

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16年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 吉川武男
平成17(2005)年 4月

200400735 A (1/2)

厚生労働科学研究研究費補助金

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 武男

平成17（2005）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ゲノムバンクの構築 -----1
吉川武男

- (参考資料) 1. Affymetix GeneChip 100K Array -----13
2. ゲノムスキャン用の bipolar サンプル収集状況 (平成 16 年度) -14
3. PHOX2B および ASCL1 遺伝子の構造と多型 -----15
4. PHOX2B Ala20 繰り返し多型データ -----16
5. ASCL1 Gln12 繰り返し多型対立遺伝子データ -----17
6. ASCL1 Gln12 繰り返し多型遺伝子型データ -----18
7. PHOX2B と ASCL1 遺伝子の遺伝的相互作用 -----19
8. HTR3A/B 領域の日本人におけるハプロタイプブロック構造 -----20
9. HTR3A/B 領域の白人におけるハプロタイプブロック構造 -----21

II. 分担研究報告

1. JGIMD の組織化および家系の収集 -----22
岡崎祐士
2. 5-HT トランスポーター並びに GSK3 \cdot の遺伝解析 -----26
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 -----34
加藤忠史
4. 精神疾患ゲノムバンク対象疾患における chromogranin A 遺伝子の解析 -----36
稲田俊也
5. 家系の収集 -----42
南光進一郎
6. 神経栄養因子遺伝子多型と気分障害 -----43
功刀 浩
7. 家系の収集および候補遺伝子の遺伝学的解析 -----47
三辺義雄
8. 家系収集ならびに気分障害の再発に関与する遺伝子の探索 -----51
西川 徹
9. ラット視床下部における網羅的な遺伝子発現解析に関する研究 -----58
三國雅彦

10. TRPM2 遺伝子の構造解析および双極性障害における遺伝解析	61
塩江邦彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
IV. 研究成果の刊行物・別刷	64

厚生労働科学研究研究費補助金（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
精神疾患ゲ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が、本研究では、これまで結論が不明確になりが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。具体的戦略は昨年と同様以下の5項目が基軸であり、それらを推進した：（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、（5）収集するサンプルのリンパ球を株化し、「精神疾患ゲノムバンク」の構築の準備をする。今年度は、さらに全ゲノム網羅的関連解析の準備を開始した。

分担研究者

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・グループディレクター）
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）

A. 研究目的

基本的には本研究開始時の昨年（平成15年度）と同様であり、今年度（平成16年度）は、着実に一步一步研究を推進した。再掲すると、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、それに基づく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が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が予想されている(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が曖昧なものが多かった。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。(5)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。

今年度はさらに、技術革新によって実現が可能となったため、気分障害感受性遺伝子の網羅的同定も目標に加えた。

B. 研究方法

我々は、昨年度から以下の4項目を研究の基軸に据えて気分障害の感受性遺伝子同定という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。

これら方法論の詳細については、昨年度報告した。今年度はさらに、マイクロアレイを用いた疾患感受性遺伝子の網羅的同定を加えたので、説明する(参考文献1)。

家系集積性が低い、高齢発症である、個々の遺伝子効果が弱い、などの理由で連鎖解析での成功が望めない複雑遺伝疾患に対しては関連解析が重要な役割を果たすであろうことは予想されてきた。しかし、1999年にKruglyakは「全ゲノム関連解析:whole genome association (WGA)」を成功させるためには各サンプルに対して500,000塩基置換 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) の解析が必要である」という膨大なジェノタイピングを要求する試算を出した(参考文献2)。この膨大なジェノタイピングは従来の実験法では現実には実行困難なものであり、WGAに基づくストラテジーは研究室レベルでは到底不可能なものであった[2001年にRischらがNorth-European populationの連鎖不平衡のデータを元に出した比較的楽観的な試算でも55,000 SNPsの解析というものであった(参考文献3)]。従って、500,000~1,000,000個以上の研究に適したSNPsの同定と、それを解析する大規模で効率のよい技術の開発が待たれてきた。

現時点で、NCBI BUILD 124 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_summary.cgi)に登録されているレファレンスSNPは10,054,521個まで増え、そのなかで多型性が確認されたものが5,054,675個に及ぶ。

個々のSNPの大規模SNP解析システムとしては、MassArrayシステム (<http://www.hitachi-hitec.com/science/bio/snp.html>)、TaqMan Assay

(<http://www.appliedbiosystems.co.jp/website/jp/home/index.jsp>)などがある。MassArrayシステムでは、MALDI-TOF質量分析計(Mass Spectrometer)を用いて1サンプルを2~3秒で解析可能であり、1日に1万ジェノタイピング以上のハイスループットが期待できる。また、TaqMan Assayでは、PCR増幅だけの1ステップで、標的SNPの対立遺伝子に蛍光プローブを標識し、その蛍光シグナルを検出する。PCR反応後、数分間で384サンプルプレートのシグナルが検出できる。TaqMan Assayでは疾患関連遺伝子探索用にデザインされた200万SNPsが利用可能であり、カスタムSNPsについても個々にオーダーすることが出来る。この他にもさまざまなSNP検出法が考案されており、商業的に利用可能である(Third Wave; <http://www.twt.com/>、Parallele; <http://www.parallelebio.com/>、Perlegen; <http://www.perlegen.com/>など)。しかし、これらは興味のある遺伝子領域のSNPを検出するという枠を出るものではない。ハイスループットとはいっても、これらの方法を用いてWGAを行うことは時間的・コスト的にも研究室レベルでは現実的ではない。しかし、アフィメトリックス社のGeneChip Mapping 10K/100K Array、イルミナ社のBeadArrayテクノロジーなどのチップテクノロジーはその研究環境を一変させるものである。ある程度の規模の予算があれば、一研究室でWGAを行うということが選択可能なストラテジーとなりつつある。

我々は、アフィメトリックス社の GeneChip Mapping 100K Array (<http://www.affymetrix.co.jp/>) を選択することにした。2004年7月、100,000 SNPs を網羅する GeneChip Mapping 100K Array が発売され、初めての WGA プラットホームとなった。各 SNP のジェノタイプを決定する原理は次のステップによる(参考資料1)。

- (1) 全ゲノム DNA (250 ng) を制限酵素 (XbaI または HindIII) で切断する。
- (2) 4 塩基 (bp) の特異的突出末端に対応するアダプターを結合 (Adapter Ligation) する。短く切断されたすべての DNA 断片は両端に共通の配列を持つことになる。
- (3) アダプター配列を認識するプライマーを用いて、アダプターを付加した DNA フラグメントを増幅する。PCR 条件は、250~2,000 bp のサイズのフラグメントを優先的に増幅するように最適化されている (Complexity Reduction)。
- (3) 増幅した DNA をアレイにハイブリさせるのに適した短いフラグメントに切断し (Fragmentation)、蛍光標識する (End-Labeling)。
- (4) GeneChip Mapping 100K Set アレイにハイブリダイズさせる (Hybridization&Wash)。
- (5) 高解像度スキャナーでシグナルを読み取り、ソフトウェアにより自動的にジェノタイプを決定する。

(倫理面への配慮)

現在、研究参加施設すべてが3省庁合同倫理指針に準拠した倫理委員会で、本研究に関するプロトコールが承

認されている。研究は、これら承認を受けたプロトコールを遵守し、研究参加者の人権に十分配慮し不利益がないよう留意し、また対象者に対する十分な説明と理解を確認しながら行っている。

C. 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ているが、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 (昨年度報告済み)。現在大学病院を中心に 44 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 615 例の双極性障害サンプルが収集できた。これらサンプルは現在スタートした 10 万 SNPs による全ゲノム関連解析の一次スクリーニングに使用している。

昨年度詳述したが、各施設において個別にサンプリング効率化の工夫に取り組み、共同研究推進の継続的原動力になっている点は特筆すべきものと思われる。

(2) 遺伝子解析

今年度、主任研究者の施設で検討し

た遺伝子のうち、気分障害に関するもの2つの研究結果を以下に記す。

(A) *PMX2B* と *HASH1* 遺伝子

[はじめに] *PMX2B* と *HASH1* はカテコラミン合成酵素の発現やノルアドレナリン (NA) 神経系の発生、外眼筋の発生などに共同で関わる転写因子である。我々は以前、*PMX2B* にある alanine の繰り返し配列の多型と外斜視を持つ統合失調症との間に関連があることを示した (参考文献4)。今回我々は、*PMX2B* と *HASH1* がカテコラミンの生合成や NA 神経系の発生に関与していることから、これらの遺伝子の多型とカテコラミンの異常があるとされている気分障害、および統合失調症やパーキンソン病との関連について調べた。

[対象と方法] サンプルには、関東周辺地域の患者 (統合失調症 715 名、双極性障害 249 名、パーキンソン病 100 名) および健常対象者 802 名の血液から抽出した DNA を用いた。*PMX2B* の遺伝型は、以前の研究 (参考文献4) と同様に *PMX2B* にあるアラニンの繰り返し配列の長さを調べた。*HASH1* については、今回 mutation screening を行いグルタミンの繰り返し配列の長さに多型を同定したため、この遺伝子型を調べた (参考資料3)。

[統計解析] それぞれの疾患と *PMX2B* あるいは *HASH1* の多型との関連の解析には、CLUMP プログラムを用いた。またパーキンソン病に対する *PMX2B* および *HASH1* の効果の検討には logistic regression analysis を用いた。

[結果] *PMX2B* と *HASH1* の多型は、統

合失調症および双極性障害との間で有意な関連は認めなかった。*HASH1* の多型はパーキンソン病との間で有意な関連が見られた (参考資料4, 5, 6)。また、同疾患での2つの遺伝子間の相互作用は見られなかった (参考資料7)。

[考察] 今回の結果では、*PMX2B* および *HASH1* の多型は双極性障害および統合失調症全体には有意な関連は認めなかった。前回の結果と合わせて考えると、*PMX2B* は外斜視を合併した統合失調症の亜群以外には有意な遺伝的寄与をしていないと推察された。また今回、*HASH1* とパーキンソン病との関連が示唆された。パーキンソン病ではドーパミン (DA) 神経が障害されるが、DA 以外でも NA 神経系、特に青斑核の機能異常がパーキンソン病に関与していることが示唆されている。青斑核を傷害した霊長類では、パーキンソン症状を惹起する物質に対し脆弱性を示すとの報告があり、青斑核はパーキンソン病に対して防御的な機能を持つと考えられる。*HASH1* は青斑核の発生を誘導するため、*HASH1* 遺伝子の多型は、DA 系だけではなく青斑核の機能にも影響を与え、初老期以降のパーキンソン病発症脆弱性の素地形成に寄与する可能性が考えられた。

(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領域にタンデムに並んでいる。昨年度の解析によって、日本人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すことが明らかになったが、今年度は両遺伝子が存在するゲノム領域のハプロタイプブロック構造を日本人と白人で比較した。その結果、日本人では *HTR3A*, *3B* 各遺伝子領域がそれぞれ2つの明確に区分できるハプロタイプブロック構造から成るのに対して (参考資料8)、白人では断片化されたモザイク状になっているのが判明した (参考資料9)。白人では、さまざまな精神疾患および精神関連形質が *HTR3A*, *3B* 遺伝子領域の別々の SNPs に関連していることが報告されているが、これらの研究ではゲノムの連鎖不平衡構造を調べていないので、我々日本人の結果を参照すると、一連の関連は *HTR3B* 遺伝子上の多型との関連を反映したものである可能性が考えられる。

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 5-HT 輸送体 (5HTT) および GSK3 β に関し、ハプロタイプブロック構造を考慮した詳細な遺伝学的検討を行ったが、日本人双極性障害では有意な関連を見いだせなかった。
- ・ 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、小胞体ストレス関連遺伝子 *XBP1* およびその下流にある *HSPA5*、その他 *PDLIM5* などの遺伝子の精力的な遺伝学的解析、機能解

析を行い、双極性障害の発症に及ぼす影響を検討し明らかにした。

- ・ 稲田俊也ら (名古屋大学) - これまでの研究で、統合失調症に関連のある遺伝子として *chromogranin B* を明らかにしたが、本年度は同じ遺伝子ファミリーに属する *chromogranin A* 遺伝子を解析した。その結果、この遺伝子は日本人で統合失調症関連することを認めた。
- ・ 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 のミスセンス多型 Val66Met につき、多施設共同の大規模双極性障害サンプルを用いて遺伝的影響を調べた。その結果、日本人ではこの多型の双極性障害発症に及ぼす効果をほぼ除外できる所見を得た。
- ・ 三辺義雄ら (浜松医科大学) - スウェーデンの統合失調症および気分障害をもつ大家系で、*DISC1* という遺伝子が転座により分断していたことが報告され、この遺伝子および相互作用する遺伝子が機能性精神疾患に関与する可能性が指摘されている。そこで、*DISC1* に直接結合する *FEZ1* 遺伝子を詳細に調べた。その結果、*FEZ1* は日本人統合失調症には関連するが、双極性障害には関連しないことが判明した。
- ・ 西川徹ら (東京医科歯科大学) - 気分障害の臨床的特徴として、前駆ストレスとの関連性および発症が若年期以降に見られることがある。これら特徴をうまく動物に適用し、ラット大脳皮質から気分障害の再発に関連する可能性のある遺伝子と

して、anxiogenic-responsive transcript (axg) 1~8を同定した。これらの遺伝子は、今後ヒト気分障害での解析に興味を持たれる。

- ・ 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、ラット視床下部から得られた ESTs (expressed sequence tags)、11,096個のカタログ作成を行った。
- ・ 塩江邦彦ら（山梨大学）-双極性障害における連鎖領域のうち、21q22.3に位置する有力な疾患感受性遺伝子の候補であるカルシウムチャネル TRPM2 (transient receptor potential melastatin 2) を解析し、新しい mRNA のアイソフォームを見いだした。

(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、リンパ球の株化作業を継続しているが、今年度の時点で全体として以下のサンプル数を収集した。

- ・ 気分障害家系-48 家系
 - ・ 気分障害孤発例-193 サンプル
 - ・ 統合失調症家系-78 家系
 - ・ 統合失調症孤発例-74 サンプル
 - ・ 分裂感情障害孤発例-8 サンプル
 - ・ 摂食障害家系-17 家系
 - ・ 健常コントロール-99 サンプル
- 総計 813 サンプル

D. 考察

本研究の最終目標は、オールジャパンの総力を結集して双極性障害のサンプルを出来るだけ多く収集し、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が、それに向けて DNA 収集および実験の準備は着実に進んでいる。また、その間の候補遺伝子解析においても、本研究で精力的に取り組んでいる。

E. 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、平成15年度と同様その成果を着実に積み上げている。

参考文献

- 1) 山田和男、岩山佳美、吉川武男：
マイクロアレイを用いた疾患感受性遺伝子の同定. 臨床検査, Vol. 49, No. 5, 2005 (印刷中)
- 2) Kruglyak L: Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet* 22: 139-144, 1999.
- 3) Reich DE, Cargill M, Bolk S, et al: Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature* 411: 199-204, 2001.
- 4) Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, et al: Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B*. *Hum Mol Genet* 13: 551-561, 2004.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英語原著論文)

1. Ebihara, T., Ohba, H., Kikuchi, M., Yoshikawa, T. Structural characterization and promoter analysis of human potassium channel Kv8.1 (*KCNV1*) gene. *Gene* 325: 89-96, 2004.
2. Horiuchi, Y., Nakayama, J., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Detera-Wadleigh, S.D., Toyota, T., Yamada, K., Nankai, N., Shibuya, H., Yoshikawa, T., Arinami, T. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (*GABRA1*) and mood disorders. *Biol. Psychiatry* 55: 40-45, 2004.
3. 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, J.M.A., 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.
4. Nakatani, N., Aburatani, H., Nishimura, K., Semba, J., Yoshikawa, T. Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics J.* 4: 114-126, 2004.
5. 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.
6. 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.* 58: 333-337, 2004.
7. 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.)* 127B: 11-19, 2004.
8. Ide, M., Muratake, T., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Kaneko, N., Minabe, Y., Nakamura, K., Kato, T., Norio Mori, N., Asada, T., Toshiyuki Someya, T., Takeo Yoshikawa, T. Genetic and expression analyses of *FZD3* in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 56: 462-465, 2004.
 9. Yamada, K., Nakamura K., Minabe, Y., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Hattori, E., Takei, N., Sekine, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Katayama, T., Tohyama, M., Mori, N., Yoshikawa, T. Association analysis of *FEZ1* variants with schizophrenia in Japanese. *Biol. Psychiatry* 56: 683-690, 2004.
 10. Kunugi, H., Iijima, Y., Tatsumi, M., Yoshida, M., Hashimoto, R., Kato, T., Sakamoto, K., Inada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Yamada, K., Yoshikawa, T. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in Japanese: a multi-center study. *Biol. Psychiatry*, 56: 376-378, 2004.
 11. Fukasawa, M., Aoki, M., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Meerabux, J., Toyota, T., Nishikawa, T., Yoshikawa T. Case-control association study of human netrin G1 gene in Japanese schizophrenia. *J. Med. Dent. Sci.* 51: 121-128, 2004.
 12. Stork, O., Zhdanov, A., Kudersky, A., Yoshikawa, T., Obata, K., Pape, H-C. Neuronal functions of the novel serine/threonine kinase Ndr2. *J. Biol. Chem.* 279: 45773-45781, 2004.
 13. Munakata, K., Tanaka, M., Mori, K., Washizuka, S., Yoneda, M., Tajima, O., Akiyama, T., Nanko, S., Kunugi, H., Tadokoro, K., Ozaki, N., Inada, T., Sakamoto, K., Fukunaga, T., Iijima, Y., Iwata, N., Tatsumi, M., Yamada, K., Yoshikawa, T., Kato, T. Mitochondrial DNA 3644T→C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84: 1041-1050, 2004.
 14. Washizuka S, Iwamoto K, Kazuno

- A, Kakiuchi C, Mori K, Kametani M, Yamada K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Yoshikawa T, Kato F: Association of mitochondrial complex I subunit gene *NDUFV2* at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the National Institute of Mental Health Pedigrees. *Biol. Psychiatry* 56: 483-489, 2004.
15. Aoki-Suzuki, M., Yamada, K., Meerabux, J., Iwayama-Shigeno, Y., Ohba, H., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Suto, Y., Nakatani, N., Dean, B., Nishimura, S., Seki, K., Kato, T., Itohara, S., Nishikawa, T., Yoshikawa, T. A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 57: 382-393, 2005.
16. Iwayama-Shigeno, Y., Yamada, K., Itokawa, M., Toyota, T., Meerabux, J.M.A., Minabe, Y., Mori, N., Inada, T., Yoshikawa, T. Extended analyses support the association of a functional (GT)_n polymorphism in the *GRIN2A* promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 378: 102-105, 2005.
17. Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, Ohba H, Iwayama-Shigeno Y, Toyoshima M, Okuno A, Takao H, Toyota T, Minabe Y, Nakamura K, Shimizu E, Itokawa M, Mori N, Iyo M and Yoshikawa T: Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry* in press.
18. Meerabux JMA, Ohba H, Fukasawa M, Suto Y, Aoki-Suzuki M, Nakashiba T, Nishimura S, Itohara S and Yoshikawa T: Human netrin-G1 isoforms show evidence of differential expression. *Genomics* in press.
19. Meerabux J, Iwayama-Shigeno Y, Sakurai T, Ohba H, Toyota T, Yamada K, Ruby Nagata R, Irukayama-Tomobe Y, Shimizu H, Yoshitsugu K, Ohta K and Yoshikawa T: Association of an orexin 1 receptor 408Val variant with polydipsia-hyponatremia in schizophrenics. *Biol Psychiatry* in press.
- (日本語原著論文)
 新井誠、山田和男、豊田倫子、羽賀誠、氏家寛、曾良一郎、池田和彦、吉川武男、糸川昌成：双極性障害および統合失調症における性差と神経細胞接着分子の関連研究。脳と精神の医学、1

5 : 477-488, 2004.

(日本語総説)

糸川昌成、山田和男、吉川武男：臨床遺伝と病態理解-遺伝子研究からみた病態仮説. 医学のあゆみ、Vol. 208, No. 3, 146-152、2004.

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. 分子精神医学、Vol. 4, No.1, 98-99、2004.

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.

服部栄治、吉川武男：気分障害において注目される遺伝子. 分子精神医学、Vol. 4, No.2, 120-125、2004.

山田和男、吉川武男：連鎖不平衡マッピング. 生体の科学、55 : 548 - 549, 医学書院、東京、2004.

山田和男、吉川武男、：感情障害疾患関連遺伝子の探索. 臨床精神医学、Vol. 33, No. 10, 1321-1326、2004.

吉川武男、豊田倫子、吉次聖志、山田和男、糸川昌成、三辺義雄、中村和彦、都丸義郎、武井教使、熊倉徹雄、森則夫：精神疾患関連表現型の遺伝子解析. 精神神経学雑誌、Vol. 106, No. 12, 1585-1592、2004.

吉川武男：動物モデルと遺伝子研究-動物モデルが示唆するもの. 精神神経

学雑誌、Vol. 106, No. 8, 1037-1044、2004.

吉川武男、大西哲生：動物モデルを用いたうつ病の分子遺伝学的アプローチ. 日薬理誌、Vol. 125, 25-32、2005.

吉川武男：統合失調症関連表現型の遺伝子解析-眼位異常を中心に. 脳 2 1、Vol. 8, 39-43、2005.

吉川武男、渡邊明子、豊田倫子、石塚祐一：マウスにおけるプレパルスインヒビションの遺伝学的解析. 分子精神医学、Vol. 5, No.2, 139-144、2005.

山田和男、岩山佳美、吉川武男：マイクロアレイを用いた疾患感受性遺伝子の同定. 臨床検査、Vol. 49, No. 5、2005 (印刷中) .

2. 学会発表

(国内学会発表)

糸川昌成、新井誠、Kockelkorn Thessa、松本浩行、福田憲滋、氏家寛、曾良一郎、吉川武男：統合失調症における DISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析. 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会. 2004 年 7 月 21 日～23 日 東京

新井誠、糸川昌成、羽賀誠一、山田和男、豊田倫子、氏家寛、曾良一郎、池田和彦、吉川 武男：統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析. 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会. 2004 年 7 月 21

日～23日 東京

豊田倫子、吉次聖志、海老原充、山田和男、大羽尚子、深澤正幸、三辺義雄、中村和彦、関根吉統、武井教使、鈴木勝昭、糸川昌成、Meerabux Joanne Margaret Alison、茂野(岩山)佳美、都丸義郎、清水浩光、服部栄治、森則夫、吉川武男。PMX2B 遺伝子の統合失調症および眼位異常に及ぼす影響。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京

井出政行、村竹辰之、山田和男、茂野(岩山)佳美、岩本和也、鷹雄瞳、豊田倫子、金子尚史、三辺義雄、中村和彦、加藤忠文、森則夫、朝田隆、染矢俊幸、吉川武男：統合失調症患者における frizzled3 (FZD3) 遺伝子の多型および死後脳での発現に関する研究。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京

鈴木-青木美佳、山田和男、茂野(岩山)佳美、Meerabux Joanne Margaret Alison、岩本和也、大羽尚子、鷹雄瞳、豊田倫子、深澤正幸、中谷紀章、西村幸子、関健二郎、Dean Brian、加藤忠史、糸原重美、西川徹、吉川武男：ネトリンG1 遺伝子およびネトリンG2 遺伝子の統合失調症発症に及ぼす影響。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京
山田和男、服部栄治、大西哲夫、茂野

(岩山) 佳美、吉田祐加子、鷹雄瞳、大羽尚子、豊田倫子、吉川武男：HTR3A およびHTR3B 遺伝子の精神疾患における関連研究。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京

飯倉良味、坂元薫、福永貴子、中平進、大槻露華、吉川武男、山田和男、功刀浩、岡田武也、加藤忠史、尾崎紀夫、岩田仲生、巽雅彦、南光進一郎、樋口輝彦、有波忠雄、稲田俊也：双極性障害における Chromogranin B 遺伝子の大規模関連解析。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京

大西哲生、山田和男、茂野(岩山)佳美、大羽尚子、鷹雄瞳、豊田倫子、飯嶋良味、稲田俊也、坂元薫、功刀浩、巽雅彦、南光進一郎、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠文、吉川武男：IMPA2 遺伝子プロモーター領域に存在する気分障害リスクハプロタイプ。第26回日本生物学的精神医学会/第34回日本神経精神薬理学会。2004年7月21日～23日 東京

吉川武男：うつ病関連形質の動物モデルを用いた量的遺伝解析。日本人類遺伝学会第49回大会。2004年10月12日～15日 東京

(国際学会発表)

Toyota T, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukazawa M, Minabe Y, Nakamura K,

Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Itokawa M, Meerabux J, Shigeno-Iwayama Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori N, Yoshikawa T: Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B. 12th World Congress on Psychiatric Genetics. 2004年10月9日~13日 Dublin

Yamada K, Detera-Wedlegh SD, Shigeno-Iwayama Y, Takao H, Toyota T, Hattori E, Yoshikawa T: Confirmation of association at the MRDS1 (OFCC1) locus in Japanese schizophrenia samples. 12th World Congress on Psychiatric Genetics. 2004年10月9日~13日 Dublin

Nakajima M, Yamada K, Shigeno-Iwayama Y, Suzuki-Aoki M, Takao H, Toyota T, Hoshika A, Yoshikawa T: No association for polymorphisms in the promoter region of DRD4 in Japanese schizophrenia. 12th World Congress on Psychiatric Genetics. 2004年10月9日~13日 Dublin

(シンポジウム等)

吉川武男: Prepulse inhibition 行動の遺伝解析. 2004年国立遺伝学研究所研究会「動物行動の遺伝学」. 平成16年1月14日 三島

吉川武男: うつの分子遺伝学的アプローチ. 第77回日本薬理学会年会「情動の分子薬理学-QOL 向上の分子基盤

」. 平成16年3月9日 大阪

吉川武男: 双極性障害の遺伝子研究-イノシトールモノフォスファターゼ2の機能解析を含めて. 第24回リチウム研究会 教育講演. 平成16年4月24日 東京

吉川武男: 動物モデルと遺伝子研究-動物モデルが示唆するもの. 第100回日本精神神経学会総会「気分障害の生物学的基盤」. 平成16年5月20日 札幌

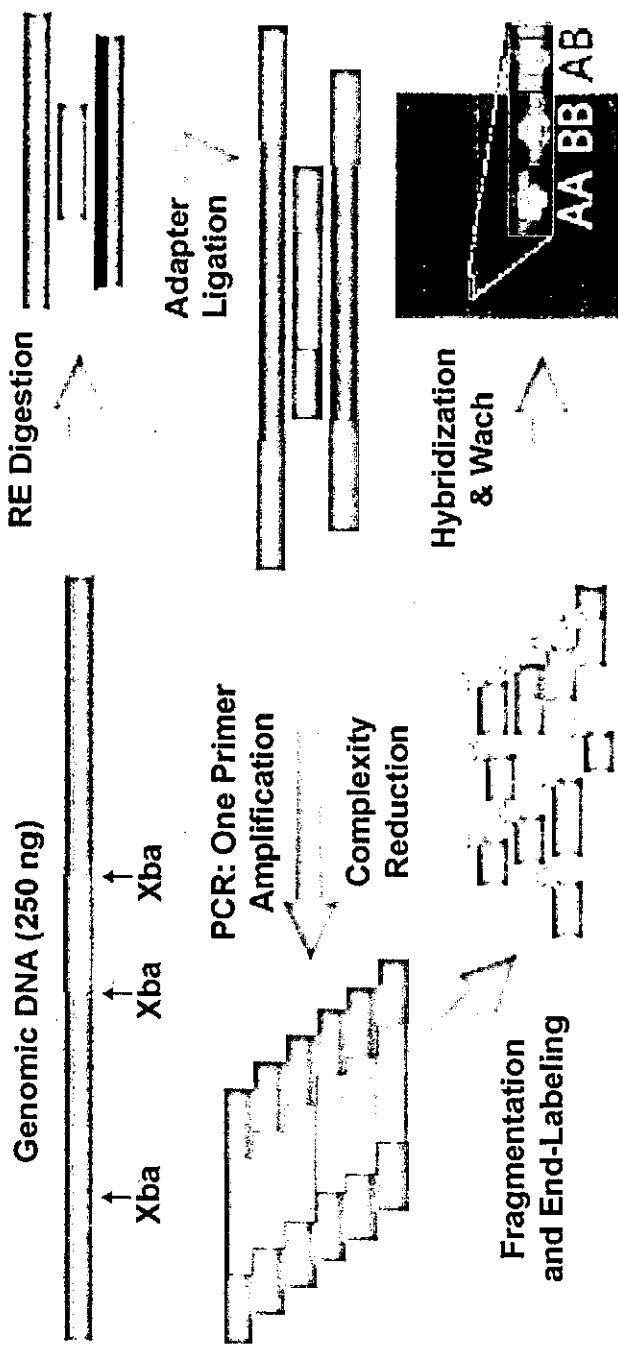
精神疾患関連表現型の遺伝子解析. 第100回日本精神神経学会総会「遺伝子研究によってどこまで精神疾患の病態は解明されたか」. 平成16年5月21日 札幌

吉川武男: うつ病関連形質の動物モデルを用いた量的遺伝子解析. 第49回日本人類遺伝学会「こころの病の遺伝学」. 平成16年10月13日 東京

吉川武男: 統合失調症関連表現型の遺伝子解析. 千里ライフサイエンスセミナー「統合失調症」. 平成16年10月19日 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。



參考資料 1 : Affymetrix GeneChip 100K Array

参考資料 2 : ゲノムスクラン用のbipolar sample収集状況 (平成16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	118	89	29	
千葉大学	17	13	4	
東北大学	9	7	2	
国府台病院 (Dr. 樋口)	2	1	1	
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	74	40	34	
東京女子医大、国立精神神経センター (Dr. 稲田)	46	34	12	
新潟大学	25	16	9	
都精研	12	10	2	
東邦大学	3	3	0	
帝京大学	17	5	12	
国立精神神経センター (Dr. 功刀)	3	2	1	
山梨医科大学	36	18	18	
東京医科歯科大学-理研	36	17	19	
理研	19	15	4	
合計	607	380	187	