

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 …… 13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 …… 17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 …… 117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 …… 120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	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	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

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 機能性精神疾患の創薬標的分子の同定を目的とし、ゲノムワイド関連研究、候補遺伝子解析、機能解析を行い、1)5万SNPsによる一次スクリーニングを終了し、2)精神疾患と関連する遺伝子を7つ同定し、3)BDNFやDISC1の機能を明らかにした。

分担研究者

- (1) 国立精神・神経センター 神経研究所
疾病研究第三部 功刀 浩
(2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
分野 尾崎紀夫

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。日本の医療費のうち1兆円弱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。研究のストラテジーとして、1)ゲノムワイドな関連解析を行い、リスク遺伝子を確実に見出す、2)候補遺伝子研究、3)細胞生物学的研究などによる遺伝子の機能解析である。

B. 研究方法

研究方法は、①ゲノムワイドな関連解析と②候補遺伝子研究とに大別される。さらにいくつかの候補分子について③機能解析を行った。

① ゲノムワイド関連解析

米国精神医学会の診断基準DSM-IVに基づいて診断された統合失調症患者105名と年齢と性、民族(日本人)が合致した健常者105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[®] Human Mapping 50K Array Xba 240、GeneChip Human Mapping 50K Xba Assay Kit、GeneChip DNA Analysis Softwareを用いて解析した。タイピングのcall rateは大部分のSNPsにおいて95%以上と十分高かった。それぞれのSNPsについて、遺伝子型分布と対立遺伝子頻度を求め、 χ^2 適合度検定によってHardy-Weinbergの法則への合致について計算し、 χ^2 独立性の検定によって患者群と健常者群との間の対立遺伝子頻度の差の有意性について検定した。

② 候補遺伝子研究

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割を果たしている遺伝子を選び、米国NCBIのdbSNPや日本のIMS-JSTのJSNPなどのデータベースの中からアミノ酸置換を伴うミスセンス変異と転写活性に影響を与える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、単極性大うつ病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、単極性大うつ病 256 例と健常者 436 例との比較を追加して行った。

また、分担研究者の尾崎は重要な候補遺伝子である GABA_A 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詳細な関連解析を行った。htSNP を選出するために行った LD マッピングは 96 人の健常者のゲノムを用いて行った。関連解析には、覚醒剤使用障害 185 人、統合失調症 288 人と健常者 288 人を対象とした。また、2 次サンプルの関連解析として、別のデータセットの統合失調症 613 人、健常者 518 人を対象とした。LD マッピングでは、データベースから選出した 12 個の SNPs を用い、LD ブロックの定義を $D > 0.8$ 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。

③ 遺伝子多型の機能解析

これまでにわれわれが脆弱性遺伝子である可能性の高い遺伝子として報告してきた遺伝子や既報の遺伝子の多型の細胞レベルの遺伝子機能やより高次な表現型への影響を明らかにするために細胞生物学的研究、SNPs と脳画像所見との関連解析を行った。その中で、われわれが双極性障害との関連を見出した脳由来神経栄養因子(BDNF) 遺伝子のマイクロサテライト多型についてルシフェラーゼアッセイによる転写活性への影響を解析した。また、統合失調症などの脆弱性遺伝子として注目されている DISC1 遺伝子に関して、細胞保護効果と脳画像との関連について検討した。

(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ずれもない。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 ゲノムワイド関連解析

およそ 5 万の SNPs を用いた統合失調症に関するゲノムワイドな網羅的関連解析を行った結果、 $p < 0.05$ でカットオフした場合に有意な関連を示す SNPs を 2000 個以上見出した。染色体別に表 1 のように $p < 0.001$ という高度に有意な関連を示唆する SNPs を染色体上におおよそ 50 見出した。LOH (loss of heterozygosity) 解析も進行中である。

② 候補遺伝子研究

およそ 250 の SNPs について解析した結果、精神疾患と有意に関連していた遺伝子を 6 つ同定した。a) 染色体 18p 上にある cAMP regulator 分子である遺伝子 A (特許取得等の可能性から、現時点では具体的な遺伝子名を示すことはできない) 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) 染色体 22q 上にあり、アポトーシスに関与する分子である遺伝子 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) 染色体 11q 上の oncogene である遺伝子 C のプロモーター領域の SNP は、統合失調症と強い関連がみられた($p = 0.0005$)。d) 染色体 14q 上にあるマイクロ 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) 染色体 5q 上にあり adhesion regulator 分子である遺伝

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 ($p=0.05$)。f) 染色体 2p にあり、成長因子受容体である ALK (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子のミスセンス変異は、統合失調症と強い関連がみられた ($p=0.006$) (J Neural Transm, in press)。

GABRA1 遺伝子の詳細な解析では、LD マッピングの結果、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。

③ 遺伝子多型の機能解析

BDNF のアミノ酸翻訳開始地点のおよそ 1kb 上流にあるマイクロサテライト多型が、双極性障害と強く関連することを見出した。すなわち、アレル A1 が健常者と比べて双極性障害患者に有意に多かった ($p<0.01$)。さらに、この多型領域をルシフェラーゼアッセイ用ベクターに組み込み、ラット培養ニューロンに発現させてルシフェラーゼ活性を測定したところ、A1 アレルは他のアレルに比較して転写活性が有意に低いことを見出した (論文投稿中)。

DISC1 の解析では、ミスセンス変異 (Ser704Cys) がうつ病 (Cys アレル) と有意に関連することを見出したほか、DISC1 を培養ニューロンに過剰発現させると、細胞保護作用をもつこと、Cys アレルをもつ者は帯状回 (うつ病の病態発生で注目されている脳領域) の灰白質体積が減少しており、前頭前野白質の異方性比率 (fractional anisotropy) が減少している (神経線維束の異常が示唆される) ことを見出した (論文投稿中)。

D. 考察

① ゲノムワイド関連解析により、統合失調症と有意な関連を示す SNPs を非常に多数見出した。なお、統合失調症のゲノムワイド関連解析を行った研究の論文報告は世界的にいまだに少なく、先駆的な成果であるといえる。しかし、5 万 SNPs という非常に多くの SNPs を検討したことから、大部分は偽陽性であると考えられる。今後の方針としては、1) 2 次サンプルによる 2 次スクリーニングを行う、2) これまでに統合失調症との連鎖が示唆されている染色体領域にあり、高度に有意な関連を示した SNPs の近傍にある遺伝子に焦点をあてる、3) 非常に低い p 値を示した SNPs を優先的に検討する、などの方法により、真の脆弱性遺伝子を絞り込んでいく必要がある。さらに、LOH を調べることにより、染色体微小欠失をもつ症例についても解析する予定である。

② 候補遺伝子の 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 6 個同定した (下記 GABRA1 を含めれば 7 つ)。これらの結果は、一部は偽陽性である可能性があるが、比較的大きなサンプルでの解析を行っている上、いくつかは複数の精神疾患で関連が認められた。このことから、真の脆弱性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 の機能解析を進めることが重要である。

GABRA1 遺伝子の SNP11 は覚醒剤使用障害との有意な関連がみられた。したがって、この SNP は発病脆弱性を与える多型と連鎖不平衡にある可能性がある。今後、脆弱性を与える機能的な多型を探索して、機能解析を行う必要がある。

③ BDNF の機能解析結果は、脆弱性を与えるアレルが低い転写活性と関連していたことは、双極性障害死後脳において BDNF が低下しているという報告に一致する所見である。したがって、BDNF のマイクロサテライト多型は双極性障害の発病脆弱性に関与することが強く示唆され、創薬標的分子であると考えられる (Mol Psychiatry, in press)。

DISC1 は、先行研究では統合失調症との関連が示唆されていたが、本研究によってうつ病との関連や脳構造との関連、細胞生物学的レベルでは細胞保護効果をもつことが示唆された。これらの知見は DISC1 も機能性精神疾患における重要な創薬標的分子の 1 つである可能性を示唆する (論文投稿中)。

E. 結論

ゲノムワイドな関連解析の 1 次スクリーニングを完了した。これは、極めて貴重なデータであり、今後、統合失調症の脆弱性遺伝子を発見するための基盤となる。また、TaqMan 法などによる候補遺伝子アプローチによって、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 (GABRA1 を含めれば 7 つ)。これらは創薬標的分子である可能性が示唆されるが、今後機能解析を進めていく必要がある。さらに、BDNF と DISC1 の遺伝子多型について機能解析を行った結果、創薬標的分子であることを強く示唆する所見を得た。以上の研究により、機能性精神疾患の脆弱性遺伝子解明のための基盤的成果を得るとともに、いくつかの創薬標的分子を見出し、多くの成果が得られた。今後、これまでに得られたデータを有効に生かし、さらに標的分子を明らかにしていく必要がある。

F. 研究発表

① 功刀浩

1. 論文発表

Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T, Kunugi H: Characterization of a polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF-linked complex polymorphic region) associated with bipolar disorder. Mol Psychiatry (in press)

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Lithium response and Val66Met polymorphism of the BDNF gene in Japanese patients with bipolar disorder. Psychiatr Genet (in press)

Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saito O: Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm* (in press)

Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H: Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press)

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)

Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H: Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm* 2006 Feb 6; [Epub ahead of print]

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. *Biol Psychiatry* 57 (10): 1097-1102, 2005.
功刀浩: 統合失調症と遺伝的リスクファクター. 精神科 (印刷中)
功刀浩: 統合失調症と遺伝環境相互作用. 分子精神医学 (印刷中)

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 35th 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.

Hashimoto R, Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub R, Weinberger D, Kunugi H: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, Georgia, USA, April 6, 2005.

功刀浩: 統合失調症. シンポジウム「精神疾患のリスク遺伝子」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年会、大阪、7月7日、2005.

橋本亮太、功刀浩: 統合失調症関連候補遺伝子とその機能. 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年会、大阪、7月6日、2005.

Hashimoto R, Okada T, Shizuno T, Okada K, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Hiroshi Kunugi: The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. 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年会、大阪、7月6日、2005.

根本清貴、大西隆、橋本亮太、森健之、守口善也、志津野朋子、岡田景子、朝田隆、功刀浩: BDNF 遺伝子の一塩基多型 Val66Met が脳構造及び加齢に及ぼす影響. 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年会、大阪、7月6日、2005.

千葉幸恵、橋本亮太、服部聡子、養王田正文、功刀浩: マウス海馬と前頭葉における DISC1 および dysbindin 発現量に対する抗精神病薬の影響. 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年会、大阪、7月6日、2005.

功刀浩、橋本亮太、堀弘明、中林哲夫、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、朝田隆、原田誠一、有馬邦正、斎藤治: Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子と統合失調症との関連. 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年会、大阪、7月6日、2005.

数野安亜、宗像可枝、森加奈子、田中雅嗣、南光進一郎、功刀浩、梅景正、栃木衛、幸田和久、佐々木司、秋山剛、鷺塚伸介、加藤進昌、加藤忠史: 「非定型精神病」におけるミトコンドリア DNA 全周配列の解析. 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年会、大阪、7月6日、2005.

加藤忠史、垣内千尋、岩本和也、茂野佳美、山田和男、三辺義雄、中村和彦、森則夫、藤井久彌子、南光進一郎、功刀浩、吉川武男: 双極性障害における LIM の遺伝子発

現および関連解析. 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年会、大阪、7 月 6 日、2005.

垣内千尋、南光進一郎、功刀浩：HSPA5 遺伝子と双極性障害の関連. 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年会、大阪、7 月 6 日、2005.

矢ヶ崎有希、沼川忠広、熊丸絵美、林輝男、Tsong-Ping Su、功刀浩：抗うつ薬による BDNF 依存的興奮性神経伝達増強にはシグマ-1 受容体が関与する. 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年会、大阪、7 月 6 日、2005.

大西隆、橋本亮太、根本清貴、森健之、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、原田誠一、有馬邦正、斎藤治、功刀浩：COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型は統合失調症での脳形態異常に関与する. 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年会、大阪、7 月 7 日、2005.

橋本亮太、野口広子、志津野朋子、岡田景子、中林哲夫、堀弘明、大西隆、根本清貴、森健之、馬場敦、工藤耕太郎、大森まゆ、高橋晶、津久江亮太郎、穴見公隆、平林直次、大西隆、原田誠一、有馬邦正、斎藤治、功刀浩：COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と認知機能・性格傾向との関連. 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年会、大阪、7 月 7 日、2005.

橋本亮太、志津野朋子、野口広子、岡田景子、大西隆、根本清貴、森健之、田谷真一郎、貝淵弘三、功刀浩：Rho GTPase-activating protein である Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は見当識と関連する. 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年会、大阪、7 月 7 日、2005.

沼川忠広、矢ヶ崎有希、熊丸絵美、功刀浩：グルココルチコイド投与後の大脳皮質ニューロンにおける脳由来神経栄養因子 (BDNF) の機能変化. 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年会、大阪、7 月 8 日、2005.

熊丸絵美、沼川忠広、矢ヶ崎有希、功刀浩：BDNF によるシナプス成熟増強をグルココルチコイドが増強する. 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年会、大阪、7 月 8 日、2005.

橋本亮太、功刀浩：一塩基多型と認知、脳構造、精神疾患との関連. 第 28 回日本神経科学大会、横浜、7 月 28 日、2005.

沼川忠広、矢ヶ崎有希、熊丸絵美、功刀浩：グルココルチコイド慢性投与後では BDNF によって神経細胞死が誘

導される. 第 28 回日本神経科学大会、横浜、7 月 27 日、2005.

千葉幸恵、橋本亮太、服部聡子、養王田正文、功刀浩：マウス海馬と前頭葉における DISC1 および dysbindin 発現量に対する抗精神病薬の影響. 第 28 回日本神経科学大会、横浜、7 月 27 日、2005.

熊丸絵美、沼川忠広、矢ヶ崎有希、功刀浩：幼若期のニューロンにおける BDNF のシナプス成熟増強効果に対するグルココルチコイドの影響. 第 28 回日本神経科学大会、横浜、7 月 27 日、2005.

橋本亮太、功刀浩：BDNF の Val166Met 多型とリチウムの治療反応性. 第 25 回リチウム研究会、東京、4 月 23 日、2005.

②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 frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm* 112 (2):303-307, 2005

Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki, N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. *Schizophr Res* 73 (2-3):383-385, 2005

Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimotodani Y, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki, N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T: A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neuropsychopharmacology* (4):1-9, 2004

- Ozaki, N: Pharmacogenetics of antipsychotics. *Nagoya J Med Sci* 67 (1-2) :1-7, 2004
- Okada M, Goldman D, Linnoila M, Iwata N, Ozaki, N, Northup JK: Comparison of G-Protein Selectivity of Human 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} 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_{2C} Receptor Function by Cys23Ser, an Abundant, Naturally Occurring Amino Acid Substitution. *Mol Psychiatry* 9 (1) :55-64, 2004
- Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki, N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13 (21) :2699-2708, 2004
- Nokura K, Kanbayashi T, Ozeki T, Koga H, Zettsu T, Yamamoto H, Ozaki, N, Shimizu T, Kawase T: Hypersomnia, asterixis and cataplexy in association with orexin A-reduced hypothalamic tumor. *J Neurol* 251 (12) :1534-5, 2004
- Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki, N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Mitochondrial DNA 3644T→C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84 (6) :1041-1050, 2004
- Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki, N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val166Met 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 34-38, 2004
- Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki, N: No Association With the Neuregulin 1 Haplotype to Japanese Schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9 (2) :126-127, 2004
- Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki, N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M: Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B (1) :70-73, 2004
- Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki, N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: No Association Found between the Type 1 Sigma Receptor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abuse in the Japanese Population: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1025 27-33, 2004
- Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki, N: Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry* 56 (9) :698-700, 2004
- Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki, N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci* 1025 316-324, 2004
- Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki, N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the G308A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) 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 (CNRI) 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, 原野睦正, 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: Prodorphin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

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: グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GSTM1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究, in 第 26 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2004

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

橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 石本哲也, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 田口隆久, 巽 雅彦, 上島国利, Straub R, Weinberger D, 功刀 浩: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレイエ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

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: 双極性障害検査方法及び検査薬 (2006年3月9日公開)

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

<表1> 0.1%水準で高度に有意な関連を示したSNPsの染色体別の個数

染色体	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
P<0.001	3	4	11	3	6	3	2	2	2	2	1	0
P<0.0003	0	1	1	0	2	1	2	2	0	0	0	0
P<0.0001	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
染色体	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	計
P<0.001	0	2	0	2	0	0	0	2	2	0	1	48
P<0.0003	0	1	0	0	0	0	0	1	2	0	0	13
P<0.0001	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社