

## 機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明

所属 国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第三部  
研究者 功刀 浩

研究要旨 機能性精神疾患の発病危険性を高める遺伝子変異を確実に同定することを目的とし、ゲノムワイドな関連研究、ハイスループットな候補遺伝子解析研究を行っている。その結果、機能性精神疾患や覚醒剤使用障害と関連する遺伝子を6つ同定した。

### 分担研究者

(1) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

分野 尾崎紀夫

(2) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部 橋本亮太

### A. 研究目的

統合失調症はおよそ人口の100人に1人が罹患するcommon diseaseであるが、思春期～成人早期に発症し、慢性・再発性の経過をたどる難治性疾患である。入院患者は全国で20万人を超え、あらゆる病気の中で最も多い。平成10年度の日本の精神医療費は1兆6千億円であるが、その半分以上が統合失調症の治療に費やされる。抗精神病薬による薬物療法が症状軽減に有効ではあるが、疾患の原因が不明であることから、根本的な治療法や予防法は見出されていない。躁うつ病は双極性障害と単極性うつ病とに大別され、前者は人口の1～2%に発症し、後者はその数十倍頻度が高い。やはり原因は不明の部分が多い。躁状態では社会的逸脱行動を生じ易く、うつ状態では強い苦痛を体験し、自殺衝動を生じ易い。気分安定薬や抗うつ薬による薬物療法、時に通電療法が行われるが、治療に反応しないケースも少なくない。自殺者は近年では年間3万人を超え社会問題となっているが、大部分はうつ病を罹患している。

以上のように統合失調症と躁うつ病とは、厚生労働行政上極めて重大な疾患である。現状を打開するためには、疾患の脳内分子メカニズムを明らかにし、より効果的で根本的な治療薬を開発する必要がある。統合失調症と躁うつ病は、遺伝的要因が強く働くことが明らかにされているため、発病危険性を高める（または予防する）遺伝

子変異を同定し、その機能解析を行うことが治療薬開発の上で重要である。

統合失調症や気分障害は、遺伝的要因が強く関与することが明らかにされており、発病危険性を高める遺伝子に関する報告も少なくないが、確定した知見はいまだに殆どない。なお、覚醒剤使用障害は統合失調症と極めて類似した症状を呈するため覚醒剤使用障害の遺伝子解析研究は、統合失調症の創薬標的の解明に寄与する。

そこで本研究においては、統合失調症や気分障害などの機能性精神疾患や覚醒剤使用障害を対象にしてハイスループットなSNPs解析を行い、発病脆弱性遺伝子を同定し、その機能解析を行うことによって創薬標的分子を明らかにすることを目的とする。研究の分担として、①功刀はゲノムワイドな関連解析と研究統括、②橋本は神経発達や神経可塑性などにおいて重要な働きをしている遺伝子やストレス応答において重要な役を果たしている遺伝子に関するTaqMan法によるSNPs解析、③尾崎がGABA系遺伝子の候補遺伝子解析を行った。

### B. 研究方法

①統合失調症患者30名のゲノムDNA250ngを用いて、Affymetrix社のGene Chip Assayを用いておよそ5万のSNPsについてタイピングを行った。GeneChip<sup>®</sup> Human Mapping 50K Array Xba 24Q GeneChip Human Mapping 50K Xba Assay Kit, GeneChipDNA Analysis Softwareを用いて解析した。

②神経発達、神経可塑性などにおいて重要な働きをしている遺伝子やストレス応答において重要な役を果たしている遺伝子を選び、SNPsのデータベースの中からミス

センス変異とプロモーター領域の変異を中心に抽出してTaqMan法によるタイピングを行った。一次スクリーニングとして、統合失調症患者328例、双極性障害92例、単極性うつ病388例、健常者464名を対象に遺伝子型を決定し、遺伝子型分布と対立遺伝子頻度とを比較した。有意差が認められた場合、二次解析として統合失調症444例と健常者436例の比較、双極性障害192例と健常者190例の比較、単極性うつ病256例と健常者436例との比較を追加して行った。

③GABA<sub>A</sub>受容体 $\alpha 1$ サブユニット遺伝子(GABRA1)を統合失調症と覚醒剤使用障害の候補遺伝子として関連解析を行った。htSNPを選出するために行ったLDマッピングは96人のcontrolで行った。関連解析には、覚醒剤使用障害185人、統合失調症288人とcontrol288人を対象とした。また、second-set 関連解析として、別のデータセットの統合失調症613人、control518人を対象とした。LD mappingでは、データベースから選出した12個のSNPsを用い、LD blockの定義を $D' > 0.8$ とした。また、htSNPsの定義としてはhaplotype diversityが0.9以上になるようなSNPsをhtSNPsとした。このhtSNPsの遺伝子型を確定し、関連解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。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、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底している。また、遺伝子解析研究においては、各分担研究者の所属する国立精神・神経センター、名古屋大学における倫理審査委員会において承認を受けている。

なお、国立精神・神経センターにおいては、具体的には以下の倫理的配慮を行っている。すなわち、本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料

提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院(医療保護入院や措置入院)している患者様や未成年者は対象から除外する。

個人情報、書類に記載されたもの(書類情報)とデータ・ベースに入力されたもの(電子情報)とがあり、前者は、研究参加への同意書と、個人情報や臨床データが記入された個人データ・シートである。書類情報のうち、同意書は2枚綴りであり、1枚をカルテに保管し、もう1枚は個人情報管理者のもとに集められ、匿名化ID番号を付与されて、臨床検査室内に金庫に保管される。個人データ・シートは武蔵地区の精神科医師がカルテ情報を基に記入した後に一旦臨床検査室のもとに集められ、原本を臨床検査室内の金庫に保管し、データ・シートから氏名、生年月日、院内IDなどの個人識別情報を削除し、匿名化ID番号を付与した後に研究所に送られる。

電子情報は、上記の個人識別情報が削除された個人データ・シートに基づいて研究員が外部と切り離されたコンピュータにおいて入力し、フロッピー・ディスクないしMOディスクなどの外部記憶装置を用いて研究責任者が厳重に管理する。また、解析作業を行う場合にも他の一切のコンピュータと切り離された状態で行う。なお、これらの電子情報のファイルには暗証番号を付け、外部記憶装置を紛失した場合でも他人がファイルを開けないような措置を講じる。

#### C. 研究結果

①今回行った統合失調症患者30名分のGeneChipのデータについては、2名のデータのcall rateがそれぞれ96.21%、97.36%であったものの、残り28データのCall rateは全て99%以上と良好な精度を示した。

②橋本による分担研究では、およそ200のSNPsについて解析した結果、二次スクリーニングまで終了して精神疾患と有意に関連していた遺伝子を5つ同定した。a)遺伝子A(特許取得を考慮し、現時点では具体的な遺伝子名は公表できません)は、2つのSNPsにおいて統合失調症とうつ病の両者と有意な関連がみられた(統合失調症 $p=0.003$ 、うつ病 $p=0.007$ )。そのうちの1つはミスセンス変異である。b)遺伝子Bのプロモーター領域のSNPは、統合失調症との有意な関連がみられた( $p=0.002$ )。c)遺伝子Cのプロモーター領域のSNPは、統合失調症と比較的強い関連がみられた( $p=0.0005$ )。d)マイクロRNAをコードするDの近傍にあるSNPは、統合失調症、双極性障害、

うつ病との有意な関連を認めた(統合失調症  $p=0.007$ 、双極性障害  $p=0.04$ 、うつ病  $p=0.05$ )。e) 遺伝子 E のミスセンス変異は、躁うつ病との有意な関連が認められ ( $p=0.005$ )、統合失調症とも弱い関連を示した ( $p=0.05$ )。

③尾崎による分担研究では、GABRA1 遺伝子の LD mappingの結果、9個のSNPsがhtSNPsとして選出された。覚醒剤使用障害では、2個のhtSNPs (SNP6, SNP11) 統合失調症では、2個のhtSNPs (SNP2, SNP6) に有意な関連がみられたが、SNPSpDを用いた補正後では、覚醒剤使用障害とSNP11のみが有意水準を上回った。

#### D. 考察

①Affymetrix社はある一定以上の質のDNAを用い、実験における各Stepをマニュアルに従って確実に行った場合、Call rate 95%以上が期待できるとしており、そのデータに関しては、信頼性があるとしている。われわれの実験でも、30 サンプルのうち、全てが 95%の call rate であり、28 サンプルは 99%以上であったことから、精度の高い解析が可能であると考えられた。

この結果を受けて、次年度からは、サンプル数を増やし、実際に関連の有無を解析する予定である。さらに、遺伝子型を調べることにより、染色体微小欠失をもつ症例の有無についても解析する予定である。

②ハイスループットなSNPs解析により、精神疾患との有意な関連が示唆されたSNPsをもつ遺伝子を5個同定した。一次スクリーニングを、 $p<0.1$ で行い、全部のサンプルで $p<0.05$ のものをピックアップしたため、185のSNPsを解析すると、偽陽性のSNPが見出される期待値は、約1 SNPとなる。また、3つの疾患群にて検討していることを考慮すると3 SNPとなる。しかし、実際には、5つの遺伝子が見出されており、そのうちのいくつかは、複数の精神疾患で関連が認められた。よって、これらの結果は、一部は偽陽性である可能性があるが、発病危険性と関連する遺伝子である可能性は高いと考えられる。また、関連が見出されたSNPsはミスセンス変異やプロモーター領域の変異であり、前者はアミノ酸置換によりタンパク質構造が変化し機能変化を生じる可能性があり、後者は転写活性に変化を与える可能性がある。今後は、これらのSNPsがそれぞれの遺伝子の中で機能精神疾患と最も関連するSNPであるかどうかについて検討することが重要である。そのためには、遺伝子内の他のミスセンス変異やプロモーター変異を見つけ出すためのシーケンスを行い、次に見出した変異について関連解析を行う必

要があると考えられる。

③GABRA1 遺伝子のSNP11は女性患者のHardy-Weinberg平衡(HWE)の偏りが顕著であった。HWEに従わない現象は様々な要因が考えられるが、このSNPが覚醒剤使用患者(特に女性)において、causal variantとLDにある可能性がある。いっぽう、GABRA1は統合失調症との間に主要な役割は果たしていない可能性が大きい。

#### E. 結論

ゲノムワイドな関連解析を行うことを目的として、5万SNPsのGeneChipを用いて予備的検討を行い、極めて良好な成績が得られた。次年度はサンプル数を増やして解析し、関連があるSNPsを同定する予定である。

また、候補遺伝子アプローチとTaqMan法などによる解析によって、精神疾患との有意な関連が示唆されたSNPsをもつ遺伝子を6個同定した。これらは創薬標的分子である可能性が示唆される。今後は、細胞生物学的な機能解析を行い、病態メカニズムを明らかにしていく価値がある。

#### F. 研究発表

##### ①功刀浩

##### 1. 論文発表

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T: Possible association between -116C/G polymorphism of the XBP1 gene and response to lithium in bipolar disorder Int J Neuropsychopharmacol (in press)

Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder Biol Psychiatry (in press)

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.

Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. Association study of the frizzled3 (FZD3) gene

- with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm*, 112(2):303-307, 2005.
- Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, YonedM, 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.
- 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.
- Washizuka S, Iwamoto K, Kazuno AA, Kakiuchi C, Mori K, Kametani M, Yamada K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Yoshikawa T, Kato T. Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFB2 at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the National Institute of Mental Health pedigrees. *Biol Psychiatry* 56 (7): 483-489, 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 -308G>A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene in Japanese patients with schizophrenia. *J Neural Transm*, 111(2):217-221, 2004.
- Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K. A missense polymorphism (S205L) of the low affinity neurotrophin receptor p75<sup>NTR</sup> gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet*, 129B:44-46, 2004.
- Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. Analysis on enhancer activity of a dinucleotide repeat polymorphism in the neurotrophin-3 gene and its association with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 50(3):206-10, 2004.
- Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T. Lack of association between XBP1 genotype and calcium signaling in the platelets of healthy subjects. *Neurosci Lett*. 369(1):1-3, 2004.
- 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(5):376-8, 2004.
- Kakiuchi C, Nanko S, Kunugi H, Kato T. Reply to "Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin". *Nature Genetics* 36 (8): 784-785, 2004.
- Numakawa T, Ishimoto T, Suzuki S, Numakawa Y, Adachi N, Matsumoto T, Yokomaku D, Koshimizu H, Fujimori KE, Hashimoto R, Taguchi T, Kunugi H. Neuronal roles of integrin-associated protein (IAIP/CD47) in developing cortical neurons. *J Biol Chem* 279(41):43245-53, 2004.
2. 学会発表
- Kakiuchi C, Nanko S, Kunugi H, Kato T: Association of HSPA5 with bipolar disorder in Japanese population. XIIth World Congress on Psychiatric Genetics (9-13th October 2004), Dublin, Ireland
- Hashimoto R, Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Neuroscience*, San Diego, 10/23, 2004.
- Masui T, Kusumi I, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Tanaka T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T: Relationship between XBP1 gene polymorphism and intraplatelet calcium signaling or personality traits. *Neuroscience*, San Diego, 10/23, 2004.
- Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N,

Yamagishi S, Numakawa Y, Kunugi H, Taguchi T: Brain-derived neurotrophic factor enhanced glutamate release through activation of mitogen-activated protein kinase and phospholipase C- $\gamma$ -mediated neuronal activity. Neuroscience San Diego, 10/26, 2004.

Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Iwata N, Suzuki 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. 8th International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, Feb 14, 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。第 49 回日本人類遺伝学会、東京、10/13, 2004.

岡田武也、橋本亮太、加藤忠史、巽雅彦、小菅麻子、上島国利、功刀浩: BDNF 遺伝子マイクロサテライト多型の characterization と双極性障害。第 49 回日本人類遺伝学会、東京、10/15, 2004.

橋本亮太、田所和幸、岡田武也、鈴木竜世、岩田仲生、山之内芳雄、北島剛司、尾崎紀夫、加藤忠史、巽雅彦、上島国利、功刀浩: 低分子量 G タンパク質 Rho 関連遺伝子と精神疾患。第 12 回日本精神行動遺伝医学学会、東京、10/16, 2004.

岡田武也、橋本亮太、巽雅彦、上島国利、功刀浩: BDNF 遺伝子マイクロサテライト多型における新奇アレルの同定と双極性障害との関連。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合同年会、東京、07/22, 2004.

垣内千尋、岩本和也、石渡みずほ、文東美紀、笠原和起、久住一郎、辻田高宏、岡崎祐士、南光進一郎、功刀浩、佐々木司、加藤忠史: 小胞体ストレス反応と双極性障害。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合同年会、東京、07/22, 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。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合同年会、東京、07/22, 2004.

功刀浩、橋本亮太、巽雅彦、上島国利: ニューロトロフィン低親和性受容体 p75NTR 遺伝子変異とうつ病との関連。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合同年会、東京、07/22, 2004.

田所和幸、橋本亮太、巽雅彦、上島国利、功刀浩: Gem-interacting protein (GMIP) と大うつ病との関連解析および SNP の転写活性への影響。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合同年会、東京、07/23, 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プレイの関連解析と神経細胞における機能解析。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合同年会、東京、07/23, 2004.

## ②橋本亮太

### 1. 論文発表

**Hashimoto R**, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder Biological Psychiatry (in press)

Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada M, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, **Hashimoto R**, Fukuzako H, Yagi T. Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and beta gene clusters. Gene (in press)

**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.

**Hashimoto R**, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima

- T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. Association study of the frizzled3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm*, 112(2):303-307, 2005.
- 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.
- Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Expression Analysis of Neuregulin-1 in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 9(3):293-307, 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 -308G>A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene in Japanese patients with schizophrenia. *J Neural Transm*, 111(2):217-221, 2004.
- Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K. A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75<sup>NTR</sup> gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet*, 129B:44-46, 2004.
- Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. Analysis on enhancer activity of a dinucleotide repeat polymorphism in the neurotrophin-3 gene and its association with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 50(3):206-210, 2004.
- Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry*, 61:544-555, 2004.
- Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T. Lack of association between XBP1 genotype and calcium signaling in the platelets of healthy subjects. *Neurosci Lett*. 369(1):1-3, 2004.
- 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(5):376-8, 2004.
- Numakawa T, Ishimoto T, Suzuki S, Numakawa Y, Adachi N, Matsumoto T, Yokomaku D, Koshimizu H, Fujimori KE, Hashimoto R, Taguchi T, Kunugi H. Neuronal roles of integrin-associated protein (IAP/CD47) in developing cortical neurons. *J Biol Chem* 279(41):43245-53, 2004.
2. 学会発表
- Hashimoto R, 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. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Society for neuroscience annual meeting, San Diego, USA, October 23-27(23), 2004.
- Masui T, Kusumi I, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Tanaka T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T. Relationship between XBP1 gene polymorphism and intraplatelet calcium signaling or personality traits. Society for neuroscience annual meeting, San Diego, USA, October 23-27(23), 2004.
- Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Maeno H, Wada K, Kunugi H. Enriched environment influences depression-related behaviors and hippocampal neurogenesis in mice. Society for neuroscience annual meeting, San Diego, USA, October 23-27(24), 2004.
- Numakawa T, Yagasaki Y, Hashimoto R, Kunugi H. Glucocorticoid depress brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced glutamate release in cultured neurons. Society for neuroscience annual meeting, San Diego, USA, October 23-27(26), 2004.

Law AJ, Lipska B, Weickert CS, Hyde TM, **Hashimoto R**, Harrison PJ, Weinberger DR, Kleinman JE. Splice variant-specific alterations of Neuregulin1 gene expression in the hippocampus in schizophrenia. Society for neuroscience annual meeting, San Diego, USA, October 23-27(23), 2004.

**Hashimoto R**, 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. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia IPA / Asia Pacific Regional Meeting Seoul, Korea, September 8-11(9), 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 -308G>A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene in Japanese patients with schizophrenia International Congress of Biological Psychiatry Sydney, Australia, February 9-13(11), 2004.

#### **橋本亮太**

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  
センリライフサイエンスセミナー、ブレインサイエンスシリーズ第17回、大阪、10.19, 2004.

**橋本亮太**、田所 和幸、岡田武也、鈴木竜世、岩田仲生、山之内芳雄、北島剛司、尾崎紀夫、加藤忠史、巽雅彦、上島国利、功刀浩  
低分子量Gタンパク質 Rho 関連遺伝子と精神疾患  
第12回日本精神・行動遺伝医学会、東京、10.16, 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、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger 功刀浩  
シンポジウム：こころの病の遺伝学  
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  
第49回日本人類遺伝学会、東京、10.12-15(13), 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  
第49回日本人類遺伝学会、東京、10.12-15(13), 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、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger 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  
第27回日本神経科学学会・第47回日本神経化学合同年会、大阪、9.21-23(21), 2004.

服部聡子、**橋本亮太**、宮川剛、前野浩巳、和田圭二、功刀浩  
豊かな飼育環境と抗うつ効果：マウスにおける検討  
第27回日本神経科学学会・第47回日本神経化学合同年会、大阪、9.21-23(22), 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、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger 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  
第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 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  
第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.

服部聡子、**橋本亮太**、宮川剛、前野浩巳、和田圭二、功刀浩  
豊かな飼育環境と抗うつ効果：マウスにおける検討  
第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 2004.

野口広子、**橋本亮太**、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、根本清貴、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斎藤治、功刀浩  
統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて  
第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神

神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.

**橋本亮太**、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、岡田武也、鈴木竜世、岩田伸生、尾崎紀夫、田口隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger, 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

「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」平成16年度第1回全体班会議、福岡、7.15-16(16), 2004.

### Ryota Hashimoto,

Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia  
FES Tutorial Session Friday Evening Seminar, Brain Science Institute, RIKEN, Wako, 7.2, 2004.

野口広子、**橋本亮太**、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩

統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて

第100回日本精神神経学会総会、札幌、5.22-24(23), 2004.

**橋本亮太**、藤巻康一郎、功刀浩、荘徳茂

リチウムの神経保護効果とそのメカニズム：臨床的作用機序への可能性

第24回リチウム研究会、東京、4.24, 2004.

### ③尾崎紀夫

#### 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 frizzled3 (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, Kato 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* 29(10):1901-1909, 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, Ishimbo 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, asterix and cataplexy in association with orexin A-reduced hypothalamic tumor. *J Neurol* 251 (12) :1534-5, 2004
- Munakata K, Tanaka M, Mori K, Wahizuka 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, Sora 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 3438, 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 2733, 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Chromogranin B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 転スフェラーゼ 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: 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

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

橋本亮太, 功刀浩: 躁うつ病の発病しやすさに影響する遺伝的素因を有するか否かを検査するための方法. 特願 2004-246447 (2004年 8 月 26 日)

## 2. 実用新案登録

該当なし。

## 3. その他

該当なし