

200400759A

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

『ゲノム医学を活用した統合失調症及び
気分障害に対する個別化治療法の開発』

平成16年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 染 矢 俊 幸

平成17(2005)年 3 月

目次

I.総括研究報告	1
『ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発』	2
染矢 俊幸	
II.分担研究報告	7
1. 向精神薬の臨床効果と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究	8
染矢 俊幸	
2. 抗精神病薬の臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子多型の影響に関する研究	12
兼子 直	
3. ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発	14
尾崎 紀夫	
4. 抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究	19
近藤 毅	
5. ADRG 遺伝子群をモデルとした個別化医療を目指したゲノム薬理学的アプローチ	23
山田 光彦	
III.研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV.研究成果の刊行物・別刷	33

I .総括研究報告

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

主任研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。この問題を解決するには各向精神薬の薬理作用や疾患の治癒機転に関連する薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われる。本研究では統合失調症及びうつ病における薬物の臨床効果・副作用の推移とゲノム情報との関連を検討し、統合失調症と気分障害の治療期間短縮、これらの疾患による労働生産性の低下・長期入院の減少・精神科病床数の削減・自殺数減少などを可能とする個別化治療の確立を目的とした。本年度は「抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究」については risperidone 症例、olanzapine 症例それぞれ 50 名を新たに収集し、候補遺伝子座位の同定を行った。また「抗うつ薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究」についても fluvoxamine 約 100 症例の追加サンプルを収集し、臨床症状・副作用と候補遺伝子の関連について検討した。さらに「抗うつ薬奏効機転関連分子の機能解明とその遺伝子多型の探索」に関しては、今後の研究における基盤データを蓄積した。平成 16 年度における sample 収集は順調に進んでおり、フィジビリティースタディーとしての研究目標がほぼ達成された。平成 17 年度はさらに研究者間の連携を高め、包括的なゲノム解析を行う予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

染矢俊幸	新潟大学・教授
兼子直	弘前大学・教授
尾崎紀夫	名古屋大学・教授
近藤毅	琉球大学・教授
山田光彦	国立精神・神経センター 精神保健研究所・部長

合失調症及びうつ病における薬物の臨床効果・副作用の推移とゲノム情報との関連を検討し、統合失調症と気分障害の治療期間短縮、これらの疾患による労働生産性の低下・長期入院の減少・精神科病床数の削減・自殺数減少などを可能とする個別化治療の確立を目的とした。

A. 研究目的

精神科薬物療法は統合失調症、気分障害などの精神疾患の治療において重要な役割を担っているが、薬物の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。この問題を解決するには各向精神薬の薬理作用や疾患の治癒機転に関連する薬理ゲノム情報の解析がきわめて有用と思われる。本研究では統

B. 研究方法

抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、兼子、尾崎、近藤が担当

①対象と臨床評価

非定型抗精神病薬内服中の統合失調症患者約 200 例において、薬剤の投与前、投与後に臨床症状・副作用の評価を行った。

②遺伝子解析

抗精神病薬の代謝系および薬理効果を考慮し、

候補遺伝子座位を同定した。さらに、これまで収集した定型抗精神病薬サンプルについても解析を行った。

抗うつ薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究：染矢、尾崎、山田が担当

①対象と臨床評価

大うつ病性障害患者約 200 例において SSRI (fluvoxamine)投与前、投与後に臨床症状・副作用の評価を行った。

②遺伝子解析

SSRI の代謝系および薬理効果を考慮し、候補遺伝子座位を同定した。

抗うつ薬奏効機転関連分子の機能解明とその遺伝子多型の探索：山田が担当

抗うつ薬療法反応性の背景にあるヒト遺伝子多型研究のための候補分子システムの系統的探索として、抗うつ薬関連遺伝子の翻訳領域及び転写調節領域における遺伝子多型の検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は統合失調症および気分障害の患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者の遺伝的素因を研究するため、倫理的、社会的問題を招く可能性が考えられる。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、すでに各研究施設に設置されている遺伝子倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。また試料提供者への文書によるインフォームド・コンセント、個人情報情報の厳重な管理(匿名化)を徹底した。

C. 研究結果

平成16年度は以下のサンプル収集、解析を行った。

新潟大学

Fluvoxamine 100症例において5-HT_{2A}、5-HT₃受容体、CYP2D6遺伝子多型と消化器系副作用との関連を検討した。その結果、5-HT_{2A}受容体、CYP2D6遺伝子多型がfluvoxamineの消化器系副作用の予測因子となる可能性を示した。また統合

失調症患者のolanzapine 25サンプルを収集し、耐糖能異常、肥満とADRB₂、B₃受容体、Leptin受容体遺伝子多型との関連について検討した。

弘前大学

慢性期の統合失調症患者281例において抗精神病薬に対する難治化遺伝子の検索を行った。また急性期統合失調症患者31症例についてMDR1遺伝子多型と臨床効果との関係について検討し、この多型が定型抗精神病薬の副作用である認知機能障害に関連している可能性を示した。

名古屋大学

統合失調症患者のrisperidone 30サンプル、大うつ病患者のfluvoxamine 50サンプルを追加した。Risperidone 98症例については、欠陥型統合失調症と5-HT_{2A}受容体遺伝子多型との関連を検討し、欠陥型においては5-HT_{2A}受容体遺伝子多型T102Cとの関連を検出した。

琉球大学

定型抗精神病薬サンプル32症例において治療効果・副作用とdopamine受容体遺伝子多型との関連について解析を行い、TaqI Aおよび-141C Ins/Del dopamine D₂受容体遺伝子多型の組み合わせが治療反応性及び悪性症候群発症のリスクの予測に有用である可能性を示した。またrisperidoneおよびolanzapineサンプルの収集を開始した。

国立精神・神経センター精神保健研究所

抗うつ薬の奏効機転候補遺伝子であるVAMP2/synaptobrevin-2 (ADRG#14)、Frizzled-3遺伝子 (ADRG#78) のハプロタイプ解析、SNP解析を行い、関連研究のための基盤的データを得た。

D. 考察

1) 達成度について

本年度は「抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究」についてはrisperidone症例、olanzapine症例それぞれ50名を新たに収集し、候補遺伝子座位の同定を行った。また「抗うつ薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学

的研究」についても fluvoxamine 約100症例の追加サンプルを収集し、臨床症状・副作用と候補遺伝子の関連について検討した。さらに「抗うつ薬奏効機転関連分子の機能解明とその遺伝子多型の探索」に関しては、今後の研究における基盤データを蓄積した。平成16年度における sample 収集は順調に進んでおり、フィジビリティースタディーとしての研究目標がほぼ達成された。平成17年度はさらに研究者間の連携を高め、包括的なゲノム解析を行う予定である。

2) 研究成果の学術的意義について

現在、様々な臨床分野においてゲノムと薬剤の臨床効果・副作用との関連を明らかにしようとする試み、すなわち薬理ゲノム学的アプローチが行われている。我々はこれまで向精神薬の薬理ゲノム学的研究により、薬物血中濃度を規定する代謝活性に著しい個体差、人種差があることを明らかにしてきた。しかし新規向精神薬においては、国内外を問わず薬物動態について十分な知見が得られていない。また向精神薬の代謝にかかわる他の因子として、酵素の活性を規定する遺伝子多型の影響が考えられるが、これまでの報告では、決定的な結果を導き出すまでには至っていない。これらの理由として、過去の研究においては研究デザインに不備があること、症例数が少ないこと、従来の候補遺伝子が向精神薬の既知の薬理作用をもとに決定されていたことなどが考えられる。

本研究では、統合失調症、気分障害の患者を対象として、各向精神薬の臨床効果・副作用と各種受容体遺伝子多型との関連の解析を行っており、過去の共同研究の問題点を検討し、研究デザインを改良した上で、収集サンプル数の増加、候補遺伝子の体系化を目指している。今後の研究により、各薬剤の臨床効果・副作用と各種受容体遺伝子多型との間に関連が見出されれば、これまで不可能であった治療効果の予測において有用な情報となる。このようなアプローチはより合理的・個別的な薬物療法を開発するために現在最も期待されている研究手法である。また日本人のDNAサンプルは人種混合によるバイアスが小さいため、母

集団人口を大きくとることが可能であり、欧米と比較しても、本研究は薬剤反応性関連遺伝子の検出において非常に有利である。

3) 研究成果の行政的意義について

本研究において臨床効果および副作用のゲノムレベルにおける機序が明らかにされることで、向精神薬の治療反応性に関わる遺伝子多型の発見と新しい診断法、治療法の開発のための基盤的知識の獲得が期待される。また臨床上有益な遺伝子マーカーの獲得によって、個々の症例に即した薬物の選択、投与量の調節が可能となり、無駄のない、速やかな薬物治療が実現可能となる。結果として疾患期間の短縮が可能となり、入院期間短縮、労働力低下の早期改善・自殺数減少、精神科病床数削減、向精神薬副作用に起因する医療費の削減などにつながることを期待できる。

4) その他特記すべき事項について

モノアミン仮説などの既存の作業仮説から独立した新規候補分子をゲノム医学を活用して探索し、それを個別化医療開発に結びつけることで、新規の医薬品開発の基盤となる成果が蓄積されることが期待される。わが国の製薬企業において精神疾患に関連した挑戦的な薬剤の開発・研究は行われていないが、本研究で得られた成果は創薬シーズの創出に非常に有用であるため、21世紀の医療産業において新たな地位を確立できる。

E. 結論

本研究の成果により、向精神薬の臨床効果および副作用のゲノムレベルでの機序の解明、ならびに治療反応性に関連した遺伝子多型の発見と新しい診断法・治療法の開発のための基盤的知識の獲得が期待できる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: The effects of a

- 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 4(4): 283-286, 2004.
- Sawamura K, Suzuki Y, Someya T: Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60(8): 553-557, 2004.
- Suzuki Y, Kawashima Y, Shioiri T, Someya T: Effects of concomitant fluvoxamine on the plasma concentration of etizolam in Japanese psychiatric patients: wide interindividual variation in the drug interaction. *Ther Drug Monit* 26(6): 638-642, 2004.
- Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, Yoshiya G, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;57(4):487-494.
- Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, Tateishi T, Kondo T, Kaneko S. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May;57(5):569-575.
- Yasui-Furukori N, Saito M, Furukori H, Inoue Y, Someya T, Kaneko S, Tateishi T. Establishment of new cloned enzyme donor immunoassays (CEDIA) for haloperidol and bromperidol. *Ther Drug Monit*. 2004 Jun;26(3):336-341.
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Nakagami T, Saito M, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Steady-state pharmacokinetics of a new antipsychotic agent perospirone and its active metabolite, and its relationship with prolactin response. *Ther Drug Monit*. 2004 Aug;26(4):361-365.
- Ozaki N: Pharmacogenetics of antipsychotics. *Nagoya J Med Sci* 67 (1-2) :1-7, 2004
- 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) :307-314, 2005
- Osanai T, Ohkubo T, Yasui N, Kondo T, Kaneko S: Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam. *Br J Clin Pharmacol*, 58, 476-481, 2004.
- Wang J, Miyazato H, Hokama H, Hiramatsu K, Kondo T: Correlation between P50 suppression and psychometric schizotypy among non-clinical Japanese subjects. *Int J Psychophysiol*, 52, 147-157, 2004.
- Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Momose K, Higuchi T, Honda K and Yamada M : Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8, 1-9, 2005
- Kudo K, Yamada M, Takahashi K, Nishioka G, Tanaka S, Hashiguchi T, Fukuzako H, Takigawa M, Higuchi T, Momose K, Kamijima K, Yamada M: Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain. *Life Sci*, in press, 2005
- Yamada M, Yasuhara H.: Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. In "Monoamine oxidases: molecular, pharmacological and neurotoxicological aspects" Eds. A. Nicotra, et al., Elsevier (Amsterdam), pp215-pp222, 2004
- 澤村一司, 染矢俊幸: 不適切な薬物選択および副作用. 新世紀の精神科治療第10巻 慢性化防止への治療的働きかけ. P76-87. 中山書店, 東京, 2004.
- 渡辺雄一郎, 染矢俊幸: 薬物による治療アプローチ. 統合失調症. P53-65. 振興医学出版社, 東京, 2004.

澤村一司, 染矢俊幸: 薬物の効果と副作用に影響
をおよぼす因子. 統合失調症(染矢俊幸編著).
pp67-74. 新興医学出版社, 東京, 2004.

2. 学会発表

Someya T: Clinical pharmacogenetic research in
Japan. 2005 Meeting of Korean Society of
Biological Psychiatry, Seoul, 2005.3.4.

Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Mihara K,
Kondo T, Kaneko S. Thioridazine inhibits
risperidone metabolism: a clinically relevant
drug interaction. 24th Collegium International
Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Paris,
France, 2004.

Yamada, M.:Pharmacogenomics and depression
research, antidepressant elicited changes in gene
expression. WFSBP Asia-Pacific Congress and
41st Meeting of KSBP, Seoul, 2004.7.9-11.

染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム:
薬理遺伝学の進歩. 第14回日本臨床精神神
経薬理学会, 神戸, 2004.9.30.

染矢俊幸: 教育講演: 臨床薬理遺伝学. 第12回
日本精神・行動遺伝学会, 東京, 2004.10.16.

H. 知的財産権の出願・取得状況 (予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

II. 分担研究報告

向精神薬の臨床効果・副作用に関する分子薬理遺伝学的研究

分担研究者 染矢 俊幸 新潟大学教育研究院医歯学系 教授

研究要旨

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による治療において頻度の高い消化器系副作用はセロトニン(5-HT) 2A 受容体や 5-HT3 受容体を介して出現すると考えられている。更に SSRI のひとつである fluvoxamine の代謝には cytochromeP450 (CYP) 2D6 が関与し、本酵素の活性に影響を与える遺伝子変異の存在が明らかになっている。そこで我々は 5-HT2A、5-HT3 受容体及び CYP2D6 遺伝子多型が fluvoxamine による消化器系副作用出現に与える影響を検討した。その結果、薬力学的因子である 5-HT2A 受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子多型は、それぞれ fluvoxamine の消化器系副作用を予測する因子となり、更に、これら因子を組み合わせることによって、より正確な予測を行える可能性が示唆された。

一方、非定型抗精神病薬 olanzapine を対象薬とし、同薬剤で治療を受けている統合失調症患者を対象として、耐糖能異常、高脂血症、肥満などの副作用と、これらの副作用に関連していると思われるアドレナリン受容体、セロトニン受容体などの遺伝子変異についても解析を行い、これらの副作用発現との関連について検討した。その結果、副作用と上記遺伝子多型との間に関連は見出されなかったが、olanzapine により著しい体重増加をきたした症例が認められ、こうした症例に特異的な遺伝的多型の検索が重要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では統合失調症及びうつ病における薬物の臨床効果・副作用の推移とゲノム情報との関連を検討することにより、臨床的効果および副作用のゲノムレベルにおける機序の解明、臨床上有益な遺伝子マーカーの獲得を目的とした。

B. 研究方法

Olanzapineの反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究

①対象と臨床評価

olanzapine 内服中の統合失調症患者 25 例において、薬剤の投与前、投与後に臨床症状を BPRS にて評価、同時に体重測定および、空腹時血糖、血中プロラクチン濃度などの血液生化学検査を行った。

②遺伝子解析

耐糖能異常、肥満などとの関連が考えられるアドレナリン $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 受容体、レプチン受容体などの同

定を行った。

Fluvoxamine の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究

①対象と臨床評価

うつ病外来患者 100 名(大うつ病性障害 85 名、適応障害 7 名、特定不能のうつ病性障害 4 名、その他 4 名)に対して、初診後 fluvoxamine で治療開始し、2 週間毎に 12 週目まで HAMD 評価と副作用評価を行い、HAMD 改善率に応じて最大 200mg まで増量した。

②遺伝子解析

5-HT2A 受容体遺伝子の A-1438G、5-HT3A 受容体の C195T と Pro16Ser、5-HT3B 受容体の Tyr129Ser 多型、CYP2D6*5 と *10 を PCR 法により同定した。

(倫理面への配慮)

本研究は統合失調症および気分障害の患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者の遺伝的素因を研究するため、倫理的、社会的問題

を招く可能性が考えられる。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、新潟大学医学部遺伝子倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。また試料提供者への文書によるインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)を徹底した。

C. 研究結果

Fluvoxamine 100 症例において 5-HT_{2A}、5-HT₃ 受容体、CYP2D6 遺伝子多型と消化器系副作用との関連を検討した。Fluvoxamine による消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、5-HT_{2A} 受容体 A-1438G 多型の G アレルの数は消化器系副作用出現に有意な影響を与え、A/G、G/G 遺伝子型は A/A 型に比べてそれぞれ 2.171 (p=0.041)、2.926 (p=0.008)倍副作用出現頻度が高かった。更に CYP2D6 遺伝子型を用いて同酵素の表現型を poor metabolizer (PM) と extensive metabolizer (EM) の 2 群に分けて検討したところ、PM は EM に比べて、消化器系副作用出現頻度が有意に高かった(p=0.043)。CYP2D6 表現型と 5-HT_{2A} 受容体 A-1438G 遺伝子型とを組み合わせ分析したところ、PM で A/G または G/G 遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは、EM で A/A 遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ 4.147 (p=0.004)、4.242 (p=0.009)倍であった。5-HT_{3A}、3B 受容体遺伝子多型は消化器系副作用出現に影響を与えなかった。

また統合失調症患者の olanzapine 25 サンプルを収集し、耐糖能異常、肥満とドーパミン D₂ 受容体の Taq1A、-141 Ins/Del 多型、β₂ アドレナリン受容体の Arg16Gly、Gln27Glu 変異、β₃ アドレナリン受容体の Trp64Arg 遺伝子多型との関連について検討した。その結果、olanzapine により著しい体重増加をきたした症例が認められたが、上記遺伝子多型との間に関連は見出されなかった。

D. 考察

Fluvoxamine の消化器系副作用において、薬力学的因子である 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子多型は、それぞれが予測因子となり、更に、これら因子を組み合わせることによって、より正確な予測を行える可能性が示唆された。

また、olanzapine により著しい体重増加をきたした症例においては、こうした症例に特異的な、耐糖能異常、肥満に関連する遺伝的多型の検索が重要であると考えられた。

E. 結論

今後は症例数をさらに増やし、包括的薬理ゲノム解析を進めることにより、臨床上有用な情報となりうる遺伝的背景因子の獲得が期待できる。

F. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients.

Pharmacogenomics J 4(4): 283-286, 2004.

Kaneko N, Muratake T, Amagane H, Sakurai M, Tanaka T, Tsuji S, Someya T: Transmission disequilibrium test and haplotype analysis of the NOTCH4 gene in Japanese patients with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 58(2): 199-205, 2004.

Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, Kimura T, Jo R, Kaseda R, Iizuka O, Takano M, Akaiwa Y, Goto H, Kobayashi H, Sugai T, Muratake T, Hosoki T, Shioiri T, Okamoto K, Onodera O, Tanaka K, Someya T, Nakada T, Tsuji S: Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. Neurology 62(9): 1601-1603, 2004.

- Yasui-Furukori N, Saito, M, Furukori H, Inoue Y, **Someya T**, Kaneko S, Tateishi, T: Establishment of new cloned enzyme donor immunoassays (CEDIA) for haloperidol and bromperidol. *Ther Drug Monit* 26(3): 336-341, 2004.
- Ide M, Muratake T, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Kaneko N, Minabe Y, Nakamura K, Kato T, Mori N, Asada T, **Someya T**, Yoshikawa T: Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56(6): 462-465, 2004.
- Sawamura K, Suzuki Y, **Someya T**: Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60(8): 553-557, 2004.
- Suzuki Y, Kawashima Y, Shioiri T, **Someya T**: Effects of concomitant fluvoxamine on the plasma concentration of etizolam in Japanese psychiatric patients: wide interindividual variation in the drug interaction. *Ther Drug Monit* 26(6): 638-642, 2004.
- Watanabe Y, Fukui N, Muratake T, Kaneko N, **Someya T**: No association of EGF polymorphism with schizophrenia in Japanese population. *Neuroreport* 16(4): 403-405, 2005.
- Muratake T, Fukui N, Kaneko N, Amagane H, **Someya T**: Linkage disequilibrium in aquaporin 4 gene and association study with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
- 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 抗うつ薬の反応性に関する分子薬理遺伝学的研究. *Depression Frontier* 2: 71-81, 2004.
- 渋谷太志, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 精神病性障害における薬物療法の継続・減量・中止基準. *臨床精神薬理* 7(5): 747-753, 2004.
- 澤村一司, 染矢俊幸: Olanzapine, quetiapine 惹起性体重増加への対策: H2 遮断薬. *臨床精神薬理* 7(6): 959-964, 2004.
- 遠藤太郎, 染矢俊幸: 注意欠陥/多動性障害に対する薬物治療の現状と今後への期待. *臨床精神薬理* 7(8): 1295-1302, 2004.
- 染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: 気分障害の治療と分子薬理遺伝学. *精神神経学雑誌* 106(6): 801-805, 2004.
- 桑原秀樹, 村竹辰之, 染矢俊幸: それでも clozapine は必要か? *臨床精神薬理* 7(11): 1727-1735, 2004.
- 丸山麻紀, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 妊娠・出産・授乳期における不安障害の治療戦略. *臨床精神薬理* 7(12): 1895-1903, 2004.
- 桑原秀樹, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 身体表現性障害における薬物療法の位置づけと心理社会的アプローチ. *臨床精神薬理* 8(1): 55-62, 2005.
- 鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸: 遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性および副作用. *カレントセラピー* 23(1): 73-77, 2005.
- 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法. *精神科臨床サービス* 5(1): 82-86, 2005.
- 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 治療薬開発の現状と見通し. *こころの科学* 120: 36-41, 2005.
- 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 血中濃度 抗精神病薬・抗うつ薬. *臨床精神医学* 33(増) (印刷中).
- 澤村一司, 染矢俊幸: 不適切な薬物選択および副作用. *新世紀の精神科治療* 第 10 巻 慢性化防止への治療的働きかけ. P76-87. 中山書店, 東京, 2004.
- 渡辺雄一郎, 染矢俊幸: 薬物による治療アプローチ. *統合失調症*. P53-65. 振興医学出版社, 東京, 2004.
- 澤村一司, 染矢俊幸: 薬物の効果と副作用に影響をおよぼす因子. *統合失調症*(染矢俊幸編著). pp67-74. 新興医学出版社, 東京, 2004.

2. 学会発表

<2005 Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry 2005.3.4. Seoul> **Someya T**: Clinical pharmacogenetic research in Japan.

- <第1回うつ病学会 2004.7.2. 東京> 染矢俊幸, 川嶋義章: シンポジウム: うつ病はくすりですぐに治るのか?
- <第14回日本臨床精神神経薬理学会 2004.9.30. 神戸> 染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム: 薬理遺伝学の進歩.
- <第14回日本臨床精神神経薬理学会 2004.9.30. 神戸> 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: セロトニン2A受容体遺伝子多型は fluvoxamine による副作用出現を予測する.
- <第14回日本臨床精神神経薬理学会 2004.10.1. 神戸> 須貝拓朗, 澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: チトクローム P4502D6 変異アレルが paroxetine の薬物動態に及ぼす影響.
- <第14回日本臨床精神神経薬理学会 2004.10.1. 神戸> 澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 未治療の統合失調症患者における olanzapine の臨床効果と副作用に関する分子薬理遺伝学的検討 -予備的報告-.
- <第12回日本精神・行動遺伝学会 2004.10.16. 東京> 染矢俊幸: 教育講演: 臨床薬理遺伝学.
- <第37回精神神経系薬物治療研究報告会 2004.12.10. 大阪> 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 信田慶太, 染矢俊幸: セロトニン受容体関連遺伝子多型による fluvoxamine の副作用予測.
- <平成16年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究報告会 2004.12.13. 東京> 鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: うつ病の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究.
- <第7回新潟抗精神病薬研究会 2005.2.15. 新潟> 澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 統合失調症に及ぼす olanzapine の臨床効果・副作用の検討.
- <平成16年度栃木県精神医学会 2005.2.26. 宇都宮> 染矢俊幸: 特別講演: うつ病の診断と治療について -最近の薬理遺伝学の進歩より-.

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

1. 特許取得 なし

抗精神病薬の臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子多型の影響に関する研究

分担研究者 兼子 直 弘前大学医学部 教授

研究要旨

定型抗精神病薬の臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子 MDR1 多型の役割について検討した。本研究に対し文書での同意が得られた 31 例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者であった。プロムペリドール (6-18 mg/day) による治療を 3 週間行い、毎週 BPRS と UKU 副作用スケールによる臨床評価および血漿薬物濃度測定用の採血を行った。MDR1 遺伝子多型である C3435T と G2677T/A を PCR-RFLP 法で同定した。これらの両遺伝子多型、年齢、体重、性別および血漿薬物濃度を独立変数にそれぞれの臨床反応を従属変数に多変量解析を行ったところ、認知障害の改善スコア ($\beta=0.673$, $p<0.01$) においても改善率 ($\beta=0.464$, $p<0.05$) においても C3435T 遺伝子型と有意な相関を認めた。副作用はいずれの変数とも差がなかった。血液脳関門遺伝子 MDR1 の多型は抗精神病薬の薬効に関与する可能性が示された。

A. 研究目的

P 糖タンパクは腸管、肝臓、腎臓および血液脳関門に存在し、汲みだしポンプとして作用する薬物輸送トランスポーターである。P 糖タンパクをコードする MDR1 遺伝子にはいくつかの多型が存在する。この多型が血液脳関門に発現する P 糖タンパク機能を規定し、中枢神経薬の脳内濃度の個人差を導き出す可能性がある。そこでわれわれは、定型抗精神病薬プロムペリドールの臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子 MDR1 多型の役割について検討した。

B. 研究方法

対象は、本研究に対し文書での同意が得られた 31 例の急性期の未治療あるいは治療中断中の統合失調症患者であった。平均年齢は 37 ± 13 歳、体重は 30 ± 13 kg であった。プロムペリドール (6-18 mg/day) による治療を 3 週間行い、毎週 BPRS と UKU 副作用スケールによる臨床評価および血漿薬物濃度測定用の採血を行った。血漿濃度は HPLC で測定し、代表的な MDR1 遺伝子多型である C3435T と G2677T/A を PCR-RFLP 法で同定した。精神症状は、陽性症状、興奮症状、認知障害、陰性症状および不安・抑うつ症状の 5 症状に分類し、副作用は精神神経症状、錐体外路性症状および自律神経症状の 3 症状に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコルは三省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき作成され、弘前大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。サンプル採取にあたっては所定の書式により written informed consent を得ることにしている。各サンプルには No が打たれ、個人名は使用されないように配慮しており、しかも遺伝子バンクがオフラインでそれを管理しているため、患者個人・家族の人権・プライバシー保護には充分配慮されている。

C. 研究結果

G2677T/A による 3 群間では総改善スコアに有意差 ($p<0.05$) が認められたが、他の症状群および副作用群には差がなかった。C3435T による 3 群間では認知障害における改善度が異なる傾向が見られたが、有意差はなかった。その他の臨床反応にも差がなかった。これらの両遺伝子多型、年齢、体重、性別および血漿薬物濃度を独立変数にそれぞれの臨床反応を従属変数に多変量解析を行ったところ、認知障害の改善スコア ($\beta=0.673$, $p<0.01$) においても改善率 ($\beta=0.464$, $p<0.05$) においても C3435T 遺伝子型と有意な相関を認めた。副作用はいずれの変数とも差がなかった。ピペリデンの有無では臨床症状および副

作用群では差はなかった。

D. 考察

直接的なデータはないものの、P糖タンパク阻害作用をもつイトラコナゾールとの相互作用の結果やP糖タンパクの基質がCYP3A4の基質と大幅に重なっていることからブロムペリドールがP糖タンパクの基質である可能性が高い。本研究の結果はC3435TにおけるTT型では認知障害が改善しにくい結果となった。TT型ではP糖タンパクの発現量が少ないため、脳内から薬物を十分に汲み出せず、脳内濃度が高まり、定型抗精神病薬の副作用である認知機能障害が出現した可能性が示唆された。

E. 結論

血液脳関門遺伝子MDR1の多型は抗精神病薬の薬効に関与する可能性が示された。今後は、脳内薬物濃度を規定する因子も薬効予測に必要である。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, Yoshiya G, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Apr;57(4):487-494.

Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, Tateishi T, Kondo T, Kaneko S. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 May;57(5):569-575.

Yasui-Furukori N, Furukori H, Kaneda A, Kaneko S, Tateishi T. The effects of Ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil. *J Clin Pharmacol.* 2004

May;44(5):538-542.

Yasui-Furukori N, Saito M, Furukori H, Inoue Y, Someya T, Kaneko S, Tateishi T. Establishment of new cloned enzyme donor immunoassays (CEDIA) for haloperidol and bromperidol. *Ther Drug Monit.* 2004 Jun;26(3):336-341.

Kanai K, Hirose S, Oguni H, Fukuma G, Shirasaka Y, Miyajima T, Wada K, Iwasa H, Yasumoto S, Matsuo M, Ito M, Mitsudome A, Kaneko S. Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology.* 2004 Jul 27;63(2):329-334.

Yasui-Furukori N, Furukori H, Nakagami T, Saito M, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Steady-state pharmacokinetics of a new antipsychotic agent perospirone and its active metabolite, and its relationship with prolactin response. *Ther Drug Monit.* 2004 Aug;26(4):361-365.

Osanai T, Ohkubo T, Yasui N, Kondo T, Kaneko S. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Nov;58(5):476-81.

2. 学会発表

古郡規雄、斉藤まなぶ、中神卓、金田絢子、立石智則、兼子直、抗精神病薬ブロムペリドールの臨床効果に及ぼす血液脳関門遺伝子MDR1多型の影響、第14回日本臨床精神神経薬理学会年会、平成16年10月1日、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他 特記事項なし

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

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 教授

研究要旨

統合失調症患者を抗精神病薬である risperidone 単剤を用いて 8 週以上加療した時点で、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いて精神症状を評価し、陰性症状が残存する陰性症状残存型と陰性症状非残存型に二分割した。その上で、risperidone の薬理学的効果や陰性症状との関係が示唆されている 5-HT_{2A} 受容体遺伝子(HTR2A)との関連を検討した。その結果、陰性症状残存型は HTR2A プロモータ領域の-1438A/G 多型との関連が検出された (Odds ratio 2.07(1.21-3.54))。

A. 研究目的

これまで、統合失調症のゲノム研究により、いくつかの興味ある所見は得られているものの確定的な結果には至っていない。その理由のひとつとして統合失調症の多様性に対する配慮の不足が挙げられる。すなわち、統合失調症と診断される対象の中に多様な病態が含まれているが、従来の統合失調症のゲノム研究は、一診断内に含まれる多様な病態を一括して遺伝統計学的検討を加えることが一般的であった。

この様な従来の問題点を解決する方法として、症状特性分類を加味した検討が挙げられる。今回、我々が採用した症状特性分類は、risperidone 単剤によって 8 週以上治療後 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いて評価し、「陰性症状」が残存することによって分類する方法である。これら症状特性分類を加味することで、多様性の問題が解消される可能性が高い。また、抗精神病薬による加療によっても改善されないことが多い、陰性症状の機序が明確化される可能性も高い。

この様な症状特性から抽出した群を対象としてゲノム解析を行うにあたって、候補遺伝子の選択においては、risperidone の薬理効果を踏まえて選択することで、合理的選択が可能である。これら候補遺伝子の中でも、

セロトニン 2A (5-HT_{2A}) 受容体遺伝子(HTR2A)は 1. 統合失調症患者における脳内の 5-HT_{2A} 受容体密度減少 2.非定型抗精神病薬に対する 5-HT_{2A} 受容体の高い親和性 3.HTR2A の遺伝子多型 4.HTR2A—T102C と統合失調症との関連が報告されていることから、統合失調症の易罹患性遺伝子の有力な候補として注目されている。加えて、死後脳研究から HTR2A の発現低下は前頭葉に特異的であるとの報告があり、本受容体が陰性症状と関係していることが考察されている。

以上の諸点を踏まえ、抗精神病薬抵抗性陰性症状の機序をゲノムレベルから解明することを目的として、本研究においては、risperidone 単剤によって 8 週以上治療後の PANSS 評価により陰性症状が高得点を継続する群を抽出し、HTR2A 多型との関連を検討した。

B. 研究方法

・対象: DSM-IVTR によって診断した統合失調症患者 98 名から末梢血を採取して、ゲノム抽出を行った。

・抗精神病薬反応性に基づく症状特性分類: 統合失調症患者に対して、抗精神病薬 (Risperidone) 単剤による治療 8 週後で、評価者間信頼性の確立した精神症状評価尺度である Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)による効果判定を行う。

PANSS 評価点は、これまでの因子解析の結果を基にして、「陽性症状」、「陰性症状」、「抑うつ・不安」、「敵意・興奮」、「解体した思考」の各因子に分類して、陰性症状が19点以上の群を抽出した。

・ゲノム解析:SNP データベースと我々自身が検索同定した HTR2A 上の SNPs の中から、LDMAPを構築することにより informative な SNPs を選出、その SNPs の genotyping を拡張し関連解析を行った。Genotyping には PCR-RFLP 法、TaqMan 法、direct sequencing 法を用いた。

(倫理的配慮)本研究は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。

C. 研究結果

1. Risperidone 単剤8週間使用後の陰性症状得点に基づき、34 例の陰性症状残存型と 64 例の陰性症状非残存型が同定された。

2. 変異検索では、今回解析したプロモーター領域の内、プロモーターの活性が高い領域には遺伝子変異は認めなかったが、サイレンサー領域に新たに1つの遺伝子変異298A>G (頻度:0.5%)を同定した。エクソン領域の変異は3つがアミノ酸置換を伴い2つがアミノ酸置換を伴わないもので、5つとも既報のものであり、T102Cと-1438A/G以外の頻度は10%以下であった。イントロン領域で新たに1つのSNPsを同定したがブランチサイトに相当しなかった。さらに、LD mapを構築したところ、プロモーター領域の-1438A/GとT102Cは強い連鎖不平衡あり、関連解析は-1438A/Gを tag SNPsとして検討することとした。

3. -1438A/G は陰性症状残存型統合失調症とのみ関連を有し(Odds ratio 2.07(1.21-3.54))、陰性症状非残存型とは関連がなかった。

D, E. 考察と結論

今回の結果から、HTR2A 遺伝子の発現に影響を与えうると考えられているプロモーター領域の-1438A/G 多型と陰性症状残存型統合失調症とのみ関連検出された。これまで、統合失調症一般と-1438A/G あるいは T102Cとの関連の有無に関して、多様な報告がなされているが、今回の結果から、陰性症状残存型の統合失調症とのみ関連が示唆された結果は、これまでの結果の不一致を説明するひとつの方向性と考えられる。

また、プロモーター領域の-1438A/G が発現に影響を与えて、治療抵抗性陰性症状の基盤を形成している可能性が示唆され、今後、例数を追加して確認を要する課題と考える。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue

Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimoto 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

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.

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: Mitochondrial DNA 3644T->C mutation

- associated with bipolar disorder. *Genomics* 84: 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) :376-378, 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
- 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
- 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
- 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- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 111 (2) :217-221, 2004
- Deng X, Shibata H, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, **Ozaki N**, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the excitatory amino acid transporter 2 gene (SLC1A2) with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 4 (1) :21, 2004
- 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) :307-314, 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
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_{2C} 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, 原野睦生, 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: 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, 原野睦生, 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

- | | |
|-----------|--------|
| 1. 特許取得 | 特記事項なし |
| 2. 実用新案登録 | 特記事項なし |
| 3. その他 | 特記事項なし |

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, 原野睦生, 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: グルタミン 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バ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