人 先生、森信 繁 先生

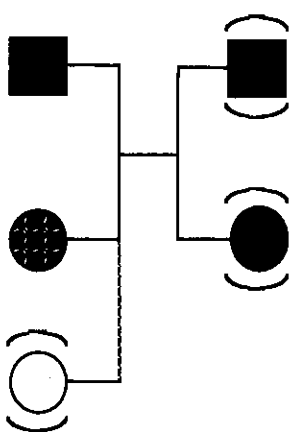
資料 No. 3-2

国立呉病院	新野 秀人 先生
山口大学医学部	渡邊 義文 先生*4
産業医科大学	中村 純 先生*4、寺尾 岳 先生
久留米大学医学部	原野 睦生 先生*4
九州大学医学部	田代信維 先生*4、二宮英彰先生、川壽弘詔先生
九州大学遺伝情報研究施設	服巻 保幸 先生*4
佐賀医科大学	山田 茂人 先生*4、峯田 聖 先生*4 (NIAAA)
長崎大学医学部	辻田 高宏 先生*2,4
鹿児島大学医学部	福迫 博 先生*4

- *1 JGIMD (Japanese Genetic Initiative for Mood Disorders) 代表世話人
- *2 平成13年度厚生科学研究補助金脳科学研究事業
「機能性精神疾患の系統的遺伝子解析」分担研究者
- *3 JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group) 代表世話人
- *4 同 参加研究者

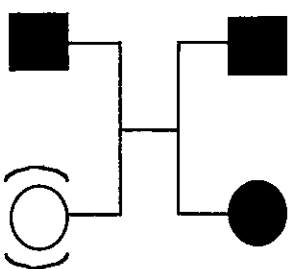
資料No. 4：JGIMDでの収集家系

- (1) 連鎖解析を行うための家系
 罹患同胞家系を用いた連鎖解析をまず視野に入れますので、以下のような家系をお願いします。
 黒塗りは発端者で、bipolar I か bipolar II
 斜線は広く感情病圏であればよい（資料2の調査票参照）。
 白抜きは正常者、灰色は罹患非罹患を問わない。
 対象者の男女は問わない。同胞の中での順番は問わない。



() は、あれば望ましいサンプル

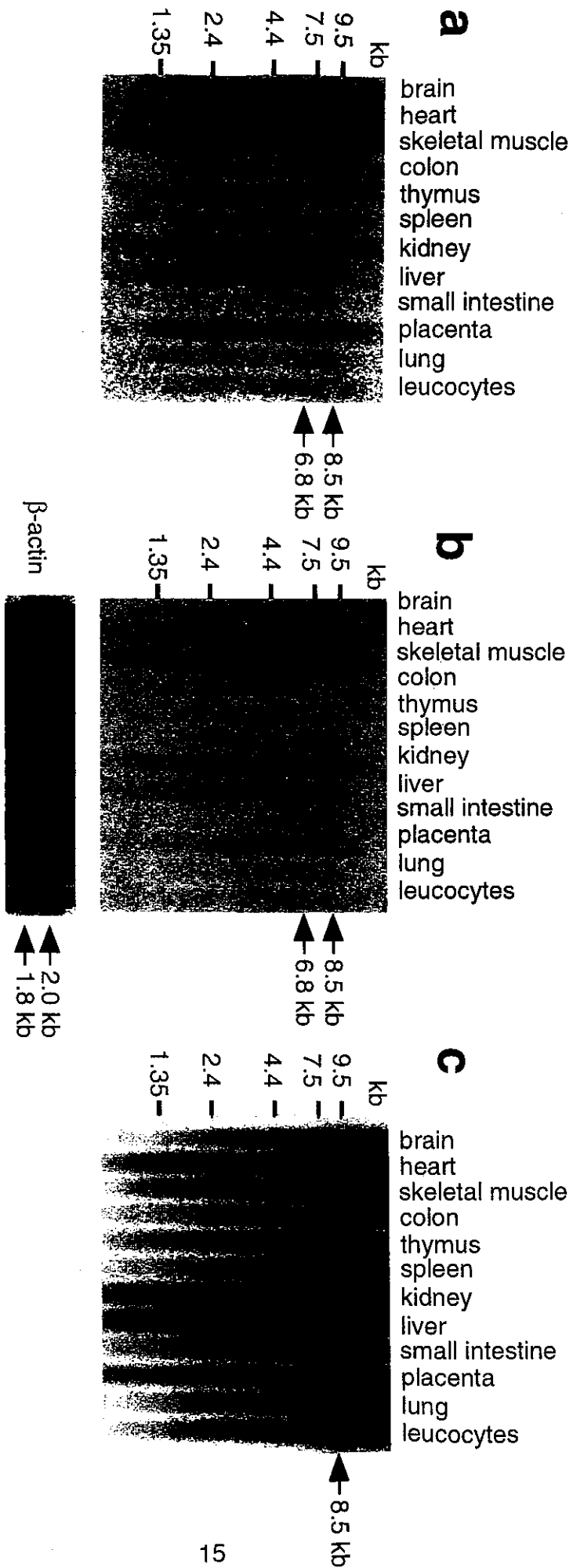
- (2) Genome-wide association scanning (TDTを念頭においている) を行うための家系
 黒塗りは発端者で、bipolar I か bipolar II
 白抜きは正常者、灰色は罹患非罹患を問わない。
 対象者の男女は問わない。同胞の中での順番は問わない。



() は、あれば望ましいサンプル

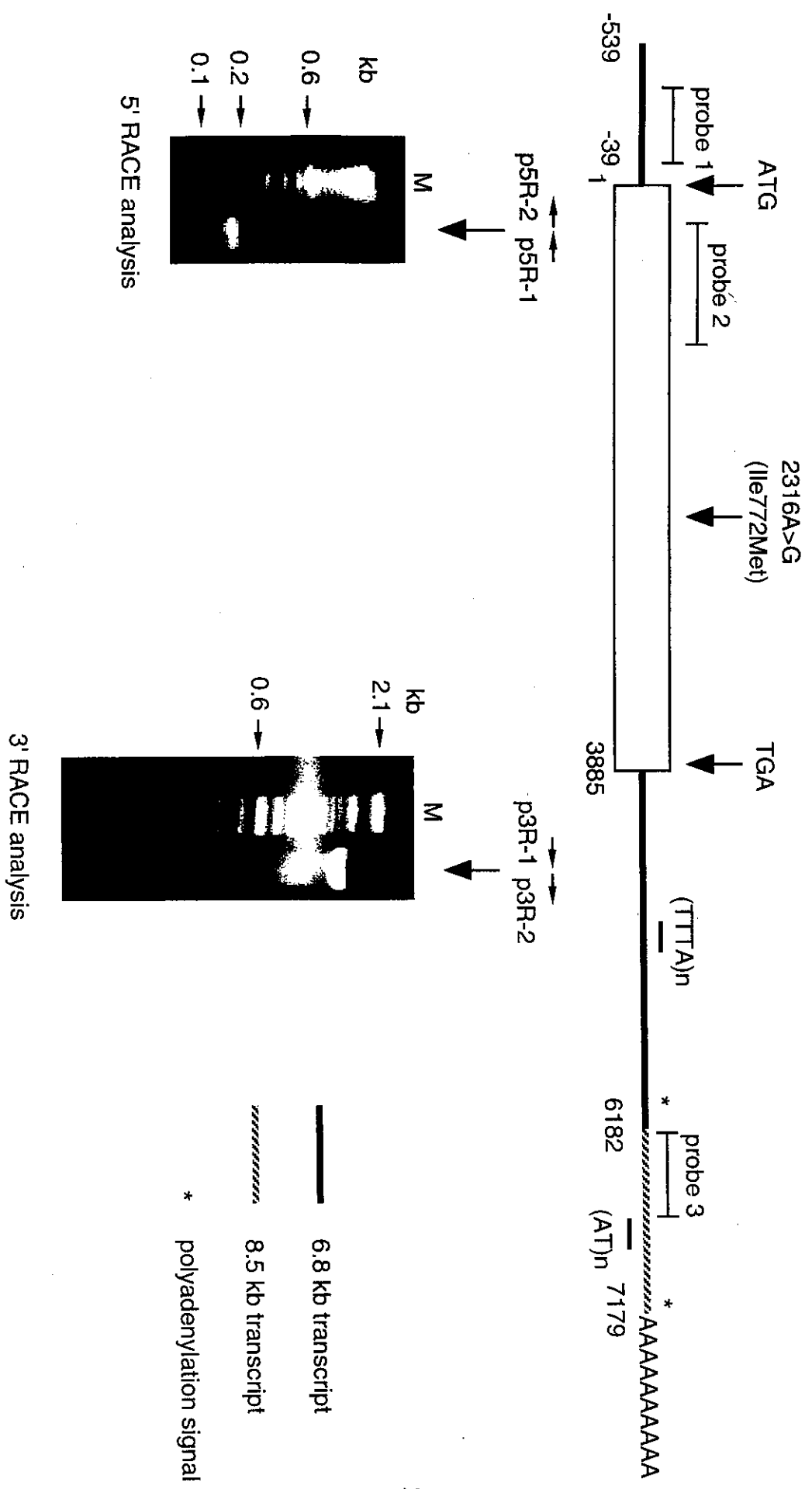
- (3) case-control studyをするため、感情病圏の患者と性別・年齢がマッチする同数の正常者

資料 No. 5-1 : ADCY9 図 1



- a. 5'-UTR probe (probe 1) でハイブリットしたもの
- b. coding region probe (probe 2) でハイブリットしたもの
- c. 3'-UTR probe (probe 3) でハイブリットしたもの

資料 No. 5-2 : ADCY9 図 2



資料 No. 5-3 : ADVY9 図 3
ADCY9 遺伝子のゲノム構造

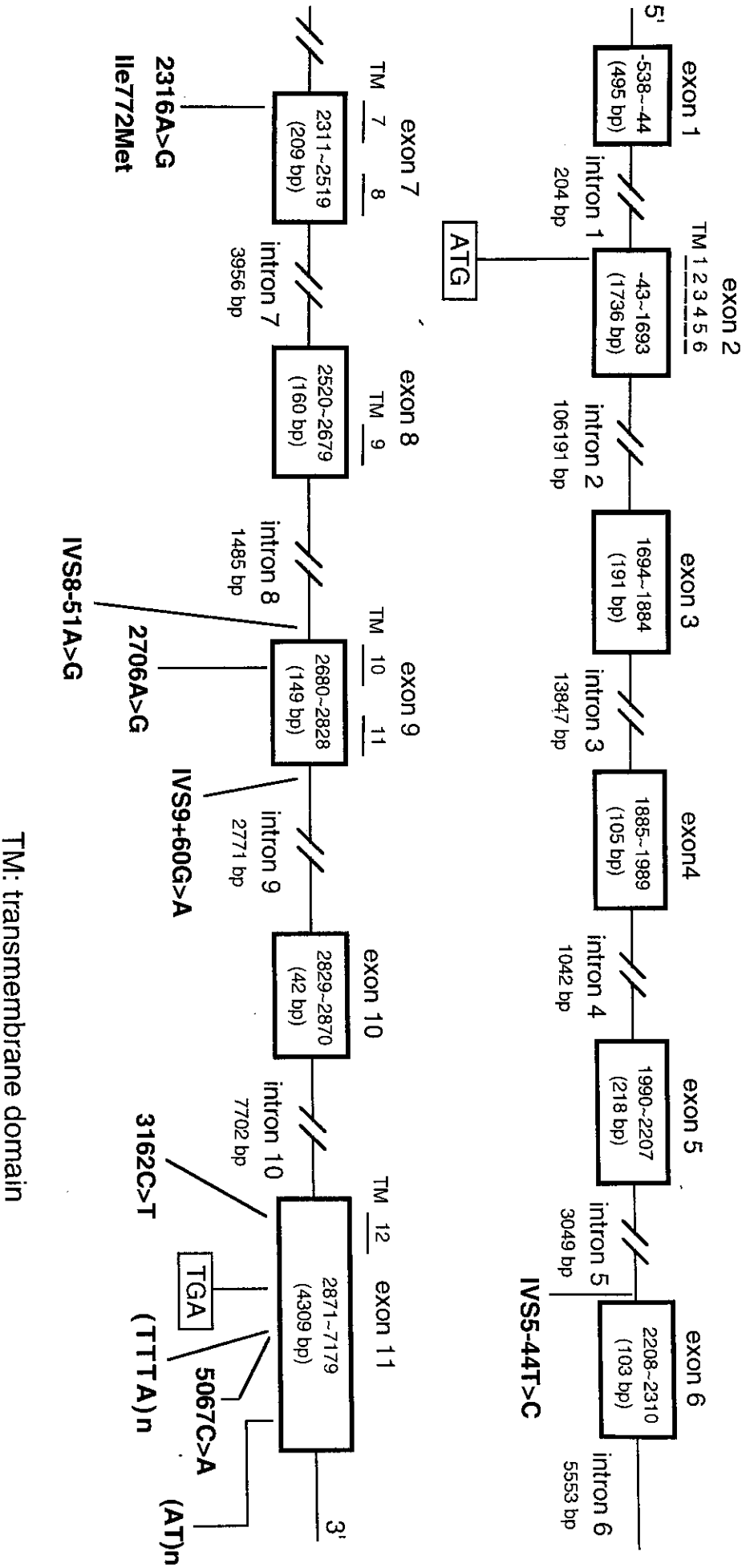


Table 1 PCR primers and conditions used to search for nucleotide variants in the ADCY9 gene

Region	Primers (F: forward, R: reverse)	Product size (bp)	5' end of primer ^a	Polymerase & buffer
Exon 1 & Exon 2	(F) 5'-CCGAAGCTCGCTGCTCCG	433	nt -361 in exon 1	Taq & MasterAmp JN ^{b,c}
	(R) 5'-TCCAGCACCGCAGACCTGGACA		91 bp upstream to exon 2	
Exon 2	(F) 5'-TTCTCGTGCCGCTCGAAGGT	531	193 bp upstream to exon 2	Taq & MasterAmp J ^{b,c}
	(R) 5'-AGGTTCAACCGAGTCGAACCTT		nt 299 in exon 2	
	(F) 5'-CGCAGGCAGAAAGAGCTGCC	367	nt 220 in exon 2	Taq & MasterAmp J ^{b,c}
	(R) 5'-GTCAAGACCTGGAACCTGCGCA		nt 587 in exon 2	
	(F) 5'-TACCTTCACCAAGCTGTACG	859	nt 486 in exon 2	Taq ^b
	(R) 5'-CACGCAGTAGTAACAGTCTC		nt 1344 in exon 2	
Exon 3	(F) 5'-TCTCCTGAACGATCTGTTCCG	541	nt 1251 in exon 2	Taq ^b
	(R) 5'-TGAGCTGTCTGCAGACACTGA		98 bp downstream to exon 2	
Exon 4	(F) 5'-TTCCAGGAGTGAAGTCTCTCCA	387	96 bp upstream to exon 3	Taq ^b
	(R) 5'-TGTTTGCCCTCAGACCCTGGAGG		100 bp downstream to exon 3	
Exon 5	(F) 5'-TGCTCACCCACCATGCTGCCGTG	311	110 bp upstream to exon 4	Taq ^b
	(R) 5'-ACTCTCAGAACTAAGGAAGTCG		96 bp downstream to exon 4	
Exon 6	(F) 5'-ACAGGCGTGTGCCCAAGTG	384	70 bp upstream to exon 5	Expand & Buffer 1 ^d
	(R) 5'-GACAGAGCGAGACTCAGTCTT		96 bp downstream to exon 5	
Exon 7	(F) 5'-CCTAATGAGCAGCGTTTTGG	269	97 bp upstream to exon 6	Taq ^b
	(R) 5'-AACAGTGAATGACCATGTGA		69 bp downstream to exon 6	
Exon 8	(F) 5'-CAGCAGTGTCCCGCACGTTG	394	99 bp upstream to exon 7	Taq ^b
	(R) 5'-CAGTCCAACCGCTCAGCCATA		86 bp downstream to exon 7	
Exon 9	(F) 5'-GGCCTCGCACCTGTCTCCT	284	75 bp upstream to exon 8	Taq & MasterAmp G ^{b,c}
	(R) 5'-TAGGAGTCCAGAGAGCGGTG		49 bp downstream to exon 8	
Exon 9	(F) 5'-AACATGGATTAGTGGCGAATG	338	93 bp upstream to exon 9	Taq ^b