

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13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 武男

平成14（2002）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 古川武男	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)、(4)

3. NMDA NR2A サブユニット遺伝子の構造と多型

4. JGIMD 構成メンバー

5. マウス QTL 解析結果: 図 1-7

II. 分担研究報告

1. ゲノム解析による精神疾患の関連遺伝子の解明 有波忠雄	25
2. 双極性障害における染色体 18p11.2-18q12.1 領域および 候補遺伝子 (<i>ADUFV2</i>) の関連解析 稲田俊也	27
3. 双極性障害の連鎖領域 21q22.3 における 候補遺伝子研究 神庭重信	31
4. 精神分裂病における <i>NOTCH4</i> 遺伝子の関連研究 染矢俊幸	32
5. 一卵性双生児精神分裂病不一致例における CA リピートマーカーの差異の検討 辻田尚宏	33
6. 精神分裂病の関連遺伝子の検索による病因解明 丹羽真一	35
7. 遺伝研究のための精神科診断面接 DIGS 日本語版信頼性の 予備的検討 樋口輝彦	37
8. 躁うつ病の発症関連遺伝子に関する探索的研究 三國雅彦	42

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	————— 44
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	————— 48

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 の密度でスキャンしデータをノンパラメトリック法で解析したところ、染色体 3 番短腕と染色体 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、コーカソイド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、新倫理基準に対応して家系収集の体制を整えている。その間、うつ感受性の動物モデルの QTL (quantitative trait loci) 解析を行い、責任遺伝子の染色体部位を明らかにした。このデータは、ヒトでの感受性領域、あるいはうつ感受性遺伝子のヒントを得る有力な情報となると考えられる。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。分裂病に関しては、エビジュネティクスの側面からもアプローチした。また、遺伝研究用サンプル収集に関しては診断基準が重要であるが、構造化面接の信頼性についても検討した。最後に、今後も収集を継続する機能性精神疾患のサンプルを我が国の共川財産とすべく、「精神疾患ゲノムバンク」の設立準備を開始した。

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、比較的高発率が高く（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に影響を受ける。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行け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、薬理学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

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、連鎖解析後の病変遺伝子同定に至るステップに必要な3-4万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、その他に分けて記述する。

【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、各項目は一方的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
- (5) その他のアプローチ

(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。現在までに収集したサンプルのうち、142家系、362人を第一次連鎖解析に用いた(別添資料 No. 2の図(1)参照)。

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

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。コーカソイドにおける平均heterozygosityは76%である。ゲノムスキャ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(辻川) - 染色体9番、14番、X
- 統計解析は、筑波大学の有波が担当した。

平成13年度内に、すべての染色体の解析が完了した。結果は、別添資料 No. 2の図(2), (3), (4), (5)を参照。Lander & Kruglyakの基準にもとづくsignificant linkageを示す領域は検出できなかったが、suggestive linkageを示した領域として3p26と22q11が明らかとなった。後者は、これまでもPulverら(1994)、Coonら(1994)、米国のSchizophrenia Collaborative Linkage Group(1996)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。

JSSLGとしては、参加各施設が平成13年4月に答申された3省庁共同の倫理指針に基づいて研究プロトコルを再申請し、承認された後第2次の家系サン

リングを施行している。今後もサンプル数を増やして統計的検出力を高めていく。

(3) 連鎖部位の絞り込み—5q31-34

上記連鎖解析において、染色体5番長腕に多重比較による補正をしない場合 $p < 0.05$ の連鎖領域が見られた。また5番長腕遠位部は気分障害でも連鎖が報告されている。そこで分担研究者の有波らは、5q31-34領域から遺伝子の内部および近傍に存在する18個のマーカー〔マイクロサテライトとSNPs (single nucleotide polymorphisms)を含む〕、およびSTSマイクロサテライトマーカー16個を選択し、分裂病および気分障害で系統的に検討した。その結果、セロトニン受容体4型遺伝子の3-alternative splicing領域に存在する多型が日本人気分障害と関連していることをつきとめた。さらにこの多型をアメリカNIMHの躁うつ病家系でTDTという統計解析手法を用いて調べたところ、人種を超えて有意を確認した。この多型は、日本人分裂病のケースコントロールスタディでは有意差は見られなかった。今後は、セロトニン受容体4型遺伝子多型の機能解析が待たれる。

(4) 候補遺伝子の解析

分担研究者の染矢らは、NOTCH4という神経発達に關係する遺伝子を分裂病のトリオ家系を用いて調べることを計画しているが、必要なサンプルは収集し終えた。主任研究者の吉川らは、分裂病のNMDA仮説に基づきNMDA受容体2A型サブユニット(NR2A)遺伝子を解析し、3つのSNPsとプロモーター領域にGT繰り返し配列多型を見いだした。遺伝学的検討の結果、分裂病ではSNPsには関連は見いだせなかったものの長い(GT)nが有意に多く、機能解析では(GT)nは長くなるほど転写活性を抑制することが見いだされた。また死後脳受容体実験でも、長い(GT)nを持つ群は短い群よりMK801(NMDA受容体に結合するリガンド)bindingが少ないことが判明した。臨床的には、(GT)nの長さで分裂病発症性症状の重症度に相関が認められた。これら

の結果は、分裂病患者のある一群では、長い(GT)n対立遺伝子によって脳内NMDA受容体発現が抑えられ、疾患感受性が高まっていると解釈できる。(別添資料No.3)

(5) その他のアプローチ

分担研究者の辻田らは、分裂病発症のメカニズムとしてゲノムの後成的変化(epigenesis)という観点からアプローチしている。一卵性双生児分裂病発症不一致サンプルを収集し、4つの染色体につき合計56個のCAリピートマーカーを用いてゲノム構造の差異を探索した。現在まで変化は見いだせていないが、今後も対象とする染色体を広げまたマーカー密度を細かくして検討を続ける必要がある。

【気分障害研究】

B-2. 研究方法・結果・考察

気分障害に関しては下記の項目別に説明する。

- (1) 家系の収集状況
- (2) 動物モデルからの感受性領域の探索
- (3) 連鎖部位の絞り込み
- (4) 候補遺伝子の解析

(1) 家系の収集状況

気分障害に関しては、JGIMD (Japanese Genetic Initiative for Mood Disorders) を組織し(別添資料No.4)、全国規模で患者家系を収集する体制を立ち上げたが、ヒトゲノム研究に関して3者庁合同の新しい倫理基準が発表されたため、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中核を依頼した。現在、倫理委員会の承認が得られた施設は以下の8施設であり、罹患同胞、トリオ、case-control のサンプル収集を開始した。

- ・国立療養所南花巻病院
- ・筑波大学
- ・理化学研究所
- ・東京都精神医学研究所
- ・国立精神保健研究所

- ・藤田保健衛生大学
- ・三重大学
- ・産業医科大学

将来のバンク事業への委譲の同意が得られ、株化しているサンプルは、現在までに同胞家系1家系、トリオ2家系、合計9サンプルである。今後は他のJGIMD参加施設も3省合同倫理指針の承認を取っていくので、サンプルの収集は加速すると思われる。

(2) 動物モデルからの感受性領域の探索

主任研究者の吉川らは、マウスでうつ脆弱性に関係すると考えられている強制水泳テスト(FST)における無動時間と尾懸垂テスト(TST)における無動時間を規定している遺伝子座位を決定するために、QTL解析の手法を用いた。まず4種類の近交系マウスを調べたところ、両テストにおける無動時間はC3H/Heで最も短く(ストレス条件下で絶望しにくい)、C57BL/6で最も長かった(絶望しやすい)。そこでこれら2種のマウスからF2個体を560匹作成し、全個体について両テストを施行するとともに、各個体について全ゲノムをカバーする120個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムスキャンを行った。その結果、FSTの無動時間を規定する主要座位として5箇所、TSTの無動時間を支配する座位として4箇所検出できた。これらのうち、マウス染色体8番と11番の部位は両テストでオーバーラップしていた。また遺伝子間相互作用の検討では、TSTの無動時間を支配する座位として、染色体6番と11番、11番とX染色体のエピスタシスの存在が明らかとなった。以上の結果は、今後これら染色体座位にコードされている責任遺伝子を特定し、ヒトでの相同遺伝子を解析する重要な材料を提供すると考えられる。例として、ヒトでのsyntenic regionとそこにコードされる候補遺伝子群を別添資料No.5(1)―(7)にあげる。

(3) 連鎖部位の絞り込み

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。染色体18番の動原体近傍は双極性気分障害への連鎖が複数施設で再現されている領域である。分担研究者の稲田らは、この40cMにわたる領域から50個のマイクロサテライトマーカーを選び、双極性気分障害でケースコントロールスタディを行った。その結果、D18S843(18p11.23)とD18S1158(18p11.22)で有意なP値を認め、D18S843近傍にはエネルギー代謝に関与するNDUFV2という遺伝子があり、その遺伝子上に存在するアミノ酸変化を伴うSNPが、弱いながら疾患に関連していることを見いだした。よってこの結果は、遺伝的再現解析の価値がある。

(4) 候補遺伝子の解析

分担研究者の神庭らは、気分障害に関して数多くの連鎖解析で連鎖が報告されている染色体21番長腕よりTRPC7というカルシウムチャンネル関連遺伝子を取り上げ、変異検索を行った。TRPC7は非常に大きな遺伝子で、ゲノム上で90kbにおよび32エクソン、1503アミノ酸よりなる。すべてを解析した結果、5つのSNPs(1つはアミノ酸変化を伴う)を同定した。それら多型を日本人双極性気分障害でケースコントロール解析したところ、有意差は認められなかった。NIMH 躁うつ病家系ではTRPC7を含む領域に連鎖が報告されているので、今後はこの家系を調べることに興味を持たれる。

分担研究者の三國らは、Wolfram症候群の原因遺伝子を調べた。Wolfram症候群は糖尿病や視神経萎縮を来す常染色体劣性の遺伝性疾患であるが、この疾患には高率に精神疾患を合併することが知られており、原因遺伝子WFS1は双極性障害の連鎖領域の一つである4番染色体短腕16にマップされている。三國らはWFS1遺伝子を双極性障害の発症脆弱性に関わる候補遺伝子と考え、双極性障害患者47名と対照群192名とで関連研究を行った。これまでの研究で、患者群においてexon領域に12の一塩基置換(SNPs)を見い出したが、それぞれのSNP頻度は患者群と対照群とで差が見られな

かったため、今回さらに *intron* や *WFS1* 遺伝子の上流、下流の領域も含めスクリーニングを行うことによりさらに 13 の SNPs を見い出した。これらの 13 の SNPs のうち、11 個は新規のもので、前回とあわせて 14 個の新規 SNPs を *WFS1* 遺伝子を含んだ 50kb の範囲に見い出すことができた。見い出された全ての SNPs のうち、高頻度に見られるもの 5 個について連鎖不平衡の検定を行い、haplotype を構築してそれぞれの型について頻度を比較したところ、有意差の見られる型がある事が分かった。

【精神疾患ゲノムバンクおよび診断の検討】

リンパ芽球株化作業体制、株化細胞保存体制などゲノムバンクのハード面の整備は整った。これまでにバンクとしても使用可能なサンプルはより検体分株化したが、参加各施設で倫理面での整備が進めば収集速度は急速にのびると思われる。

また分拒研究者の窓口には、遺伝学的研究に不可欠な診断の信頼性に対処するため、構造化精神疾患診断面接として評価が確立している DIGS の日本語訳に取り組み、臨床現場に適用して診断信頼性の予備的検討を行った。

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、平成 12 年度から全ゲノムを約 10 cM の密度でスキャンを開始し、平成 13 年度にはジェノタイプングがすべて完了した。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 3 番短腕と染色体 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、コーカソイドでも分裂病に対する連鎖が繰り返して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、3 省合同倫理指針を満たした施設から家系の収集を開始した。また、動物モデルのゲノム解析よりヒト感受性遺伝子候補の有用な情報を得ることができた。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。

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。そして、収集した貴重なサンプルはバンクに提供できるようにして、全国の研究者の共通財産としていく。

D. 研究発表（主任研究者分）

1. 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* 8: 202-210, 2001.
2. 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. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 105: 172-175, 2001.
3. 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.
4. 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.* 52: 167-170, 2001.
5. Toyota, T., Shimizu, H., Yamada, K., Yoshisugu, 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.* 52: 171-179, 2001.
6. 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* 6: 465-470, 2001.
 7. 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* 108: 837-848, 2001.
 8. Hattori, E., Yamada, K., Toyota, T., Yoshitsugu, K., Toru, M., Shibuya, H., Yoshikawa, T.: Association studies of the CT repeat polymorphism in the 5' upstream region of the cholecystokinin B receptor gene with panic disorder and schizophrenia in Japanese subjects. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 105: 779-782, 2001
 9. Toyota, T., Hattori, E., Meerabux, J., Yamada, K., Saito, K., Shibuya, H., Nankai, M., Yoshikawa, T.: Molecular analysis, mutation screening, and association study of adenylyl cyclase type 9 gene (ADCY9) in mood disorders. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 114: 84-92, 2002.
 10. Yoshikawa, T., Watanabe, A., Ishitsuka, Y., Nakaya, A., Nakatani, N.: Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for behavioral despair in mice. *Genome Research* 12: 367-366, 2002.
 11. 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)
 12. Reyes, G. D., Esterling, L. E., Corona, W., Ferraren, D., Rollins, D. Y., Padigaru, M., Yoshikawa, T., Monje, V., D., Detera-Wadleigh, S. D.: Map of candidate genes and STSs on 18p11.2, a bipolar disorder and schizophrenia susceptibility region. *Mol. Psychiatry* (in press)
 13. Toyota, T., Yamada, K., Saito, K., Detera-Wadleigh, S. D., Yoshikawa, T.: Association analysis of adenylyl cyclase type 9 gene using pedigree disequilibrium test in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* (in press)
 14. Hattori, E., Yamada, K., Ebihara, M., Toyota, T., Masahiro M., Shibuya, H., Takeo Yoshikawa, T.: An association study of the short tandem repeat in the 5' upstream region of the cholecystokinin gene with mood disorders in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (in press)
 15. Ohtsuki, H., Ishiguro, H., Detera-Wadleigh, S.D., Toyota, T., Shimizu, H., Yamada, K., Yoshitsugu, K., Hattori, E., Yoshikawa, T., Arinami, T.: Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol. Psychiatry* (in press)
 16. 山田和男, 吉川武男: 特異うつ病、分子遺伝学的研究の現状. *日本臨床*, 59: 1465-1470, 2001.
 17. 服部榮治, 吉川武男: 不安の分子遺伝学. *精神医学レビュー*, No. 39, 19-27, ライフ・サイエンス, 東京.

2001.

18. 糸川昌成、吉川武男：分裂病の分子学。現代医療、
Vol. 33, No. 11, 93 (2715) - 99 (2721). 現代医療社、東
京、2001.

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 2001.4.11 現在

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	福田俊也 ○
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	柴矢俊幸 (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	田代信雄
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		原野隆雄
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	楠吉偉太郎
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)

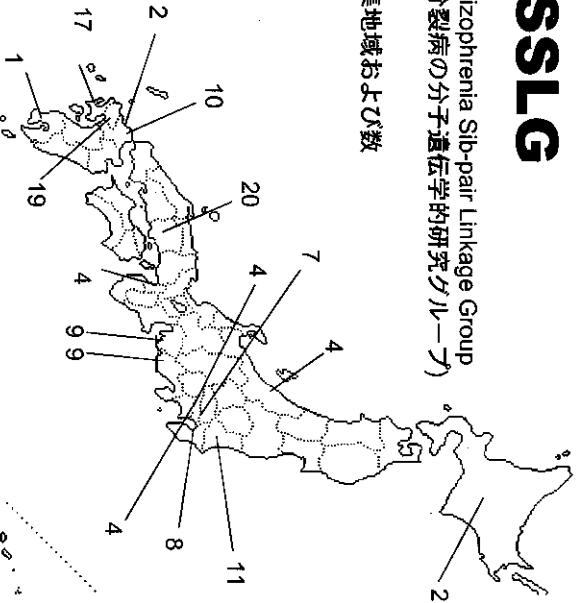
資料 No. 1 - 2

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）
中村祐輔（東京大学医科学研究所教授）、新川韶夫（長崎大学医学部教授）

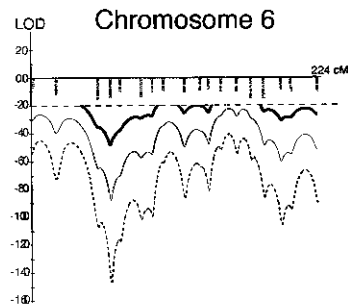
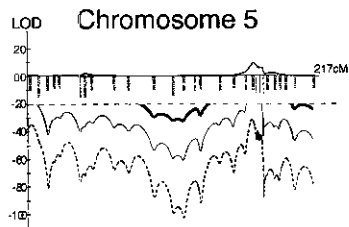
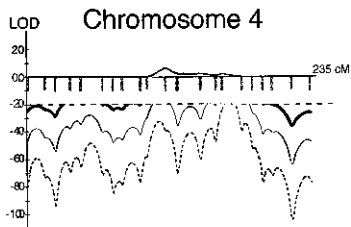
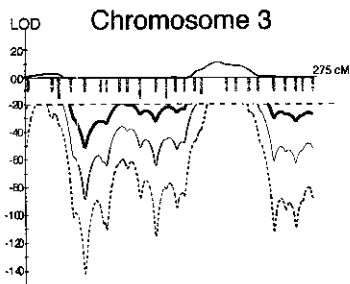
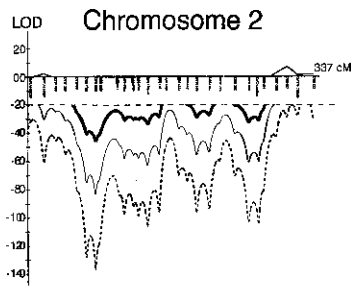
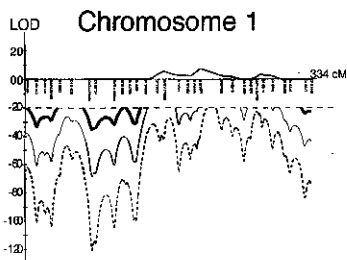
JSSLG

(The Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group
日本における精神分裂病の分子遺伝学的研究グループ)

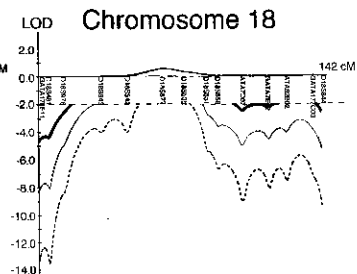
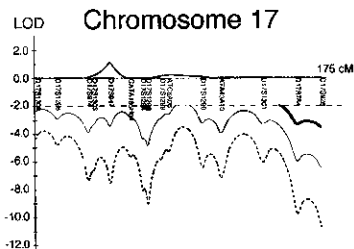
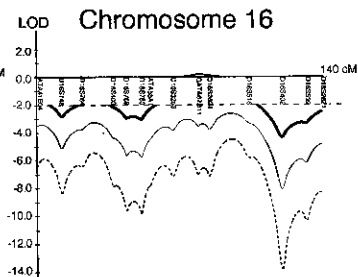
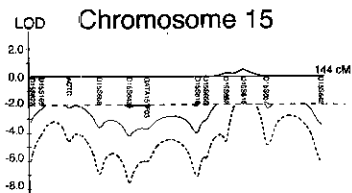
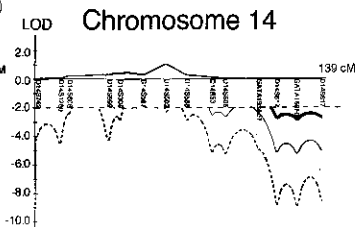
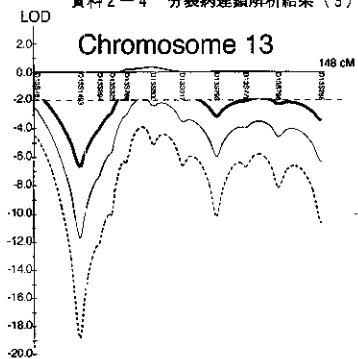
家系の収集地域および数



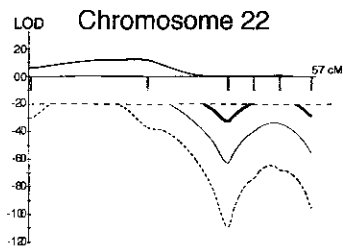
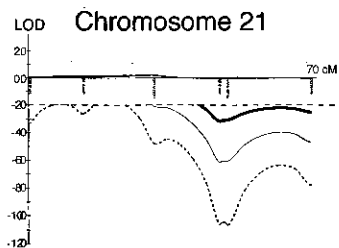
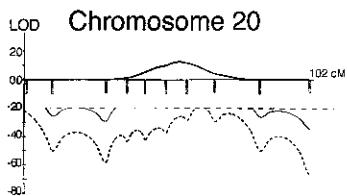
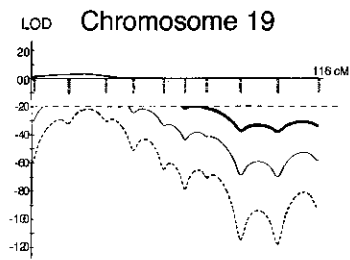
資料 2-2 分裂病連鎖解析結果 (1)



資料 2-4 分裂病連鎖解析結果 (3)



資料 2-5 分裂病連鎖解析結果 (4)



rs= 1.5 ($Z^2=0.963$)
rs= 2 ($Z^2=0.375$)
rs= 3 ($Z^2=0.417$)

資料 4 - 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、松本 出 先生*4
群馬大学医学部	三國 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
国立厚潟病院	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
国立精神・神経センター	本橋 伸高 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
浜松医科大学	森則夫先生*4、竹井教使先生*4、三辺義雄先生*4
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

資料 4 - 2

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
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*4
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*4、川壽弘詔 先生*4
九州大学遺伝情報研究施設	服巻 保幸 先生*4
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
琉球大学医学部	平松 兼一 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