

巨細胞、壊死性血管炎、好酸球浸潤、形質細胞浸潤はそれぞれ10, 18, 5, 5, 0, 0, 0%にみられた。

D. 考察

筋炎の診断基準には問題点が多い。最大の問題点は、診断基準がない段階で筋炎の症例をみつめ、その中で種々の所見が何%に現れるかを議論して、しかる後に筋炎の診断基準を定めてきたことであろう。論理的に循環論法であり、真の診断基準になっていないと考えざるをえない。第2に筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇、筋電図での筋原性変化の4項目は当然筋ジストロフィーでも出現する。筋ジストロフィーは疾患の総称で遺伝子座や遺伝子の発見によりその中に次々に新しい疾患が確立されている現状を考えれば、筋ジストロフィーを除外診断にあげることはできない。第3に筋病理所見の中の細胞浸潤はわかるにしても筋の変性が何をさすのかが不明確であることである。筋線維壊死をさすのであろうか。診断率61%は実用的診断基準としては低すぎ、各所見の病態における意味付けが十分行われていないことは研究的診断基準としては不適當といえよう。炎症により筋線維壊死を引き起こし、筋力低下に至る筋疾患（ミオパチー）と位置づけ、何らかの炎症過程を生検、血液検査などにより証明することが重要である。筋生検は最も重要であるが、事前の生検部位の検討なしに採取した筋の所見を重視しても意味がない。病理所見の中には血管の変化、筋線維束周辺萎縮、縁取り空胞など特異性の高い所見をどのように位置づけるかが再検討されなければならない。

E. 結論

皮膚筋炎・多発筋炎の診断基準には問題点が多いことが明らかになった。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業） 分担研究報告書

精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究： 精神疾患DNAバンク設立の意義と問題点についての検討

「精神疾患 DNA バンク」研究代表者 樋口 輝彦
国立精神・神経センター国府台病院院長

研究要旨：精神疾患の遺伝子解析共同研究が円滑に推進できるように、多施設から精神疾患患者の DNA 試料の収集を行い、それらの試料の保管、管理、並びに各研究施設への再配分を効率的に実施できるような「精神疾患 DNA バンク」を設立することを最終目的として、本年度はその設立にあたり、検体試料のネットワーク化（RRN）や精神疾患 DNA バンク設立の意義や必要性とそれに付随するクリアすべきさまざまな問題点の整理、円滑にすすめるための収集手順や利用の際のルール作りなど多角的な側面からの検討を行った。精神疾患患者のなかでも本年度は特に気分障害（躁うつ病）患者に焦点をあて、気分障害患者の DNA 試料を収集してバンクの設立をすすめるにあたり、①試料収集の範囲、②試料を用いた実際の共同研究案、③試料収集にあたっての留意すべき点（構造化面接と精神科診断、倫理的配慮、研究者間の合意形成）の3点について検討を加えた。また、実際に各分担研究者を対象に DNA バンク設立に関連した共有化が可能な DNA 試料の概数調査も行い、あわせて新倫理指針に沿った倫理委員会の構成状況についての調査も行った。本研究の結果から、DNA バンク設立にむけた具体的なプランの作成と留意すべき課題のいくつかが明らかとなった。

Key words： RRN, 末梢血液, 気分障害, 倫理的配慮, DNA, 精神科診断, DIGS

研究協力者： 稲田 俊也（国立精神・神経センター精神保健研究所）

A. 研究目的

研究用資料の収集がしばしば困難である精神疾患の遺伝子解析共同研究が円滑に推進できるように、多施設から精神疾患患者の DNA 試料の収集を行い、それらの試料の保管、管理、並びに各研究施設への再配分を効率的に実施できるような「精神疾患 DNA バンク」を設立することが最終目的であるが、本年度はその設立にあたり、検体試料のネットワーク化（RRN）や精神疾患 DNA バンク設立の意義や必要性とそれに付随するクリアすべきさまざまな問題点の整理、円滑にすすめるための収集手順や利用の際のルール作りなど多角的な側面からの検討を行った。

B. 研究方法

精神疾患患者のなかでも本年度は特に気分障害（躁うつ病）患者に焦点をあて、これらの患者から DNA 試料を収集して DNA バンクの設立をすすめるにあたり、①試料収集の範囲、②試料を用いた実際の共同研究案、③試料収集にあたっての留意すべき点の3点についての検討を行った。また実際に DNA バンクが設立する過程でどの程度試料の共有化が可能であるかどうかについて、各分担研究者にアンケートを送り、④精神疾患 DNA バンクに貢献可能な試料の概数調査を行った。この概数調査は「精神疾患 DNA バンク」班の各分担研究者に送付され、(1)新倫理指針がでる前に同意取得を得て採取された DNA 試料数と、(2)そのうち、精神疾患 DNA バンクへの提供は困難だが共同研究としての提供なら可能性があるもので個別に問い合わせが可能であるという情報を提供できる DNA 試料数、(3)そのうち、精神疾患 DNA バンクの体制が整備されれば倫理委員会承認後に提供

できる可能性がある DNA 試料数、(4)新倫理指針取得後に来年度精神疾患 DNA バンクへの提供できる見込みの DNA 試料数の4項目についての概数を調査するものであり、あわせて新倫理指針に沿った倫理委員会構成の整備状況と「精神疾患 DNA バンク」研究の申請予定時期等についても回答を求めた。

C. 研究結果

まず、①試料収集の範囲については、気分障害患者を対象発端者として、罹患同胞対解析、TDT (transmission disequilibrium test : 伝達不平衡法解析) 解析の対象となる家系内のすべての血縁者を対象とし、また関連研究に必要な非血縁健全者も試料収集の対象とした。収集された試料については「DNA バンク中央センター」(仮称)で臨床情報とともに管理、保管し、その中央センターから必要に応じて共同研究プロジェクト解析施設に DNA を送ることが決められた。ただし、DNA バンク中央センターの場所は、国立精神・神経センターのどこかの可能性を模索したものの、今後の検討課題として残された。

次に、②試料を用いた実際の共同研究案については、精神疾患 DNA バンクからの試料提供を受けて行われる研究として平成 12~14 年度厚生科学研究「機能性精神疾患の系統的遺伝子解析」への試料提供が挙げられ(主任研究者は本研究班の分担研究者も務める吉川武男理化学研究所チームリーダー)、「研究施行時における DNA バンクからの試料提供」という視点から検討を加えた。この「機能性精神疾患の系統的遺伝子解析」研究は、気分障害患者についての遺伝子解析研究として罹患同胞対を対象とした連鎖解析、TDT 等による family-based association study を行い、このほか、連鎖不平衡法解析や遺伝的危険因子の同定を目的とした気分障害の症例対照研究(関連研究)も行う方向ですすめられている。

また、③試料収集にあたっての留意すべき点として、1) 信頼できる臨床評価・臨床診断が行われていること、2) 十分な倫理的配慮がなされていること、および 3) 試料提供者および使用者の合意形成が必要であることの3点が挙げられ、これらの3点についての検討を行った。

1) 臨床評価および臨床診断について

精神科診断は、DSM-III-R、DSM-IV、ICD-10、RDC 等が挙げられるが、診断確定のための構造化面接として、DIGS、SAD-L、SCID、MINI などの使用の可能性について検討した。議論を重ねた結果、対象者の臨床評価は、原則として DIGS (遺伝研究のための精神科診断面接) 日本語版(星和書店発行)を用いて行うこととした。ただし、面接に長時間を要することや評価トレーニング等を考慮すると、実際の面接を主治医が行うのでは負担が大きいため、DNA バンク中央センターで評価者トレーニングを行い、トレーニングされた評価者を現場まで派遣する方向で計画をすすめている。既に複数の候補評価者と DIGS トレーニングに関する打ち合わせに着手している。

2) 倫理的配慮について

倫理的配慮については以下の4点について確認された。①試料収集に着手する前に各施設の倫理委員会で承認を得る(その際、各施設の倫理委員会が遺伝子解析研究に関する厚生省の倫理指針または4省庁合同の倫理指針案に準拠していることを確認する)。②われわれのグループが中心となって作成した『ミレニアムプロジェクト対応「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等」に対応するための指針」準拠：精神疾患患者およびその家族からの血液試料収集のための説明資料・説明文書・同意文書マニュアル(2000.10版)』を各参加施設に配布し、これをたたき台として「対象者への説明資料および同意文書」を作成し各施設の倫理委員会へ申請する。③各施設の実情を考慮して無理のない範囲で申請することになるが、施設間共同利用と全ゲノム解析が可能な包括的同意取得が得られるようにする。また、既存試料についても取得した同意の範囲内で使用できるようにする。④精神疾患およびその家族については第2群試料等提供者、健全者(関連研究用)は第3群試料等提供者として説明資料を作成する。精神疾患 DNA バンク事業は非連結匿名化試料とする。

なお、分担研究者へのアンケート調査の結果では、まだ厚生省によるミレニアムプロジェクト対応の新倫理指針がでて間もなく、4省庁合同の倫理指針案ははまだパブリックコメントを収集中であることから、新倫理指針に沿った倫理委員会の構成が整備されていないところもあり、このため「精神疾患 DNA バンク」研究の倫理委員会への

申請時期が未定という回答もみられた。

3) 試料提供者と使用者の合意形成について

DNAバンクの運用にあたっては、全提供者の合意形成を尊重し、DNAバンクのサンプル提供は公正に行われるようなシステムをつくり、それらを用いて行われた研究から得られた成果の発表等に関しては、原則として全提供者の同意を得てすすめることが確認された。

最後に、④精神疾患DNAバンクに貢献可能な試料の概数調査については、10名の分担研究者のうち6名から回答が得られた(回収率60%)。6名の回答を合計すると、各試料の合計概数はそれぞれ、(1)4,000検体、(2)1,500検体、(3)200検体、(4)180検体であった。

D. 考察

精神疾患DNAバンクの設立にあたっては、さまざまなメリットが考えられる。例えば精神疾患多発家系などを対象とした遺伝子連鎖研究などを行う際には、個別研究グループ単位での試料収集には限界があり、十分な検体数を確保することが難しいことから、多数のグループによる検体試料のネットワーク化は絶対に必要と考えられる。実際、精神疾患患者のDNA試料を共同で収集し、それらを集積して、共同研究のなかで各人が利用するというスタイルの共同研究グループには日本人精神分裂病患者を対象とした罹患同胞対遺伝子連鎖研究グループ(略称JSSLG)、気分障害ゲノム解析グループ(略称JGIMD)、薬物依存ゲノム解析研究グループ(略称JGIDA)があり、いずれのグループも多数の研究施設が協力して、全国レベルで検体試料を収集し、共同研究をすすめている。各施設で保存管理されている検体試料のネットワーク化、すなわちResearch Resource Network(RRN)の確立と精神疾患DNAバンクの設立にあたっては、継続的な運営コストの捻出問題、倫理的配慮に関する問題、研究業績のプライオリティに関する問題などさまざまな側面からのルール作りが必要であり、検討すべき課題は山積しているものの、効率的な研究促進の見地からは最大公約数的に施行できるところからルール作りや組織作りをすすめていくべきであると思われる。

E. 結論

「精神疾患DNAバンク」の設立は、効率的な研究促進の見地からは早急に整備されるべき課題であると考えられるが、試料提供者への倫理的配慮や研究者間の合意形成、継続的なバンク維持管理費の拠出などさまざまな検討課題が残されており、実施にあたっては慎重に一步一步進めていく必要があるものと考えられた。

F. RRNに関連した発表論文

1. Kitao Y, Inada T, Arinami T, et al.: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatric Genetics* 10: 139-143, 2000.
2. Drube J, Kawamura N, Inada T et al.: No leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide part of neuropeptide Y (NPY) in Japanese population or Japanese with alcoholism. in press.
3. Takase K, Ohtsuki T, Inada T, et al.: Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia. *Schizophr Res*, in press.
4. Nakamura A, Inada T, Kitao Y, et al.: Association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism and Severe Alcoholic Withdrawal Symptoms in Male Japanese Alcoholics Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism and Alcoholism in the Japanese Population. *Addiction Biology*, in press.
5. Iwata N, Ozaki N, Inada T, et al.: An Association of a 5-HT_{5A} Receptor Polymorphism, Pro15Ser, to Schizophrenia. *Mol Psychiatry*, in press.
6. 稲田俊也, 高橋清久: 精神医学研究と倫理 中根允文, 松下正明(編集): 臨床精神医学講座 第12巻「精神医学・医療における倫理とインフォームド・コンセント」, 中山書店, 東京, pp335-347, 2000.
7. 稲田俊也, 伊豫雅臣(監訳): 米国立精神保健研究所分子遺伝学研究グループによる遺伝研究のための精神科診断面接[DIGS]日本語版(The Japanese version of Diagnostic Interview for Genetic Studies [DIGS]). 星和書店, 東京, 2000.10.28.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業） 分担研究報告書

精神疾患DNAバンク設立に関する研究： 参加施設の課題とセンター機能へ期待

「精神疾患DNAバンク」分担研究者 斎藤 治
国立精神・神経センター武蔵病院 第一病棟部長

研究要旨：精神疾患の遺伝子解析に関する多施設共同研究のための「精神疾患DNAバンク」設立に向けた検体試料のネットワーク（RRN）事業が進められている。本年度は、「精神疾患DNAバンク」設立事業への参加に備えて、臨床遺伝学や分子遺伝学の研究者のいない精神医療施設が、試料収集に着手するに至るまでの各種の具体的手続きについてシミュレーションを行い、特に中央組織に期待する施設への支援事項を明らかにすることを試みた。その結果、倫理委員会に提出する研究計画書の作成から啓蒙・広報活動、試料提供者の臨床評価・診断を通じて、中央組織からの施設に対する支援・指導が重要であることが明らかとなった。

Key words： RRN, 倫理的配慮、中央組織、施設援助

A. 研究目的

精神疾患の遺伝子解析に関する多施設共同研究のための「精神疾患DNAバンク」設立に向けた検体試料のネットワーク（Research Resource Network, RRN）事業が進められている。「精神疾患DNAバンク」設立事業に要求される高度の倫理的配慮と公共性を考えるならば、国立精神医療施設の本事業への参加は意義のある貢献となるにちがいない。

「精神疾患DNAバンク」設立にとって、試料収集は事業の成否の鍵を握るものであるが、これを臨床現場で進める場合、試料提供者の理解を得るための恒常的努力と高度な倫理的配慮が要求される。

本年度は、「精神疾患DNAバンク」設立事業への参加に備えて、臨床遺伝学や分子遺伝学の研究者のいない精神医療施設が試料収集に着手するに至るまでの過程で対処すべき要件についてシミュレーションを行い、プロセスの各段階と留意点を把握し、さらに今後の課題を明らかにすることを研究目的とした。その際に、本事業においては、当該施設の努力に加えて、「精神疾患DNAバンク」の中央組織からの支援が不可欠であるが、施設の立場から見た場合、いかなる支援要請が存在

するかを特に検討した。

B. 研究方法

国立精神・神経センター武蔵地区で併行して進められているミレニウムプロジェクトを含むヒトを対象とした精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究プロジェクトの活動を参考としながら、試料収集の着手に至るまでの各種の具体的手続きについてシミュレーションを行い、特に中央組織に期待する施設に対する支援事項を明らかにすることを試みた。なお、本報告書では、「センターバンク」内において各参加施設への支援を担当する部門を「中央事務局」と仮称する。

C. 研究結果

当該施設が、試料収集の開始に至るまでの各プロセスと「中央事務局」に期待する支援内容のシミュレーション結果は以下のとおりであった。

1. 倫理的配慮と施設における準備活動

(1) 施設における倫理委員会における承認

当該施設（武蔵病院）の場合、中央事務局が厚生省（現厚生労働省）の倫理審査基準に則って作成した研究計画書が、国立精神・神経センター倫理委員会に提出され、承認を得ることになる。

(2) 施設担当者会議の招集

(1) の倫理委員会での承認終了後、精神科に属する病院スタッフから、担当者を選出する。この精神科担当者による会議は、中央事務局の支援・指導のもとで、i) まず専門研究者によって作成された研究計画書に対する内容的理解と医療現場からのフィードバックを行い、ii) 研究計画の具体化とその進捗状況の自己評価を通じた本研究事業の施設内推進の牽引的役割、並びに iii) 中央事務局に対する施設窓口の役割、を果たすものである。

(3) 研究の啓蒙・広報活動

個別対象者に対する「説明と同意」が円滑に進むことを支援するための措置として、研究計画に関する啓蒙・広報活動を行う。そのための各種資料並びに説明担当者を中央事務局が用意する。具体的には、

- ・ポスター、パンフレットなど

中央事務局が統一企画で作成し、参加施設に配布する。

- ・講演会（スタッフ向け；患者・家族向け）

当該施設の責任で開催するが、中央事務局が講師派遣の斡旋や講演会プログラム内容の相談に応じる。また、中央事務局企画の教育講演・セミナーを各参加施設において「キャラバン公演」することは効果的かもしれない。

- ・ホームページの開設

中央事務局が作成・更新を行う

(4) 説明と同意

- ・「説明書」、「同意書」、「説明と同意マニュアル」

中央事務局が作成した統一企画によるものを使用する。発端者、家族、健常者等の対象者別に対応した内容の文書等が用意される。

- ・「説明と同意マニュアル」を解説したビデオの活用。

実際の説明場面を含む内容のものを中央事務局が作成する（これは主治医等のトレーニングと啓蒙・広報と両用で使用可能とする）。

- ・遺伝カウンセラーや臨床遺伝研究コーディネーター（仮称、clinical genetic research coordinator, CGRC）の配置

特に大学外施設の場合、専門的知識が要求される説明については、これを保証する人的配置が必

要である。またこうした専門スタッフの養成や協議会などを組織するプランが望まれる。また、専門スタッフの配置が直ちに実現できない施設を支援するために、電話相談窓口（中央と地区毎にスケジュール表の公開）やホームページを開設する。・治験管理業務等に準じて、施設内に「説明と同意」を実施するための専用室を設け、臨床遺伝研究コーディネーター（仮称、CGRC）といった専任の係員が常駐する体制を取る。その機能としては、資料収集後の対象者に対する定期的情報提供や問い合わせに応じる等のアフター・サービスも含む。

2. 臨床評価および臨床診断について

(1) 臨床評価および臨床診断

対象者の臨床評価について、研究代表者によれば原則としてDIGS（遺伝研究のための精神科診断面接）日本語版（星和書店発行）を用いて行うこと、並びに専門評価者の中央からの派遣を考慮中とのことである。検体収集の規模にもよるが、施設内における評価者チームの結成も課題となるかもしれない。

家族、健常者の「臨床評価」（例えば、健常者の基準とその裏付け調査）をどこまで、どのような方法で行うか、これと試料の非連結匿名化作業との兼ね合いについての手続きを明確化する必要がある。

3. 試料収集の実際

(1) 試料採取

試料提供者からの同意取得後、臨床情報の聴取並びに血液採取が行われる。その具体的手技や医療器具（採血管、ラベル、伝票 etc.）は、中央の指示や物品提供を受けることになる。当該施設での検討事項は、採血などの作業が通常診療業務の中で病院スタッフによって行われる可能性が生じるが、これを施設としてどう位置付けるかの検討が必要である。

(2) 試料の保管・移送、コード化など

試料の保管・移送、臨床情報のコード化等に関する作業とこれに対する経費負担について具体的な指針が必要である。

4. 研究への参加者・参加施設への利益還元

(1) 試料収集に関連した経費

試料提供者並びに試料収集作業従事者に対する謝金等についての報酬とその財源をどうするか、考慮が必要である。

(2) 研究成果への貢献度評価

試料収集に参加した病院スタッフ、主治医等についても研究事業への貢献度の評価基準が設定されることが望まれる。

(3) 他の研究との試料の共用

試料提供者が当該施設または多施設間で得た臨床検査所見(画像データ etc.) など付加的情報を利用した他の臨床研究の対象と重なり合うことは、当然のことながら予想される。こうした場合を想定したDNAバンクの利用可能性について基準が示されることが望まれる。

以上、特に本研究事業の開始に当たっての課題を重点に、施設側の備えと中央事務局への支援要請について、その要点と留意点を列挙した。

D. 考察

精神疾患 DNA バンクの設立の事業を成功させるためには、当該医療施設を利用する精神疾患患者及び家族と同時に、当該医療施設で働くスタッフの本事業に対する理解と協力が不可欠である。本研究では、本事業の開始に当たって特に重要と思われる、施設内での準備過程から対象者からの「同意」を得るまでのプロセスをシミュレーションによって検討した。この作業を通じて、「精神疾患 DNA バンク」の中央事務局から施設に対してなされる支援が重要であること、とりわけ遺伝の専門研究者が不在の医療施設にあっては中央からの強力な指導的支援が必要となることが痛感された。本報告は、その基本的な事項について具体的な提案を試みたものである。

「精神疾患 DNA バンク」の設立は、極めて公共性の高い研究事業である。したがって、その運営と情報管理についてはセルフ・モニタリング機構が恒常的に作動していることが必要であろう。

E. 結論

「精神疾患DNAバンク」設立に向けて、臨床遺伝学や分子遺伝学の研究者のいない医療施設が事業に参加する場合の準備過程についてシミュレーションを行った。高度な倫理的配慮と専門的知識が要求される「精神疾患DNAバンク」設立には、参加施設の努力に加えて、中央組織からの各種支援が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 斎藤 治, 穴見公隆, 湯本真人: 神経・精神生理学的指標と遺伝, (岡崎祐士・米田 博編) 臨床精神医学講座, S11 巻 精神疾患と遺伝, 中山書店, 東京, 2000, pp357-375

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

精神分裂病の発症脆弱性に関連する遺伝子関連研究：
精神疾患DNAバンク設立の意義と問題点についての検討

「精神疾患 DNA バンク」分担研究者 稲田俊也
国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨： 精神分裂病の発症脆弱性に関連する遺伝子座位を見出す試みとして、われわれは DNA マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムスキャンをすすめているが、本年度は引き続きこれらの解析をすすめるとともに、その過程において検体試料のネットワーク化（RRN）や精神疾患 DNA バンク設立の必要性とそれに付随する諸問題についての検討を多角的な側面から行った。精神分裂病群（n=130）と健常対照群（n=161）の2群間で、第5、6番染色体上の40カ所のDNAマーカーについて、それらのアリアル分布頻度の違いについて比較検討した。その結果、健常者群におけるD5S400、D6S426、D6S434のheterozygosity出現頻度は、Hardy-Weinbergの平衡法則から得られた理論値よりも有意に低かった。またheterozygosityの出現頻度は、40のDNAマーカーのうち18部位で日仏間の有意な人種差が認められた。精神分裂病群と健常対照群との群間比較ではD6S287においてBonferroniの多重比較補正後も有意な差（ $\alpha < 0.0013$ ）が認められた。以上より、D6S287の近傍に精神分裂病の発症脆弱性に関連する遺伝子の存在する可能性が考えられる。

Key words： RRN, 末梢血液, 精神分裂病, マイクロサテライト, DNA, 関連研究

研究協力者： 北尾淑恵（国立精神・神経センター精神保健研究所）、有波忠雄（筑波大学基礎医学系遺伝医学）、広津千尋（明星大学理工学部）、青木 敏（東京大学大学院工学系研究科）山内惟光（社会福祉法人桜ヶ丘記念病院）、八木剛平（慶應義塾大学医学部精神神経科学教室）

A. 研究目的

精神疾患の遺伝子解析研究は近年広く行われており、その重要性が認識されている。本研究の目的は、精神分裂病患者を対象にその発症脆弱性に関連する遺伝子座位を探索すること、およびその際に使用する検体試料の有効利用と研究の迅速化を目指した精神疾患 DNA バンク設立の意義について考察することである。臨床遺伝学的研究から

精神分裂病に遺伝要因の関与することが示されているが、全ゲノムスキャンによる精神分裂病の遺伝子連鎖研究では最近その報告数が増加しているにもかかわらず、これまでに一貫して連鎖陽性を示す所見は得られていない。精神分裂病の病因遺伝子が1部位に限定されず、また多くの集団に共通するmajor geneが存在しない可能性も示唆されていることから、われわれはGenetic risk factorの存在を想定して、精神分裂病の発症脆弱性に関連する遺伝子座位を見出す試みとして、DNA マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムスキャンをすすめており、これまでに第19、20、21、22番染色体上にある34のDNAマーカーについての検討結果を報告してきた¹⁾。本年度は第5、6番染色体上にある40のDNAマーカーについて、各マーカ

一におけるアリアル出現頻度の 2 群間の違いを systematic に検出できる統計量を用いて検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は東京近郊に位置する複数の精神病院に入院中の患者で、DSM-III-R²⁾で精神分裂病の診断を受けた者から文書及び口頭で本研究の目的及び意義についての説明を行い、書面での同意の得られた精神分裂病患者 130 名と、自発的意志により本研究に参加した主に医療従事者からなる健常対照者 161 名である。これらの対象者から血液を採取して市販のキットを用いて DNA を抽出し、第 5, 6 番染色体上にある 40 の DNA マイクロサテライトマーカー (D5S406, D5S630, D5S416, D5S419, D5S426, D5S418, D5S407, D5S647, D5S424, D5S428, D5S644, D5S433, D5S421, D5S471, D5S393, D5S436, D5S673, D5S422, D5S400, D5S429, D5S408, D6S344, D6S309, D6S470, D6S289, D6S422, D6S276, D6S426, D6S271, D6S257, D6S462, D6S434, D6S287, D6S262, D6S292, D6S308, D6S441, D6S305, D6S264, D6S281) について、それらを含む部位をそれぞれ特異的な蛍光プライマー (ABI PRISM Linkage Mapping Set Ver. 1) を用いて PCR 法により増幅し、Genetic Analyzer (ABI PRISM 310) により各対象者の CA リピートの繰り返し配列回数を判定した。PCR 増幅成功例が精神分裂病群で 85 例、健常対照群で 75 例を越えた時点で、両群の各マーカーにおけるマイクロサテライト繰り返し配列回数の出現頻度をそれぞれ集計し、群間比較を行った。対象者についてはまず最初に各マイクロサテライトの heterozygosity の出現頻度を各群ごとに算出し、それらが Hardy-Weinberg の平衡法則から得られる理論値との間に有意差 ($p < 0.05$) があるかどうかを調べ、さらに健常対照者については既に Gnethon human genetic linkage map (Gyapay et al., 1994) に報告されているフランス人健常者との間にアリアル出現頻度の分布に有意差 ($p < 0.05$) が認められるかどうかについても検討した。統計解析は Hirotsu ら (1992)^{4,5)}を参考に Max (最大 chi square 統計量, 最大 1-to-others 型検定統計量) を統計量として選び、Bonferroni の多重比較補正後の有意水準については、 $\alpha < 0.0013 (=0.05/40)$ で有意

差あり、 $\alpha < 0.0025 (=0.1/40)$ で有意傾向ありとした。

C. 研究結果

今回調べた第 5, 6 番染色体上の 40 の DNA マーカーのうち、D5S400, D6S426, D6S434 の健常対照群において heterozygosity の出現頻度は、Hardy-Weinberg の平衡法則から得られた理論値よりも有意に低かった。また heterozygosity の出現頻度は、40 の DNA マーカーのうち 18 部位では日本人とフランス人の間に有意差 ($p < 0.05$) がみられた。Hardy-Weinberg の平衡法則から逸脱しない部位について、精神分裂病群および健常対照群との間で群間比較を行ったところ、CA リピートの繰り返し配列回数の全体的な出現頻度の分布については、D5S421, D5S433, D6S264, D6S287, D6S426, D6S434 では有意差 ($p < 0.05$) が認められ、このうち Bonferroni の多重比較補正後も有意差 ($\alpha < 0.0013$) がみられたものは D6S287 であった。

D. 考察

今回われわれが行った結果からは、精神分裂病群と健常対照群のアリアル出現頻度の違いは D6S287 で有意な差が認められた。この結果は D6S287 の近傍に精神分裂病の発症と何らかの関連を有する遺伝子が存在する可能性を示唆するものと考えられる。したがって、今後はこれらの近傍の DNA マーカーを用いた検討や、これらの近傍に位置する遺伝子の機能が精神分裂病に及ぼす影響について検討するなど、更に多角的な側面から検討をすすめる必要があるものと考えられた。

われわれの研究グループでは、独自に精神分裂病をはじめとするさまざまな精神疾患患者および健常者の血液試料を収集し、それらの検体試料の情報管理をデータベースを用いて行っているが、精神疾患多発家系などを対象とした遺伝子連鎖研究などを行う際には、個別グループ単位でのサンプル収集には限界があり、十分な検体数を確保できないというような事態に遭遇することから、多数のグループによる検体試料のネットワーク化や精神疾患 DNA バンク設立の必要性についてはかねてから痛感している。実際、精神疾患患者の DNA 試料を共同で収集し、それらの遺伝子解析研究を行う共同研究グループには日本人精神分裂病

患者を対象とした罹患同胞対遺伝子連鎖研究グループ（略称JSSLG）や気分障害ゲノム解析グループ（略称JGIMD）、薬物依存ゲノム解析研究グループ（略称JGIDA）が誕生しており、多数の研究施設が協力して、全国レベルで検体試料を収集し、共同研究を行っている。各施設で保存管理されている検体試料のネットワーク化、すなわち Research Resource Network (RRN) の確立と精神疾患 DNA バンクの設立にあたっては、具体的な運営コストの問題、倫理的配慮に関する問題、研究業績のプライオリティに関する問題などさまざまな側面から検討すべき課題が数多く残されているものの、効率的な研究促進の見地からは最大公約数的に実行可能な範囲から早急に整備されるべき課題であると考えられる。

E. 結論

今回の研究結果からは第19, 20, 21, 22番染色体上の34のDNAマイクロサテライトのうち、精神分裂病群の発症脆弱性に関連する遺伝子座位としてD20S95とD20S118の2部位が示唆された。各施設で保存管理されている検体試料のネットワーク化は、さまざまな検討課題が残されている状況ではあるが、効率的な研究促進の見地からは早急に整備されるべき課題であると考えられた。

F. 文献

1. Kitao Y, Inada T, Arinami T, et al.: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatric Genetics* 10: 139-143, 2000.
2. American Psychiatric Association (Ed.): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd rev., Washington DC. 1987.
3. Gyapay, G., Morissette, J., Vignal, A., et al.: The 1993-94 Genethon human genetic linkage map. *Nature Genet.* 7, 246-339, 1994.
4. Hirotsu, C., Kuriki, S., Hayter, A.J.: Multiple comparison procedures based on the maximal

component of the cumulative chi-squared statistic. *Biometrika* 79, 381-392, 1992.

5. 広津千尋, 青木敏, 稲田俊也, 他: ある精神疾患と遺伝因子の関連検出のための分割表解析によるアプローチ. 第 67 回日本統計学会抄録集, pp230-231, 1999.

G. RRNに関連した発表論文

1. Kitao Y, Inada T, Arinami T, et al.: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatric Genetics* 10: 139-143, 2000.
2. Drube J, Kawamura N, Inada T et al: No leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide part of neuropeptide Y (NPY) in Japanese population or Japanese with alcoholism. in press.
3. Takase K, Ohtsuki T, Inada T, et al.: Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia. *Schizophr Res*, in press.
4. Nakamura A, Inada T, Kitao Y, et al.: Association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism and Severe Alcoholic Withdrawal Symptoms in Male Japanese Alcoholics Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism and Alcoholism in the Japanese Population. *Addiction Biology*, in press.
5. Iwata N, Ozaki N, Inada T, et al.: An Association of a 5-HT_{5A} Receptor Polymorphism, Pro15Ser, to Schizophrenia. *Mol Psychiatry*, in press.
6. 稲田俊也, 高橋清久: 精神医学研究と倫理. 中根允文, 松下正明 (編集): 臨床精神医学講座 第12巻 「精神医学・医療における倫理とインフォームド・コンセント」. 中山書店, 東京, pp335-347, 2000.
7. 稲田俊也, 伊豫雅臣 (監訳): 米国国立精神保健研究所分子遺伝学研究グループによる遺伝研究のための精神科診断面接 (DIGS) 日本語版 (The Japanese version of Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)). 星和書店, 東京, 2000.10.28.

「重症心身障害者の病因について分子遺伝学的研究」

分担研究者 澁谷治男 国立療養所南花巻病院 院長

A. 研究目的

精神遅滞の成因は大別して、出生前の要因、周産期の要因、出生後の要因に分けることができる。しかしながら、「最重度精神遅滞」の診断で入院している患者の半数以上が病因不明のままであるのが現状である。染色体異常、症候群障害、脳形成発達障害、胎生期の環境要因などを病因とする出生前要因群は周産期群または出生後群の2倍以上と想定されているものの確定診断されている症例は少ない。ここでは動く重症心身障害者病棟に入院している患者について、特に出生前要因群に注目し、分子遺伝学的方法を用いてできる限り診断を下し、合わせ臨床像の特色を記述していくことを目的とする。

B. 研究方法

当院の重心病棟入院中の患者79名について、臨床研究の趣旨を説明して保護者から同意の得られた症例について、採血、DNAを抽出し、それを用いて遺伝子診断を推し進めていく。

まず初めにX染色体長腕末端（q28）に位置するメチル化CpG結合蛋白2遺伝子の変異が同定されているRet t症候群について、それが疑われる患者について検索し、DNA変異の有無と変異部位を明らかにする。

倫理面の配慮

遺伝子診断、遺伝子研究について保護義務者に説明し、書面による同意を得た。ただし、当院においては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づく倫理委員会は設立準備中であり、設立後に研究計画について審査、承認を得る予定である。

C. 研究結果

現在採血、DNA抽出を進めているところであり、まだ結果はでていない。

分担研究報告書

ゲノム解析による精神分裂病の関連遺伝子の解明

分担研究者 有波忠雄 筑波大学基礎医学系 助教授

A. 研究目的

ヒトゲノムシーケンズプロジェクトの進行とともに連鎖解析によるゲノムの位置的情報に基づいた複雑疾患の疾患感受性遺伝子の同定も現実のものになってきた。この方法によれば、生化学的根拠に基づく候補遺伝子法と異なり、未知の疾患感受性遺伝子の同定が可能である。本研究では、日本人における連鎖情報に基づいた精神分裂病の疾患脆弱性遺伝子の同定を目指した。連鎖解析は多くの家系サンプルを必要とするので、日本における大規模な共同研究として本研究を行うため、日本人精神分裂病の罹患同胞対法による連鎖解析を目指している多施設共同研究グループの JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group)の一部を担当した。この研究は精神疾患 DNA バンクのモデル事業とも言える位置にあり、これにより、DNA バンクの意義と今後勧めるべき方向性を検討することとした。

B. 研究方法

罹患同胞対法は JSSLG で集められた家系サンプル 142 家系、367 人を対象とした。5, 10, 15 番染色体の 23, 20, 12ヶ所のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型決定を行った。マイクロサテライトは Weber ver 9 のを使用し、連鎖の可能性が示唆された 5q32-33 はさらに 19 マーカーを追加して、検討した。また、全体の連鎖解析の集計を担当した。

遺伝子型決定は ABI377 シーケンサーと、GeneScan と Genotyper プログラムを用いた。

統計解析は、GeneHunter ver 2、SLINK、SIMULATE、STRUCTURE プログラムを用いた。連鎖の有意性については、用いた家系構造とマーカーの遺伝子頻度から連鎖がない場合の架空の遺伝子型を SIMULATE プログラムで作り、それを GeneHunter で解析することを 1000 回繰り返す simulation の方法で行った。検出力の検定は、病因遺伝子があると仮定して SLINK で架空の遺伝子型

を作り、1000 回 simulate して推定した。

(倫理面への配慮)サンプルは JSSLG のプロトコールに基づき、患者とその家族に口頭および文書にて遺伝子解析をすることを説明し、文書にて同意が得られたものを対象とした。同意書には共同研究として他施設で分析が行われることも明記してあるものである。

C. 研究結果

JSSLG では統計的に有意な連鎖領域は検出されなかった。22 番染色体に連鎖を示唆する領域が見られた。検出力の検定では、ラムダ S が 2 以下の影響力の遺伝子を検出するには 400 家系ほど必要と算定され、さらに、家系を蓄積することが研究を遂行する上で必要であることが分かった。多重比較による補正をしない場合は、5q において $p < 0.05$ の連鎖領域が見られ、その領域におけるマイクロサテライトマーカーで精神分裂病との連鎖不平衡がみられ、この領域に弱い精神分裂病感受性遺伝子があることが示唆された。

D. 考察

精神分裂病は最も活発に連鎖解析が行われている疾患で、欧米ではこの 2 年間ですでに 10 以上の報告がある。しかし、このような研究にもかかわらず、連鎖領域が収束しない。この状況は、多くの家系においては影響力の強い遺伝子が存在しないことを示している。本研究での JSSLG の結果もこれまで欧米の報告と一致した結果となっている。精神分裂病疾患感受性遺伝子の信頼できるゲノムマッピングには多くの家系が必要であり、ここに精神疾患 DNA バンクの必要性がある。これによる全ゲノム連鎖解析が精神分裂病に関わる遺伝子がどのようなものであるかの全貌を概観できる唯一の方法である。

E. 結論

日本人の精神分裂病の連鎖解析のデータを共同研究として提出した。日本人の精神分裂病においても、発症脆弱性に多くの遺伝子が関与していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 発表論文

1. Sakurai K, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia, *Neurosci Lett*, 296:168-170, 2000
1. 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
1. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Arinami T: Association study between genetic polymorphisms in the 14-3-3 h chain and dopamine D4 receptor genes and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24:343-347, 2000
1. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T: Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry*, 5:64-69, 2000
1. Ishiguro H, Okuyama Y, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: Identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 5: 433-438, 2000
1. Ohtsuki T, Ichiki R, Toru M, Arinami T: Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenics. *Psychiatry Research*, 94:1-7, 2000
1. 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.
1. Takase K, Ohtsuki T, Migita O, Toru M, Inada T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia. *Schizophr Res* in press.
1. Kitao Y, Inada T, Arinami T, Hirotsu C, Aoki S, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21, and 22. *Psychiatric Genetics*, in press
1. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES: Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking, *Eur J Pharmacol*, 410:215-226, 2000
1. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Toru M, Arinami T: Mutation and association analysis of the Fyn kinase gene with alcoholism and schizophrenia, *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics section)*, 96:716-720, 2000
1. Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia, *Mol Psychiatry*, in press.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

日本人における精神分裂病の連鎖研究（JSSLGの一部として）

一第 9,14,22,X,Y 染色体について一

分担研究者 辻田 高宏 長崎大学医学部精神神経科講師

研究要旨 全国規模で組織されている Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) の一部として、第 9,14,22,X,Y 染色体の解析を行なっており、現在までのところ 22 番染色体の第一次解析が終了した。今後、全ゲノムの解析が進めば精神分裂病の遺伝子座が明らかになる可能性がある。この研究を推進するためにも全国的規模でのリサーチソースバンクの確立は必須である。

A. 研究目的

現在まで、世界各国で精神分裂病の連鎖研究が行われてきたが、疾患に遺伝学的異種性や民族差が存在する可能性があることを考えれば、日本人を対象とした研究が必須である。我が国では平成 9 年に Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) が全国規模で組織され、罹患同胞対法を用いた精神分裂病の連鎖研究が既に開始されており、われわれも第 9、14、22、X、Y 染色体の解析を分担している。この研究の現状を報告し、リサーチソースバンク構築の必要性についても考察したい。

B. 研究方法

対象は、JSSLG に参加している各施設が収集した罹患同胞対およびその親であり、現在その総数は 132 家系 342 サンプルである。発端者は DSM-IV 精神分裂病、罹患同胞は DSM-IV 精神分裂病あるいは他の精神病性障害あるいは分裂病型人格障害の基準を満たしている。

ゲノム DNA を Gene Amp PCR System 9600 で増幅し、蛍光標識し、フラグメント解析を行った。プライマーは、short-tandem

repeat (STR) marker (Research Genetics 社製 CHLC/Weber Human Screening Set Ver9) から、約 10cM 間隔で選択された。シーケンサーは ABI PRIZM 377、泳動ソフトは Gene Scan run、解析は Genotyper 2.0 を用いた。

JSSLG で合意している倫理面への配慮の主な項目を、以下にあげる。参加施設は所属施設の倫理委員会で研究計画の承認を受ける。

遺伝子型判定のために他施設へ送付する DNA は識別不能化し、参加施設から依頼があった場合、サンプルは全て返却する。個人・疫学・臨床情報は各施設の責任で厳重に保管し、共同研究結果の解析に必要な疫学・臨床情報のみ提供する。対象者が医療保護入院など非自発的入院の場合や同意能力がないと判断される場合、精神保健福祉法に定める保護者の同意が必要である。措置入院の場合、対象としない。

C. 研究結果

現在までのところ、第 22 番染色体のついでに解析が終了し、D22S345 マーカー付近に Lod 値 2.0 以下のピークが検出されている。

D. 考察

JSSLG による日本人家系を対象とした精神分裂病の連鎖研究は未だ第一次解析が進行中であり、確固とした結果は得られていない。罹患同胞対法には、遺伝学的パラメータ仮定が不要であること、連鎖遺伝子座関与の相対的大きさの推測が可能であること、多重比較を減らせるなどの利点があるが、一方で有意な解析結果を得るためには多数の家系を必要とするという欠点もある。そのためにも全国的規模でのリサーチソースバンクの確立は必須である。

E. 結論

JSSLG の研究の一部として我々は第 22 番染色体の第一次解析を終了し、D22S345 マーカーに Lod 値のピークを検出した。今後、全ゲノムの解析が進めば精神分裂病の遺伝子座が明らかになる可能性がある。この研究を推進するためにも全国的規模でのリサーチソースバンクの確立は必須である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group: Initial genome-wide sib-pair linkage analysis of schizophrenia in Japanese., 8th World Congress on Psychiatric Genetics, Versailles, 2000

G. 知的所有権の取得状況 なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

精神疾患 DNA バンクに関する研究

分担研究者 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：精神分裂病家系を用いて染色体 18 番上のマーカーを使って連鎖解析および伝達連鎖不平衡テスト(TDT)を行ったところ、後者の解析で短腕の動原体近位部に感受性遺伝子が存在する可能性が示唆された。しかし、より確固たる結論を得るには今後精神疾患の DNA バンクを充実させて行くことが急務と思われた。

A. 研究目的

精神疾患の疾患感受性遺伝子座位としていくつかの部位が報告されている。なかでも染色体18番には感情障害において疾患感受性座位の存在を示唆する報告が複数あり、精神分裂病においても感情障害における報告と重複した座位の関与が示唆されている。

さらに我々は、細胞内情報伝達に関係する新規遺伝子 *myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene (18p11.2)* について変異スクリーニングを行って得たSNPsを用いて、精神分裂病患者でのケースコントロール研究を行い、疾患との有意な相関を得た。

近年、複雑遺伝疾患の遺伝学的解析方法として連鎖解析の他に、全ゲノム association scanning が提唱されている。この場合ケースコントロールのデザインでは階層化による偽陽性の可能性が指摘されており、家系を用いた Transmission Disequilibrium Test (TDT)あるいは類縁の手法が望ましいとされている。

そこで本研究で我々は、精神分裂病家系において染色体 18 番をマイクロサテライトマーカーを用いて約 5cM 間隔でスキャンし、連鎖解析および TDT による解析を試みるこ

とにした。また、本来の研究を実施するにあたり、精神疾患 DNA バンクの意義について検討する。

B. 研究方法

【対象】

DSM-IVの診断基準に合致する精神分裂病患者164名およびその家族193名から成る119家系、合計357名をサンプルとして用いた。被検者にはあらかじめ研究内容について十分な説明を行い書面による同意を得た。本研究は理化学研究所および東京医科歯科大学倫理委員会で承認を得たプロトコールに基づいて行った。

【遺伝解析】

染色体18番をほぼ5cM間隔でカバーする27個のマイクロサテライトマーカー(ABI Linkage Mapping Set Ver.2)について、ABI3700 sequencer/genotyper (PE Applied Biosystems)を用いて genotyping を行った。

連鎖解析には FASTLINK (Lathrop, et al, 1984, 1986)を用いて two-point analysis を、GENEHUNTER (Kruglyak, et al, 1996)を用いて multipoint analysis を行った。伝達

連鎖不均衡テストには TDT/S-TDT (Spielman, et al, 1993, 1998)を用いた。

C. 研究結果

連鎖解析では有意な連鎖部位は認められなかった。一方、TDT ではいくつかの部位に有意な伝達不均衡が認められ、特に IMPA2 遺伝子近傍であると思われる D18S53 においては $P = 0.00456$ と強い伝達不均衡が認められた(表 1)。

表1 TDT/S-TDTにて有意差が認められたMarker

Marker	P-value	
	TDT	TDT/S-TDT Combined
D18S63	0.0278	0.150
D18S53	0.00456	0.0124
D18S56	0.00389	0.0178
D18S1102	0.0196	0.0488
D18S450	0.0343	0.195
D18S1129	0.0143	0.371
D18S64	0.0455	0.0719
D18S1147	0.00468	0.228
D18S68	0.0329	0.201
D18S70	0.00667	0.472

D. 考察

今回我々が用いた家系サンプルは、発端者とその両親(3人組)が中心で十分な数の同胞対がなかったため、連鎖解析では検出力が弱かったと思われる。

Association analysis は感受性遺伝子のごく近傍のマーカーしか検出しないため、感受性領域を絞れる反面高密度マーカーが必要となる。我々は第一次スクリーニングとして、5 cM 間隔のマーカーで解析を始めているが、TDT を用いた染色体 18 番の解析ではいくつかのマーカーについて伝達不均衡を示唆する所見を得た。特に 18p11.2 領域は、感情障害と精神分裂病の双方で疾患感受性遺伝子の候補にあがっている IMPA2 や G-protein Golf α gene (GNAL)などが存在しており、

D18S53 との相関は興味もたれる。現在このゲノム領域から高密度マーカーを選択し、ハプロタイプ解析を試みている。

今後精神疾患 DNA バンクが整備されれば、対象家系を増やしより検出力をあげることが可能となるし、複数の家系パネルを用いた解析が可能となり結果の再現性を確かめることができるため、早急なバンクの充実が望まれる。具体的には、厳密に診断され臨床情報の確かな、そして一疾患につき少なくとも 100 以上の家系サンプルを出来るだけ早い期間に収集し利用可能な体制に持って行かなくてはならないと考える。

E. 結論

本研究で、我々は家系を使った分裂病の TDT 解析を行い、染色体 18 番の短腕領域に感受性遺伝子が存在する可能性を示唆する所見を得た。しかし、より多くのサンプルを使って確かな結果を得るためにも DNA バンクの早急な整備が必要と考えられた。

F. 研究発表

(論文発表)

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* (in press).

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. *J Neural Trans* (in press)

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)

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. *Am. J. of Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (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)

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究

分担研究者 丹羽真一 福島県立医科大学医学部神経精神医学教室 教授

研究要旨：精神分裂病の関連遺伝子の検索による病因解明

A. 研究目的

我々の研究目的は、家族性に認められる精神分裂病患者を対象に、連鎖解析を用いて病因関連遺伝子座位を同定することである。この研究の背景として、古くから提唱されている精神分裂病におけるモノアミン過剰説がある。

モノアミン（ドパミン系、セロトニン系を中心に）機能に関連する遺伝子座位を手がかりに、連鎖解析を用いて精神分裂病の原因遺伝子座位を共同研究施設と協力しながら同定する。

B. 研究方法

1. 精神分裂病の連鎖解析対象の収集

対象は、福島県立医科大学付属病院神経精神科および福島県内の精神科関連病院に通院・入院している患者のうち、完全家系（少なくとも2人の兄弟が発病し、家系内に3人以上に精神分裂病が認められ、3世代にわたり1人以上が発症している）、不完全家系（家系内で、2世代にわたり2人以上の精神分裂病が認められる）、sib pair（同胞内に2人以上の精神分裂病が認められる）を対象とし、研究概要を記載した文書を配布すると共に、口頭で説明を行い、患者およびその家族より文書での同意を得る。

2. 採血・DNAの抽出

上記の条件を満たすもので、同意の得られた患者およびその家族より20mlの採血を行い、リンパ球を分離し genomic DNA を抽出し、TE buffer に溶解し-20~-80℃で冷蔵保存する。

3. 連鎖解析、候補遺伝子解析

抽出された genomic DNA について、約50サンプル（完全家系・不完全家系・sib-pair を含む）を目標に収集し、共同研究機関に送り遺伝子型・連鎖解析を依頼する。

また、収集されたサンプルを用いて、神経伝達物質受容体や神経伝達物質関連酵素の候補遺伝子（DRD5(4p15.3-15.1), HTR2A(13q14-q21), CYP2D(22q13.1), TH(11p15.5)

など）との関連性を追試検討する。なお、この研究計画については、当院の倫理委員会からの承認を得ている。

C. 研究結果

現在、35 サンプルの抽出が終了しており、そのうち、18 サンプルについては JSSLG の解析分担研究施設に配送済みである。連鎖解析結果については、JSSLG の「P329 Initial genome-wide sib-pair linkage analysis of schizophrenia In japanese」を参照していただきたい。候補遺伝子の解析に関しては、サンプル収集が目標数に到達次第、開始する予定である。

D. 考察および結論

本来の研究課題を、進めるためには単独の施設での研究は困難であり、サンプル数を増やすため、または解析結果の信頼度を上げる意味でも全国規模の DNA バンクの設立が必要不可欠である。今後のクリアすべき課題としては、診断基準・倫理委員会承認・プライバシー保護の方法などを各施設間で統一することが考えられる。

E. 研究発表

・ 論文発表

1. 丹羽真一

「精神分裂病の最近の研究の進歩」
生体の科学

2. 宮本百合子、管るみ子、丹羽真一

「部分発作とみなされるてんかん発作症状を持つ良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（BAFME）の一家系」

てんかん研究、17、3~10、1999

3. 丹羽真一、管るみ子ら

「てんかん・熱性けいれん遺伝子解析に関する多施設共同研究」

てんかん治療研究振興財団研究年報、11、83~91、1999

F. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究
分担研究報告書

分担研究者 新野 秀人 所属施設：国立呉病院職名：精神科医長

研究趣旨：精神疾患は、遺伝的には複雑な疾患であり、遺伝的異質性の存在も予測される。そこで、今後は精神疾患の分子生物学的研究の進展が望まれる。今年度は、当科での気分障害患者のデータベース作成および診療状況調査を行った。

A. 研究目的

精神疾患の病因、病態を解明し、有効な治療法あるいは予防法を開発することは有意義なことである。そこで、精神疾患の分子生物学的、遺伝生化学的、分子病理学的研究の進展が望まれる。そこで、本研究を実施するにあたり精神疾患 DNA バンクの意義について検討していきたい。

B. 研究方法

平成 12 年 1 月から同年 12 月までに国立呉病院精神科（以下、当科）を受診した気分障害患者を対象とした。対象症例において、患者背景（性、年齢など）、診断、有効治療薬などを診療録をもとに retrospective に検討した。診断は、DSM-IV に基づいた。

（倫理面への配慮）

今年度の感情障害患者の調査は、後方視的に診療状況を調査し、個人が特定されることのないよう留意して集計した。

C. 研究結果

1. 当該期間中に当科を受診した患者のうち気分障害と診断されたのは、583 症例であった。うつ病性障害と診断されたのは 475 例、双極性障害と診断されたのは 108 例であった。

2. うつ病性障害

475 例のうつ病性障害患者の平均年齢は、 58.9 ± 15.0 歳であった。男性 188 例、女性 287 例であった。有効な薬剤はトラゾドン 130 例、マプロチリン 96 例、アモキサピン 87 例、アミトリプチリン 59 例、クロミプラミン 54 例、スルピリド 52 例、フルボキサミン 44 例、ミアンセリン 36 例、イミプラミン 23 例であった（重複あり）。そのうち、同期間に初診した患者は、80 例であり、平均年齢 51.4 ± 14.8 歳、男性 35 例、女性 45 例であった。

3. 双極性障害

108 例の双極性障害患者の平均年齢は、 56.7 ± 15.0 歳、男性 45 例、女性 63 例であった。そのうち、同期間に初診した患者は、9 例であり、平均年齢 55.8 ± 17.0 歳、男性 5 例、女性 4 例であった。病相予防のため有効だったもの薬剤としては、炭酸リチウムが 60 例（75 %）の症例で有効だった。そのうちカルバマゼピンを併用したのは 14 例、バルプロ酸を併用したのは 5 例であった。カルバマゼピン単独で有効だったのは 5 例あった。

D. 考察

感情障害患者の治療では、医師によって病像・病状の評価がなされた上で個体的な要因も考慮に入れて薬物療法が施される。寛解までに要した期間も様々であった。寛