

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

気分障害の高精度候補領域解析
および精神疾患ゲノムバンクの構築
に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 吉川武男
平成16(2004)年 4月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

気分障害の高精度候補領域解析および
精神疾患ゲノムバンクの構築に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 武男

平成16（2004）年 4月

目次

I 総括研究報告

気分障害の高精度候補領域解析および精神疾患ケノムバンクの構築 --- 1

吉川武男

(資料) 1 JGIMD 構成メンバー

2 ケノムスキャン用の bipolar サンプル収集状況

3 COSMO 内規および構成メンバー

4 IMPA2 遺伝子解析結果の詳細

5 5HTR3A & 3B 遺伝子解析結果の詳細

II 分担研究報告

1 家系の収集 ----- 44

岡崎祐士

2 5HTR2C 遺伝子 Cys23Ser 変異の機能解析および遺伝解析 ----- 47

尾崎紀夫

3 家系の収集および候補遺伝子の遺伝学的解析 ----- 54

加藤忠史

4 双極性障害における Chromogranin B 遺伝子の大規模関連研究 ----- 56

稲田俊也

5 家系の収集 ----- 61

南光進一郎

6 神経栄養因子遺伝子多型と気分障害 ----- 62

功刀 浩

7 家系の収集 ----- 68

三辺義雄

8 家系の収集 ----- 70

西川 徹

9 ラット海馬における網羅的な遺伝子発現解析に関する研究 ----- 71

三國雅彦

10 双極性障害の連鎖領域における候補遺伝子の解析に関する研究 ----- 75

塩江邦彦

Ⅲ	研究成果の刊行に関する一覧表	77
Ⅳ	研究成果の刊行物・別刷	83

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

気分障害の高精度候補領域解析および
精神疾患ケノムバンクの構築に関する研究

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

気分障害の成因として感受性遺伝子群の寄与が明らかとなっているか、本研究では、これまで結論が不明確になりかちであった気分障害の遺伝子研究を、全国の気分障害遺伝研究で実績を持つ施設が共同し、力を結集して水準の高い遺伝子解析を実現することを目指した。具体的には、（１）解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する、（２）解析対象サンプル数をなるべく多くする、（３）ケノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピングをし、またハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行う、（４）集団遺伝学的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを行う、の４項目を研究の基軸に据え、これら４条件を高い水準で満たした研究を順次進めた。また、長期的な視野に立った研究資源の整備が重要と考え、収集するサンプルのリンパ球を株化し、「精神疾患ケノムバンク」の構築にも着手した。このようなリソースは、当該研究の近視眼的成果はかりでなく、幅広く国民の保健・医療・福祉の充実につながる研究に資することが期待される。

分担研究者

岡崎祐士（三重大学医学部・教授）
尾崎紀夫（名古屋大学医学部・教授）
加藤忠史（理化学研究所脳科学総合研究センター・チームリーダー）
稲田俊也（名古屋大学医学部・助教授）
南光進一郎（帝京大学医学部・教授）
功刀浩（国立精神・神経センター神経研究所・部長）
三辺義雄（浜松医科大学・講師）
西川徹（東京医科歯科大学・教授）
三國雅彦（群馬大学医学部・教授）
塩江邦彦（山梨大学医学部・講師）

研究目的

２大内因性精神疾患の１つである気分障害は、主にうつ病と躁うつ病から成り、比較的高い発症頻度をもつ（うつ病で生涯発症率２０－３０％、躁うつ病で１％弱）。薬物で症状を完全にはコントロールできない症例も多く、中高年の自殺の潜在的な原因として大きな問題ともなっている。このように、気分障害はその頻度の高さ、患者個人、家族、そして社会に及ぼす影響を考えると、原因究明、それに基づいた合理的な治療の開発、予防法確立への努力は、

厚生労働行政の重要な課題と言える。

気分障害の発症には、遺伝的な基盤が関与することか明らかとなっている。例えば躁うつ病については、遺伝子の寄与は70%前後と推定されている。よって、遺伝的基盤を明らかにしていく研究は、気分障害の原因究明—それに基づく医療・福祉的援助の考案にとって必要不可欠である。ただ、気分障害の発症に関係する遺伝子（感受性遺伝子）は複数存在し、1つ1つの遺伝子の効果は大きくないことか予想されている（オッズ比は高々1.5～2程度）。このような複雑遺伝機構により、これまでの分子遺伝学的な研究は結果か曖昧なものか多かった。感受性遺伝子群の疾患の発症に対する関与の程度を明確にするには、（1）解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する、（2）解析対象サンプル数をなるべく多くする、（3）ゲノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピング、ハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行う、（4）集団遺伝的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを調べる、の4つが必要と考える。本研究では、これら4条件を高い水準で満たした「気分障害の高精度候補遺伝子・候補領域解析」のアプローチをとることによって、多くの偽陽性および偽陰性の両方を排除し、真の感受性遺伝子群を明らかにし、診断・創薬・予防の根本的方策につながることを目的とする。

また、遺伝子研究においては長期的な視野に立った研究資源の整備が重要と考え、収集するサンプルの末梢血リンパ球を株化し、「精神疾患ゲノムバンク」の構築を目指す。このようなリソースは、当該研究の近視眼的成果ばかりでなく、幅広く国民の保健・医療・

福祉の充実に資することが期待されるからである。

研究方法

我々は、以下の4項目を研究の基軸に据えて研究目標にアプローチしている。

- （1） 解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する
- （2） 解析対象サンプル数をなるべく多くする
- （3） ゲノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピング、ハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行う
- （4） 集団遺伝的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを調べる。

（1） に関して 気分障害の表現型として、DSM-IV 診断に基づいた双極性障害を対象にする。単極性障害に比べて、より遺伝的寄与が大きいことが報告されているからである。また、疾患サンプルと対照群サンプルの間で階層化かないことを Pritchard の方法で確認する。

（2） に関して 本研究の共同研究体制で、現在双極性障害約500例、年齢・性別をマッチさせた対照群約500例を収集している。これらのサンプルを解析の出発点とする。再現性解析としては、今後収集するサンプルおよび米国 National Institute of Mental Health (NIMH) が収集した96の双極性家系、総勢536人のサンプルを用いる。

（3） に関して ゲノム上で連鎖不平衡が保たれている範囲は領域によっても異なるか、我々は予想される最低限の数千bpを標準としてタイピングの

密度を定める。つまり遺伝子の平均的な大きさが 30 kbp とすると、遺伝子あたり 10 個前後の多型をタイピングすることになる。それらの遺伝子型データから連鎖不平衡パラメータを計算し、ハプロタイプを構築してより conservative なアルゴリズムである COCAPHASE を用いて解析を行う。

(4) に関して 遺伝子多型の機能解析は、遺伝子や多型の位置・種類によって、転写活性、酵素活性、その他必要な細胞生物学的アッセイを行う。

研究結果

(1) 全国ネットワークによる双極性障害サンプル収集

気分障害の中でも、発症に関して遺伝的効果が大きくかつ遺伝的異質性が少ないと考えられる双極性障害に解析の対象を絞ったが、双極性障害を単独ないし少数施設で十分な数収集するのは現実に非常に困難である。よって本研究では、分担研究者が中心となり気分障害の遺伝的研究の全国組織 JGIMD (Japanese Genetics Initiative for Mood Disorder、代表世話人 樋口輝彦、岡崎祐士、吉川武男)を立ち上げた(参考資料 1)。現在 46 施設に参加いただいている。参考資料 2 にあるように、今年度は合計 486 例の双極性障害サンプルが収集できた。これは今後の 10 万 SNPs (single nucleotide polymorphisms)による全ゲノム関連解析に使用する予定である。

各施設における個別のサンプリング効率化の取り組みも特記すべきものと思われる。例えば分担研究者である三重大学の岡崎のところでは、三重県における主要な病院 5 施設で気分障害薬の治験ネットワークを立ち上げたか、

このネットワークにより双極性障害サンプルの収集、質の高い臨床情報の蓄積が大きく促進されることか期待される。また、分担研究者である浜松医科大学の三辺のところでは、静岡県におけるサンプルリクルートおよび構造化臨床情報収集体制の構築を行い、サンプル DNA および付帯臨床情報収集の効率化が図られている。

この他、JGIMD の中でもコアとなるメンバーが COSMO (Collaborative Study of Mood Disorders) という組織を形成し(参考資料 3)、case (双極性障害)と control サンプルを共有し、個別候補遺伝子解析を行っている。候補遺伝子解析の結果については以下に述べる。

(2) 遺伝子解析

上記の通り、個別候補遺伝子解析は COSMO が中心になって開始したか、ケースコントロール研究で偽陽性の結果につながる因子としてサンプルの階層化 (stratification)の問題がある。この問題について COSMO サンプルを検討するため、全ゲノム上から 21 個の SNPs を選択し解析した。SNPs は次のデータベースから選んだ the database of Japanese Single Nucleotide Polymorphisms (JSNP <http://snp-ims.u-tokyo.ac.jp/>), Celera Discovery System (Celera <http://www.celeradiscoverysystem.com/>), Entrez SNP on NCBI (dbSNP <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)。タイピングは TaqMan 法による Assays-on-Demand™ SNP genotyping system (Applied Biosystems <http://www.appliedbiosystems.com/>)に基づいて行った。統計は、Pritchard らによる STRUCTURE プログラムを用いてお

こなつた。その結果、 $Pr(K=1) > 0.99$ となり、サンプルは遺伝的にほぼ均一な集団と考えられた。

次に、主任研究者の施設で検討した遺伝子およびその結果は以下の通りである。

(A) Myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2)

双極性障害にリチウムが治療効果を持つことは広く知られている。リチウムの治療濃度での標的分子に関してはまだ不明な点も多いが、イノシトール 1リン酸を加水分解してフリーのイノシトールを産生する myo-inositol monophosphatase (IMPA) 活性を阻害することが有力視されている。IMPAには1型と2型があり、後者は我々が1997年に新規にクローニングしたものである。IMPA2は染色体18番p11.2に載っており、この領域は双極性障害の連鎖解析で有意な連鎖が報告されている部位でもある。よって我々は、この遺伝子を詳細に解析し以下のような結果を得た(参考資料4)。

- 双極性障害494例、年齢・性別がマッチしたコントロール537例を解析
- IMPA2遺伝子領域からなるべく均等間隔になるよう、また情報量のたかいSNPを20個選択
- ケノムの連鎖不平衡(LD linkage disequilibrium)解析では、IMPA2遺伝子領域は4つのLD領域からなり、イントロン1, イントロン2, イントロン7にLDのギャップがあることが判明
- ハプロタイプ解析から、プロモーター領域を含むLDブロックが双極性障害の発症に関連している

- リスク対立遺伝子、プロテクティブ対立遺伝子、最頻対立遺伝子を含む3つのプロモーターコンストラクトを作成して、Hela細胞、NIH293T細胞、HepG2細胞にトランスフェクションして転写活性を調べたが、これらの細胞では活性に変化は見られなかった
- IMPA2遺伝子の機能解析では、遺伝子産物がホモダイマーを作ること、IMPA1活性と比べると弱いか inositol-1-phosphate → inositol+phosphate 活性を有すること、酵素活性にはMgイオンが必要であること、また酵素活性はLiで阻害を受けることなど明らかとなった

(B) HTR3A, 3B 遺伝子

この2つの遺伝子は、セロトニン受容体遺伝子のサブタイプであり、イオンチャンネル型である。両遺伝子は染色体11番q23.1-23.2領域にタンテムに並んでいる。上記IMPA2遺伝子と同様に高密度タイピングを行い、ハプロタイプ解析を行った。その結果、感情病の中でも女性の気分障害においてHTR3B遺伝子が有意な関連を示した(参考資料5)。

上記の他、各分担研究者が行った遺伝子解析結果の概要は以下の通りである。

- 尾崎紀夫ら(名古屋大学) — 気分障害の有力な候補遺伝子である5HTR2CのCys23Serアミノ酸変異の機能解析を多面的確度から行った。遺伝学的検討では、日本人において変異対立遺伝子の頻度が低く、十分な統計的検出力が得られなかった。

- ・加藤忠史ら（理化学研究所）－ミトコンドリア関連遺伝子 NDUFV2、ミトコンドリア DNA、XBP1 その他の遺伝子の遺伝学的解析、機能解析を行い、前3者の遺伝子がそれぞれ双極性障害の発症に影響を及ぼすことを明らかにした。
- ・稲田俊也ら（名古屋大学）－染色体20番の網羅的な解析から、統合失調症に関連のある遺伝子として chromogranin B を明らかにしたか、統合失調症—双極性障害の共通分子基盤仮説に鑑み、同遺伝子を双極性障害579例、健常対照者704例という大規模サンプルで遺伝的影響を検討した。いずれの SNPs も双極性障害全体には効果かみられなかったものの、1つの SNP と双極性障害 II 型との間に関連が認められた。
- ・功刀浩ら（国立精神・神経センター）－神経栄養因子をコードする遺伝子、BDNF と NT-3、およびそれらの低親和性受容体をコードする p75^{NTR} 遺伝子を解析し、BDNF についてはこれまで見逃されていた多型の新規構造を見だし、NT-3 の 2 塩基繰り返し配列にはエンハンサー機能があることを明らかにし、p75^{NTR} 遺伝子にあるミスセンス変異は大うつ病の発症に関連のあることを明らかにした。
- ・三國雅彦ら（群馬大学）－気分障害あるいはストレス関連疾患の分子病理に重要な役割を果たす候補遺伝子を網羅的に同定すべく、ラット海馬から得られた ESTs (expressed sequence tags) のカタログ作成を行った。
- ・塩江邦彦ら（山梨大学）－双極性障害の連鎖領域の1つである染色体

21番 q22.3 から3つの候補遺伝子、TRPM2, PDE9A, SYNJ1 を選択し、ケースコントロール解析を行った。本解析では有意な関連は認めなかった。

(3) ゲノムバンクの構築に関して
将来のゲノムバンク設立に向けて、全国の分担研究者および研究協力者から血液サンプルを送ってもらい、リンパ球を株化したものは以下の通りである。

- ・気分障害家系－37家系、計111サンプル
 - ・気分障害孤発例－129サンプル
 - ・統合失調症家系－51家系、計153サンプル
 - ・統合失調症孤発例－43サンプル
 - ・分裂感情障害孤発例－7サンプル
 - ・摂食障害家系－13家系、39サンプル
 - ・健常コントロール－99サンプル
- 総計 555サンプル**

考察

本研究の最終目標は、オールシャパンの総力を結集して双極性障害のサンプルを1000例近く収集し、10万 SNPs による全ゲノム関連スキャンをすることにおいているか、それに向けて DNA 収集は着実に進んでいる。また、候補遺伝子解析においても、オッズ比が1.5～2程度の複雑遺伝疾患感受性遺伝子の同定には、各施設が単独で少数サンプルを解析する時代ではなくなりつつある。本研究で組織された共同研究体制は、日本における今後の遺伝子研究の牽引役に発展していくことを期待する。また、遺伝解析の結果の傍証あるいは信頼性を高めるために

は、遺伝子多型の機能的効果を調へることは必須であり、本研究でも精力的に取り組んでいる。

結論

気分障害の感受性遺伝子の同定に向けて、質の高い遺伝解析を実現すべく組織した共同研究体制は、その成果を着実に積み上げている。

健康危険情報

なし

研究発表

(1) Yoshitsugu K, Meerabux JMA, Asai K, Yoshikawa T Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 116B 27-31, 2003

(2) Iwayama-Shigeno Y, Yamada K, Toyota T, Shimizu H, Hattori E, Yoshitsugu K, Fujisawa T, Yoshida Y, Kobayashi T, Toru M, Kurumaji A, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T Distribution of haplotypes derived from three common variants of the *NR4A2* gene in Japanese schizophrenic patients *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 118B 20-24, 2003

(3) Ebihara M, Ohba H, Hattori E, Yamada K, Yoshikawa T Transcriptional activities of cholecystokinin promoter haplotypes and their relevance to panic disorder susceptibility *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 118B 32-35, 2003

(4) Kikuchi M, Yamada K, Toyota T, Itokawa M, Hattori E, Yoshitsugu K,

Shimizu H, Yoshikawa T Two-step association analyses of the chromosome 18p11.2 region in schizophrenia detect a locus encompassing *C18orf1* *Mol Psychiatry* 8 467-469, 2003

(5) Toyota T, Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T Analysis of a cluster of polymorphisms in *AKT1* gene in bipolar pedigrees a family-based association study *Neurosci Lett* 339 5-8, 2003

(6) Arinami T, Ishiguro H, Minowa Y, Ohtsuki T, Tsujita T, Imamura A, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Shimizu H, K Yoshitsugu K, Shibata H, Fujii Y, Fukumaki Y, Tashiro N, Inada T, Iijima Y, Kitao Y, Furuno T, Someya T, Muratake T, Kaneko N, Tsuji S, Mineta M, Takeichi M, Ujike H, Takehisa Y, Tanaka Y, Nakata K, Kitajima T, Nishiyama T, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Ohara K, Ohara K, Suzuki Y, Shibuya H, Ohmori O, Shinkai T, Horii H, Nakamura J, Kojima T, Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Nanko S, Yoneda H, Kusumi I, Kameda K, Koyama T, Fukuzako H, Hashiguchi T, Tanabe K, Okazaki Y Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 120B 22-28, 2003

(7) Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, Ohba H, Watanabe A, Hattori E, Shimizu H, Kumakura T, Ebihara M, Meerabux JMA, Toru M, Yoshikawa T A microsatellite repeat in the promoter of the NMDA receptor 2A subunit (*GRIN2A*) gene suppresses transcriptional activity and

correlates with chronic outcome in schizophrenia *Pharmacogenetics* 13 271-278, 2003

(8) Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JIIr, Craddock N, Raymond DePaulo J, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Tureck G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, Curtis D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zand PP, Jianjun Liu J, Gilliam C, Juo S-H, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonndqvist J, Nothen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau G A, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillan A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin J-L, Antonarakis SE, Akarsu N Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder part III bipolar disorder *Am J Hum Genet* 73 49-62, 2003

(9) Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T Genetic analysis of a functional GRIN2A promoter (GT)_n repeat in bipolar disorder pedigrees in humans *Neurosci Lett* 345 53-56, 2003

(10) Yamada K, Watanabe A, Iwayama-

Shigeno Y, Yoshikawa T Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders *Neurosci Lett* 349 9-12, 2003

(11) Kikuchi M, Yamada K, Toyota T, Yoshikawa T C18orf located on chromosome 18p11.2 may confer susceptibility to schizophrenia *J Med Dent Sci* 50 225-229, 2003

(12) Ebihara T, Ohba H, Kikuchi M, Yoshikawa T Structural characterization and promoter analysis of human potassium channel Kv8.1 (*KCNVI*) gene *Gene* 325 89-96, 2004

(13) Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Arai M, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese *Biol Psychiatry* 55 804-810, 2004

(14) Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukasawa M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Itokawa M, Meerabux JMA, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori N, Yoshikawa T Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B* *Hum Mol Genet* 13 551-561, 2004

(15) Nakatani N, Aburatani H, Nishimura K, Semba J, Yoshikawa T Comprehensive expression analysis of a rat depression model *Pharmacogenomics J* 4 114-126, 2004

(16) Itokawa M, Kasuga T, Yoshikawa T, Matsushita M Identification of a male schizophrenic patient carrying a de novo balanced translocation, t(4,13)(p16.1,q21.31) Psychiatry Clin Neurosci (in press)

(17) Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Yoshida Y, Toyota T, Itokawa M, Hattori E, Shimizu H, Yoshikawa T Family-based association study of schizophrenia with 444 markers and analysis of a new susceptibility locus mapped to 11q13.3 Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet (in press)

(18) 吉川武男、石塚祐一、中谷紀章、渡辺明子 気分障害（うつ病）の遺伝的基盤—動物モデルの QTL 解析 Molecular Medicine、Vol 40, No 3, 280-287、中山書店、東京、2003

(19) 服部栄治、吉川武男 統合失調症の候補遺伝子および連鎖領域の多型解析 Schizophrenia Frontier、Vol 4, No 1, 12-17、メディカルレビュー社、東京、2003

(20) 中谷紀章、吉川武男 動物モデルを用いたうつ病感受性遺伝子群同定の

アプローチ 日本神経精神薬理学雑誌、Vol 23, 161-169, 2003

(21) 糸川昌成、吉川武男 遺伝子研究からみた統合失調症のグルタミン酸仮説 精神神経学雑誌、Vol 105, No 11, 1349-1362、2003

(22) 中谷紀章、吉川武男 うつ病の病態動物モデル CLINICAL NEUROSCIENCE、vol 22,170-172, 2004

(23) 吉川武男、中谷紀章 動物モデルを用いた気分障害標的遺伝子探索 vol 4,98-99, 2004

(25) 糸川昌成、吉川武男 臨床遺伝と病態理解 医学のあゆみ vol 208,146-152,2004

知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得
なし
- (2) 実用新案
なし
- (3) その他
なし

Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders (JGIMD) 参加施設
平成15年10月1日現在

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
弘前大学医学部	兼子 直 先生
国立療養所南花巻病院	澁谷 治男 先生
東北大学医学部	曾良 一郎 先生、沼知陽太郎先生 吉田寿美子先生
福島県立医科大学	丹羽 真一 先生
群馬大学医学部	三国 雅彦 先生
獨協医科大学	秋山 一文 先生
新潟大学医学部	染矢 俊幸 先生、村竹 辰之 先生
筑波大学医学部	有波 忠雄 先生
山梨大学医学工学総合研究部	神庭 重信 先生、塩江 邦彦 先生
千葉大学医学部	伊豫 雅臣 先生、橋本 謙二 先生
国立精神・神経センター	樋口 輝彦 先生*、飯嶋 良味 先生
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	功刀 浩 先生
東京医科歯科大学	西川 徹 先生、本橋伸高先生、柏淳先生
東京大学保健管理センター	佐々木 司 先生
東京都精神医学総合研究所 理化学研究所	糸川 昌成 先生
脳科学総合研究センター 理化学研究所	吉川 武男*
脳科学総合研究センター	加藤 忠史 先生*
東京警察病院	南海 昌博 先生
日本大学医学部	小島 卓也 先生、高橋 栄 先生
東邦大学医学部	中村 道子 先生
帝京大学医学部	南光進一郎 先生
聖マリアンナ医科大学	朝倉 幹雄 先生
東京女子医科大学	坂本 薫 先生

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

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

参考資料2 ケノムスキャン用のbipolar sample収集状況 (平成15年度)

施設名 (順不同)	総数	Bipolar I	Bipolar II	備考
岡山大学	143	106	37	
浜松医科大学	37	29	8	
千葉大学	18			bipolar I, IIについての 情報取り寄せ中
東北大学	9	7	2	
国府台病院	2	2		
東京警察病院	7	4	3	
理研 (Dr 加藤)	~40			リンパ球培養中
藤田保健衛生大学・名古屋大 学 (尾崎、稲田、岩田)	121			bipolar I, IIについての 情報取り寄せ中
新潟大学	25	16	9	
都精研	11	9	2	
東邦大学	3	3		
帝京大学	17	5	12	
東京医科歯科大学一理研	34	5	11	増分の情報未整理
理研	19	15	2	増分の情報未整理
合計	486 (+37)			

参考資料 3

Collaborative Study of Mood Disorders における内規

第 1 条 (目的)

本研究は、気分障害における病態生理・発症脆弱性・治療反応性等の解明、および新規治療法・診断予防法の開発を目指した遺伝子解析を目的とするものである。

第 2 条 (組織)

前条に掲げる目的に向け Collaborative Study of Mood Disorders (以下「COSMO」という)を組織する。

第 3 条 (参加資格)

参加資格は、以下の基準を満たす研究者または研究グループとする。

- (1) 本研究は科学技術会議「ヒトゲノムに関する基本原則」及び3省「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行われるものであるため、参加施設は3省合同指針に適合した倫理審査委員会での承認を得ている。
- (2) bipolar disorder sample を 50 以上、かつ unipolar disorder sample を含めて気分障害サンプルを合計して 100 以上、およびそれらサンプルに匹敵する数の対照群サンプルを共同研究に提供できる研究者または研究グループ(以下、研究者等と呼ぶ)
- (3) 他の施設から依頼された genotype が行える。
- (4) 新たな研究者等の参加には、COSMO 参加研究者等の全員の承認を必要とする。

第 4 条 (研究の進め方)

- 1 研究者等が、解析したい遺伝子あるいはゲノム領域をプロジェクト提案書の形で COSMO 各メンバーに提示し、メンバー全員の賛同を得てから開始する。
- 2 提案施設以外のメンバーは、各自の保有する DNA sample を genotype してデータをプロジェクト提案施設に送るか、あるいは DNA sample または PCR product をプロジェクト提案施設に送るなどの方法で共同研究に協力する。

第 5 条 (試料・情報の譲受譲渡及び取り扱い)

本研究に必要な試料、同試料及び同試料提供者に関する情報(以下「試料 情報」という)を相互に譲受譲渡を行なう場合無償とする。本研究における試料とは気分障害患者 その家族 健常対照者の DNA、PCR product、genotype data を指す。

- 2 COSMO は試料 情報を本内規第 1 条に定める研究目的および第 4 条の定めるプロジェクトのためにのみ使用することかできる。
- 3 試料 情報の譲渡の前に 定められた方法で試料の匿名化を 試料採取する機関内にて行わなければならない。
- 4 試料を譲受する機関は、文書による事前の同意を得た場合を除き 匿名化された提供試料 情報を 第三者に譲渡、貸与及び開示をしてはならない。

- 5 試料の採取を行う場合は、試料提供者に対し事前に十分な説明を行った上で、「倫理委員会」で承認された書式の文書にて、インフォームド コンセントを得ていなければならない。
- 6 試料採取機関は、試料提供者に対し必要に応じて「遺伝カウンセリング」を提供するか、紹介しなければならない。
- 7 本研究終了時には、試料譲受機関は提供された試料を定められた方法により保存又は廃棄するものとする。

第6条（研究で得られた成果の帰属）

本研究で得られた成果の所有は、COSMO 内の協議の結果に従うものとする。

第7条（研究成果の発表）

- (1) 成果については、プロジェクト提案施設が原則的に first author、corresponding author、last author となり、COSMO 参加研究者等を共著者として発表する責務を負うか、共著者の順番は提供したサンプルの数および genotyping 等全体の貢献度を勘案して発表前に全メンバーで十分協議してメンバー相互の承認を得なければならない。また、発表の内容、時期及び方法等についても、事前に COSMO 相互の承認を得なければならない。
- (2) プロジェクト提案施設からは、「50人の bipolar + 50人のコントロール」を1単位として、1単位あたり1名の他に2名まで共著者として名前を載せることかできる。但し、COSMO 会員全員の協議・合意の上であればこの限りではない。
- (3) プロジェクト提案施設以外は、「50人の bipolar + 50人のコントロール」を1単位として、1単位あたり1名共著者として名前を載せることかできる。但し、COSMO 会員全員の協議・合意の上であればこの限りではない。

第8条（守秘義務）

COSMO およびそれぞれの担当者は、相手方から開示された資料、情報および研究結果に関連して知り得た相手方の機密について、事前に相手方の同意を得ない限り、第三者に開示または漏洩してはならない。ただし、論文発表等により既知の事実となった場合はこれを機密とはみなさない。

第9条（期間）

本内規の有効期間は、発効日より本研究が終了し COSMO 解散までとする。

- 2 前項の規定にかかわらず、本内規第6条、第7条は研究終了後も有効とし、第8条にあげる守秘義務は COSMO 解散後も存続する。

第10条（データの保管）

COSMO 各機関は、本研究に関する計画書、データ等を、それぞれ責任を持って保管する。

第11条（協議）

本内規に定めない事項、並びに本内規に関し変更または修正を要する事項、若しくは本内規の解釈に疑義が生じた事項については、COSMO 各機関は誠意をもって協議の上、解決する。

COSMOに参加する研究者等は以下の通りとする。

平成15年1月27日

I 名古屋大学 藤田保健衛生大学・東京女子医大グループ

(1) 名古屋大学大学院 医学系研究科

細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座

精神生物学分野

(名古屋大学医学部精神医学教室)

尾崎紀夫 (e-mail ozaki-n@med.nagoya-u.ac.jp)

稲田俊也 (e-mail mada@med.nagoya-u.ac.jp)

【連絡先】

〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL 052-744-2282 2283 (精神科医局)

FAX 052-744-2293 (精神科医局 FAX 専用回線)

(2) 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室

岩田仲生

【連絡先】

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田桑ヶ窪 1-98

TEL 0562-93-2145

FAX 0562-93-1831

e-mail nakao@fujita-hu.ac.jp

(3) 東京女子医科大学神経精神科

坂元薫

〒162-8666

新宿区河田町 8-1

TEL 03-3353-8111 ext 33205

FAX 03-3351-8979

e-mail ksakamoto@psy.twmu.ac.jp

II 理化学研究所 (Dr 加藤) & 帝京大学グループ

(1) 理化学研究所 脳科学総合研究センター

精神疾患動態研究チーム 加藤忠史

【連絡先】

351-198 埼玉県和光市広沢2-1
理化学研究所 脳科学総合研究センター
TEL 048-467-6949
FAX 048-467-6947
e-mail kato@brain.rken.go.jp

(2) 帝京大学医学部精神科

南光進一郎

【連絡先】

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-1-1
TEL 03-3964-1211 内線 1558/1550
FAX 03-3964-6002
e-mail nanko@med.teikyo-u.ac.jp

III 精神神経センター神経研究所 昭和大学グループ

(1) 国立精神・神経センター 神経研究所

疾病研究第三部 功刀 浩

【連絡先】

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1
T e l 042-346-1714
F a x 042-346-1744
e-mail hkunugi@ncnp.go.jp

(2) 昭和大学医学部精神医学教室

巽雅彦

【連絡先】

〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8
TEL 03-3784-8000 内線 8569
FAX 03-3784-5268
e-mail tatsumi@med.showa-u.ac.jp

IV 岡山大学大学院医歯学総合研究科

精神神経病態学分野 氏家 寛

【連絡先】

〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
TEL 086-235-7240(自室。たたし留守かち)
086-235-7242(医局)

FAX 086-235-7246

e-mail hujike@cc.okayama-u.ac.jp

- V 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 吉川武男

【連絡先】

351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

理化学研究所 脳科学総合研究センター

TEL 048-467-5968

FAX 048-467-7462

e-mail takeo@brain.riken.go.jp