

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

HS研究

第1分野

課題番号

KH13301 テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（総合研究報告） 西田基宏 …… 1

KH13301 テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（平成17年度報告） 西田基宏 …… 6

KH13302 再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発 川端健二 …… 10

第2分野

KH23303 腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究 増田智先 …… 15

KH23304 Toll様受容体（TLR3）を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用 中道一生 …… 22

KH23306 吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究 伊澤晴彦 …… 27

KH23307 アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発 大喜多 肇 …… 34

KH23331 寄生性原虫の生育に必要な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究 中野由美子 …… 39

第3分野

KH33308 向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究 橋本亮太 …… 47

KH33309 ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測 小林カオル …… 55

KH33310 薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究 田辺公一 …… 60

KH33332 制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディの基礎的および応用的研究 川上浩司 …… 65

第5分野

KH53312 LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究 伊豫田 淳 …… 69

KH53313 遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発 岡田直貴 …… 74

KH53314 PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究 小島伸介 …… 84

KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山 隆 …… 89
KH53333	治療ターゲットとしてのFc γ 受容体を介したデング出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 94
エイズ研究		
第1分野		
KA13701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明	藤室雅弘 …… 99

創薬等ヒューマンサイエンス研究

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

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

気分安定薬であるリチウムの治療反応性と XBP1 遺伝子の-116G/C 機能的多型が関連することを見出した。さらに有望な SNPs 候補となる統合失調症、躁うつ病、うつ病に関連する機能的多型を同定した。これらの結果は、オーダーメイド医療の実現に役立つものと考えられる。

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-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) 多型と抗精神病薬の反応性、ドーパミン D₃ 受容体多型、5-HT_{2C} 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。さらに既存のDNAサンプル(統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者)を用いて、精神疾患に関連する遺伝子を新たに同定した。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ままでの間もない。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

向精神薬の有効性や副作用などの薬物応答は、機能的に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った。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、全国的な統合失調症のゲノム解析グループ(Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group: JSSLG)に参加し、その成果として、日本人における家系を用いてゲノムワイド(5861 SNP)の連鎖解析を行い、1p21.2-1p13.2(ロッドスコア3.39)、14q11.2(ロッドスコア2.87)、14q11.2-q13.2(ロッドスコア2.33)と20p12.1-p11.2(ロッドスコア2.33)に連鎖を認めた(Arinami et al., Am J Hum Genet, 2005)。次に、神経発達に関与していると考えられている anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子のミスセンス変異である Arg1491Lys と Glu1529Asp のうち、1491Lys-1529Asp のホモ型が統合失調症において優位に多い ($p=0.0064$, odds ratio 2.4, 95% CI 1.3-4.6) ことを示した。このことから、ALK 遺伝子は統合失調症と関連することが示唆された(Kunugi et al., Am J Med Genet, in press)。

双極性障害においてはBDNFの新しい2塩基繰り返し配列、塩基挿入、塩基欠損、塩基置換の組み合わせによるBDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR)]

を同定し、全部で23個ある多型のうちの 하나가双極性障害と関連することを見出した。さらに、この双極性障害のリスクとなる多型は神経細胞培養系におけるルシフェラーゼレポーターアッセイにより、転写活性が少ないことを明らかにした。この結果は、BDNFの新たに同定した多型は転写活性が低いことから双極性障害のリスクとなる可能性を示唆するものである (Okada et al., Mol psychiatry, in press)。

うつ病においては、神経突起の形態制御を行い、神経回路システムの構築に重要な役割を果たす Rho の GAP (Rho GTPase activating protein) の一種である、GMIP (Gem-interacting protein) について、大うつ病との関連について検討した。その結果、転写開始点から 525bp 上流に位置する G(-525)A において、有意な関連が認められた ($p=0.03$, OR[95%CI]=1.7[1.0-2.8])。また、うつ病のリスクとなる G(-525)A の A アレルをもつコンストラクトは G アレルと比較してルシフェラーゼレポーターアッセイにより、転写活性が少ないことを明らかにした。これらのことから、GMIP 遺伝子の-525A 多型は転写活性が低いことからうつ病のリスクとなることが示唆された (Tadokoro et al, Neurogenetics, 2005)。

初年度に、BDNF の Val66Met 多型と気分安定薬であるリチウムの治療反応性について検討したが、その関連は認められなかった。近年、小胞体ストレス反応で主要な役割を担う X-box binding protein 1 (XBPI) のプロモーター領域に存在する一塩基多型 (SNP; -116C→G) が、双極性障害 (双極性) の発症脆弱性に関連する可能性が報告された。垣内らによれば、XBPI 遺伝子の-116G を導入した培養細胞では小胞体ストレス反応が障害されており、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンの中でバルプロ酸のみがこの障害を回復させることができたと報告されている。XBPI 遺伝子の-116G アレルを持つ双極性患者ではバルプロ酸の有効性が高く、他の2剤の有効性は低くなると予想される。そこで、XBPI-116C/G 遺伝子多型と Li 維持療法の効果との関連を検討した (Masui et al., Int J Neuropsychopharmacol, 2006)。リチウムレスポonderとノンレスポonderの間に、性、年齢、発症年齢などについて有意な違いは認められなかった。-116C/G 多型の遺伝子多型頻度の分布は、リチウムレスポonderにおいてもリチウムノンレスポonderにおいてもハーディワインベルグ平衡に矛盾がなかった (リチウムレスポonder: $\chi^2=1.8$, $p=0.18$ リチウムノンレスポonder: $\chi^2=0.13$,

$p=0.72$)。リチウムレスポonderにおいて-116C アレルの頻度がリチウムノンレスポonderと比較して高い傾向が認められた ($\chi^2=3.72$, $df=1$, $p=0.054$; Odds Ratio 2.18, 95%CI 0.98-4.87)。Mantel-Haenszel 検定を行うと、レスポonderとノンレスポonderにおいて遺伝子多型頻度の有意な違いが認められた ($\chi^2=4.30$, $df=1$, $p=0.038$)。よって、我々は C アレル保有者と C アレル非保有者に分けて解析を行い、C アレル保有者はレスポonderにおいてより多く認められることを見出した ($\chi^2=4.34$, $df=1$, $p=0.037$; Odds Ratio 3.00, 95%CI 1.05-8.58)。また、バルプロ酸反応性においても数が少ないながらも検討を行ったが、-116C/G 多型との有意な関連は認められなかった。

最後に、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。統合失調症においては、約 300 症例の採血を行い DNA を抽出した。このうちの約 220 症例が定型抗精神病薬を、約 160 症例が非定型抗精神病薬を、そして約 80 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、昨年度から、気分安定薬治療反応性共同研究プロジェクトに参加し、約 160 症例となった。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となっている。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。

D. 考察

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。これらの遺伝子は我々のサンプルにおいてそれぞれの疾患との関連が認められたが、他の日本人のサンプルまたは他の人種におけるサンプルで追試研究を行い、結果を確認する必要があると考えられる。今回の結果は、ただ遺伝子多型と精神疾患の関連を解析するのみではなく精神疾患と関連する多型の機能に関しても検討を行ったことから、その病態機序の解明により貢献できると考えられる。

薬物応答性と遺伝子多型との関連については、昨年に引き続いて気分安定薬であるリチウムの維持療法の効果

について検討を行った。BDNF の Val66met 多型との関連が認められないことを前年度に報告しているが、本年度は、XBP1-116G/C 多型と関連することを見出した。どちらの遺伝子も双極性障害との関連が報告されているが、BDNF に関しては、白人においてポジティブであるが、日本人サンプルにおいてはその追試に成功していない。逆に、XBP1 に関しては、はじめに日本人サンプルで双極性障害との関連が報告され、海外での追試研究の結果は否定的であった。日本人において疾患との関連が認められた XBP1 のみで治療反応性と関連が認められたことは、人種差によるものと考えられる。また、XBP1-116G/C 多型とリチウムの治療反応性に関しては、日本人のほかのサンプルでも同様の結果が得られており、大変興味深いものと考えられる。このようなことから日本人における向精神薬の薬物応答性に関するリサーチリソース・データベースを構築し、研究に使用することは国民の健康・福祉・医療に貢献するものであると考えられる。

E. 結論

本研究の二年目において、1) 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ると考えられる機能的な精神疾患に関連する遺伝子、2) リチウムの維持療法の治療反応性と XBP1 遺伝子の-116G/C 多型が関連すること、3) 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 の収集において成果があった。これらの成果を元に、来年度に、リチウムの維持療法の治療反応性に関与する遺伝子多型や他の薬物応答に関連する遺伝子を見出すことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada T, [Hashimoto R](#), Numakawa T, Iijima Y, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T, 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).
2. 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* (in press).
3. Kunugi H, [Hashimoto R](#), Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Ohmori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O. Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm* (in press).
4. Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii R, Ishigami W, Kajimoto O, Yamashita K, [Hashimoto R](#), Shimizu A, Takeda M. Discrepancy of performance among working memory related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics except working memory which could interfere with task execution. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press)
5. [Hashimoto R](#), Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tani H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60:S4-S10, 2006.
6. Ohnishi T, [Hashimoto R](#), Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Yamada M, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. The association between the Val158Met polymorphism of the Catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*, 129:399-410, 2006.
7. Masui T, [Hashimoto R](#), Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T. A possible association between -116C/G single nucleotide polymorphism of XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(1):83-88, 2006.
8. 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*, 16:49-50, 2006.
9. Kato T, Hashimoto R. Microarrays Detect Altered Expression of Mitochondria-Related Genes in Brains of Patients with Bipolar Disorder. *AFFYMETRIX MICROARRAY BULLETIN*, 1(4):31-34, 2005.
 10. Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*, 397:25-29, 2006.
 11. 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*, 57(10):1097-1102, 2005.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T. Relationship between XBPI genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI. *Neurosci Lett*, 391(1-2):7-10, 2005.
 16. 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*, 349:1-14, 2005.
 17. Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y; Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group. Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility Loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet*, 77(6):937-944, 2005.
 18. 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 岡田武也, 服部聡子, 千葉幸恵, 功刀浩, 統合失調症:分子から治療まで, 統合失調症の病態とディスバインジン. *脳* 21, 8(1):29-33, 2005.
 19. 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 服部聡子, 千葉幸恵, 岡田武也, 功刀浩, dysbindin(DTNBP1). *分子精神医学*, 5(4):64-65, 2005.
 20. 橋本亮太, 統合失調症脆弱性遺伝子 dysbindin の機能に関する新たな知見. *Congress Reports: Psychiatry Today, Supplements II*, p14, 2005.
 21. 橋本亮太, 気分安定薬の作用機序の新しい知見, *精神科治療学*, 20(11), 1091-1098, 2005
2. 学会発表
 - 1) Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Kunugi H. Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse hippocampus and frontal cortex. Society for neuroscience annual meeting, Washington DC, USA, November 12-16(16), 2005.
 - 2) 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 annual meeting, Washington DC, USA, November 12-16(14), 2005.
- 3) 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. 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(16), 2005.
 - 4) Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H. The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder. 2005 World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, USA, October 14-18(17), 2005
 - 5) Hashimoto R, Okada T, Shizuno T, Okada K, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. The Breakpoint Cluster Region (BCR) Gene on Chromosome 22q11 is Associated with Bipolar Disorder. 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
 - 6) Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saito O, Kunugi H. The Association between the Val158Met Polymorphism of the Catechol-O-Methyl Transferase Gene and Morphological Abnormalities of the Brain in Chronic Schizophrenia. 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
 - 7) Nemoto K, Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Moriguchi Y, Shizuno T, Okada K, Asada T, Kunugi H. The Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene Affects Brain Morphology and Aging. 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
 - 8) Mori T, Ohnishi T, Nemoto K, Hashimoto R, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Age-Dependent White Matter Integrity Disruption in Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging. 20th meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, September 29-30(30), 2005.
 - 9) 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. International Congress of Schizophrenia Research, Savannah, GA, USA, April 3-6(6), 2005.
 - 10) Kunugi H, Hashimoto R, Tanaka M, Hori H, Nakabayashi T, Saitoh O, Hironaka N. Deficits in prepulse inhibition of acoustic startle are associated with positive symptoms in Japanese patients with schizophrenia. International Congress of Schizophrenia Research, Savannah, GA, USA, April 3-6(6), 2005.
 - 11) 橋本亮太, 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、広島大学医学部精神科セミナー, 広島, 1.31, 2006.
 - 12) 橋本亮太, 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、東京都精神医学総合研究所気分障害チーム研究室セミナー, 東京, 1.23, 2006.
 - 13) 橋本亮太, 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究、統合脳5領域「平成17年度 冬の合同班会議」, 東京, 12.21-23(22), 2005
 - 14) 尾崎紀夫, 橋本亮太, オーガナイザー シンポジウム<遺伝子解析のための intermediate phenotype>, 第13回日本精神・行動遺伝医学会, 福岡, 10.1, 2005.
 - 15) 根本清貴, 大西隆, 橋本亮太, 森健之, 守口善也, 朝田隆, 功刀浩, BDNF Val66Met SNP が脳構造および加齢性変化に及ぼす影響, 第13回日本精神・行動遺伝医学会, 福岡, 10.1, 2005.
 - 16) 橋本亮太, Dysbindin and pathogenesis of schizophrenia, 第48回日本神経化学合同年会, 福岡, 9.28-30(29), 2005.
 - 17) 橋本亮太, 統合失調症の脆弱性遺伝子による分子病態研究、徳島大学医学部精神科臨床検討会, 徳島, 9.14, 2005.

- 18) 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回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28)、2005.
- 19) Hattori S, Hashimoto R, Numakawa T, Yagasaki Y, Kumamaru E, Kunugi H. Effects of social crowding stress on adult hippocampal neurogenesis and emotional behaviors in mice、第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(27)、2005.
- 20) Sachie Chiba, Ryota Hashimoto, Satoko Hattori, Masafumi Yohda, and Hiroshi Kunugi, Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse hippocampus and frontal cortex、第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(27)、2005.
- 21) 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斎藤治、廣中直行、Deficits in prepulse inhibition of acoustic startle are associated with positive symptoms in schizophrenia、第28回日本神経科学学会年会、横浜、7.26-28(28)、2005.
- 22) 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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7)、2005.
- 23) Ryota Hashimoto, Takeya Okada, Tomoko Shizuno, Keiko Okada, Tadafumi Kato, Asako Kosuga, Masahiko Tatsumi, Kunitoshi Kamijima, Hiroshi Kunugi, The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder、第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 24) 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、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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7)、2005.
- 25) 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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7)、2005.
- 26) 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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 27) Takuya Masui, Ryota Hashimoto, Ichiro Kusumi, Katsuji Suzuki, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Tatsuyo Suzuki, Nakao Iwata, Norio Ozaki, Tadafumi Kato, Hiroshi Kunugi, Tsukasa Koyama、第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 28) 千葉幸恵、橋本亮太、服部聡子、養王田正、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35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 29) 服部聡子、橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、熊丸絵美、功刀浩、過密飼育ストレスによる海馬の神経新生と行動への影響、第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 30) 緑川晶、橋本亮太、野口広子、斎藤治、功刀浩、中村克樹、運動課題を用いた統合失調症患者の判別、第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(8)、2005.
- 31) 野口広子、橋本亮太、中林哲夫、堀弘明、原田誠一、平林直次、穴見公隆、斎藤治、功刀浩、統合失調症における気質・性格と症状との関連、第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(8)、2005.
- 32) 野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、原田誠一、平林直次、穴見公隆、武田

- 雅俊、斎藤治、功刀浩、統合失調症における高次脳機能検査と症状の関連、第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(8)、2005.
- 33) 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斎藤治、廣中直行、統合失調症におけるプレパルス抑制テストは陽性症状と相関する、第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 34) 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 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 35) 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 が脳構造および加齢に及ぼす影響、第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(6)、2005.
- 36) 森健之、大西隆、根本清貴、橋本亮太、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、松田博史、統合失調症における進行性の白質変化～拡散テンソル画像による検討、第 35 回日本神経精神薬理学会・第 27 回日本生物学的精神医学会合同年会、大阪、7.6-8(7)、2005.
- 37) 橋本亮太、統合失調症研究の最前線-分子から治療へ-、大阪大学大学院薬学研究科大学院講義、大阪、6.13、2005.
- 38) 橋本亮太、野口広子、志津野朋子、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、統合失調症における COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met 多型と前頭葉遂行機能 (WCST) の検討、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17)、2005.
- 39) 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩、BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17)、2005.
- 40) 根本清貴、橋本亮太、朝田隆、功刀浩、BDNF 遺伝子の一塩基多型が脳構造に及ぼす影響、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17)、2005.
- 41) 増井拓哉、橋本亮太、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、功刀浩、小山司、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と XBP1 遺伝子多型との関連、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17)、2005.
- 42) 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩、BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性、リチウム研究会、東京、4.23、2005.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

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