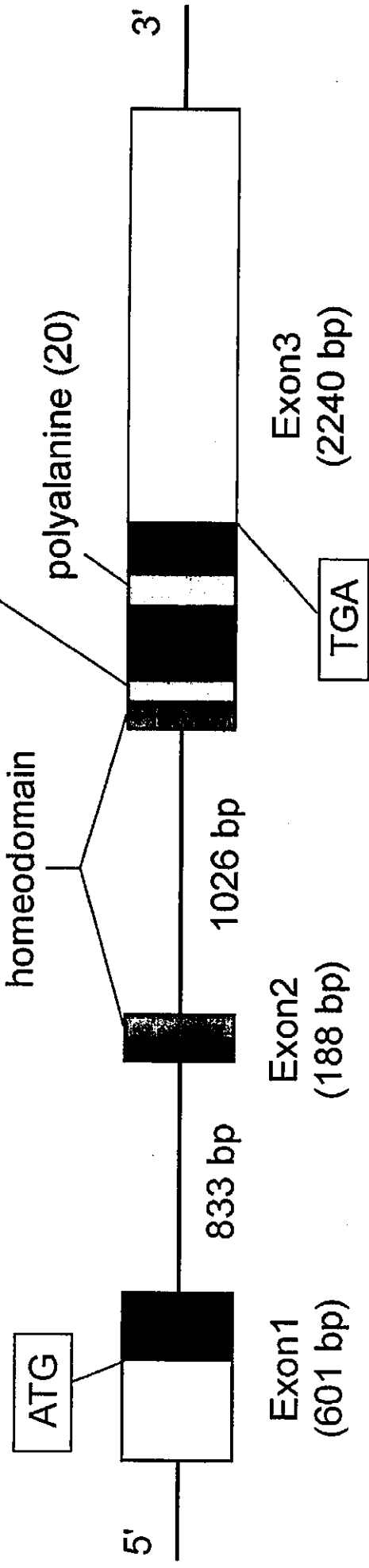
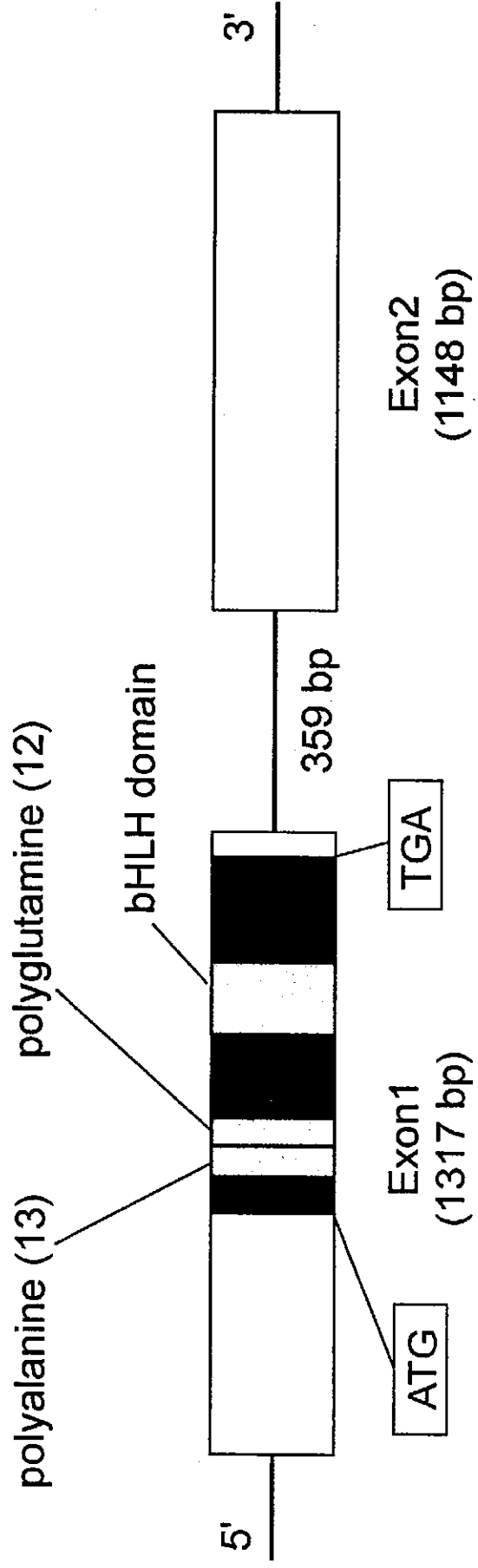


# PHOX2B (PMX2B)



# ASCL1 (HASH1)



参考資料4: Genotypic and allelic distributions of the *PHOX2B* Ala20 repeat polymorphism

	Schizophrenia (n = 715)	Bipolar disorder (n = 249)	Parkinson's disease (n = 100)	Controls (n = 802)
<b>Genotype<sup>a</sup></b>	<b>Genotype counts (% frequency)</b>			
15/15	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	3 (0.4)
20/7	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
20/13	6 (0.9)	2 (1.2)	0 (0)	7 (0.9)
20/15	57 (8.8)	14 (8.4)	9 (9.3)	59 (7.4)
20/20	579 (89.8)	151 (90.4)	87 (89.7)	727 (91.2)
20/22	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
<b><i>P</i><sup>b,c</sup></b>				
T1	0.35	0.81	0.50	
T2	0.50	0.76	0.71	
T3	0.54	0.83	0.60	
T4	0.46	0.89	0.79	
<b>Allele<sup>a</sup></b>	<b>Allele counts (% frequency)</b>			
7	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
13	6 (0.5)	2 (0.6)	0 (0)	7 (0.4)
15	57 (4.4)	14 (4.2)	11 (5.7)	65 (4.1)
20	1224 (94.9)	318 (95.2)	183 (94.3)	1521 (95.4)
22	2 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
<b><i>P</i><sup>b,d</sup></b>	0.64	0.88	0.34	

<sup>a</sup>Number of alanine repeats

<sup>b</sup>Minor genotypes and alleles with frequencies <1% in both comparison groups were omitted from analyses

<sup>c</sup>Calculated using the Monte Carlo method

<sup>d</sup>Calculated using Fisher's exact test

参考資料5: Genotypic distribution of the *ASCL1* Gln12 repeat polymorphism

	Schizophrenia (n = 715)	Bipolar disorder (n = 249)	Parkinson's disease (n = 100)	Controls (n = 802)
<b>Genotype<sup>a</sup></b>	<b>Genotype counts (% frequency)</b>			
6/12	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6/15	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7/12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
8/12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
9/12	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	2 (0.3)
9/15	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
11/12	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
12/12	429 (61.5)	144 (60.0)	74 (75.5)	481 (61.0)
12/13	21 (3.0)	8 (3.3)	3 (3.1)	21 (2.7)
12/14	2 (0.3)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.1)
12/15	186 (26.6)	66 (27.5)	16 (16.3)	232 (29.4)
12/16	6 (0.9)	4 (1.7)	0 (0)	8 (1.0)
12/17	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
12/18	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
12/19	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
13/13	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
13/15	9 (1.3)	3 (1.3)	1 (1.0)	3 (0.4)
14/15	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15/15	34 (4.9)	14 (5.8)	3 (3.1)	31 (3.9)
15/16	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	3 (0.4)
15/17	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
<b><i>P</i><sup>b,c</sup></b>				
T1	0.41	0.50	0.052	
T2	0.28	0.33	<b>0.016</b>	
T3	0.25	0.61	<b>0.010</b>	
T4	0.33	0.39	<b>0.046</b>	

<sup>a</sup>Number of glutamine repeats

<sup>b</sup>Minor genotypes and alleles with frequencies <1% in both comparison groups were omitted from analyses

<sup>c</sup>Calculated using the Monte Carlo method

参考資料6: Allelic distribution of the *ASCL1* Gln12 repeat polymorphism

	Schizophrenia (n = 715)	Bipolar disorder (n = 249)	Parkinson's disease (n = 100)	Controls (n = 802)
Allele <sup>a</sup>	Allele counts (% frequency)			
6	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
9	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	2 (0.1)
11	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
12	1079 (77.3)	366 (76.3)	168 (85.7)	1232 (78.2)
13	32 (2.3)	11 (2.3)	4 (2.0)	24 (1.5)
14	3 (0.2)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.1)
15	267 (19.1)	98 (20.4)	23 (11.7)	300 (19.0)
16	7 (0.5)	4 (0.8)	0 (0)	11 (0.7)
17	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)
18	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
19	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
<i>p</i> <sup>b,c</sup>				
T1	0.30	0.40	<b>0.036</b>	
T2	0.29	0.40	<b>0.022</b>	
T3	0.27	0.51	<b>0.018</b>	
T4	0.27	0.51	<b>0.026</b>	

<sup>a</sup>Number of glutamine repeats

<sup>b</sup>Minor genotypes and alleles with frequencies <1% in both comparison groups were omitted from analyses

<sup>c</sup>Calculated using the Monte Carlo method

参考資料7 : Logistic regression analysis of effects of *PHOX2B* and *ASCL1* genes on Parkinson's disease

Variable	$\beta^a$	SE <sup>b</sup>	Wald <sup>c</sup>	df <sup>d</sup>	P	Exp ( $\beta$ ) <sup>e</sup>	95% CI <sup>f</sup>
<i>ASCL1</i> dominant by <i>PHOX2B</i> additive	0.71	± 0.27	7.0	1	0.008	2.0	1.2 - 3.4

<sup>a</sup>logistic regression coefficient in the model

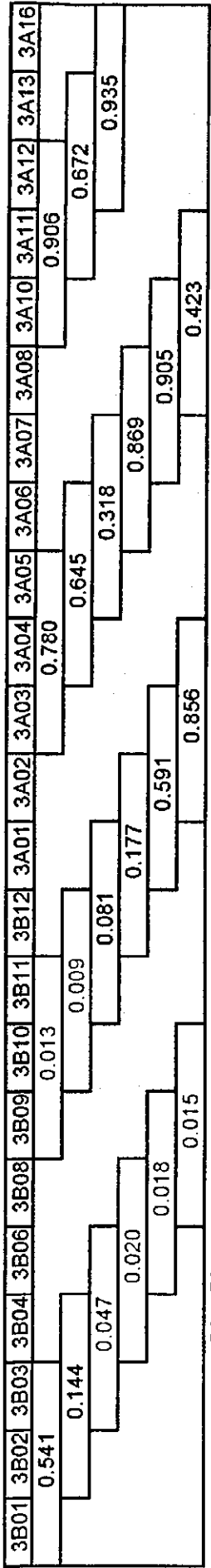
<sup>b</sup>standard error of the coefficient

<sup>c</sup>Wald statistic to test significance of the coefficient

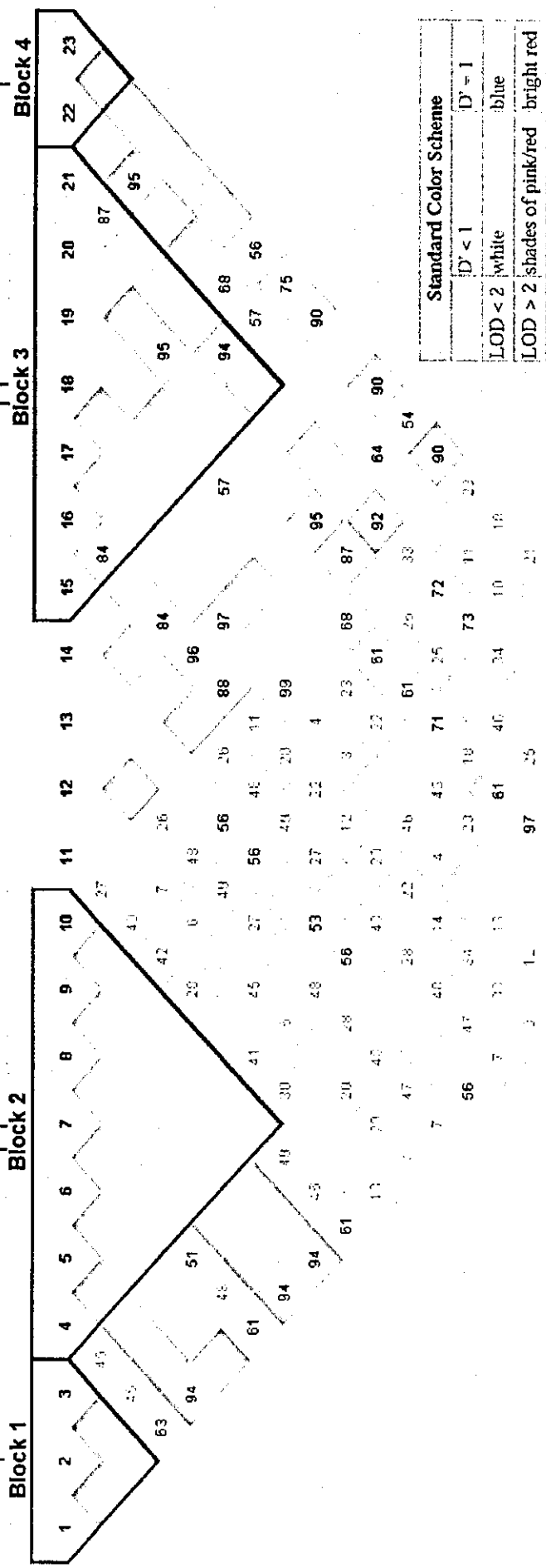
<sup>d</sup>degrees of freedom for the Wald chi-square test

<sup>e</sup>exponentiation of the b coefficient (odds ratio)

<sup>f</sup>95% confidence interval of Exp ( $\beta$ )

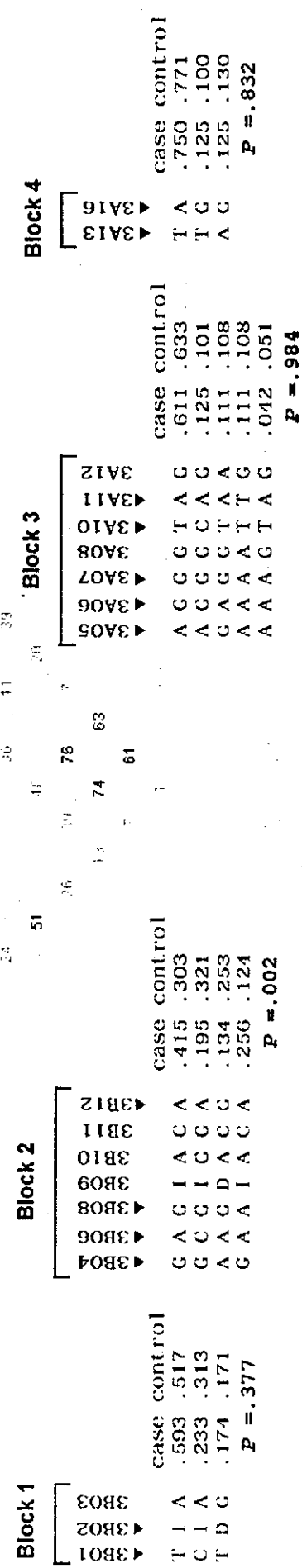


$D' = .39$



Standard Color Scheme	
$D' < 1$	$D' = 1$
LOD < 2	white
LOD > 2	shades of pink/red
	bright red

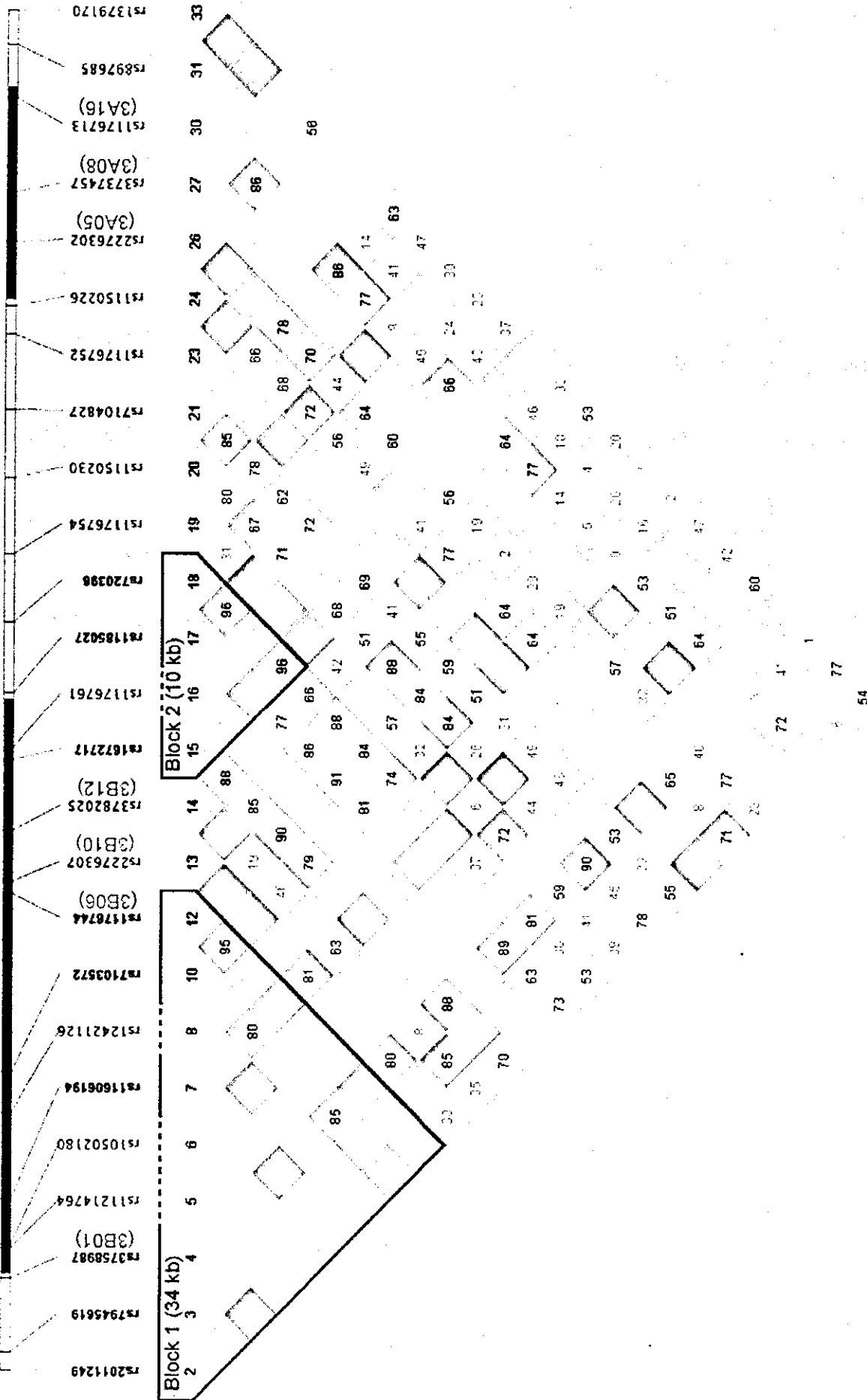
Block-based haplotype analysis



HTR3B

HTR3A

Intergenic region



参考資料 9 : HTR3A/B領域の白人におけるハプロタイプブロック構造

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

〔分担研究課題〕 家系の収集

分担研究者 岡崎 祐士（三重大学医学部精神神経科学・教授）

研究要旨

中高年の自殺の主要な原因であるうつ病を含む気分障害は、数%という生涯発症頻度が高く、数ヶ月（時に数年）の就業・就学を不可能にするエピソードが反復しやすいため、患者個人や家族だけでなく社会全体にとっても大きな損失と負担を強いるものである。したがって、気分障害の原因究明、それに基づく薬剤の開発、合理的な治療法や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。

複雑疾患である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探索研究を、気分障害遺伝研究で実績を持つ施設の共同により、水準の高いサンプリングと解析を目指している。具体的には、（1）対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する、（2）サンプル数を大規模なものにする、（3）連鎖不平衡高密度タイピング、ハプロタイプ解析など精緻な遺伝解析の併用、（4）証拠が得られた遺伝子多型の機能的裏付け解析、の4項目を研究の基軸に据えている。

分担研究者は、本研究の中核的研究組織である全国共同研究組織 JGIMD の組織化と家系集積を分担している。本年度はこの JGIMD の組織強化を主任研究者に協力する形で取り組んだ。また、昨年度立ち上げた三重県内の5精神科医療施設による気分安定薬の共同治験研究体制をスタートし、双極性障害の登録を開始した。10 数例の登録がなされた。さらに、一卵性双生児気分障害（うつ病）不一致例の遺伝子発現差異をマイクロアレイによる検討も実施中である。

A. 本研究の目的

本研究は、複雑疾患である気分障害の発症に関わる感受性遺伝子群を高密度多型マーカー（SNPs など）による連鎖不平衡解析を機軸に候補遺伝子・候補変異をマッピングし、その変異の機能解析によって、気分障害の分子機構を解明しようとする研究である。

分担研究者は、この研究において、気分障害の日本人患者を全国的に集積し、感受性遺伝子マッピングを目指す気分障害遺伝子全国共同研究組織 JGIMD の組織化と家系

集積を分担している。

この課題の遂行の前提条件となる機能性精神疾患の連鎖及び相関研究による感受性遺伝子解明のための研究計画については、平成 14 年 5 月に所属する三重大学医学部研究倫理委員会において、研究計画の承認を受けている。主任研究者の施設においてもそれに先行して所属施設における承認が得られており、これらを参考にした JGIMD 参加施設における倫理委員会での研究計画の承認が進んでいる。現在、ほぼすべての施設が研究計画を倫理委員会に承認を受



けている。JGIMD は約 40 施設が参加しており、この組織が十分に機能するならば、大きな標本の集積が可能になる。本年度の第一の課題は、JGIMD の機能を活性化する課題であった。第二に独自の分担課題として、気分障害、とくに双極性障害のサンプリングを行うことであった。第三に気分障害不一致一卵性双生児不一致ペア 1 組の遺伝子発現の差異をビーズマイクロアレイ法にて検討した。

## B. 方法

### (1) 全国的なサンプリング

JGIMD は当初相極性障害の罹患同胞対家系集積を主に目指したが、罹患同胞対の発見数が少なくサンプリング家系が少ないこと、膨大な数の SNPs 多型の集積や Chip の開発などの技術的進歩によって、ケースコントロールのゲノムワイドな連鎖不平衡解析によって候補遺伝子や多型のマッピングが可能になった。そのような状況に対応して、JGIMD の重点も、大きなケース（双極性障害）・コントロールのサンプル収集に移行した。また、トリオサンプルによる伝達不平衡解析も確認のために併用することが望ましいので、両親と患者である子どものトリオ家系サンプルも集積することにした。倫理委員会で承認された文書による説明と同意をによって、自発的に協力を得た対象者の末梢血を採血し、血液の一部は匿名化・コード化して、主任研究者に送付し、株化（不死化）を行う。DNA 抽出は各施設で行い、いずれも研究期間は、サンプル収集施設では連結可能匿名化して保存する。各研究施設から主任研究者の施設を含む多施設に出る場合には、検体授受の覚書を交わし、管理と責任を明確にして、行う。

### (2) 三重県におけるサンプル収集

JGIMD 参加施設である三重大学医学部附属病院ではサンプリング可能であるが、倫理委員会がない外部の施設におけるサンプル収集については、研究計画書に記載したように、「つまり、「施設管理責任者（院長等）に対して研究者は研究計画を文書で説明し理解を得る。施設管理責任者（院長等）からの説明に賛同する主治医からの説明により研究者と会うことを承諾した対象者（患者・家族）に研究者が会い、インフォームドコンセントの手続きを行う。」というルールに従って行うものである。昨年度企画し、本年度スタートした三重県下 5 病院の双極性障害気分調節薬の治験による双極性障害登録を立ち上げた。

(3) さらに、一卵性双生児気分障害（うつ病）不一致例の遺伝子発現差異をビーズ法マイクロアレイによって検討した。

## C. 結果

### 1. 全国サンプリング

JGIMD は参加施設が 40 施設に及んでいるがすべての施設が活発にサンプリングを行っているわけではない。実績がある施設によって COSMO という内部組織が組織され、JGIMD 全体の牽引的役割を担っている。しかし、JGIMD はわが国唯一の気分障害遺伝子共同研究組織であり、国際的にも数少ない組織である。年間 2 回の会議を設け、また随時の連絡網を確立してサンプリングを促進している。本研究課題の採用によって活性化しつつあり、サンプル数が 16 年度には急速に増大することが見込まれる。

### 2. 三重県におけるサンプリング

平成 16 年度から、前記のようにサンプリングの母体となる気分障害薬の薬効治験を軸とする双極性障害登録体制を立ち上げ

た。これは県内の国立療養所神原病院、県立こころの医療センター、中核的民間病院2つ及び三重大学医学部附属病院の5施設である。気分障害への反応性の評価が加わった資料は、表現型定義上も重要であり、北欧や欧米の一部では気分障害サンプリングの有力な方法となっている。この気分障害薬の治験のIRBへの申請、承認が16年度にずれこんだために、知見の開始は16年8月となった。現在、各病院2-3人の知見登録がなされており、12-3人の登録がなされている。採血への同意は10例程度であるが今丁度、双極性障害の季節であり、症例が増加しつつあるところである。これからサンプリングを本格的に実施する所である。

3. うつ病について不一致な一卵性双生児不一致例のリンパ芽球における遺伝子発現をビーズマイクロアレイ法(TAKARA)で実施し、ペア内で比較した。現在解析中である。罹患双生児において非罹患双生児間との比較で、発現が増加していた205クローン、発現低下の200クローンを認めた。多くはイムノグロブリン遺伝子とミトコンドリア遺伝子であったが、幾つかの遺伝子の違いがあり、先行研究との比較も含めて検討予定である。

#### E. 結論

現在、複雑疾患である主要な精神疾患の遺伝子探索研究は、1施設で実施できる時代は終了し、多施設による共同研究の時代を迎えている。気分障害についてもそれに対応して形成されたJGIMDがあり、分担研究者は主任研究者とともにその運営に当たっていること、16年度はその活性化を図った。また、三重県における双極性障害からの末梢血サンプリングをはかるために、

気分障害薬の臨床治験体制を確立した。気分調節薬への反応性の評価は、その表現型定義にも有用な情報であり、サンプルの質を高めることが期待される。また、一卵性双生児気分障害(うつ病)不一致例のマイクロアレイによるリンパ芽球における遺伝子発現の比較を実施した。うつ病関連の遺伝子情報が得られるか期待される。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

直接の結果はない。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：

なし。

#### I. 参考論文

Ooki S, Okazaki Y, Asaka A:  
Characteristics of a Japanese Adult  
Twin Database of High School  
Graduates. *Twin Research* 7: 430-434,  
2004

峯田 聖, 谷井久志, 岡崎祐士：統合失調症の遺伝子治療. *心療内科* 9 : ???-???, 2004

岡崎祐士, 峯田 聖, 谷井久志：統合失調症の遺伝学. *脳神経疾患病態の分子生物学* (澤明編) 南山堂, 東京, 73-84, 2005

岡崎祐士, 伊藤 勉, 藤丸浩輔, 今村 明:  
FIGS (遺伝研究用間接家族診断). *分子精神医学*, 2005 印刷中

Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto, Chihiro Kakiuchi, Go Kuratomi, Yuji Okazaki : Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*, 2005 in press

厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨：5-HT トランスポーター(5HTT)並びに GSK3 $\beta$ は抗うつ薬や気分調整薬の薬理に関与していることが明らかにされており、気分障害の有力な候補遺伝子と考えられる。そこで、日本人双極性気分障害を対象として 5HTT 遺伝子および GSK3 $\beta$ 遺伝子との関連を連鎖不平衡地図を考慮に入れた上で検討した。その結果、双方の遺伝子ともに、双極性気分障害とは関連が見いだせず、本疾患の病態への関与は乏しいと結論づけられた。

A. 研究目的

セロトニン(5-HT)は気分障害の病態生理と関係しているのではないかと考えられてきた代表的生体物質である。中でも、シナプス間隙に放出された 5-HT を排除する上で、最も大きな働きをする 5-HT トランスポーター(5HTT)は選択的 5-HT 再取り込み阻害薬(SSRI)をはじめとする抗うつ薬の標的蛋白であり、気分障害の病態生理にも関与しているのではないかと考えられている。

一方、5-HT 受容体、ドーパミン(DA)受容体は、AKT1-GSK3 $\beta$ シグナルカスケードを介して転写、翻訳、アポトーシスなど、細胞機能の制御に重要な役割を果たしていることが判明している。さらに、AKT1-GSK3 $\beta$ シグナルカスケードは気分安定薬である Li の作用に関与することが示唆されている。したがって、GSK3 $\beta$ は気分障害の病態生理に関与していると考えられている。

これらの知見を踏まえて、5-HTT 遺伝子(SLC6A)および GSK3 $\beta$  遺伝子を候補遺伝子として選択し、また両遺伝子における連

鎖不平衡地図を踏まえた上で、双極性気分障害との関連解析を行った。

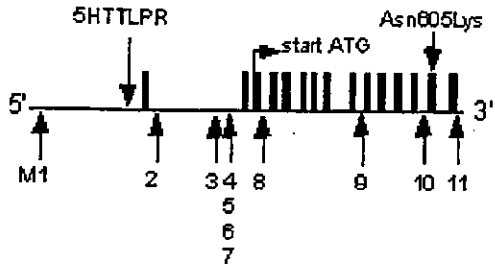
B. 研究方法

1. 118 人の双極性気分障害患者と 352 人の正常対照者の DNA を対象とし、診断はすべて DSM-IV に基づき行われた。また、三省合同のゲノム研究に関する倫理指針に則った名古屋大学倫理審査委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した

2. SLC6A は 11 個の SNPs、GSK3 $\beta$  は 8 個の SNPs を SNP データベースから抽出、選択した。

各々の概要は下記のとおりである。

SNPs in SLC6A



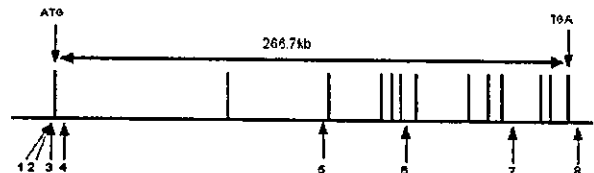
ID	Method of genotyping	MAF of controls <sup>1</sup> (%)
M1	TaqMan	15.1
2	PCR-RFLP	15.1
3	direct sequencing	6.25
4	PCR-RFLP	13.0
5	direct sequencing	6.78
6	direct sequencing	14.3
7	direct sequencing	14.6
8	5HTTVNTR PCR	5.73
9	direct sequencing	16.7
10	PCR-RFLP	15.1
11	PCR-RFLP	16.1
5HTTLPR	PCR	-
Asn605Lys	PCR-RFLP	-

<sup>1</sup> MAF=minor allele frequency of 96 controls used in LD mapping

SNPs in GSK3β

SNP ID	MAF*	restriction enzyme
SNP1 rs184576	.104	<i>AciI</i>
SNP2 -1727A>T	.188	<i>MseI</i>
SNP3 -50T>C	.307	<i>AluI</i>
SNP4 rs334559	.109	<i>HpyCH4IV</i>
P5 rs3031824	.469	-
SNP6 rs4388007	.479	<i>BstNI</i>
SNP7 rs1719889	.125	<i>MseI</i>
SNP8 rs2037547	.062	<i>AccI</i>

\* MAF=minor allele frequency of 96 control samples



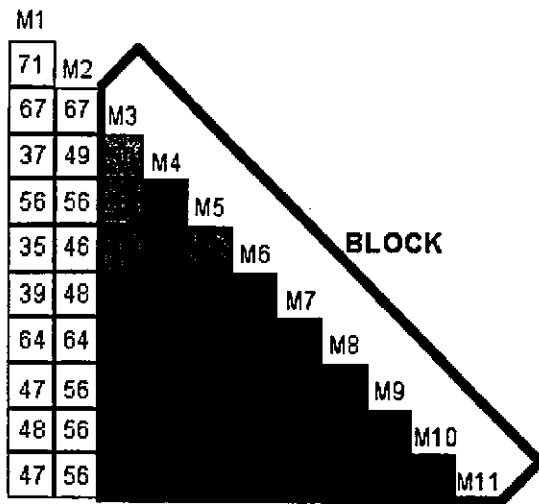
3. 関連解析：96人の日本人正常対照者のDNAを用いてHTR7のLD mappingを行い、haplotype-tagging (ht) SNPsを選択した。さらに選択したhtSNPsによるgenotypingを拡張し、双極性気分障害患者と正常対照者の遺伝子型を決定し、関連解析はallele、genotype、haplotype-wiseで行い、haplotypeはEMアルゴリズムを用いて推定した。

C. 研究結果

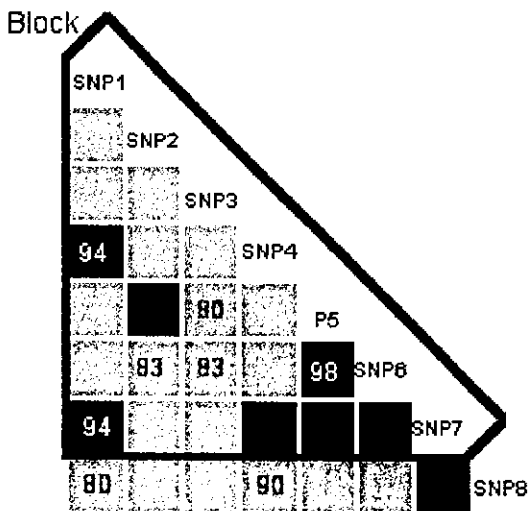
1. LD mappingの結果

•

SLC6A



GSK3  $\beta$



以上の LD 地図を得た。

SLC6A は M1, M2, M8, M11 を htSNPs として選択し加えて、機能的多型として 5HTTLPR と Asn605Lys と選択した。GSK3  $\beta$  は SNP6, SNP8 を htSNPs として選択して関連解析を行うこととした。

関連解析の結果 (下の表参照)

allele、genotype、haplotype-wise で行った関連解析の結果、SLC6A および GSK3  $\beta$  ともに双極性気分障害とは関連が見いだせなかった。

D. 考察と結論

今回の結果、SLC6A、GSK3  $\beta$  はともに双極性気分障害との関連が示唆されなかった。双極性気分障害のサンプル数が今回の結果は 118 と少なく、 $\beta$  error の可能性があり得ることは確かである。今後、例数を増やした上での確認が必要と考える。

関連解析の結果

SLC6A

phenotype <sup>1</sup>	ID	Number	genotype <sup>2</sup>			P-values		Power calculation <sup>3</sup>
			M/M	M/m	m/m	genotype	allele	GRR
BP	M1	109	75	30	4	.377	.389	1.67
	2	109	76	30	3	.867	.912	1.71
	8 <sup>4</sup>	109	93	15	1	.993	.930	1.99
	11	109	70	33	6	.420	.509	1.68
	5HTTLPR	109	73	30	6	.339	.452	1.65
	Asn605Lys	109	100	8	1	.515	.489	2.55
controls	M1	288	180	100	8			
	2	288	197	85	6			
	8 <sup>4</sup>	288	245	40	3			
	11	288	189	91	8			
	5HTTLPR	288	175	101	12			
	Asn605Lys	351	327	23	1			

GSK3β

phenotype <sup>1</sup>	ID	Number	genotype <sup>2</sup>			P-values	
			M/M	M/m	m/m	genotype	allele
BP	SNP6	117	40	53	24	.512	.592
	SNP8	117	104	13	0	1	.817
CONTROL	SNP6	352	103	180	69		
	SNP8	352	311	40	1		

G. 研究発表

1. 論文発表

・Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N: No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Neurosci Lett* 374 (1) :21-24, 2005

・Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N: Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suppresses tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 177 (3) :307-14, 2005

・Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A,

- Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm* 112 (2) :303-307, 2005
- Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. *Schizophr Res* 73 (2-3) :383-385, 2005
  - Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimotodani Y, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T: A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neuropsychopharmacology* (4) :1-9, 2004
  - Ozaki N: Pharmacogenetics of antipsychotics. *Nagoya J Med Sci* 67 (1-2) :1-7, 2004
  - Okada M, Goldman D, Linnoila M, Iwata N, Ozaki N, Northup JK: Comparison of G-Protein Selectivity of Human 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> Receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1025 570-7, 2004
  - Okada M, Northup J, Ozaki N, Russell J, Linnoila M, Goldman D: Modification of Human 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Function by Cys23Ser, an Abundant, Naturally Occurring Amino Acid Substitution. *Mol Psychiatry* 9 (1) :55-64, 2004
  - Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13 (21) :2699-2708, 2004
  - Nokura K, Kanbayashi T, Ozeki T, Koga H, Zettsu T, Yamamoto H, Ozaki N, Shimizu T, Kawase T: Hypersomnia, asterixis and cataplexy in association with orexin A-reduced hypothalamic tumor. *J Neurol* 251 (12) :1534-5, 2004
  - 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 (6) :1041-1050, 2004
  - Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 56 (5) :376-8, 2004
  - Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M: Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am J Med Genet* 126B (1) :43-45, 2004
  - Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Soraa I: Study of Association between {alpha}-Synuclein Gene Polymorphism and Methamphetamine Psychosis/Dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1025 325-334, 2004

• Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N: No Association Is Found between the Candidate Genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese Methamphetamine-Related Disorder: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1025 34-38, 2004

• Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N: No Association With the Neuregulin 1 Haplotype to Japanese Schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9 (2) :126-127, 2004

• Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M: Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B (1) :70-73, 2004

• Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: No Association Found between the Type 1 Sigma Receptor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abuse in the Japanese Population: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1025 27-33, 2004

• Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry* 56 (9) :698-700, 2004

• Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann*

*N Y Acad Sci* 1025 316-324, 2004

• Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the G308A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 111 (2) :217-222, 2004

• Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H: A Polymorphism of DRD2 Gene and Brain Atrophy in Methamphetamine Psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1025 307-315, 2004

• Deng XX, Shibata HH, Ninomiya HH, Tashiro NN, Iwata NN, Ozaki NN, Fukumaki YY: Association study of polymorphisms in the excitatory amino acid transporter 2 gene (SLC1A2) with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 4 (1) :21, 2004

## 2. 学会発表

Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N: Can a SNP on splicing variant of HTR4 predict post psychotic depression or anxiety?, in 12th World Congress on Psychiatric Genetics. Dublin, 2004

Ujike H, Iwata N, Ozaki N: Central cannabinoid receptor gene (CNR1) and schizophrenia, in International Congress of Biological Psychiatry Symposium: Endocannabinoids: A Novel Signaling System in Schizophrenia Research. Sydney, 2004

鈴木竜世, 山本香代子, 村上裕子, 山之内芳雄, 北島剛司, 池田匡志, 美根和典, 尾崎紀夫, 岩田仲生: 5-HT<sub>2C</sub> 受容体遺伝子 (HTR2C) の多型検索と統合失調症との関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学



会. 東京, 2004

鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 武井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森 則夫: 覚醒剤精神病における SOD2 の相関研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

Ozaki N, Iwata N, Inada T: Genomic research of schizophrenia: from candidate gene and pharmacogenetic approach to whole genome study, in WFSBP Asian Pacific Congress: Plenary Lecture. Korea, 2004

野村 晃, 氏家 寛, 中田謙二, 勝 強志, 大谷恭平, 森田幸孝, 田中有史, 黒田重利, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫: Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

木下葉子, 鈴木竜世, 池田匡志, 北島剛司, 山之内芳雄, 岩田仲生, 尾崎紀夫: Calcineurin 遺伝子 (PPP3CC) と統合失調症の関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

尾崎紀夫, 稲田俊也, 岩田仲生: 統合失調症ゲノム研究と臨床薬理学研究との架橋を目指して, in 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会 シンポジウム「分子精神医学の進歩と精神科薬物療法」. 神戸, 2004

飯嶋良味, 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 ChromograninB 遺伝子の大規模関連解析, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

池田匡志, 鈴木竜世, 山之内芳雄, 北島剛司, 西山 毅, 稲田俊也, 岩田仲生, 尾崎紀夫: AKT1 と日本人統合失調症との関連解

析, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

Ikeda M, Iwata N, Nishiyama T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: No Association between GABAA cluster on 5q and Japanese schizophrenia, in 12th World Congress on Psychiatric Genetics. Dublin, 2004

大西哲生, 山田和男, 茂野佳美, 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, 加藤忠史, 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, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

大掛真太郎, 橋本謙二, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家 寛, 伊豫雅臣: NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

村上裕子, 小林大介, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 原口浩一, 家入一郎, 細井昌子, 澤田康文, 久保千春, 美根和典: Paroxetine の副作用発現と CYP2D6 及びセロトニン系遺伝子多型との関連, in 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会. 神戸, 2004

千崎康司, 野田幸裕, 永井 拓, 楠 和憲, 岩田仲生, 鍋島俊隆, 尾崎紀夫: 大うつ病患者における治療前後の状態像と血漿神経ステロイドの関係, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

小林秀昭, 井手聡一郎, 長谷川準子, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩田仲生, 岩橋和彦, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎: メタンファタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

小泉裕紀, 橋本謙二, 熊切 力, 清水栄司, 関根吉統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野陸生,

小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 武井教使, 伊豫雅臣: グルタチオン S トランスフェラーゼ M1 (GSTM1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

高橋長秀, 稲田俊也, 石原良子, 三浦英樹, 斉藤真一, 岡本英治, 樽井俊介, 尾崎紀夫: 統合失調症患者における血中クロモグラニン A 濃度の変動, in 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会. 神戸, 2004

橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 石本哲也, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 田口隆久, 巽 雅彦, 上島国利, Straub R, Weinberger D, 功刀 浩: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスパインジンの関連解析と神経細胞における機能解析, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

橋本亮太, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 山之内芳

雄, 鈴木竜世, 北島剛司, 巽 雅彦, 上島国利, 功刀 浩: Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

橋本謙二, 伊藤加奈子, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家 寛, 伊豫雅臣: BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2004

H. 知的財産権の出願。登録状況なし。

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

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  
— 家系の収集、遺伝子解析

分担研究者 加藤忠史 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

**研究要旨:** 本研究の目的は、気分障害の原因を明らかにし、診断法、治療法を開発するため、説明の上同意を得て気分障害患者より採血を行い、DNA を抽出し、その遺伝子解析を行うことである。本年度は、双極性障害患者 28 名およびその家族 13 名の DNA を収集した。また、ミトコンドリア Complex I 遺伝子 NDUFV2、小胞体ストレス関連遺伝子 XBP1 および HSPA5、ミトコンドリア遺伝子、患者死後脳の遺伝子発現解析により見出された遺伝子 PDLIM5 などの解析を行った。

#### A. 研究目的

双極性障害（躁うつ病）の遺伝子解析研究においては、連鎖解析から得られた候補部位の遺伝子が探索されているが、いまだに遺伝的危険因子は同定されていない。本研究の目的は、双極性障害の原因を明らかにし、診断法、治療法を開発するため、説明の上同意を得て双極性障害患者より採血を行い、DNA を抽出し、その遺伝子解析を行うことである。我々は主として、脳画像法および遺伝子発現解析により得られた候補遺伝子を解析する。

#### B. 研究方法

患者に対し、研究の目的、方法を説明の上、同意を得て、採血を行った。診断には、構成面接(SCID または MINI)を用いた。得られた血液より、白血球を分離し、通常の方法により DNA を抽出した。

NDUFV2 遺伝子については、昨年日本人で双極性障害との関連を報告した多型に関して機能解析を行うと共に、米国人でも関連研究を行った。

我々が前年度双極性障害との関連を報告した XBP1 遺伝子については、統合失調症との共通の連鎖部位にあることから、統合失調症との関連を検討した。

また、ミトコンドリア遺伝子全周配列の解析を行い、見出された変異に関して、症例対象研究を行った。

その他、死後脳における発現解析から得られた候補遺伝子、PDLIM5 について

の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、理化学研究所脳科学総合研究センター研究倫理第一委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

NDUFV2 遺伝子については、双極性障害と関連するプロモーター多型がプロモーター活性に影響することを明らかにした。また、この多型を含むハプロタイプが、米国人でも関連していることを明らかにした。

双極性障害との関連が見られた XBP1 の機能的多型は、統合失調症とも関連がしていた。また、XBP1 が制御する遺伝子、HSPA5 についても、双極性障害との関連を見いだした。

ミトコンドリア遺伝子については、3644 変異が機能変化を起こし、双極性障害と関連していることを見出した。

また、PDLIM5 についても、双極性障害との関連を見出した。

#### D. 考察

これまで関連を報告した遺伝子のうち、NDUFV2 は米国人における双極性障害との関連を、XBP1 は統合失調症との関連を報告した。ミトコンドリア遺伝子に関しては、新たに 3644 変異を見出し、双極性障害との有意な関連が見られた。

#### E. 結論

双極性障害患者の DNA サンプルを収集

すると共に、候補遺伝子についての検討を行った。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 T (2004) Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the NIMH pedigrees. *Biol Psychiatry* 56: 483-489.

Kakiuchi C, Ishiwata M, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Kato T (2004) Association of the XBP1-116C/G polymorphism with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58: 438-440.

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 (2004) Mitochondrial DNA 3644T →C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84: 1041-1050

2. 学会発表

Kakiuchi C, Nanko S, Kunugui H, Kato T (2004) Association of HSPA5 with bipolar disorder in Japanese population. XIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Ireland, Sydney, Oct. 10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他