

表 4 : TDT解析で $P < 0.05$ を示したマーカーおよびそのマーカーのロツドスコア

Marker	chromosome region	No. of alleles	chi-square	P	MLS
D1S1597	1p36.21	3	11.8	0.0376	0
D2S1328	2q14.3	15	20.7	0.0021	0
D2S1384	2q34	22	14.9	0.0378	0
D3S1304	3p26.1	2	24.5	0.0009	0
D4S2367	4q13.3	8	11.9	0.0178	0
D4S1647	4q24	11	14.8	0.0383	0.78
D6S305	6q26	16	23.3	0.0255	0
D8S1106	8p22	4	11.3	0.0232	0.24
D8S1132	8q23.1	14	17.6	0.0247	0
D12S1294	12q14.3	8	15.6	0.0295	0.36
D13S788	13q14.3	5	20.6	0.0237	0
D16S748	16p13.13	2	15.6	0.0162	0
D16S3396	16q12.1	7	15.5	0.0302	0
D17S1308	17p13.3	1	10.2	0.0375	0.02
D18S858	18q21.31	9	11.6	0.0408	0.07
D21S1884	21q21.1	7	15.5	0.009	0.26

図 3 : 統合失調症家系 D whole genome association

Scan

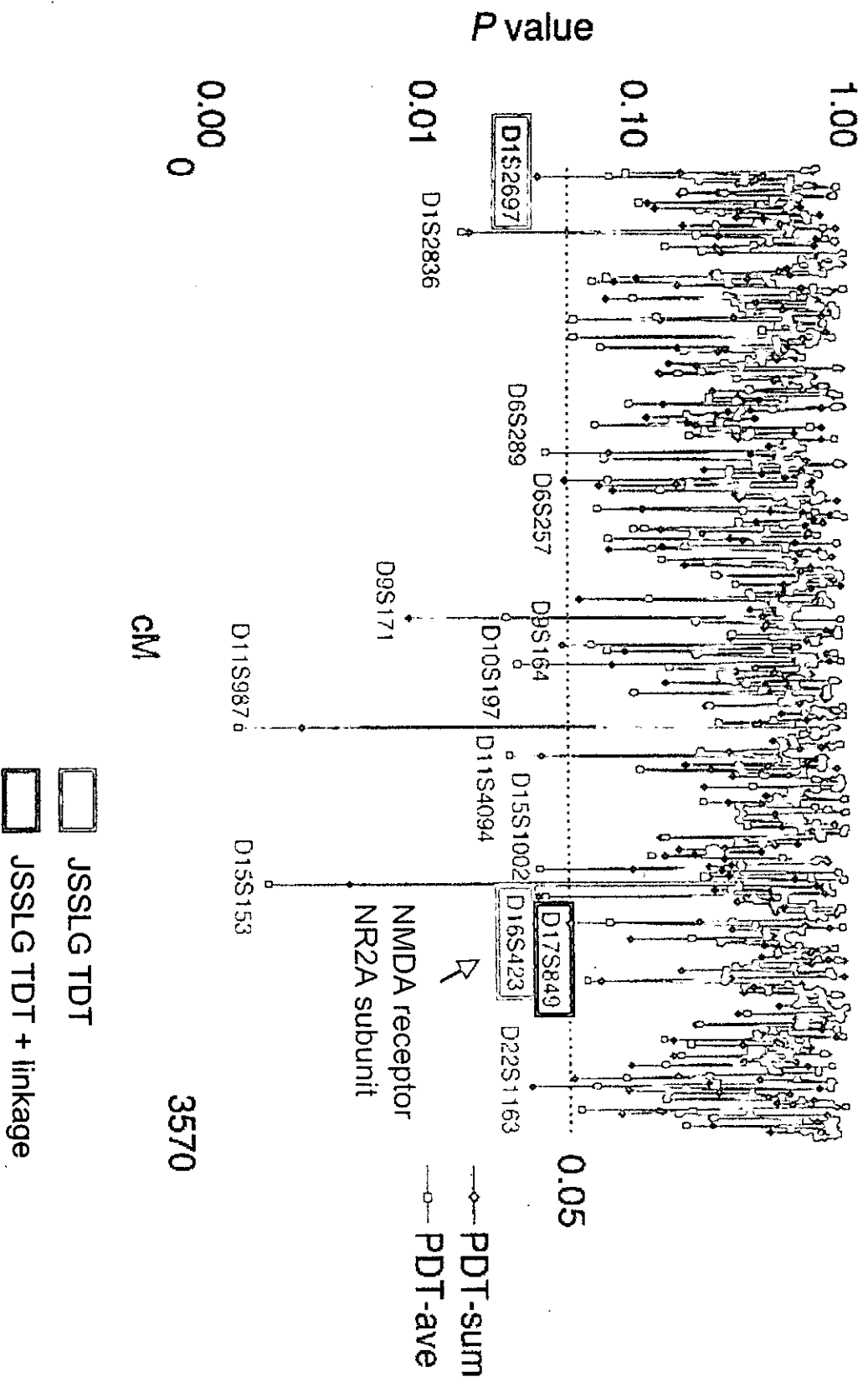
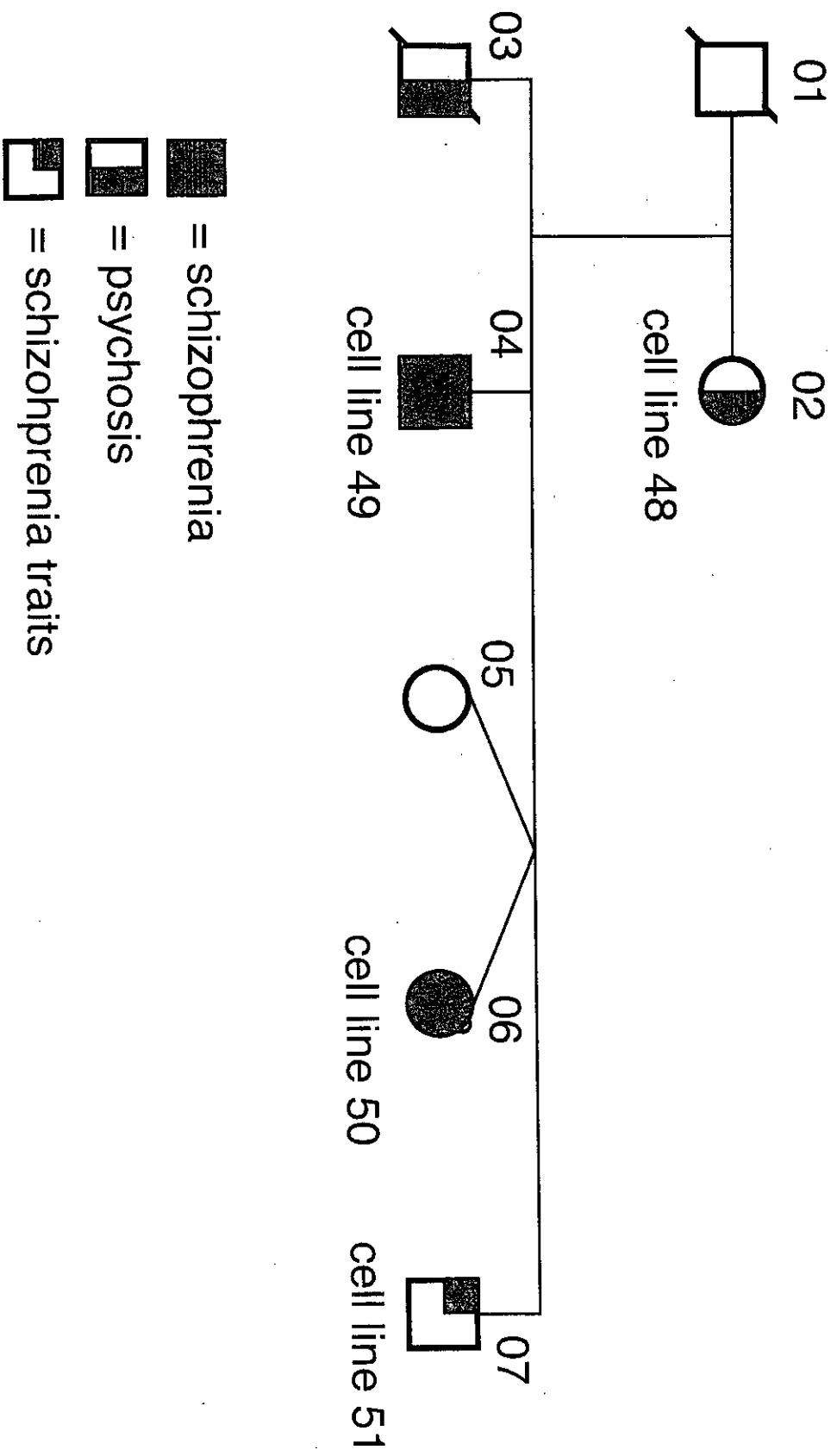
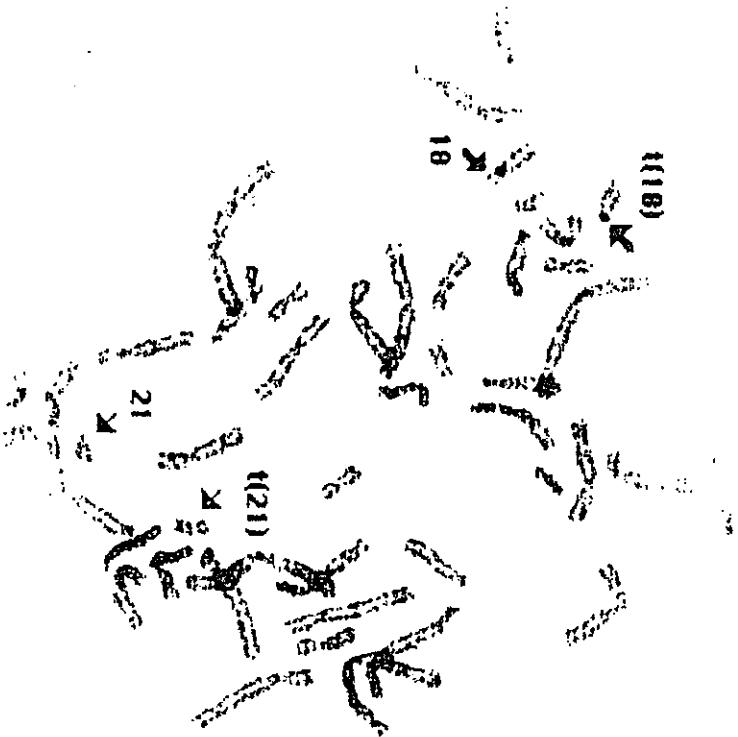


図 4 : t(18;21)(p11.1;p11.1)と統合失調症が共分離する家系



B461 - in situ BSE1



Metaphase of a balanced translocation carrier showing that the chromosome 18 alpha-satellite probe hybridizes to the normal chromosome 18 and to the longer translocated chromosome ((18;21)). Therefore, the breaks occurred in the short arms of both chromosomes.

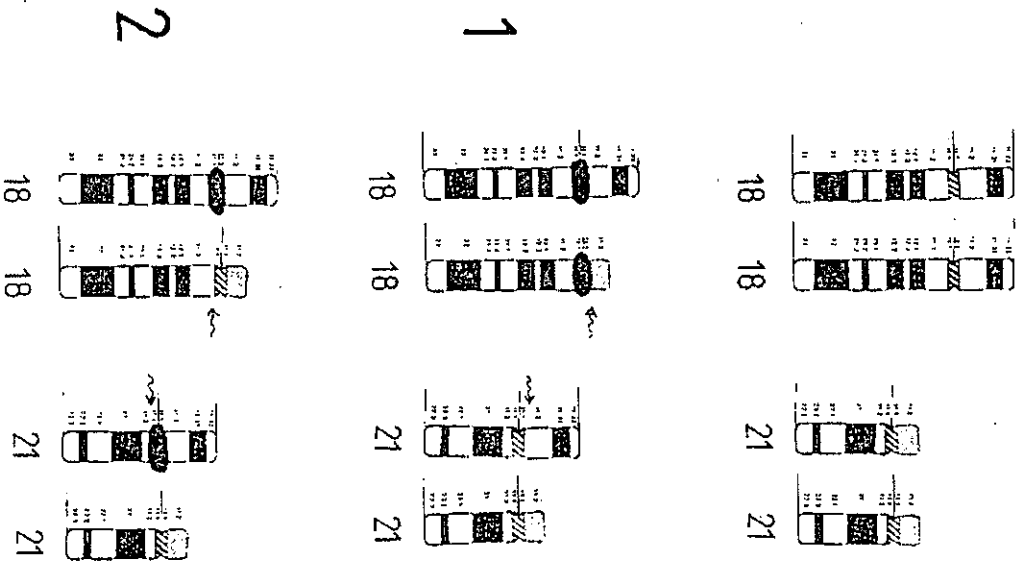


Diagram showing normal chromosomes 18 and 21 (top) and the two possible (1 and 2) cytogenetic interpretations of the break-points (---) involved in the translocation, and the positions of the chromosome 18 alpha-satellite probe hybridization sites (represented as --) that would be expected, depending on the interrelations 1. Short arm location; 2. Long arm location.

6

a



Chr. 21
centromeric

b



Chr. 18
centromeric

c



BAC
signal

FISH Analysis of the Breakpoint

(a) Hybridization to BAC 250359 (from chr. 21) hybridization to the translocated cell line

(b) Hybridization of 527H14 (from chr. 18) to normal cells with signal on the normal chr. 18 and weak signal on the normal chr. 21

(c) Hybridization of 527H14 (from chr. 18) to translocated cells with signal on the normal chrs. 18 and 21. Reduced signal on the derivative 18 and increased signal on the derivative 21 (*).

Fig 7 : breakpoints on chromosomes 18 and 21

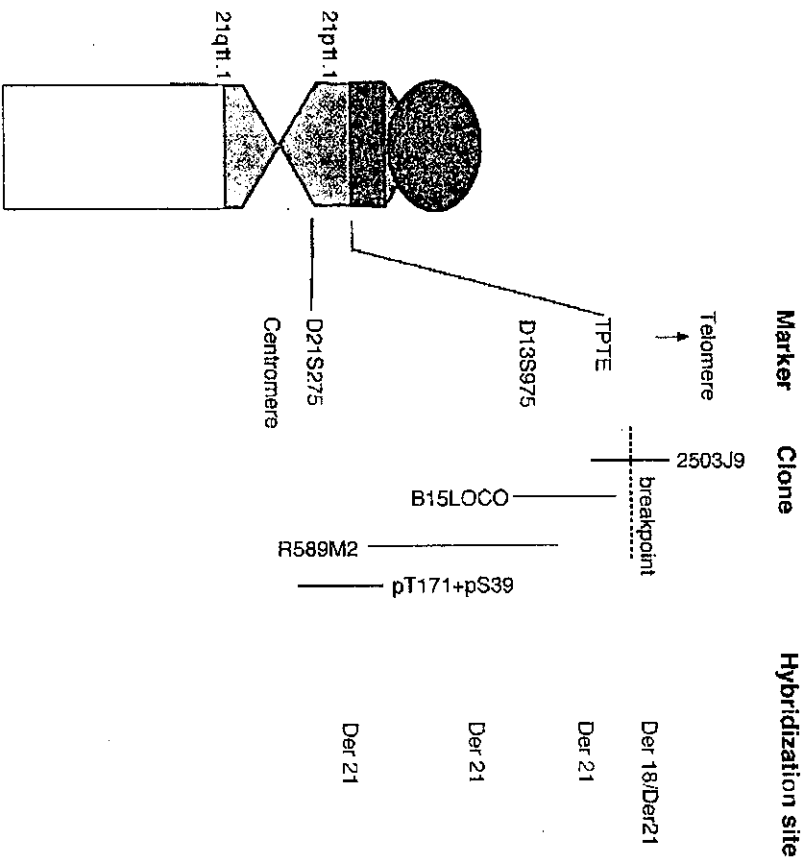
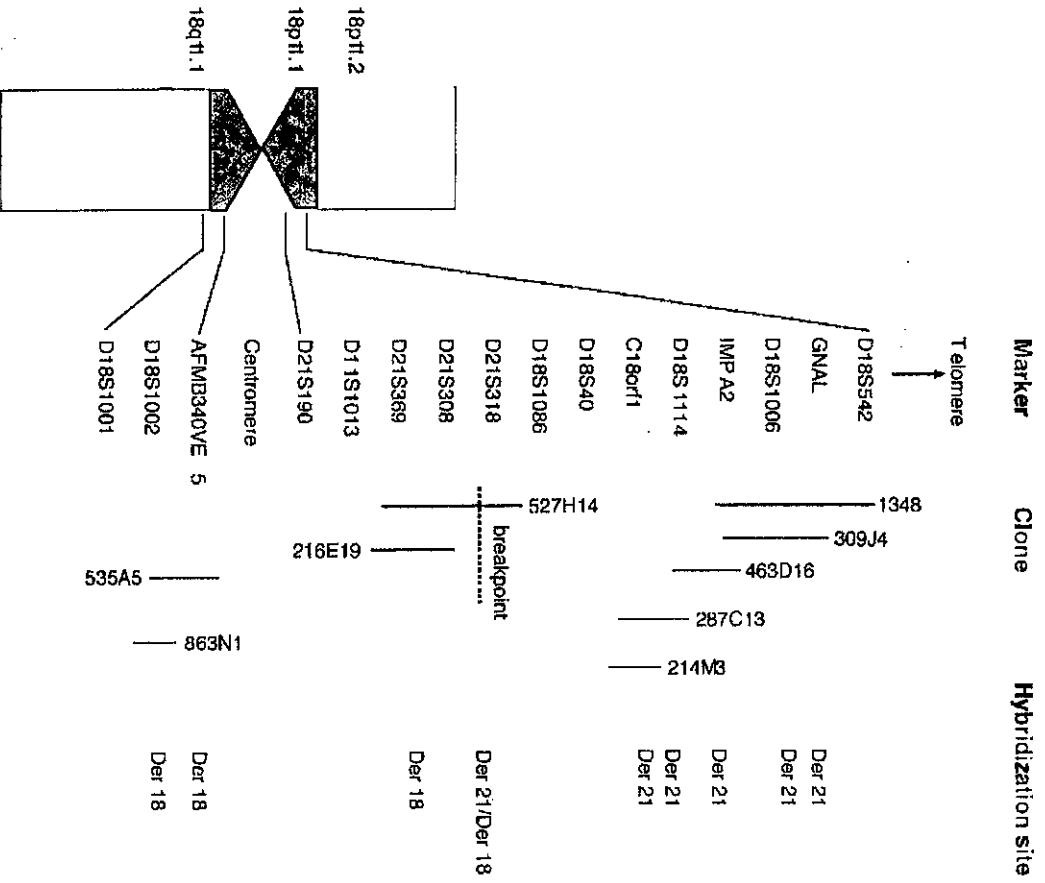


表 5 - 1 : Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders (JGIMD)

参加施設

平成14年12月17日現在

<u>札幌医科大学</u>	小澤 寛樹 先生
<u>北海道大学医学部</u>	小山 司 先生、久住 一郎 先生*3
<u>弘前大学医学部(?)</u>	兼子 直 先生*3
<u>国立療養所南花巻病院</u>	澁谷 治男 先生
<u>東北大学医学部</u>	曾良 一郎 先生*3
<u>福島県立医科大学</u>	丹羽 真一 先生*3、松本 出 先生*3
<u>群馬大学医学部</u>	三国 雅彦 先生*2
<u>獨協医科大学</u>	秋山 一文 先生*3
<u>新潟大学医学部</u>	染矢 俊幸 先生*3、村竹 辰也 先生*3
<u>国立犀潟病院</u>	富田 直樹 先生
<u>筑波大学医学部</u>	有波 忠雄 先生*2
<u>山梨医科大学</u>	神庭 重信 先生
<u>国立精神・神経センター</u>	樋口 輝彦 先生*1
<u>国立精神・神経センター</u>	斎藤 治 先生
<u>国立精神・神経センター</u>	功刀 浩 先生*3
<u>東京医科歯科大学</u>	西川 徹 先生*3、本橋 伸高 先生*3
<u>東京大学保健管理センター</u>	佐々木 司 先生*3
<u>東京都精神医学総合研究所</u>	糸川 昌成 先生*3
<u>理化学研究所</u>	
<u>脳科学総合研究センター</u>	吉川 武男*1,3
<u>理化学研究所</u>	
<u>脳科学総合研究センター</u>	加藤 忠史 先生*3
<u>東京警察病院</u>	南海 昌博 先生
<u>日本大学医学部</u>	小島 卓也 先生*3、高橋 栄 先生*3
<u>東邦大学医学部</u>	中村 道子 先生*3
<u>帝京大学医学部</u>	南光進一郎 先生*3
<u>聖マリアンナ医科大学</u>	朝倉 幹雄 先生
<u>東京女子医科大学</u>	坂本 薫 先生

表 5 - 2

東海大学医学部 (申請中)	山崎 晃資	先生*3、山本 賢司	先生*3
浜松医科大学	三辺 義雄	先生*3	
藤田保健衛生大学医学部	尾崎 紀夫	先生*3	
名古屋大学医学部	稲田 俊也	先生*3	
大阪医科大学 (申請中)	米田 博	先生*3	
三重大学医学部	岡崎 祐士	先生*1,2	
岡山大学医学部	氏家 寛	先生*3	
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*3	
産業医科大学	中村 純	先生*3、寺尾 岳	先生*3
久留米大学医学部	原野 睦生	先生*3	
九州大学医学部	川崎 弘詔	先生*3	
九州大学遺伝情報研究施設	服巻 保幸	先生*3	
長崎大学医学部	辻田 高宏	先生*3	
鹿児島大学医学部 (申請中)	福迫 博	先生*3	
琉球大学医学部	平松 兼一	先生*3	

*1 JGIMD (Japanese Genetic Initiative for Mood Disorders) 代表世話人

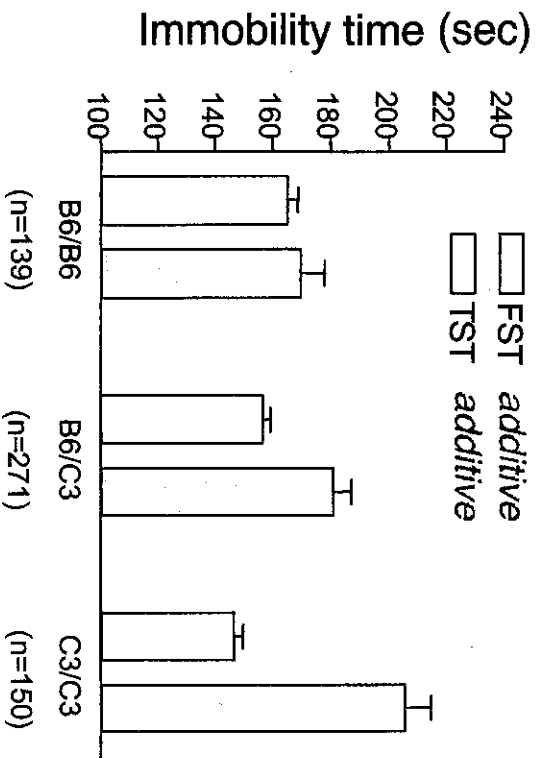
*2 JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group) 代表世話人

*3 同 参加研究者

下線：3 省庁合同倫理指針承認施設

Figure 8 : QTLs influencing immobility times

Chromosome 8
(D8Mit242)



Chromosome 11
(D11Mit271)

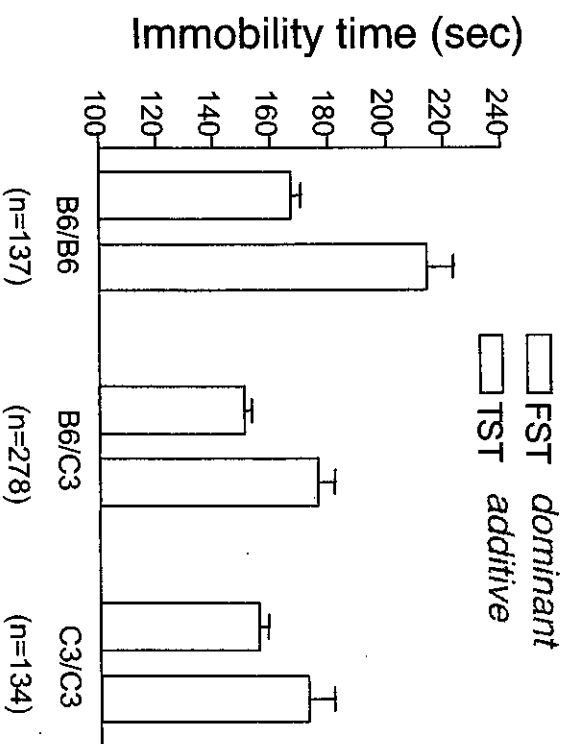
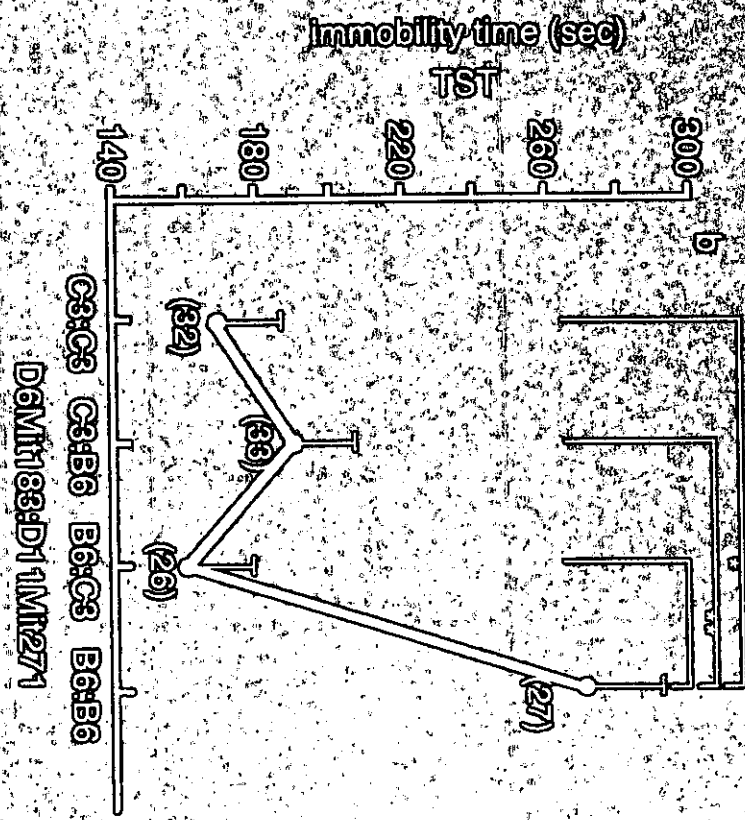
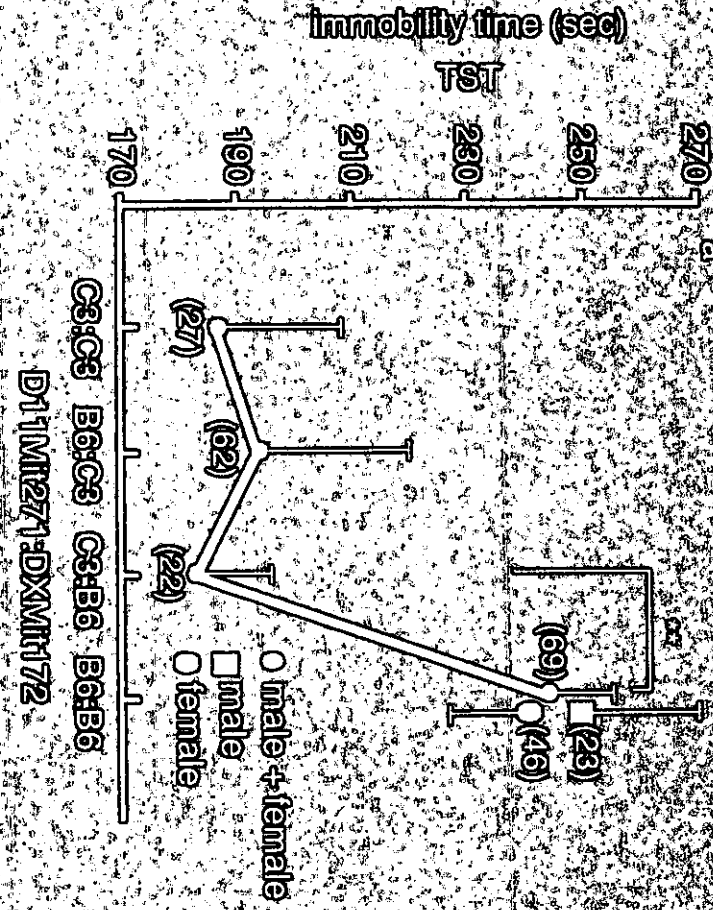


Figure 9: Epistatic interaction between two loci in TST



Mouse QTL

Corresponding human chromosomes and reported linkage to affective disorder

Mouse chromosome

Positional candidate genes

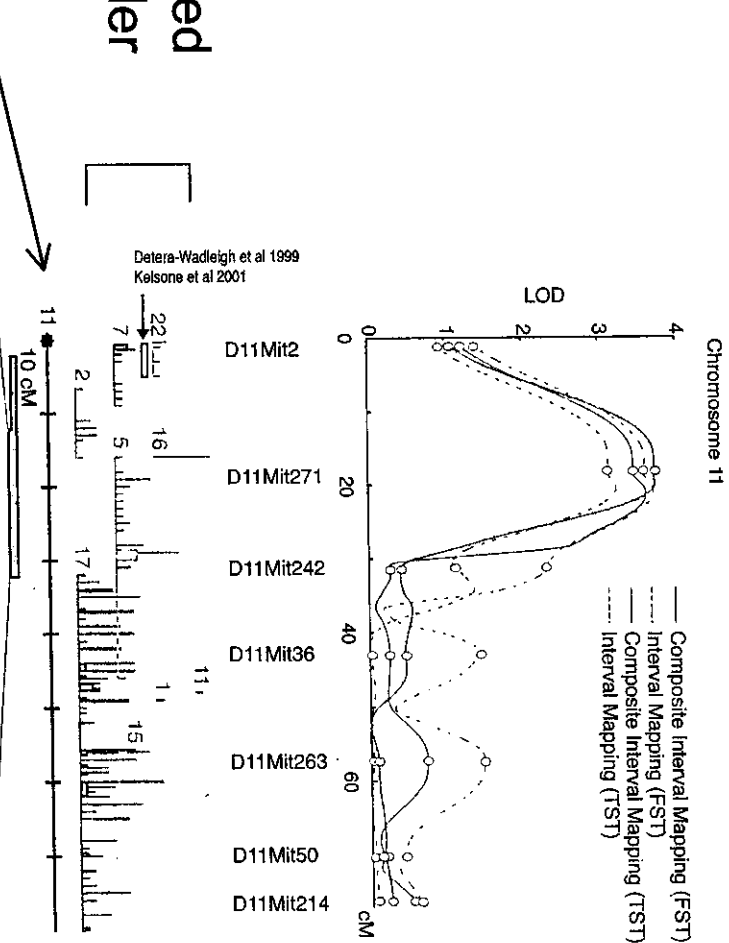
(B6 < C3 at FC) *Gabra1*

Gabrg1

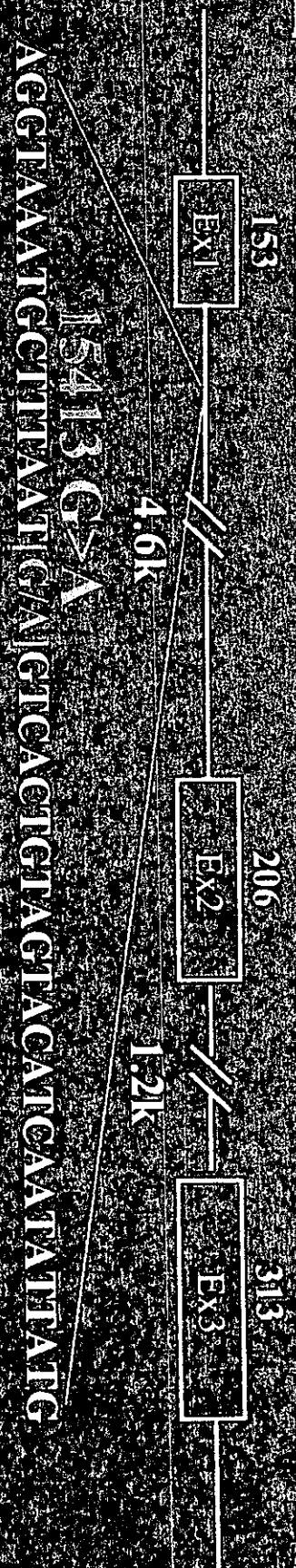
Gabrb2

Gabra6 (Glu357Gln: B6>C3)

- myeloid ectotropic viral integration site 1
- RAB1, member RAS oncogene family
- malate dehydrogenase, soluble
- Usaf1-rs1 region 1
- orthodenticle homolog 1
- chaperonin subunit 4 (delta)
- reticulohyalinase oncogene
- beta-spectrin 2, non-erythrocytic
- pepfco 1
- epidermal growth factor receptor, related sequence
- hemoglobin alpha chain complex
- hemoglobin alpha, adult chain 1
- hemoglobin alpha, adult chain 2
- hemoglobin X, alpha-like embryonic chain in Hba complex
- alpha globin regulatory element containing gene
- N-methylpurine-DNA glycosylase
- proximal locus to the hemoglobin alpha chain complex
- serine/arginine kinase 10
- adrenepic receptor, alpha 1b
- gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 1
- gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit gamma 2
- hyaluronan mediated motility receptor (RHAMM)
- interleukin 12b
- a disintegrin and metalloproteinase domain 19 (matkinn beta)
- early B-cell factor
- SRY-box containing gene 30
- IL2-inducible T-cell kinase
- gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 8
- gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit beta 2
- fatty acid binding protein 6, foal (gastrotropin)
- FMS-like tyrosine kinase 4
- paired like homeodomain factor 1
- zinc finger protein 354C
- glutamine fructose-6-phosphate transaminase 2
- solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 4
- solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 5
- transcription factor 7, T-cell specific
- zinc finger protein 354A
- interleukin 3
- mannoside acetylglucosaminyltransferase 1
- septin 6
- RAD50 homolog (S. cerevisiae)
- conserved intergenic sequence 1
- growth differentiation factor 9
- GM2 ganglioside activator protein
- heat shock 70 kDa protein 4
- interleukin 4
- interleukin 13
- interferon regulatory factor 1
- voltage-dependent anion channel 1
- interleukin 5
- procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha II polypeptide
- fatty acid Coenzyme A ligase, long chain 5
- annexin A6
- colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)
- kinasin family member 3a
- secreted acidic cysteine rich glycoprotein
- calnexin
- glycine receptor, alpha 1 subunit
- glutamate receptor, ionotropic, AMPA1 (alpha 1)
- transcription elongation factor B (SII), polypeptide 1 (15 kDa), like
- wingless-related MMTV integration site 3A



☒ : 1 GABRA α1

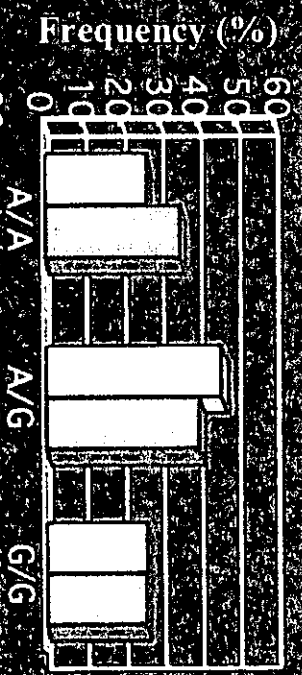


Genotype

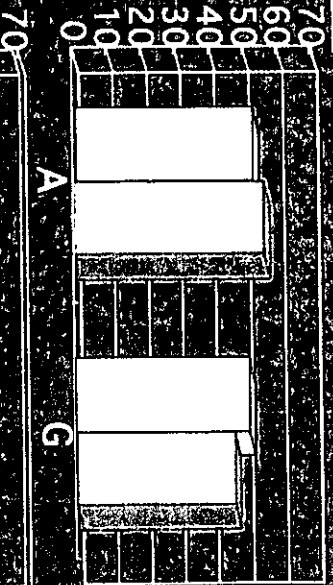
■ Control (n=202)
 ■ Bipolar Disorder (n=101)

Allele

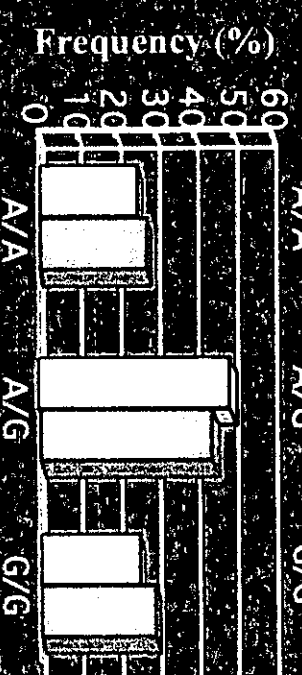
All (P = 0.118)



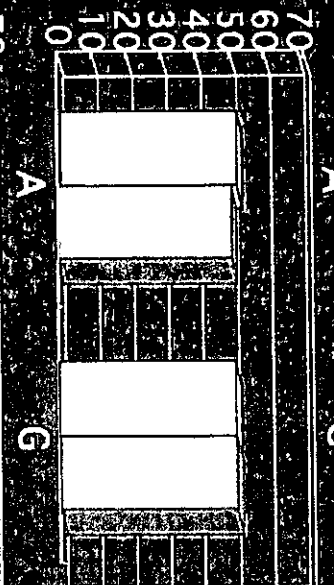
All (P = 0.140)



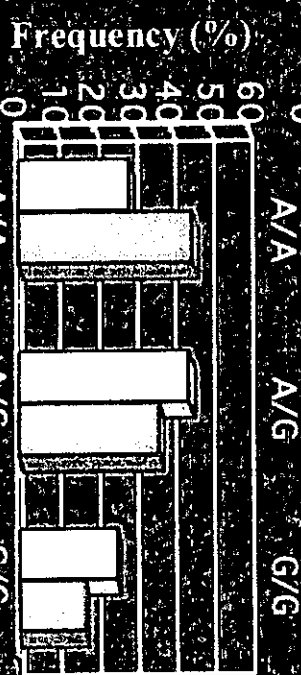
Male (P = 0.543)



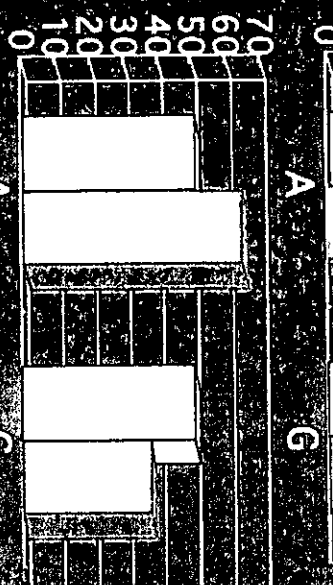
Male (P = 0.765)



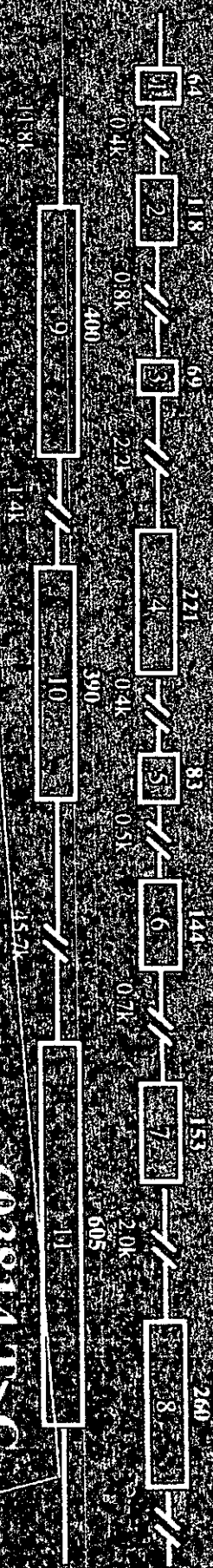
Female (P = 0.058)



Female (P = 0.018)



1 2 CABRA α6



AAATTGGAATGCTGTAAACCGAAGCTTCTCTGGTAACCATGCTGTGGCAAAAAGCAAT

603814 T>C

Genotype

■ Control (n=202)
 ■ Bipolar Disorder (n=101)

Allele

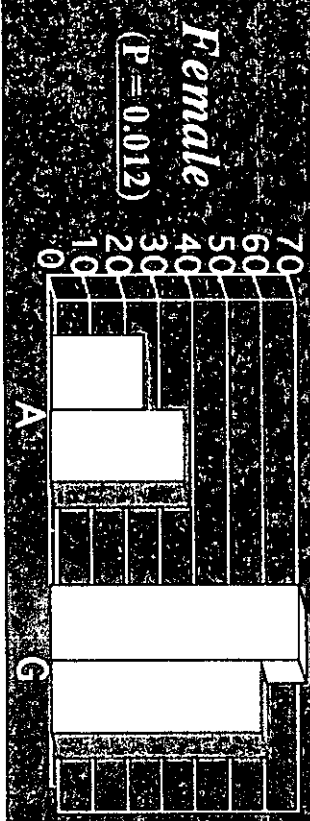
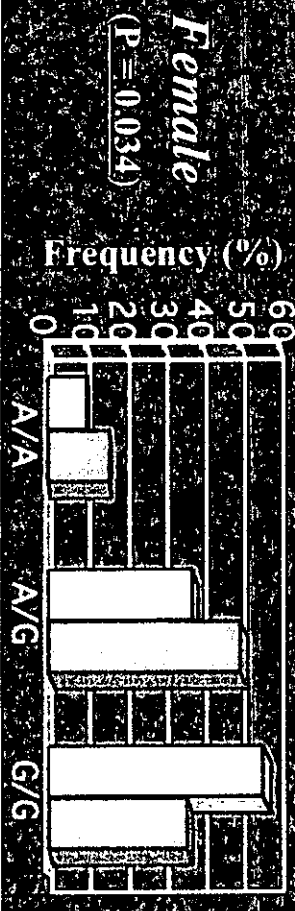
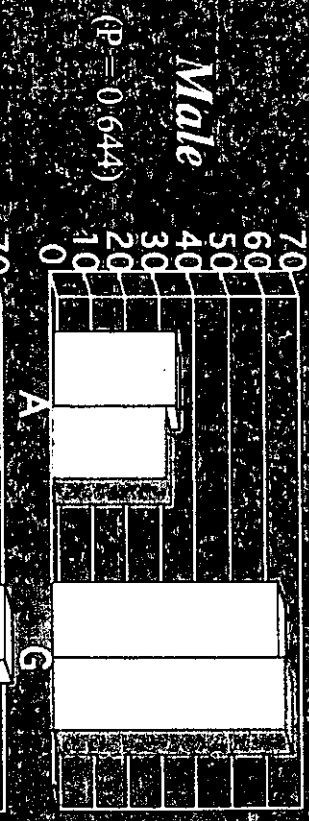
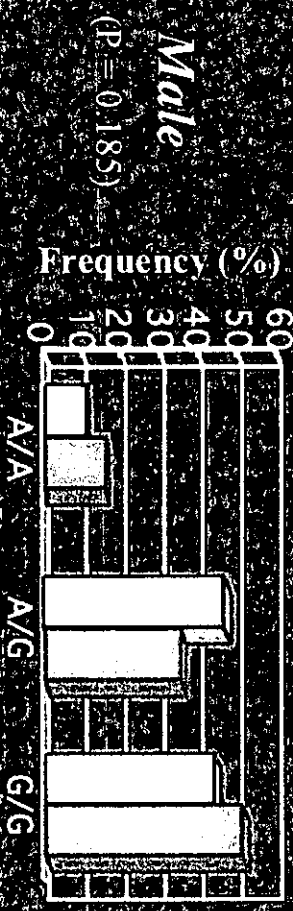
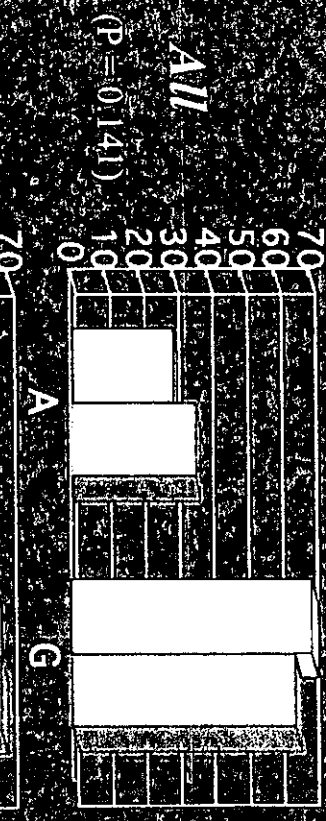
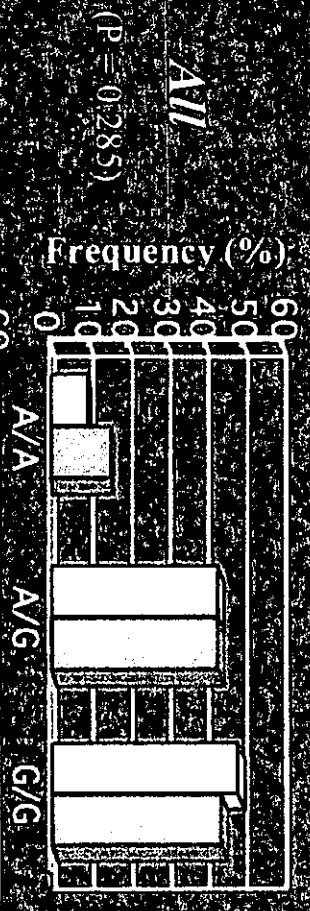


図 1 3 : AKT1 遺伝子の構造と検出された多型

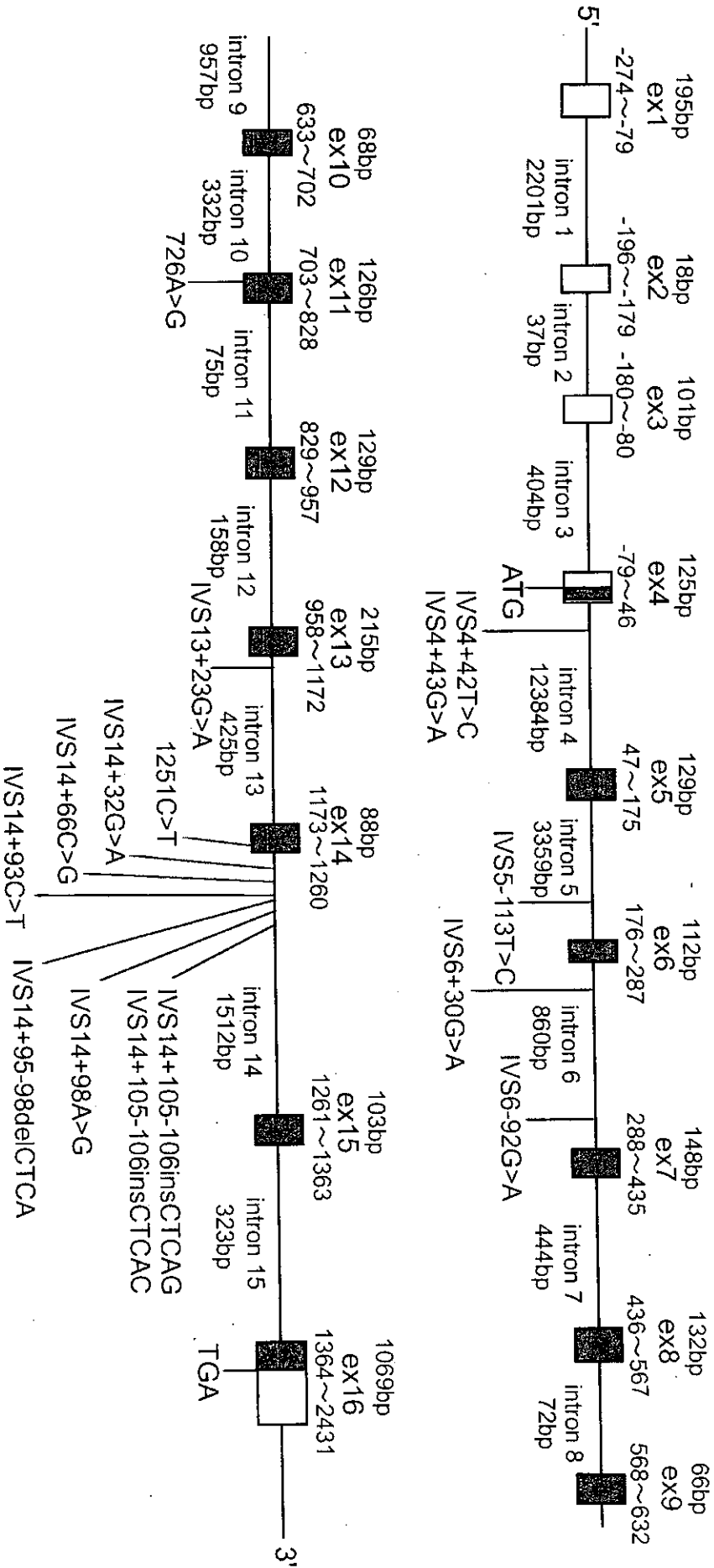


表 6

Haplotypes defined by the "HV" region of AKT1 gene and their frequencies

Haplotype No.	Polymorphism								Number of haplotypes (% frequency) ^a
	1251C>T	IVS14 +32G>A	IVS14 +66C>G	IVS14 +93C>T	IVS14 +95-98delCTCA	IVS14 +98A>G	IVS14+105-106ins (CTCAC) or (CTCAG)		
1	C	G	C	C	-	G	insCTCAG	540 (70)	
2	C	G	C	C	-	A	-	159 (21)	
3	C	G	G	C	-	A	-	39 (5)	
4	C	G	C	C	del	NA ^b	-	23 (3)	
5	T	G	C	T	-	G	insCTCAG	3 (0.4)	
6	C	G	C	C	-	A	insCTCAC	2 (0.3)	
7	C	A	C	C	-	G	insCTCAG	2 (0.3)	

^a The haplotypes for 9 individuals out of 393 individuals could not be unequivocally determined, and these data are not included.^b NA, not applicable

表 7

PDT analysis of haplotype transmission in the bipolar pedigrees under the affection status model I (II)

Haplotype ^a	Parent-to-offspring		Transmission in disordant sibs		Z score	P value
	Transmitted	Non-transmitted	Affected	Non-affected		
1	52 (73)	60 (83)	130 (139)	198 (179)	-1.5 (-1.3)	0.136 (0.200)
2	21 (27)	13 (20)	49 (52)	58 (51)	2.1 (2.1)	0.039 (0.038)
3	6 (12)	5 (8)	8 (14)	16 (13)	-0.9 (0.6)	0.345 (0.555)
4	1 (2)	2 (3)	7 (7)	12 (9)	-0.4 (-0.9)	0.654 (0.361)

^a Only four common haplotypes were analyzed. See Table 1 for the structure of each haplotype.

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析に関する研究：

ゲノム解析による精神疾患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

研究要旨 染色体 5q34-q35 に存在している GABA 受容体遺伝子クラスターと気分障害との関連を検討した。GABRG2, GABRB2, GABRA1, GABRA6 遺伝子の変異検索を行い、症例対照解析で関連をスクリーニングした。その結果、GABRA1 遺伝子の多型およびハプロタイプとの関連が示唆された。その関連は NIMH 家系において確認された。GABRA1 遺伝子は気分障害の関連遺伝子である可能性が示された。

A. 研究目的

13 年度に引き続き精神疾患に関連している 5 番染色体長腕に存在している遺伝子を同定することを目的とした。本年度はこの領域ある γ アミノ酪酸 (GABA) 受容体遺伝子がクラスターを検討した。このクラスターでは GABAA 受容体 $\gamma 2$ サブユニット遺伝子 (GABRG2)、 $\beta 2$ サブユニット遺伝子 (GABRB2)、 $\alpha 1$ サブユニット遺伝子 (GABRA1)、 $\alpha 6$ サブユニット遺伝子 (GABRA6) が含まれる。GABA は神経抑制性伝達物質として中枢神経系や精神活動に関与しており、様々な精神疾患と関連が示唆されている。うつ病患者では脳脊髄液や血漿中の GABA 濃度の低下などが見られ、気分障害の“GABA 仮説”が提唱されている。GABAA 受容体は生体内でいくつかのサブユニットから構成されており、そのなかでも、 $\gamma 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\alpha 1$ サブユニットの組み合わせがもっとも脳に多く発現している。

B. 研究方法

日本人気分障害患者（双極性 24 人）を対象として、GABRA1、GABRG2、GABRB2、GABRA6 の exon-intron junction を含む全ての exon 及び、5' 上流配列約 1000bp について変異検索を行った。変異検索は、変性高速液体クロマトグラフィー (dHPLC)、direct

sequence 法で行った。検出された多型は、日本人気分障害患者 272 人 (双極性 125 人、単極性 147 人)、健常対照者 192 人で PCR-RFLP 法、direct sequence 法、AcycloPrimeTM-FP SNP Detection 法を用いて遺伝子型を決定し、患者群と健常者群について比較を行った。確認のために、NIMH Initiative Bipolar Pedigrees の家系 88 家系、480 人を用いて TDT 解析を行った。本研究は、筑波大学、理化学研究所、NIMH の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

変異検索の結果、GABRA1 遺伝子に 14 ヶ所、GABRG2 遺伝子に 3 ヶ所、GABRB2 遺伝子に 2 ヶ所の一塩基置換多型 (SNP) やマイクロサテライト多型を検出した。多型はいずれもイントロンや非翻訳領域に存在するか同義的置換であった。そのうち、変異型の対立遺伝子頻度が 10% 以上の 9 種類の SNPs について遺伝子型を決定した。GABRA1 遺伝子 156T/C 多型において患者群と対照群でアリル頻度に差が認められたため、GABRA1 遺伝子の 5 つの多型についてハプロタイプ解析を行ったところ、症例・対照間で有意差が認められた。また、このハプロタイプは新規に検出した第 2 イントロンの IVS2-712(GT)_n と 156T/C 多型のハプロタイプとほぼ完全な連

鎖不平衡にあり、IVS2-712(GT)_n-156T/C ハプロタイプでも、関連は有意だった。

関連を確認するため、NIMH Pedigrees で TDT, PDT を行ったところ、気分障害との関連を支持する結果を得た。

D. 考察

本研究で GABRA1 遺伝子が双極性障害と関連している可能性が示された。うつ病性障害との関連は本研究では統計学的には有意ではなかったものの、同じ傾向を示したので、本研究の結果は GABRA1 遺伝子的气分障害との関連が示唆されたと結論される。

本研究で検出された気分障害と関連する多型およびハプロタイプはそれ自体ではアミノ酸の一次構造を変えると予想される変異ではない。遺伝子の発現調節に関連している可能性があるが、今後の研究課題である。

E. 結論

GABRA1 遺伝子の 156T/C 多型やそれを含むハプロタイプもしくはそのハプロタイプと連鎖不平衡にある変異が気分障害発症に関連することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, 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* 7(9):954-961, 2002
2. Ohtsuki T, Watanabe H, Toru M, Arinami T: Lack of evidence for association between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and schizophrenia. *Psychiat Res* 109:93-96, 2002
3. Sakurai T, Migita O, Toru M, Arinami T: An

association between a missense polymorphism in the close homologue of L1 (CHL1, CALL) gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7:412-415, 2002

4. Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha genes in schizophrenia and alcohol dependence: possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence. *Am J Med Genet*, 114: 15-23, 2002
5. The Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG): Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families. *Am J Med Genet* in press
6. Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Ishikawa K, Minowa Y, Noguchi E, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Kojima T: Significant Linkage to Chromosome 22q for Exploratory Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia. *Am J Med Genet* in press
7. Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Kamioka K, Yu SY, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families. *Am J Med Genet* in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Chromogranin B 遺伝子と双極性障害との遺伝子関連研究

—主として日本人統合失調症において有意な関連がみられた部位についての検討—

(分担研究者 稲田俊也 名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学分野助教授)

研究要旨：臨床遺伝学的研究の結果から、機能性精神疾患のなかでも双極性障害の発症には遺伝的要因の深く関わっていることが示されている。われわれは、統合失調症を対象とした 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において、有意な差がみられた 20 番染色体上のマーカー D20S95 の最も近傍に存在する Chromogranin B 遺伝子の変異検索を行い、Exon4 内に見出した変異型のうち、日本人統合失調症との間に有意な関連が認められた 1058G/C, 1104G/A, 1250G/A 変異を含む後半 5 個の遺伝子変異型クラスターについて、双極性障害 178 名と健常対照者 192 名を対象として症例群間比較を行った。その結果、いずれの遺伝子多型においても症例対照間に有意な関連は見いだせなかったが、今後さらに症例数をふやし、検討する予定である。

研究協力者：

飯嶋良味¹⁾、坂元 薫²⁾、福永貴子³⁾、中平 進⁴⁾、有波忠雄⁵⁾、大槻露華⁵⁾、樋口輝彦⁶⁾

研究協力者所属施設：

- 1) 国立精神・神経センター精神保健研究所
- 2) 東京女子医科大学神経精神科
- 3) 東京女子医科大学第二病院心の医療科
- 4) 東京高尾病院
- 5) 筑波大学基礎医学系遺伝医学
- 6) 国立精神・神経センター国府台病院

A. 研究目的

双極性障害の診断一致率は一卵性双生児においては約70%であるのに対し、第1度親族では約10%と低くなることから、双極性障害の発症に遺伝的要因の関与することが広く知られており、その発症脆弱性に関連する遺伝子検索が精力的に行われている。本研究の目的は代表的な機能性精神疾患の一つである双極性気分障害とクロモグラニンB遺伝子との間に関連がみられるかどうかについて検討することである。これまでにわれわれは、統合失調症の発症脆弱性に関連する遺伝子座位の系統的なスクリーニング解析を行ってきており、第20番染色体上のマーカー D20S95 において症例・対照間に有意な差を見いだした($p=0.000005$, Kitao *et al.*, 2000)。この D20S95 の最も近傍に位置する遺伝子が Chromogranin B 遺伝子である

ことから、引き続き統合失調症患者を対象に Chromogranin B 遺伝子の変異検索および関連解析を行ったところ、Exon4 に位置する4つの変異において、有意な関連があることを見いだした。同様の所見はその後、中国人グループからも Chromogranin B 遺伝子 Exon4 中の別の変異において、統合失調症との間に有意な関連が報告されている(Zhang *et al.*, 2002)。この Chromogranin B 遺伝子の位置する染色体 20pter から 20p12 にかけての領域は、双極性障害においても、米国国立精神保健研究所の家系を用いた研究で、パラメトリック連鎖解析によってロッド値1以上が示された領域である(Detera-Wadleigh *et al.*, 1997)。今回われわれは、Chromogranin B 遺伝子が双極性障害と関連するかどうかについて、主として日本人統合失調症との間に有意な関連が認められた多型を含む5個の遺伝子変異型について検討した。

B. 研究方法

対象は、2001 年に出された 3 省合同の遺伝子解析研究における倫理指針に基づき、文書及び口頭で本研究の目的および意義についての説明を行い、書面での同意の得られた東京都内の精神科治療施設に通院または入院中の患者で、DSM-IV 診断基準で双極 I 型障害または双極 II 型障害と診断された 178 名と、精神疾患に関する遺伝子解析研究に自発的意志により参加を表明した者でこれまでに精神科受診歴のない健常対照者のうち、年齢・性別のマッチした 192 名である。各対象者から採血した血液より DNA を抽出し、Chromogranin B 遺伝子の各変異部位を

PCR-Direct Sequence 法にて増幅, ABI 3100 genetic analyzer にて遺伝子型の解析を行った。両群の遺伝子型出現頻度をそれぞれ集計し, 2X2, 2X3 のカイニ乗検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。なお, 本研究は, 名古屋大学医学部, 東京女子医科大学および国立精神・神経センター国府台地区における倫理委員会の審査で承認を得て行っている。

C. 研究結果

Chromogranin B 遺伝子 Exon4 は全長 1766bp で 9 個のミスセンス変異と 1 個のサイレント変異が存在する。これら 10 個の変異に Exon4-11bp に位置する変異を加え, 計 11 個の変異は前半 6 個のクラスターと後半 5 個のクラスターに分けられる。今回われわれは, 日本人統合失調症との間に有意な関連が認められた 1058G/C, 1104G/A, 1250G/A 変異を含む後半 5 個の遺伝子変異型クラスターについて, 双極性障害との関連を検討した。全ての変異において遺伝子型の出現頻度は Hardy-Weinberg 平衡に矛盾しなかった。今回検討したいずれの変異型についても, 双極性障害との間に有意な関連は認められなかった (表 1)。

D. 考察

Chromogranin family (A, B, C) は種々の神経細胞に分布しており, 脳脊髄液中にも含まれる可溶性分泌タンパクであり, 褐色細胞種や神経内分泌腫瘍においては, カテコールアミン等と共に過剰に分泌されるため, それらの有用な診断マーカーであると考えられているが, Chromogranin がカテコールアミンの調節に及ぼす生理的意義についてはまだ不明な点も多く, 今後の研究課題となっている。また, 精神科領域における検討では脳脊髄液中における Chromogranin A および B が, 統合失調症患者において有意に減少していること (CHGA: $p < 0.004$, CHGB: $p < 0.02$, Landen *et al.*, 1999) や, 海馬歯状回における Chromogranin A 陽性細胞数の有意な減少 (Shibata *et al.*, 2001) が報告されており, Chromogranin は精神疾患の機能的候補遺伝子として重要な役割を担っている可能性が考えられる。今回検討した日本人統合失調症患者との間に有意な関連が認められた 1058G/C, 1104G/A, 1250G/A 変異を含む後半 5 個の遺伝子変異型の解析結果では, 双極性気分障害との間に有意な関連はみられず, Chromogranin B 遺伝子変異型の双極性障害の発症脆弱性に及ぼす影響については確認できなかったが, 今後さらに症例数を増やして検討を重ね, あわせてハプロタイプ解析による検討を行う予定である。

E. 参考文献

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. *Psychiatr Genet.* 2000; 10(3): 139-143.

- 2) Zhang B, Tan Z, Zhang C, Shi Y, Lin Z, Gu N, Feng G, He L.: Polymorphisms of chromogranin B gene associated with schizophrenia in Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2002; 323(3): 229-233.
- 3) Landen M, Grenfeldt B, Davidsson P, Stridsberg M, Regland B, Gottfries CG, Blennow K.: Reduction of chromogranin A and B but not C in the cerebrospinal fluid in subjects with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9(4): 311-315.
- 4) Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Yoshikawa T, Sanders AR, Goldin LR, Turner G, Rollins DY, Moses T, Guroff JJ, Kazuba D. *et al.*: Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 4, 7, 9, 18, 19, 20, and 21q. *Am J Med Genet.* 1997; 74(3): 254-262.
- 5) Shibata I, Ito M, Iwasaki T, Matsumoto I, Niwa S: Neuronal orientation variability in the hippocampal subfield CA4 and reduction of chromogranin A immunoreactivities in the dentate gyrus in schizophrenia. *International Congress On Schizophrenia Research*, 2001

G. 研究発表

1. 稲田俊也, 樋口輝彦, 上島国利, 中込和幸, 岡島由佳, 三村 将, 磯野 浩, 大坪天平, 山田光彦, 稲本淳子, 岩波 明, 平島奈津子, 篠田淳子, 松尾幸治, 大溪俊幸, 三宮正久, 中川種栄, 西岡玄太郎, 加藤忠史, 山田和夫, 田島 治, 神庭重信, 岡崎祐士, 長沼英俊: Young Mania Rating Scale 日本語版の信頼性についての予備的検討. *臨床精神薬理* 5(4): 425-431, 2002.
2. Furukawa T, Inada T, Adams CE., McGuire H, Inagaki A, Nozaki S: Are the Cochrane group registers comprehensive? A case study of Japanese psychiatry trials. *BMC Medical Research Methodology* 2: 6, 2002.
3. Inada T, Yagi G, Miura S: Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 57(2-3): 227-238, 2002.
4. Obata T, Aomine M, Inada T, Kinemuchi H: Nicotine suppresses 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) induced hydroxyl radical generation in rat striatum. *Neurosci Lett* 330(1): 122-124, 2002.
5. Kokai M, Inada T, Ohara K, Shimizu M, Iwado H, Morita Y: Inter-rater and test-retest reliability of the Japanese version of the subjective deficit syndrome scale. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 18: 145-149, 2003.
6. Inada T, Beasley C, Tanaka Y, Walker D: Extrapyramidal Symptom Profiles Assessed with DIEPSS: Comparison with Western Scales in the Clinical Double-Blind Studies of Schizophrenic Patients Treated with either Olanzapine or Haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 18(1): 39-48, 2003.