

向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究

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 橋本亮太

研究要旨

オーダーメイド医療の実現へ向けて、抗精神病薬、気分安定薬、抗うつ薬等の向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答のSNPsとの関連を検討するためのDNAとデータベースと解析システムを構築した。

分担研究者
該当なし

A. 研究目的

本研究は、抗精神病薬、気分安定薬そして抗うつ薬の治療反応性と重大な副作用と関連する遺伝的要因について明らかにすることで、オーダーメイド医療の実現に向けた知見を得ることを目的とする。

統合失調症の治療薬である抗精神病薬は遅発性ジスキネジア等の重大で非可逆的な副作用をしばしば生じる。近年開発された非定型抗精神病薬では、これらの錐体外路系副作用は少ない一方、耐糖能異常による高血糖を生じる危険性が指摘されている。双極性障害治療薬であるリチウムはもっとも代表的な気分安定薬であるが、前もって予測することが困難であるリチウム中毒という重大な副作用がある。抗うつ薬の薬効は、4～6週間の経過をみて判断するが、1/3を占める反応者非反応者の場合、その6週間の間に症状が悪化し、自殺にいたる場合も少なくない。また、新規抗うつ薬の副作用として性機能障害があり、それによって薬物服用のコンプライアンスが低下することが知られており、これも予後を悪化させる要因となる。

このように向精神薬の特徴として、患者によって治療への反応性が大きく異なり重大な副作用を生じる可能性が少なくないにもかかわらず、薬物選択の基準となる客観的な指標やエビデンスは殆どなく、医療者の「経験と勘」に基づいて行われていることが挙げられる。したがって本研究では、ゲノム情報を用いて、あらかじめ薬効や重大な副作用発現の予測を行うことが可能になることが期待される。

抗精神病薬や抗うつ薬治療に関する薬理遺伝研究は、薬物代謝酵素群・cytochromeP450分子種と神経伝達物質受容体および関連分子のそれぞれの遺伝子多型と個体の反応性との関連性についての報告が散見されるがいまだに少ない。例えば、ドーパミンD2受容体多型やセロトニン受容体(5-HT2A, 5-HT2C)多型と抗精神病薬の反応性、ドーパミンD3受容体多型、5-HT2C受容体多型、CYP2D6多型と遅発性ジスキネジアが関連しているという報告がある。抗うつ薬では、CYP2D6、CYP2C19やCYP3A4との関連が示唆されている。しかし、いずれの研究においてもそれぞれ関連は明らかではないという報告もあり、今後さらに検討を要する。なお、上記の先行研究の多くは欧米におけるものであり、日本人における研究は少ない。人種によって遺伝子多型の背景が異なることや標的遺伝子の多型の頻度が異なることから、日本人における研究が不可欠である。

B. 研究方法

国立精神・神経センター武蔵病院にて、統合失調症、躁うつ病、うつ病の患者様をリクルートし、症状評価スケールによる評価(PANSS:Positive and Negative symptoms scale)や異常不随意運動スケールによる遅発性ジスキネジアの評価(DIEPS:Drug induced extrapyramidal symptoms scale)等を用いて向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答のデータを収集した。また、文書による説明と同意をいただいた上で、採血を行いDNAを抽出した。遺伝子多型の判定を行うに当たって、ABIのTaqMAN法を用いた。本研究は、国立精神・神

経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けており、それに基づいて、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）などを徹底させた。

（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う。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）などを徹底させる。また、遺伝子解析研究においては、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会において承認を受けている。

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。

個人情報は、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（武蔵病院副院長、補助者：臨床検査室山下智子氏）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

最初に、向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答のデータとそのDNAの収集に関して述べる。まず、武蔵病院にて臨床研究を行うためのネットワークを構築した。その結果、統合失調症においては、約200症例の採血を行いDNAを抽出した。このうちの約160症例が定型抗精神病薬を、約80症例が非定型抗精神病薬を、そして約40症例がどちらも服用していた。これらのうち約40%の患者様に関して、PANSSやDIEPSが終了しており、症例数を増やしていつている。双極性障害に関しては、全国的な共同研究組織を構築に参加し（気分安定薬治療反応性共同研究プロジェクト：資料1）、気分安定薬の反応性の定義について検討した。その結果、約100症例から160症例にDNA数が増加した。リチウムの治療反応性については、全症例についてデータがあり、バルプロ酸の治療反応性に関しては、約半数の症例についてデータがある。抗うつ薬の研究においては約150症例のDNAと薬物応答データのセットがあり、数症例増加した。これらの症例を用いて、機能的な精神疾患に関連する遺伝子と薬物応答との関連を検討していく予定である。

次に、向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答は、機能的な精神疾患に関連する遺伝子において認められる可能性があることから、関連遺伝子を見出す研究を行い、統合失調症、双極性障害、うつ病のそれぞれの疾患に関して成果があった。統合失調症においては、統合失調症の脆弱性遺伝子の一つであるディスバインジンが日本人においても統合失調症に関連することを初めて示した（Hum Mol Genet, 2004）。ディスバインジンは、2002年にStraubらがポジショナルクローニングにて見出した遺伝子であり、その後、白人における6つの追試研究、中国人における1つの追試研究にて統合失調症との関連が報告されている。日本人においては、我々のグループ以外

に二つの研究グループで統合失調症との関連が認められている。さらに、神経突起の可塑性に重要な役割を果たす低分子量Gタンパク質の活性化タンパク RhoGAP の一種である Chemerin2 のアミノ酸置換変異が統合失調症に関連すること (Schizophrenia Res, 2005) や他民族で統合失調症との関連の報告がある腫瘍壊死因子である TNF α が日本人では統合失調症との有意な関連が認められないこと (J Neural Transm, 2004) を報告した。また、双極性障害においては、breakpoint cluster region (BCR) 遺伝子のミスセンス変異が双極性障害と有意に関連すること (特許出願、Biol Psychiatry, in press) や白人で双極性障害と関連しているという報告がある Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF: 脳由来神経栄養因子) が、日本人では関連が認められないこと (Biol Psychiatry, 2004)、うつ病に関しては、神経栄養因子の受容体の一種である p75 のアミノ酸置換変異がうつ病や自殺衝動と関連していること (Am J Med Genet, 2004) を報告した。

さらに、これらの遺伝子多型の判定を行うための方法的検討を行い、ABI の TaqMAN 法を用いるハイスループットの系を確立した。ABI の TaqMAN 法は、SNP (single nucleotide polymorphism: 一塩基多型) のそれぞれの型に対して特異的に設計したプローブと PCR のプライマーを用いる。それぞれのプローブの両端には蛍光物質とその消光物質がついており、PCR を行った際に増幅したアンプリコンに特異的に結合したプローブが破壊されることにより、蛍光物質が消光物質と離れて蛍光を発する。この蛍光を測定することにより、SNP のそれぞれの型を判定する。現在、384 ウェルプレートを用いた系を確立し、一度に 368 症例の遺伝子型を判定できるようになった前述した機能性精神疾患と関連する遺伝子に関しては、TaqMAN のプローブやプライマーを有しており、これらの遺伝子多型がそれぞれの疾患の薬物応答と関連するかどうかについて検討を行う予定である。さらに、SNPalyse というソフトウェアを用いて、Case-control 研究における SNP の組み合わせによる連鎖不平衡解析 (ハプロタイプ解析) を統合失調症とディスバインジン遺伝子との関連研究において行い、これからの薬物応答性の解析に応用できるようになった。

最後に、海外における遺伝子解析研究において、BDNF の val66met の val が双極性障害のリスクとなることが白人において近年相次いで報告されたことから、BDNF の多型が双極性障害のリチウムの治療反応性に関与しているかどうかについて検討を行った。BDNF の val66met 多型は、

BDNF の細胞外への放出に違いがある機能的な一塩基多型であり、ヒトの記憶と海馬機能に影響を与えることが報告されている。リチウムによって脳内の BDNF の産生が増加することから、双極性障害におけるリチウムの反応性に BDNF の val66met 多型が関与している可能性があるとかんがえられる。しかし、日本人の双極性障害患者におけるリチウム反応性と BDNF の Val66Met 多型の関連は認められなかった。

D. 考察

武蔵病院にて、臨床研究を行うためのネットワークを構築した上で、約 200 症例を収集した。研究者は武蔵病院で患者様を受け持っているが、その数は少なく、武蔵病院医師の協力を得る必要がある。多忙な臨床業務の中で、患者様の紹介を行うことは困難であるにもかかわらず、武蔵病院医師の積極的な協力を得られたことは、ナショナルセンターの研究への意識の高さの表れであるといえる。

双極性障害に関しては、全国的な共同研究組織を構築に参加し (気分安定薬治療反応性共同研究プロジェクト)、世界的にも大規模といえるサンプル数に達することができた。これも、ナショナルセンターとして行うべき重要な仕事と考えられる。これからは、プロスペクティブな研究を行うための気分安定薬の反応性の定義について検討を行っていく予定である。

統合失調症、双極性障害、うつ病のそれぞれの疾患に関して脆弱性遺伝子を見出した。これらの遺伝子のうち統合失調症に関連するディスバインジンは、日本人のみならず、白人においても関連がいくつものグループから報告されており、最も有力であると考えられる。よって、薬物応答性に関しても、成果が期待されると思われる。

日本人双極性障害においては、BDNF の val66met 多型との関連が認められないことから、人種差があることが考えられる。リチウムの反応性に BDNF の val66met 多型が白人において関連するか否かについては、これからの研究を待つ必要があるが、日本人における薬物応答性は他の人種と違う可能性があり、本研究のように日本人における検討が重要であることが示唆された。

E. 結論

本研究の一年目において基盤となる、1) 向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答のデータとその DNA の収集、2) 向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答に影響を

与えらるる機能性精神疾患に関連する遺伝子、神経発達や可塑性に関連する遺伝子、向精神薬の代謝に関連する遺伝子などの同定、3) これらの遺伝子多型を判定し解析を行うシステムの構築において成果があった。さらに、双極性障害における薬物応答と遺伝子多型の関連について検討を行った結果、リチウムの反応性と BDNF の val66met 多型との関連が認められなかった。これらの成果を元に、来年度以降、薬物応答に関連する遺伝子を見出すことが可能となることが期待される。

F. 研究発表

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 frizzled-3 (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):299-307, 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- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. *J Neural Transm*, 111(2):217-21, 2004.

Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K. A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75^{NTR} 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.

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 XBPI 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*.

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 Neuregulin-1 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- α) 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、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 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.

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
「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.

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。

A. 共同研究機関と責任者・担当者について（敬称略）

1. 北大：小山司、久住一郎
2. 名古屋大：尾崎紀夫
3. 藤田保健衛生大：岩田仲生
4. 理研：加藤忠史
5. 国立精神・神経センター：功刀浩、橋本亮太

B. プロジェクトの提案・進行について

1. プロジェクトの提案をしたい施設は、上記責任者・担当者に E-mail にて遺伝子名とプロジェクト内容、必要 DNA 量を連絡する。遺伝子以外の検討についても可とする。
2. 10 日以内に、そのプロジェクトを承認するか否かについて各施設から返事をする。プロジェクト内容が重なるなど問題がある場合は、該当施設間で個別に協議を行い、結果を全員に通知する。
3. プロジェクトが承認されれば、国立精神・神経センターより必要な DNA をプレート化したもの（96 ウェルまたは 384 ウェルフォーマット）と臨床情報を提案施設におくり、提案施設が解析を行う。また、解析（ジェノタイプング）に関して国立精神・神経センターに依頼することもできる。
4. 解析結果の **correspondence** はプロジェクト提案施設に属し、**authorship** を各施設の貢献度に応じて決定する。**Genotype** データは、気分安定薬の治療反応性以外のフェノタイプに関する検討可能であるので、プロジェクト提案施設は、希望する研究施設に責任をもって知らせる。
5. プロジェクトは、各施設の必要に応じて提案する。数の制限などはしないが、成果として論文とすることを原則とする。

C. 臨床情報について

病名（BPI or II）、性、年齢、発症年齢、精神病性症状、家族歴（詳細含む）、自殺未遂歴、リチウム反応性に関しては、全施設で情報があります。バルプロ酸の反応性につきましては、北大と名大・藤田大のみで、各施設少しプラスアルファの情報があります。現フォーマットで特に問題はないと思われます。リチウムの反応性の基準につきましては、以前議論があったかと思いますが、添付の加藤先生の基準に従うのでよいかと思います。

D. 今後の **prospective** な共同研究について

診断基準、気分安定薬の治療反応性の基準等について意見を交換して決定する。

- ・ 抗うつ薬、他の気分安定薬、非定型抗精神病薬、抗不安薬などの併用
- ・ GAF などの客観的評価法の導入
- ・ レスポンスをみる期間について（1年、2年、いつからいつまで？）
- ・ 再発の定義（臨床症状、気分安定薬の増減、他の向精神薬の追加？）
- ・ その他