

variants.

*Cancer Lett* 2001; 164: 51-60.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, Iijima Y, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T and Kunugi H: A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity. *Mol. Psychiatry* (in press)  
Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: The Breakpoint Cluster Region Gene on Chromosome 22q11 is Associated with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 57 (10): 1097-1102, 2005.

Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H: The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder. *Neurogenetics*. 6 (3):127-133, 2005.

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T: A possible association between the -116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9(1): 83-88, 2006.

### 2. 学会発表

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Association study between Val66Met SNP of BDNF gene and lithium prophylaxis in Japanese patients with bipolar disorder, Society for neuroscience 35<sup>th</sup> annual meeting, Washington DC, USA, November 14, 2005.

Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H: The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder. World Congress on Psychiatric Genetics XIII, Boston, USA, Oct 17, 2005.

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. World Congress on Psychiatric Genetics XIII, Boston, USA, Oct 16, 2005.

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

**Table 1**

Primer sequences for sequencing the BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR)

Primer No.	Primer Name	UCSC Chromosome11 5' -> 3'	Numbers in FIG. 1 5' -> 3'	Primer Sequence 5' -> 3'
1	BDNF-LCPR-F1	27637949 -> 27637930	139 -> 158	TAGAGCAACCCTCTGGCAA
2	BDNF-LCPR-R1	27637545 -> 27637567	543 -> 521	TGTCATGAAAACAATGTGTCTGG
3	BDNF-LCPR-F2	27637844 -> 27637822	244 -> 266	CCAAAATGTGTAAAACACCACTC
4	B-BDNF-LCPR-F2	27637844 -> 27637822	244 -> 266	<b>Biotin</b> -CCAAAATGTGTAAAACACCACTC
5	BDNF-LCPR-R2	27637715 -> 27637741	373 -> 347	GAAAGCTCAACTTTTCTTTTACTAGA
6	B-BDNF-LCPR-R2	27637715 -> 27637741	373 -> 347	<b>Biotin</b> -GAAAGCTCAACTTTTCTTTTACTAGA
7	BDNF-LCPR-F3	27637810 -> 27637791	278 -> 297	AGTAGGATAAACTCAGAGCG
8	BDNF-LCPR-R3	27637730 -> 27637749	358 -> 339	CTTTTACTAGAGATGTTCT
9	Reverse		1 -> 19	GGAAACAGCTATGACCATG
10	Unversal		641 -> 621	GTTGTAAAACGACGGCCAGTG

**Table 2**

Detected alleles and their frequencies in patients with bipolar disorder and controls for the BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR)

Allele name	Sequence 5' -> 3'	Fragment Size (bp) <sup>§</sup>	Allele counts (%)		
			Patients	Controls	Total
Del-11-3	agagcgcgcg (del) (ca) <sub>11</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	393	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	3 ( 0.5)
Del-12-2	agagcgcgcg (del) (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	393	5 ( 1.6)	8 ( 2.6)	13 ( 2.1)
Del-12-3 (A1)	agagcgcgcg (del) (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	395	36 ( 11.8)	14 ( 4.6)	50 ( 8.2)
Del-15-3	agagcgcgcg (del) (ca) <sub>15</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	401	1 ( 0.3)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
4-11-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>11</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	405	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)
4-12-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	405	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)
4-12-3 (A2)	agagcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	407	32 ( 10.5)	48 ( 15.7)	80 ( 13.1)
4-13-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	407	3 ( 1.0)	3 ( 1.0)	6 ( 1.0)
4-13-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	409	1 ( 0.3)	3 ( 1.0)	4 ( 0.7)
5-9-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>9</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	401	1 ( 0.3)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
5-10-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>10</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	405	6 ( 2.0)	6 ( 2.0)	12 ( 2.0)
5-11-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>11</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	405	4 ( 1.3)	2 ( 0.7)	6 ( 1.0)
5-11-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>11</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	407	1 ( 0.3)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
5-12-2 (A3)	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	407	82 ( 26.8)	89 ( 29.1)	171 ( 27.9)
5-12-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	409	5 ( 1.6)	6 ( 2.0)	11 ( 1.8)
5-13-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	409	12 ( 3.9)	11 ( 3.6)	23 ( 3.8)
5-13-3 (A4)	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	411	110 ( 35.9)	105 ( 34.3)	215 ( 35.1)
5-14-2	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>14</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	411	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)
5-14-3	agagcgcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>14</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	413	3 ( 1.0)	5 ( 1.6)	8 ( 1.3)
<i>Exceptional variants</i>					
variant 1	agagcgcgcgcg (del) (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	399	1 ( 0.3)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
variant 2	agagcgcgcgcaatg (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	405	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)
variant 3	agagcgcgcgcgca (cg) <sub>4</sub> (ca) <sub>13</sub> (ga) <sub>3</sub> acat	411	1 ( 0.3)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
variant 4	agagtggcgcgca (cg) <sub>5</sub> (ca) <sub>12</sub> (ga) <sub>2</sub> acat	407	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Total			306 (100.0)	306 (100.0)	612 (100.0)
chromosomes					

§: Fragment size of PCR product amplified by primers of BDNF-LCPR-F1 and BDNF-LCPR-R1 (see Table 1).

Table 3

Genotype and allele distributions in patients with bipolar disorder and controls for the BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR)

Genotype/allele	Counts (%)		
	Patients	Controls	Total
<i>Genotype</i>			
A1/A1	2 ( 1.3)	0 ( 0.0)	2 ( 0.7)
A1/A2	5 ( 3.2)	1 ( 0.7)	6 ( 2.0)
A1/A3	12 ( 7.8)	3 ( 2.0)	15 ( 4.9)
A1/A4	9 ( 5.9)	9 ( 5.9)	18 ( 5.9)
A1/A5	6 ( 3.9)	1 ( 0.6)	7 ( 2.3)
A2/A2	3 ( 2.0)	4 ( 2.6)	7 ( 2.3)
A2/A3	7 ( 4.6)	18 ( 11.8)	25 ( 8.2)
A2/A4	9 ( 5.9)	13 ( 8.5)	22 ( 7.2)
A2/A5	5 ( 3.3)	8 ( 5.2)	13 ( 4.2)
A3/A3	11 ( 7.2)	11 ( 7.2)	22 ( 7.2)
A3/A4	29 ( 19.0)	32 ( 20.9)	61 ( 19.9)
A3/A5	12 ( 7.8)	14 ( 9.1)	26 ( 8.5)
A4/A4	23 ( 15.0)	17 ( 11.1)	40 ( 13.1)
A4/A5	17 ( 11.1)	17 ( 11.1)	34 ( 11.1)
A5/A5	3 ( 2.0)	5 ( 3.2)	8 ( 2.6)
Total subjects	153 (100.0)	153 (100.0)	306 (100.0)
<i>Allele</i>			
A1	36 ( 11.8)	14 ( 4.6)	50 ( 8.2)
A2	32 ( 10.5)	48 ( 15.7)	80 ( 13.1)
A3	82 ( 26.8)	89 ( 29.1)	171 ( 27.9)
A4	110 ( 35.9)	105 ( 34.3)	215 ( 35.1)
A5	46 ( 15.0)	50 ( 16.3)	96 ( 15.7)
Total chromosomes	306 (100.0)	306 (100.0)	612 (100.0)

**Table 4**

Allelic association analysis of each of the three components of the BDNF-LCPR with bipolar disorder

Allele	Patients	Counts (%)		Significance
		Controls		
<b>1. (CA)<sub>del1/2</sub>(CG)<sub>del4/5</sub></b>				
Del-del	44 (14.6)	25 ( 8.3)		p = 0.015
2-4	38 (12.6)	54 (17.9)		p = 0.07
2-5	220 (72.8)	223 (73.8)		p = 0.78
Total chromosomes*	302 (100)	302 (100)		\$p = 0.044
<b>2. (CA)<sub>9-15</sub></b>				
9	1 (0.3)	0 ( 0.0)		p = 0.24
10	6 (2.0)	6 ( 1.9)		p = 1.00
11	7 (2.3)	4 ( 1.3)		p = 0.36
12	160 (52.3)	168 (54.9)		p = 0.52
13	128 (41.8)	122 (39.9)		p = 0.62
14	3 (1.0)	6 (2.0)		p = 0.31
15	1 (0.3)	0 (0.0)		p = 0.24
Total chromosomes	306 (100)	306 (100)		\$p = 1.00
<b>3. (GA)<sub>2/3</sub></b>				
2	107 (35.0)	117 (38.2)		p = 0.40
3	199 (65.0)	189 (61.8)		p = 0.40
Total chromosomes	306 (100)	306 (100)		\$p = 0.44

Individual alleles were tested for association by grouping all others together and applying the  $\chi^2$  test (df=1).

\$ Global p-values were estimated by the permutation test with 10 000 simulations, correcting for multiple testing.

\* For the (CA)<sub>del1/2</sub>(CG)<sub>del4/5</sub>, four individuals who carried an exceptionally rare variant (see Table 2) were excluded from the analysis.

Table 5

Haplotype-based association analysis for the BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) and Val66Met polymorphism in patients with bipolar disorder and controls

Haplotype	Patients	Counts (%)		Significance
		Patients	Controls	
A1-Val	36 (11.8)	14 ( 4.6)	p=0.001	
A2-Val	32 (10.4)	48 (15.7)	p=0.054	
A3-Val	82 (26.8)	89 (29.1)	p=0.53	
A4-Val	0 (0.0)	1 (0.3)	p=0.23	
A4-Met	110 (36.0)	104 (34.0)	p=0.61	
A5-Val	35 (11.4)	39 (12.7)	p=0.62	
A5-Met	11 ( 3.6)	11 ( 3.6)	p=1.0	
Total chromosomes	306 (100)	306 (100)	p=0.0069 <sup>§</sup>	

Individual haplotypes were tested for association by grouping all others together and applying the  $\chi^2$  test (df=1).

<sup>§</sup> Global *p*-value was estimated by the permutation test with 10 000 simulations.

**Table 6**

Pair-wise linkage disequilibrium of the three components of the BDNF-LCPR and the Val66Met polymorphisms

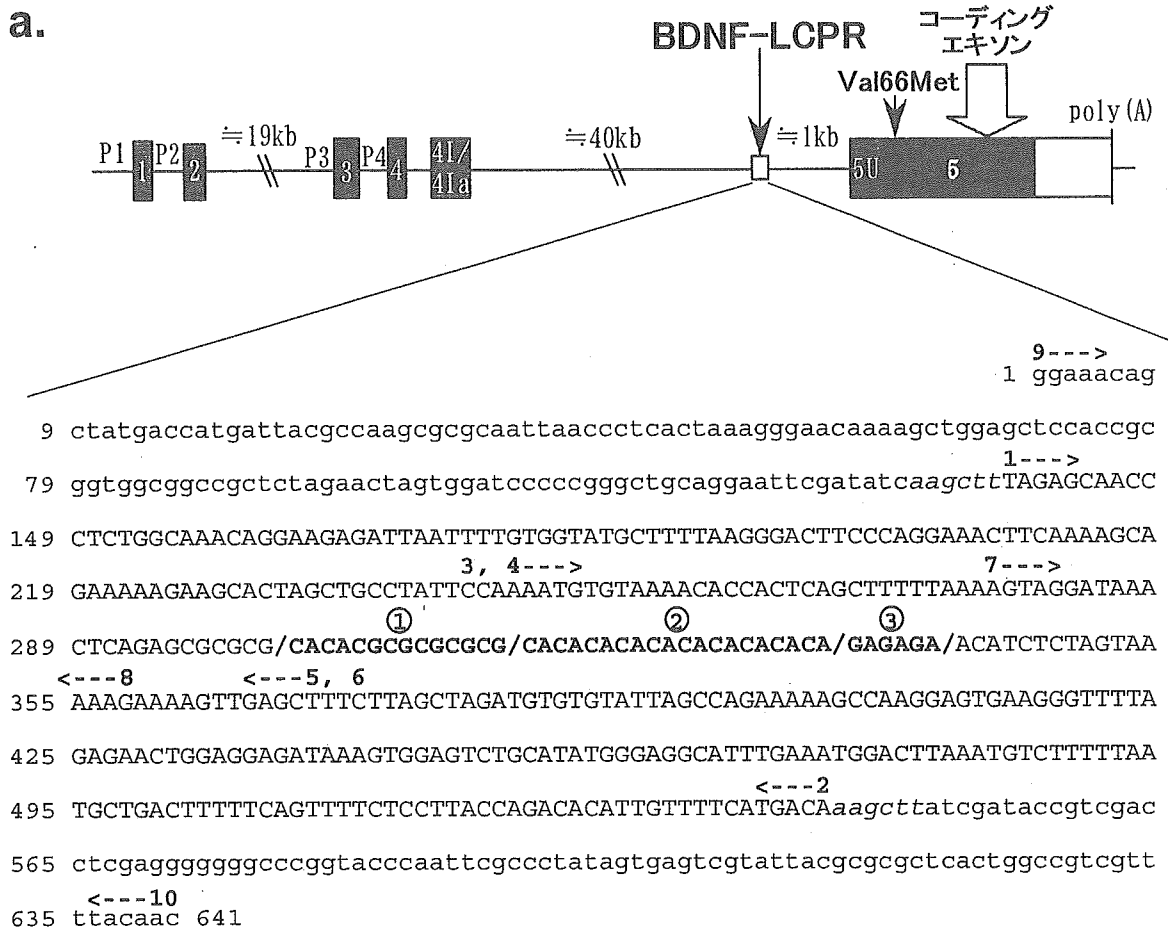
	(CA) <sub>del/2</sub> (CG) <sub>del/4/5</sub>	(CA) <sub>9-15</sub>	(GA) <sub>2/3</sub>	Val66Met
(CA) <sub>del/2</sub> (CG) <sub>del/4/5</sub>		0.75	0.66	1.00
(CA) <sub>9-15</sub>	0.32		0.70	0.91
(GA) <sub>2/3</sub>	0.32	0.51		0.97
Val66Met	0.46	0.86	0.59	

Upper diagonal figures are global D' and lower diagonal figures are Cramer's V in the control subjects.

Pairs in LD (D' > 0.8 or Cramer's V > 0.8) are shown as gray-shaded values.

The first component of the BDNF-LCPR ((CA)<sub>del/2</sub> (CG)<sub>del/4/5</sub>) was completely linked to the Val66Met (D' = 1.0).

Figure 1



**b.**

5'-flanking	①	②	③	3'-flanking
AGAGCGCGCG	/ deletion /	(CA) <sub>9</sub>	/ (GA) <sub>2</sub> /	ACATCTCTAG
	/ CACA(CG) <sub>4</sub> /	(CA) <sub>10</sub>	/ (GA) <sub>3</sub> /	
	/ CACA(CG) <sub>5</sub> /	(CA) <sub>11</sub>	/	
	/	(CA) <sub>12</sub>	/	
	/	(CA) <sub>13</sub>	/	
	/	(CA) <sub>14</sub>	/	
	/	(CA) <sub>15</sub>	/	









Figure 5

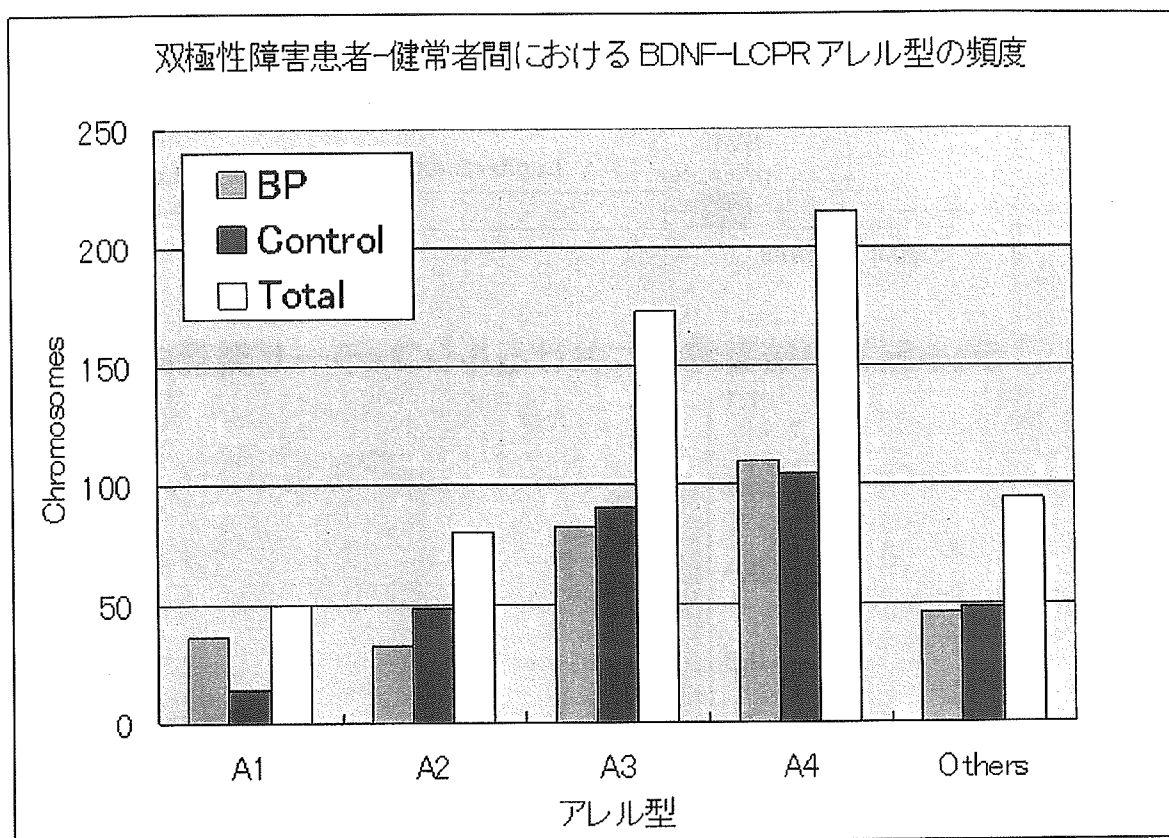
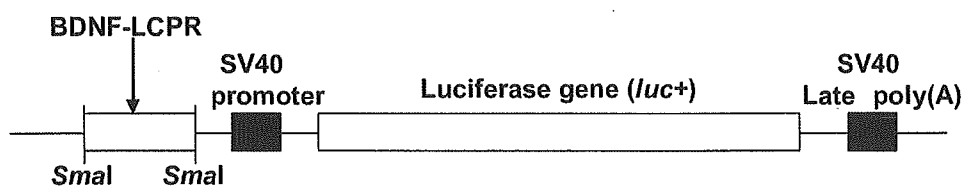


Figure 6

a. A1~A4 アレルを組み込んだルシフェラーゼ発現ベクターの構造



b. ラット脳初代培養細胞におけるルシフェラーゼ発現の抑制

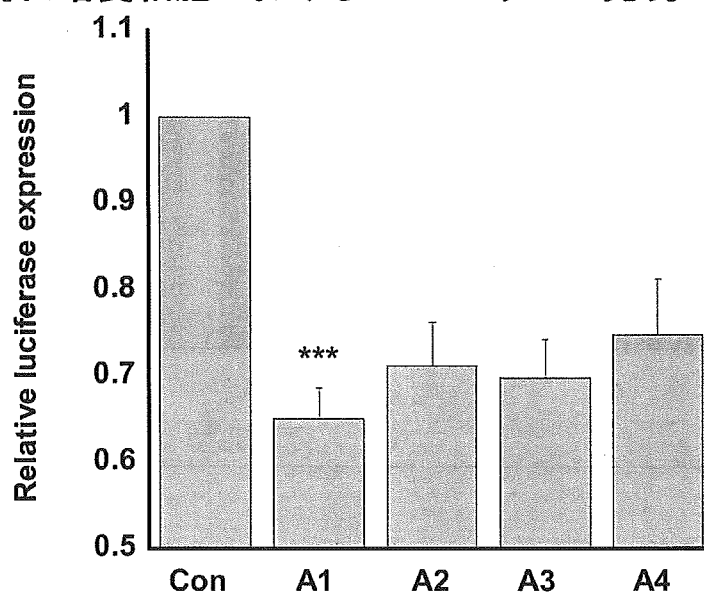


Figure 4

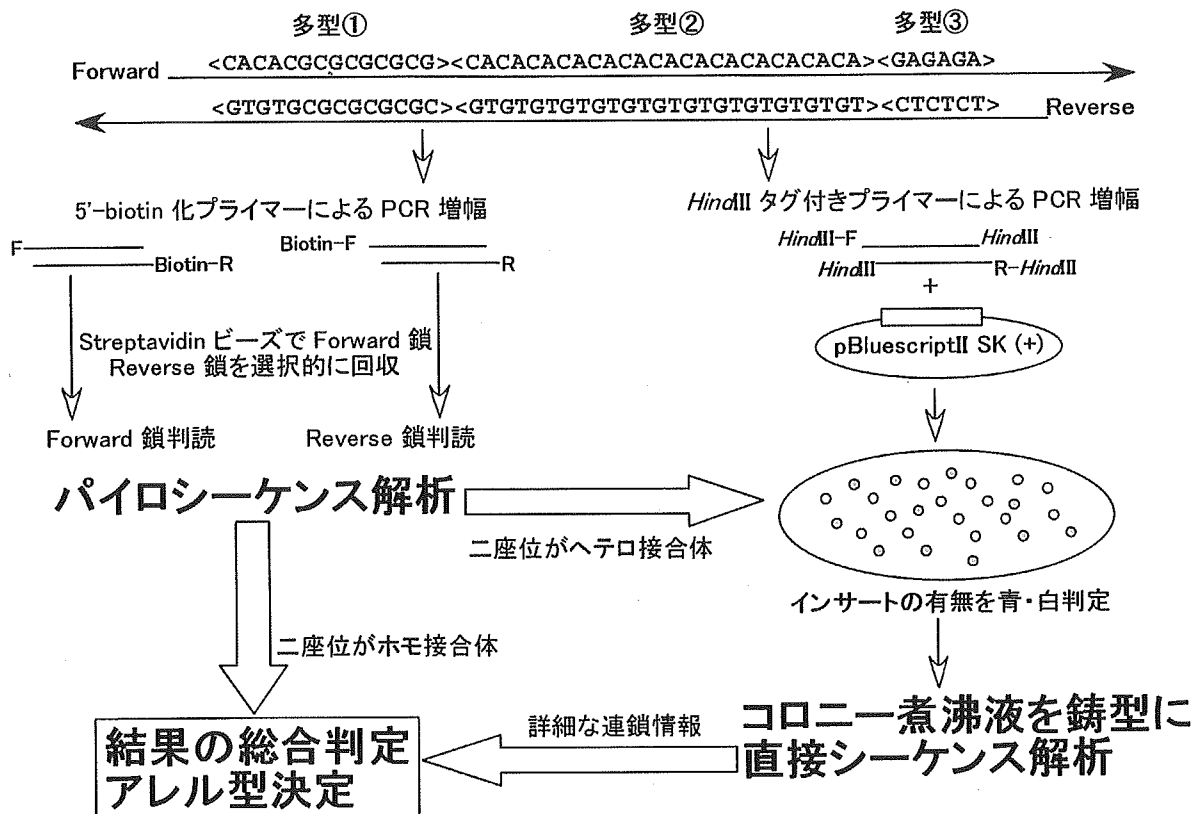


Figure 5

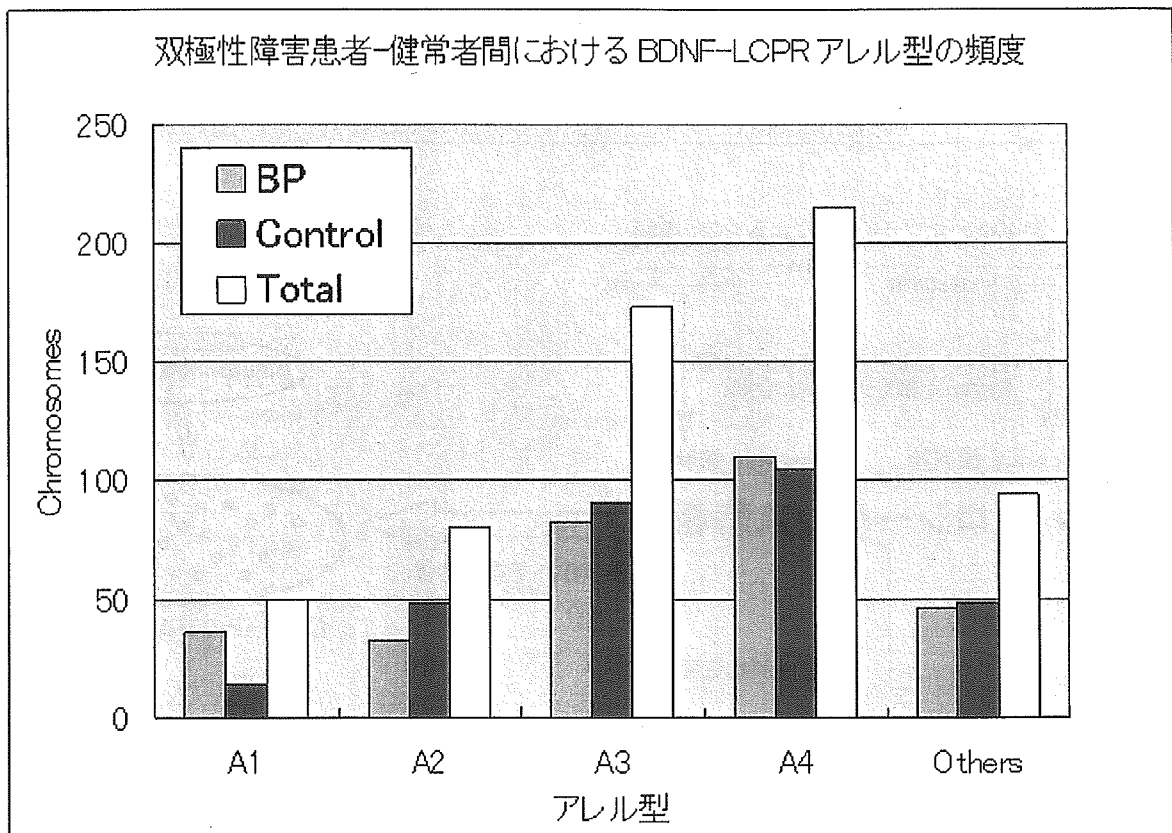
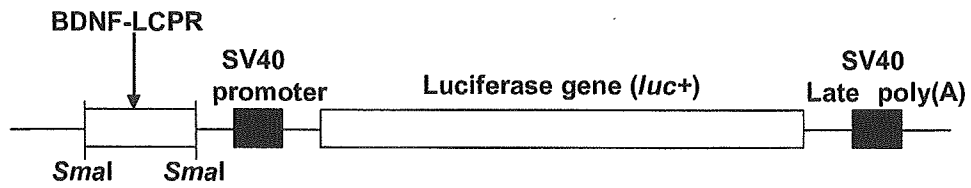
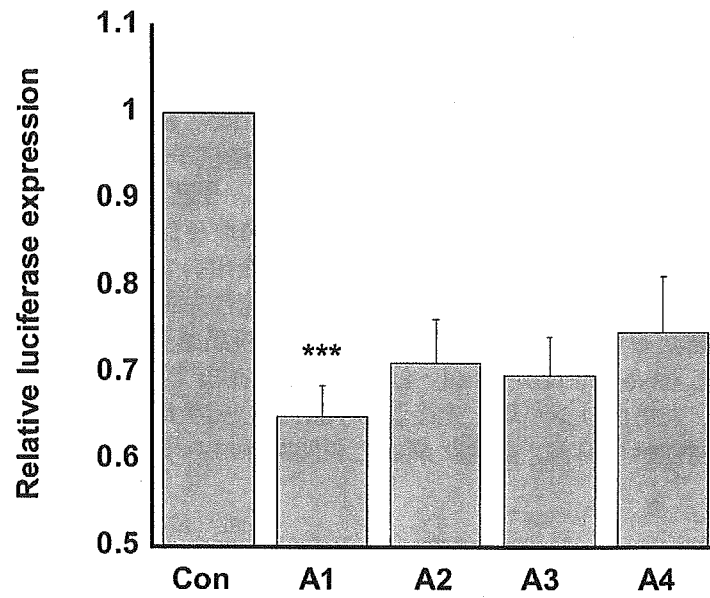


Figure 6

a. A1~A4 アレルを組み込んだルシフェラーゼ発現ベクターの構造



b. ラット脳初代培養細胞におけるルシフェラーゼ発現の抑制





**研究要旨** 双極性感情障害や統合失調症の疾患感受性遺伝子は未だ特定されていない。しかし 2001 年、スコットランドの 1 家系で **DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) 遺伝子**の疾患への関与が報告され、注目されている。この家系では 1 番染色体に存在する DISC1 遺伝子が、11 番染色体との転座により分断されると、双極性感情障害や統合失調症を含む精神疾患を発症することが分かった。最近大阪大学より DISC1 の新しい関連蛋白質として **FEZ1 (fasciculation and elongation protein zeta-1)**, **PCNT2 (pericentrin 2)**, **ZNF365 (zinc finger protein 365)** が同定され、我々は既に **DISC1/FEZ1 相互作用**が神経発達に重要な働きをしていることを報告し、さらに **FEZ1** 遺伝子変異と統合失調症の関連を複数サンプルにおいての case-control study で報告した。今回我々は **PCNT2** に注目して遺伝子解析を行った。まず疾患群、健常者の、死後脳、末梢血リンパ球における mRNA 発現について、タックマンプローベを作成し、ABI PRISM7900 を用いて、定量的 RT-PCR を行い発現量の比較を行なった。さらに、双極性感情障害患者と統合失調症患者の DNA サンプルを用いて、転写領域、翻訳領域について変異検索を行い、疾患感受性遺伝子の同定のため、複数サンプルにおいて case-control study を行った。現在までの結果では、双極性感情障害サンプルにおいて、末梢血リンパ球、死後脳の **PCNT2** mRNA の上昇がみられた。さらに、**PCNT2** 遺伝子変異と双極性感情障害、統合失調症で相関関係はみられなかった。

#### A. 研究目的

双極性感情障害や統合失調症の疾患感受性遺伝子は未だ特定されていない。しかし 2001 年、スコットランドの 1 家系で **DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1)** 遺伝子の疾患への関与が報告され、注目されている。この家系では 1 番染色体に存在する DISC1 遺伝子が、11 番染色体との転座により分断されると、統合失調症や双極性感情障害を含む精神疾患を発症することが分かった。統合失調症のような細胞死を伴わない精神疾患家系で、単一原因遺伝子が特定された初めての報告である。さらに DISC1 蛋白は脳に高濃度に発現し、その発現は神経発達と関連し胎児期 17-20 日に高値となり生後低値になる。これらの事実は統合失調症の神経発達障害仮説とよく合致する。2003, 4 年大阪大学の Miyoshi, Tohyama らは DISC1 の新しい関連蛋白質として **FEZ1 (fasciculation**

**and elongation protein zeta-1)**, **PCNT2 (pericentrin 2)**, **ZNF365 (zinc finger protein 365)** を同定し、DISC1/FEZ1 相互作用が神経発達に重要な働きをしていることを報告した。さらに、FEZ1 遺伝子は統合失調症連鎖領域である 11q24.2 に存在することから、functional/positional 両面からの有力な候補遺伝子であると考えられる。我々は既にその相関研究を終え、論文を公表済みである。また PCNT2 は双極性感情障害連鎖領域である 21q22.3 にあり、同様に有力である。ゆえに本年度では、PCNT2 に着目し、脳、末梢血リンパ球における mRNA 測定、統合失調症患者、双極性感情障害患者との遺伝子相関研究を行った。DISC1 関連遺伝子の両疾患での遺伝子解析、特に PCNT2 については、現時点で先行研究がなく独創性のある研究である。

## B. 研究方法

### 1、PCNT2 遺伝子発現解析 (脳、リンパ球)

すでにアメリカのスタンレーファウンデーションから双極性感情障害、統合失調症の死後脳の前頭葉背外側部位から抽出した RNA の提供を受けた (双極性感情障害 34 サンプル、統合失調症 31 サンプル、コントロール 32 サンプル)。これら疾患群、健常者の死後脳における、PCNT2 遺伝子について、タックマンプローベを作成し、ABI PRISM7900 を用いて、定量的 RT-PCR を行い RNA 発現量の比較を行なった。さらに 21 例の未服薬の統合失調症患者、21 例の服薬中の双極性感情障害患者、33 例の未服薬のうつ病患者、57 例の非罹患者から末梢血の提供を受け、RNA の抽出・発現量の測定を行った。

### 2、PCNT2 遺伝子変異と双極性感情障害、統合失調症との相関解析

双極性感情障害の血液サンプル 285 例、統合失調症の血液サンプル 300 例、性比と年齢のマッチした健常サンプル 287 例において case-control study を行った。次に発症年齢や各種臨床症状の評価を行い、臨床データとの相関、病型・表現型などとの関連についても検討した。

#### (倫理面への配慮)

当該研究、特に双極性障害の末梢血サンプルを集積するために、静岡県下の病院 (浜松医大附属病院、沼津中央病院、清水駿府病院、県立こころの医療センター、静岡済生会病院、藤枝駿府病院、島田市民病院、磐田市立病院、福田西病院、服部病院、聖隷三方が原病院、浜松労災病院、神経科浜松病院、浜北病院、朝山病院) における協力体制について検討した。さらに生命倫理の観点からの問題点を改めて検討した。双極性障害の患者さんにおける遺伝子研究用末梢血採血 (DNA 抽出用 1 本、RNA 抽出用 1 本計 10ml、理研における DNA 培養用 1 本、計 5ml、合計 15ml) につき上記各病院について協力をお願いした。その条件として、1、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に

関する 3 省合同倫理指針に基づく、浜松医科大学“精神疾患の分子遺伝学的研究“により、各病院に浜松医大から医師が出向き、構造化面接による診断の確認、研究の説明、および同意書取得、採血を行う；2、患者さんご本人の同意能力が不十分である時は、保護者の同意を頂く；3、各病院での倫理委員会にて承認して頂く (倫理委員会の設置がない病院では医局会にて承認して頂く)、を付記した。

## C. 研究結果

上記 15 病院で、協力が得られなかったのは 1 病院のみであった。総合病院の精神科では院内の倫理委員会が設置され、他科の医師も交えて検討された。単科の精神病院では医局会にて検討された。平成 17 年度も、この協力体制をもとに、引き続き研究協力が得られた患者さん、そのご家族からの検体は集積されている。

### 1、脳における PCNT2 遺伝子発現解析

各群の脳サンプルにおいて、死亡年齢、死後経過時間に統計的有意差はなかったが、性比、脳 PH において差がみられた。さらに累積抗精神病薬使用量において、双極性感情障害群と統合失調症群に差がみられた。3 群間に PCNT2 発現に有意差がみられた ( $p=0.001$ )。双極性感情障害群では統合失調症群、健常群に比べ有意に高値であった。性比と脳 PH で補正してもこの差は変わらなかった。累積抗精神病薬使用量は PCNT2 発現に影響を与えなかった。

### 2、リンパ球における PCNT2 遺伝子発現解析

4 群間において年齢、性比において有意差がみられた。4 群間に PCNT2 発現に有意差がみられた ( $P<0.001$ )。服薬中の双極性感情障害群、未服薬のうつ病患者群では、健常群より有意な高値を示した。しかし、統合失調症群では健常群と差異はみられなかった。年齢と性比で補正した後もこの結果は変わらなかった。双極性感情障害群は

すべて服薬群であるが、累積抗精神病薬使用量と PCNT2 発現量に間に有意な相関はなかった。

- 3、PCNT2 遺伝子変異と双極性感情障害、統合失調症との相関解析 23 個の PCNT2 遺伝子変異に関し、双極性感情障害、統合失調症との相関関係はアリル・ジエノタイプ頻度で見られなかった。ハロタイプ解析においても、双極性感情障害、統合失調症、両群において有意な相関関係を見出せなかった。

#### D. 考察

これまでの研究で、DISC1 関連遺伝子の FEZ1 遺伝子変異と、統合失調症との関連を報告してきた。FEZ1 は PKC 関連蛋白として知られており、その N 末端に作用する。Protein kinase C (PKC) の調整作用により FEZ1 は細胞膜から細胞質内に移行する。興味深いことに、Wnt シグナル、tumor necrosis factor (TNF) など PKC 関連遺伝子と統合失調症との関連が既に報告されている。さらに DISC1 関連遺伝子がいずれも、neurogenesis や neuromigration に機能的に関与する報告があり、統合失調症の神経発達仮説を支持する所見である。

今回の研究では、DISC1 関連遺伝子である PCNT2 遺伝子の脳およびリンパ球における RNA 発現量が、双極性感情障害群では統合失調症群、健常群に比べ有意に高値であった。しかし、PCNT2 遺伝子変異と双極性感情障害および統合失調症の間に相関はみられなかった。しかし、PCNT2 遺伝子が双極性感情障害の責任遺伝子の一つである可能性があり、さらなる研究が期待される。

難治性疾患について、その偏見を克服する上でも、一日も早く原因究明と新規治療法開発を願う気持ちは医療者、患者さん本人、そのご家族には非常に強い。今回の研究についても従来と同様に、静岡県においての研究協力体制に大きな支障はないと考えられる。生命倫理指針についても既に整備されており問題はみられない。

#### E. 結論

双極性感情障害の疾患感受性遺伝子として、DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) 遺伝子の新しい関連蛋白質 PCNT2 (pericentrin 2) の可能性を報告した。さらに当該研究につき主に静岡県における血液サンプルの収集にあたり、収集システムの再構築、生命倫理的対応の整備、さらに今後の検討課題について引き続き経過報告した。

#### F 省略 (なし)

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- Iwayama-Shigeno Y., Yamada K., Itokawa M., Toyota T., Meerabux J.M.A., Minabe Y., Mori N., Inada T., Yoshikawa T.  
Extended analyses support the association of a functional (GT)<sub>n</sub> polymorphism in the GRIN2A promoter with Japanese schizophrenia.  
Neuroscience Letters 378, 102-105 (2005)
- Yamada K., Ohnishi T., Hashimoto K., Ohba H., Shigeno Y., Toyoshima M., Okuno A., Takao H., Toyota T., Minabe Y., Nakamura K., Shimizu E., Itokawa M., Mori N., Iyo M., Yoshikawa T.  
Identification of multiple mRNA isoforms of serine racemase and genetic analysis in schizophrenia and D-serine levels.  
Biological Psychiatry 57, 1493-1503 (2005)
- Ide M., Yamada K., Toyota T., Iwayama-Shigeno Y., Ishitsuka Y., Minabe Y., Nakamura K., Hattori N., Asada T., Mori N., Yoshikawa T.  
Genetic association analyses of PHOX2B and ASCL1 in neuropsychiatric disorders: evidence for association of ASCL1 with Parkinson's disease.  
Human Genetics 117, 520-527 (2005)
- Kato T., Iwayama-Shigeno Y., Iwamoto K., Kakiuchi C., Yamada K., Minabe Y., Nakamura K., Mori N., Fujii K., Nanko S.,

- Kunugi H., Yoshikawa T.  
Gene expression and association analyses of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia.  
Molecular Psychiatry 10, 1045-1055 (2005)
5. Kakiuchi C., Ishikawa M., Nanko S., Kunugi H., Minabe Y., Nakamura K., Mori N., Fujii K., Umegaki T., Tochigi M., Kohda K., Sasaki T., Yamada K., Yoshikawa T., Kato T.  
Functional polymorphism of HSPA5: Possible association with bipolar disorder.  
Biochemistry Biophysics Research Communications 336, 1136-1143 (2005)
6. Arai M., Yamada K., Toyota T., Obata N., Haga S., Yoshida Y., Nakamura K., Minabe Y., Ujike H., Sora I., Ikeda K., Mori N., Yoshikawa T., Itokawa M.  
Association between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia.  
Biological Psychiatry, on-line published on October 17 (2005)
7. Yamada K., Hattori E., Iwayama Y., Ohnishi T., Ohba H., Toyota T., Takao H., Minabe Y., Nakatani N., Higuchi T., Detera-Wadleigh SD., Yoshikawa T.  
Distinguishable haplotype blocks in the HTR3A and HTR3B region in the Japanese reveal evidence of association of HTR3B with female major depression.  
Biological Psychiatry, in press (2005)
8. Suzuki A., Nakamura K., Sekine Y., Minabe Y., Takei N., Suzuki K., Iwata Y., JGIDA members, Mori N.  
An association between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder.  
Psychiatric Genetics, in press (2005)
9. Nakamura K., Yamada K., Iwayama-Shigeno Y., Minabe Y., Yoshikawa T, Mori N et al.  
(20人中10番目).
- Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder.  
American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), in press (2005)
- 2) 学会発表 (特別講演・シンポジウムのみ)
1. 三辺義雄.  
脳機能画像、分子遺伝、動物モデルによる精神疾患の統合的研究 (COE プログラムによる浜松医大精神科の取り組み) 第13回海馬と高次脳機能学会, 旭川, 2005
2. 関根吉統, 尾内康臣, 吉川悦次, 武井教使, 三辺義雄, 中村和彦, 伊豫雅臣, 森則夫.  
覚醒剤使用者におけるセロトニン・トランスポーター密度の低下と攻撃性との関連に関する研究.  
第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会・合同総会, 大阪, 2005
3. 三辺義雄.  
アスペルガー障害の病因研究. 第1回革新脳科学 COE 国内シンポジウム, 金沢, 2005
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし