

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

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 …… 344
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 …… 358
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 …… 373
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 …… 390
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 …… 402
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 …… 417
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 …… 435
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的手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 449
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 …… 466
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 …… 481
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 …… 494
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 …… 509
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 …… 525
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 …… 537
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	網脇 祥子 …… 551
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 …… 566
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 …… 576

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonics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 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
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 …… 30
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 …… 40
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 …… 100
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 …… 126
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 …… 144
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 …… 154
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 …… 168
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 …… 181
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 …… 196
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 …… 208
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 …… 221
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 …… 235
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 …… 247
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 …… 262
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 …… 286
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 …… 300
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 …… 310
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 …… 318

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 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、機能解析を行った。5万SNPs情報に基づくスクリーニングを進め、統合失調症と統計的に関連を示した遺伝子を13個同定し、BDNFやPACAP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。研究の戦略として、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

昨年度までに、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GeneChip 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、GeneChipDNA Analysis Softwareを用いて解析した。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。その結果、 $p < 0.05$ 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、 $p < 0.001$ という高度に有意な関連を示唆するSNPsを染色体上におよそ50見出した。そこで、今年度は、1-1)比較強い関連($p < 0.003$)を示すSNPsのうち、遺伝子上に存在する62のSNPsについて統合失調症患者354例、健常者365例にサンプル数を増やし、関連を検証した。1-2)95人の患者群と95人の健常者による独立サンプルを用いて上記の一位一次スクリーニングと同様な方法で5万SNPsによる二次スクリーニングを行った。

2) 候補遺伝子研究

今年度は、主任研究者功刀は、これまでに精神疾患の脆弱性遺伝子である可能性が指摘されている遺伝子のうち、2-1) vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) 遺伝子と、2-2) Plexin A2 遺伝子とを選び、統合失調症との関連について検証した。米国 NCBI の dbSNP 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優先的に選定し、複数の SNPs を用いて詳細に解析した。遺伝子型の決定は TaqMan 法を用いて、統合失調症患者 354 例、健常者 365 名を対象に遺伝子型分布と対立遺伝子頻度とを比較した。

2-3) complexin1, 2, TRAR4, HTR7 遺伝子に関する検討： 分担研究者の尾崎は、3つの遺伝子を候補遺伝子として選択して関連解析を行った。Complexin は、神経伝達物質の遊離を調節する SNARE complex に結合し、complexin 1 と complexin 2 とがある。シナプス可塑性において重要な役割を果たしていると考えられており、統合失調症死後脳研究において、complexin の異常が複数報告されている。さらに、complexin2 遺伝子は連鎖が報告されている 5q35 に存在する。Trace amine は、従来、生理活性アミンの偽トランスミッターとして働くと考えられていた。しかし trace amine 受容体 (TRAR) の存在が確認され、それ自身の効果を持つことや、TRAR にアンフェタミンや LSD が作用することが判明している。さらに、TRAR4 が African American の統合失調症と関連していること、死後脳で異常があることが報告され着目されている。5-HT7 受容体は、以下の証左が蓄積され、統合失調症の病態との関係が示唆されている。①risperidone や clozapine など多数の新規抗精神病薬との親和性が高いこと、②海馬において神経発達・認知機能に関与していること、③死後脳研究から、統合失調症の前頭前野の 5-HT7 受容体の発現が減少していること。したがって、5-HT7 受容体遺伝子 (HTR7) は統合失調症の有力な候補遺伝子である。以上から、complexin1, 2, TRAR4, HTR7 を候補遺伝子として選択し、統合失調症との関連解析を行った。

3) 遺伝子機能解析

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のうち、双極性障害などとの関連を見出した脳由来神経栄養因子 (BDNF) と、統合失調症との関連を見出した PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) について細胞生物学的な解析や SNPs と脳画像所見との関連について検討を行った。

3-1) BDNF の細胞生物学的機能解析

われわれは、昨年度までに BDNF が気分障害などの精神疾患のリスク遺伝子であることを見出しており、BDNF の精神疾患発病に関与するメカニズムについて細胞生物学的に検討した。

精神的ストレスは HPA 系 (視床下部-下垂体-副腎系) の機能亢進を引き起こし、これが気分障害の発症に深く関与していることはよく知られている。一方、うつ病患者の脳では脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現低下が認

められ、抗うつ薬による治療効果には、BDNF の発現上昇が関与している可能性が示唆されている。これはわれわれの遺伝子解析研究と一致する所見である。しかし、ストレスと BDNF の機能変化、または抗うつ薬と BDNF の作用のクロストークについて、細胞、分子レベルでの解析がほとんどなされていない。そこでわれわれは、HPA 系機能亢進のモデルとしてラット大脳皮質分散培養ニューロンに dexamethasone (以下 DEX) を長期投与した後、BDNF に対する細胞レベルでの生物学的応答の変化を観察した。さらに、抗うつ薬である imipramine の投与後のニューロンにおいて、BDNF に対する細胞応答の変化を解析した。

生後 2 日齢のラット大脳皮質を分散培養した。4 日間の培養後に DEX を添加し、さらに 24~48 時間後に、BDNF により誘導されるアミノ酸神経伝達物質の放出量や細胞内カルシウム濃度変化を測定した。抗うつ薬 imipramine 投与後の解析も同様に行った。さらに長期的な DEX の作用に着目し、培養 4 日目に DEX を添加し、さらに 4~5 日間培養を継続した。その後、血清除去や BDNF 添加を行った場合の細胞死誘導の割合を解析した。

3-2) PACAP の解析

PACAP は、神経伝達物質ないし神経修飾物質として多彩な機能をもつ神経ペプチドである。この遺伝子を欠失したマウスは種々の行動異常を呈することが知られている。また、われわれは昨年度までに PACAP の SNPs を用いて統合失調症との関連を分子遺伝学的に検討し、有意な関連をもつことを見出した。そこで、この SNPs と脳画像、高次脳機能との関連について検討した。脳画像は 1.5T MRI を用いて 81 人の患者と 201 人の健常者に対して施行した。高次脳機能検査は、62 人の患者と 139 人の健常者に対して知能 (ウエイスマ R)、記憶検査 (ウエックスラー記憶検査) などを施行した。

(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。

遺伝子機能解析は動物実験を含んでいる。動物実験を施行するに際しては、動物の苦痛を最小限にするよう配慮した研究計画を立て、国立精神神経センター神経研究所小型動物実験倫理問題検討委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1) ゲノムワイド関連解析

1-1) 5万SNPsを用いた一次スクリーニングにおいて $p < 0.003$ という比較的強い関連を示し、遺伝子上に存在する62のSNPsについて症例数を増やして検討した結果、そのうち11の遺伝子が有意な関連を示した。

1-2) 一次スクリーニングサンプルとは独立の95例の統合失調症患者と95例の健常者のゲノムを用いた二次スクリーニングの実験は概ね終了し、データ解析作業に入っている。

2) 候補遺伝子研究

2-1) VMAT1 遺伝子と統合失調症との関連

VMAT1 遺伝子に存在するアミノ酸置換のThr98Serが、女性において統合失調症と有意に関連することを示した（対立遺伝子頻度の比較で $p = 0.003$ ）。4つのSNPsを用いたハプロタイプ解析でも、女性において有意な関連を示した ($p = 0.004$)。

2-2) Plexin A2 と統合失調症との関連

Plexin A2 遺伝子は、米国のグループが行ったゲノム

ワイド関連解析によって見出されて来た遺伝子である。われわれは、7つのSNPsを用いて関連解析を行ったが、有意な関連を示す証拠は得られなかった。

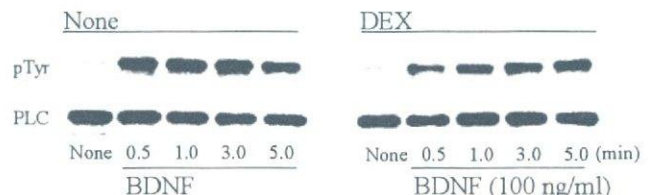
2-3) complexin1, 2, TRAR4, HTR7 遺伝子に関する検討：Complexin1, 2 と TRAR4 は統合失調症との関連は見られなかった。また、complexin1 と 2 の gene-gene interaction も確認したが、有意な結果は得られなかった。HTR7 上の2個のhtSNPs (SNP2, SNP5) とその組み合わせからなる haplotypes で統合失調症との関連を得た。SNP2 はプロモータ領域に存在するので、Dual-luciferase reporter assay を行ったが、SNP2 は転写に影響しなかった。さらに、HTR7 の14領域（すべての exon、alternative splice exon (exonD)、branch site と exon1 から上流1000bpを含む intron 領域）を対象とし、dHPLCを用いて新たな変異検索を行ったが、機能に影響する可能性のある多型は同定できなかった。

3) 機能解析

3-1) BDNF の細胞生物学的機能解析

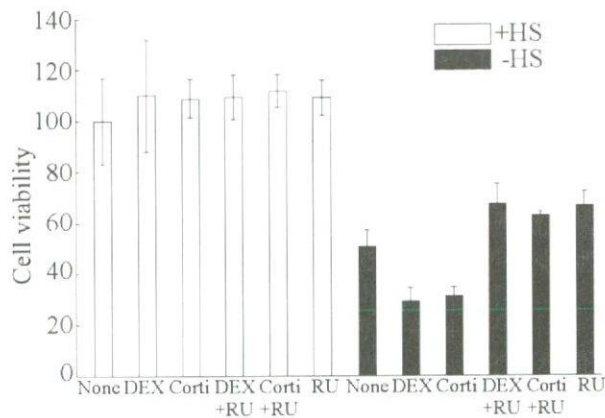
DEX投与後ではBDNFに励起されるグルタミン酸放出量が、顕著に減少することを見出した。次に、伝達物質放出に欠かせない細胞内カルシウムの濃度上昇をモニターしたところ、BDNFが誘導するカルシウム上昇レベルが、DEX処理群において低下していることが明らかとなった。BDNFが特異的レセプターTrkBに結合すると、主要経路としてMAP-kinase、PI3 kinaseおよびPLC- γ の3経路が活性化されるが、DEX投与後のニューロンではPLC- γ 経路の活性化が特異的に弱まっていることがわかった（下図）。一方で、抗うつ薬imipramine投与後の培養ニューロンでは、PLC- γ 経路の活性化が強まり、グルタミン酸放出や細胞内カルシウム上昇レベルの増強が観察された。ImipramineはSig-Rを介した細胞内シグナルによって、BDNF刺激に依存したPLC- γ のシグナル経路が活性化しやすい状況を作っていると考えられる。そこで、Sig-Rの過剰発現系にて細胞応答を解析したところ、BDNF依存性のPLC- γ の活性化、細胞内カルシウム上昇およびグルタミン酸放出が亢進することがわかった。

<DEX投与下でのBDNFのシグナルにおけるPLC γ 活性化の減弱>



DEX 長期投与（4-5 日間）後の生存率を測定したが、DEX 単独による細胞死誘導は確認できなかった。興味深いことに、血清除去や BDNF 添加の操作を行うと、DEX 投与群における明らかな脆弱性がみられ、細胞死の割合が増強した。この脆弱性は、GR(グルココルチコイドレセプター)アンタゴニスト RU486 で完全に回復し

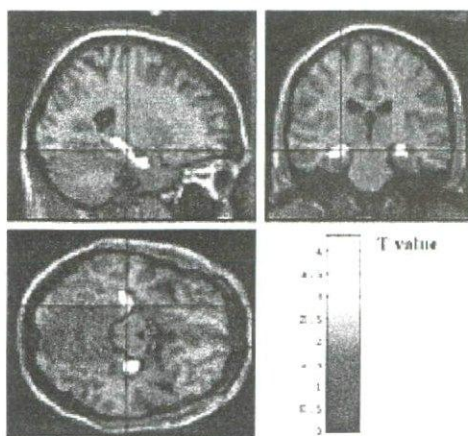
た(下図)。DEX 長期投与群では、細胞死に関与するといわれる BDNF の低親和性 p75 レセプターの発現が上昇していた。siRNA により p75 を knock-down した後ではこの脆弱性が回復することから、p75 が細胞死亢進に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。



3-2) PACAP 遺伝子多型と脳画像、高次脳機能との関連

PACAPは記憶や海馬における長期増強作用において重要な役割を果たしていることから、統合失調症と関連していることが示唆されたSNPと海馬体積との関連について検討した。その結果、リスクを与える対立遺伝子をもつ者は、海馬の体積が小さいことが明らかになった(下図)。また、このSNPsと知能や記憶機能との関連を検討した結果、ウェックスラー記憶検査所見の視覚性対連合Iと有意に関連していた。

<PACAPの遺伝子多型と海馬体積の減少>



D. 考察

1) ゲノムワイド関連解析

5万SNPsを用いた一次スクリーニングによって $p < 0.003$ という比較的高度に有意な関連を示し、遺伝子上に存在するSNPsに関して症例数を増やして検討した結果、統計的に有意な関連を示す11の遺伝子が候補分子として残った。今後は、これらの遺伝子について非常

に大きなサンプルでの解析(患者群、健常者群それぞれ1000以上)を行って脆弱性遺伝子であるか否かについて最終的な結論を出す必要がある。わが国では、統合失調症に関して非常に大きなサンプルを用いた解析を行うためのコンソーシアム Japanese initiative for replication of association analysis (JIRAS)が最近組織され、患者群と健常者群で年齢・性がマッチしたおよそ2500検体が既に収集されている。われわれもサンプルを提供しており、JIRASのサンプルを用いる資格を有している。したがって、近い将来に結論を出すことが可能である。

また、上記と平行して、第二の独立なサンプルを用いて二次スクリーニングも行った。報告書作成時点で実験は概ね終了しており、今後詳細にデータ解析を行い、一次スクリーニングの結果とあわせて、標的分子を絞り込む予定である。さらに、SNPsデータに基づくLOH(loss of heterogeneity)について解析することにより、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、VMAT1遺伝子のThr98Serが、女性において統合失調症と有意に関連することを見出した。VMAT1は、内分泌器官においてモノアミン(アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンなど)をシナプス小胞などに取り込む分子である。したがって、ストレス応答などにおいて重要な役割を果たしている。Thr98Serというアミノ酸置換は、リン酸化などにおいて機能変化を生じる可能性がある。今後は、さらに大きなサンプルで関連を検証するとともに、このSNPの機能解析を進めることが重要である。

Plexin A2は、米国のMahら(2006)によっておよそ25000のSNPsから選定されてきた統合失調症の重要候補遺伝子である。軸策ガイダンスにおいて重要な働きをなすセマフォリンの受容体の1つであり、統合失調症の神経発達障害の説明になる可能性がある。しかし、われわれのサンプルでは関連を示唆する証拠を得られず、脆弱性遺伝子である可能性は弱まった。

HTR7上の2個のhtSNPs(SNP2, SNP5)とその組み合わせからなるhaplotypesで統合失調症との関連を得た。この所見は、HTR7受容体が新規抗精神病薬との親和性が高いこと、海馬における神経発達や認知機能に関与していることなどから、注目される。今後、さらに大きなサンプルで関連を確認するとともに機能的多型を探索していく必要がある。

3) 機能解析

3-1) BDNFの機能解析

DEXや抗うつ薬の投与後、BDNF依存的シグナル経路の活性化において、有意な変化がみられたPLC- γ 経路は、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、急速なグルタミン酸放出を引き起こすことが知られている。今回の研究結果により、慢性的で高濃度のグルココルチコイドの作用によって、グルタミン酸作動性ニューロンにおけるBDNFに依存した神経伝達増強メカニズムが十分に働かない可能性が示唆された。これは、GRアンタゴニストで回

復したことから、次世代抗うつ薬としての GR アンタゴニストの開発が注目される。さらに、抗うつ薬は Sig-R を介して、BDNF の機能を高める作用を持つ可能性が示唆された。今後、BDNF/PLC- γ または Sig-R を介した経路を基盤とした即効性のある薬物の開発も期待される。また、長期的なグルココルチコイドの作用による p75 レセプターの発現上昇が、ニューロンの脆弱性に寄与する可能性が示唆されたことから、p75 やその下流の分子を標的とした治療薬の開発の可能性も考えられる。

3-2) PACAP

われわれは、統合失調症と PACAP が関連することを世界に先駆けて報告し、この遺伝子多型が海馬体積の減少や、一部の記憶機能と関連することを見出した。したがって、PACAP は統合失調症の認知機能改善薬の標的分子であることが強く示唆された。

E. 結論

ゲノムワイドな関連解析の 1 次スクリーニングに基づいて、統合失調症の脆弱性遺伝子のさらなる絞り込みを行い、11 個の遺伝子を候補として同定し、二次スクリーニングも概ね終了した。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確実に見出すための基盤となる。また、候補遺伝子アプローチによって、VMAT1 遺伝子が統合失調症（女性）と有意に関連すること、HTR7 遺伝子のハプロタイプが関連することが示唆された。上記 11 の遺伝子とあわせて 13 個の遺伝子が同定されたことになる。これらの遺伝子は、さらに非常に大きなサンプル（患者群・コントロール群それぞれ 1000 人以上）を用いて関連するか否かについて最終的に決定する予定である。さらに、BDNF と PACAP について遺伝子機能解析を行った結果、BDNF の精神疾患発病における関与、特にストレスホルモンとのクロストークについて明らかになり、その結果、BDNF 関連分子としてグルココルチコイド受容体、PLC- γ 、p75 などが重要な創薬標的であることが明らかになった。PACAP については、海馬の発達や可塑性、記憶機能との関連が示唆され、統合失調症の認知機能障害改善薬の重要な標的分子であることが明らかになった。

E. 研究発表

①功刀浩

1. 論文発表

Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* (in press)

Numata S, Ueno SI, Iga JI, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T. Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia. *Neurosci Lett.*

2007 Jan 11; [Epub]

Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (in press)

Richards M, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population" *Behavioral and Brain Functions* 2: 39 (on-line journal, 6 pages), 2006

Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and ERK signaling. *Human Molecular Genetics* 15(20):3024-3033, 2006.

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. *Journal of Neural Transmission* 113(10):1569-1573, 2006.

Yagasaki Y, Numakawa T, Kumamaru E, Hayashi T, Su TP, Kunugi H: Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *Journal of Biological Chemistry* 281 (18): 12941-12949, 2006.

Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, 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. *Molecular Psychiatry* 11 (7): 695-703, 2006.

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 brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatric Genetics* 16 (2): 49-50, 2006.

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. *Journal of Neural Transmission* 113 (9): 1337-1346, 2006.

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 and Clinical Neurosciences* 60 (Suppl 1): S4-S10, 2006.

Tanaka K, Shintani N, Hashimoto H, Kawagishi N, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Kunugi H, Yamamoto A, Kawaguchi C, Shimada T, Baba A: Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in *Adcyap1*-deficient mice. *Journal of Neuroscience* 26 (19): 5091-5097, 2006.

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, 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(Pt 2): 399-410, 2006.

Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H: The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neuroscience Letters* 397 (1-2): 25-29, 2006.

功刀浩：統合失調症の分子遺伝学. *神経研究の進歩* 50 (5): 693-702, 2006.

功刀浩：統合失調症のリスク遺伝子：Dysbindinに焦点を当てて. *脳と精神の医学* 17 (2) 105-113, 2006.

功刀浩：統合失調症と遺伝的リスクファクター. *精神科* 8(4)：269-275, 2006.

功刀浩：統合失調症と遺伝環境相互作用. *分子精神医学* 6(2) 141-148, 2006.

功刀浩：気分障害におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割. *脳* 21 10 (1)：24-30, 2007.

尾関祐二、功刀浩：精神疾患の遺伝と細胞モデル—統合失調症を中心に—。特集「精神疾患研究の新たな戦略：病態解明・治療を目指して。」*細胞工学* 26 (1)：17-21, 2007.

2. 学会発表

Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Song H, Kinouchi S, Shibuya-Tayoshi S, Nakataki M, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Ohmori T: Gene expression analysis of *disruptd-1* in Schizophrenia-1 (DISC1) in the peripheral leukocytes from schizophrenia and major depressive disorder. The 2nd annual meeting of Japanese society of schizophrenia research, Toyama, 3. 24, 2007

橋本亮太, 服部聡子, 安田由華, 井池直美, 松崎伸介, 熊本奈都子, 遠山正彌, 功刀浩, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子 *DISC1* による統合失調症の

病態解明研究. 第2回日本統合失調症学会, 富山, 3. 24, 2007

橋本亮太, 功刀浩, 馬場明道: PACAP 遺伝子と統合失調症の関連. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月14日

功刀浩: 脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現調節と精神疾患. シンポジウム「精神疾患の成因と遺伝子発現調節」. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

窪田杏子, 井上浄, 橋本亮太, 功刀浩, 斉藤治, 小菅麻子, 巽雅彦, 上島国利, 遠山正彌: Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月15日

橋本亮太, 野口広子, 堀弘明, 中林哲夫, 服部聡子, 千葉幸恵, 原田誠一, 武田雅俊, 斉藤治, 功刀浩: 統合失調症脆弱性遺伝子である *DISC1* の遺伝子多型は記憶や知能と関連する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月14日

森健之, 大西隆, 根本清貴, 守口善也, 功刀浩, 斉藤治, 橋本亮太, 松田博史: BDNF 遺伝子の Val66Met 多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月14日

服部聡子, 千葉幸恵, 武田雅俊, 功刀浩, 橋本亮太: *dysbindin* 欠損マウスは、新奇環境において自発活動の異常を示す. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

千葉幸恵, 服部聡子, 堀弘明, 中林哲夫, 武田雅俊, 功刀浩, 橋本亮太: 統合失調症患者末梢血における *DISC1* mRNA の発現解析. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

飯嶋良味, 岡田武也, 橋本亮太, 志津野朋子, 堀弘明, 中林哲夫, 加藤忠史, 朝田隆, 巽雅彦, 小菅麻子, 上島国利, 原田誠一, 有馬邦正, 斉藤治, 功刀浩: BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 功刀浩: グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の培養ニューロンにおける脳由来神経栄養因子による神経伝達物質放出. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 功刀浩: グルココルチコイドはBDNFに依存したシナプス形成を阻害する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 2006年9月16日

功刀浩: ニューロトロフィンや受容体の遺伝子多型と精神疾患との関係. シンポジウム「精神神経疾患の病因解明を旨とする神経栄養因子研究の最前線」(コーディネーター: 功刀浩, 小島正巳), 第29回日本神経科学大会, 京都, 7.19.2006

熊丸絵美, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 功刀浩: ニューロンの幼若期においてBDNFが発揮するシナプス形成増強効果を制御するグルココルチコイド. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7.19.2006

沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 熊丸絵美, 林輝男, Su Tsung Ping, 功刀浩: 抗うつ薬はシグマ1受容体を介してBDNFによるシグナル伝達を増強する. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7.19.2006

千葉幸恵, 服部聡子, 堀弘明, 中林哲夫, 功刀浩, 橋本亮太: 統合失調症患者の血中におけるディスバインジン遺伝子の定量発現解析. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7.21.2006

橋本亮太, 野口広子, 堀弘明, 中林哲夫, 服部聡子, 千葉幸恵, 原田誠一, 斉藤治, 功刀浩: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンは記憶とIQと関連する. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7.21.2006

橋本亮太, 増井拓也, 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, 功刀浩, 小山司, 武田雅俊: 双極性障害におけるリチウム治療反応性と遺伝子多型との関連. 第25回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 長崎, 6月2-3日, 2006.

増井拓也, 橋本亮太, 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, 功刀浩, 小山司: 双極性障害におけるリチウム治療反応性とBCR遺伝子との関連. 第102回日本精神神経学会総会, 福岡, 5月13日2006.

橋本亮太, 野口広子, 堀弘明, 功刀浩: 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. 第102回日本精神神経学会総会, 福岡, 5月

11日2006.

Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H: Genetic variation in dysbindin influences memory and general cognitive ability. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.

Hattori S, Chiba S, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R: Dysbindin knockout mouse reveals abnormal behavior in novel environment. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.

Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Ryoji M, Kunugi H: Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorders. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.

②尾崎紀夫

1. 論文発表

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: No association of haplotype-tagging SNPs in TRAR4 with schizophrenia in Japanese patients. *Schizophr Res* 78(2-3):127-30, 2005

Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Maemo N, Aoyama N, Ji X, Miura H, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N, Inada T: Association between chromogranin A gene polymorphism and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* 83(2-3):179-183, 2006

Kishi T, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N, Iwata N: No association of complexin1 and complexin2 genes with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 82(2-3):185-9, 2006

Usui H, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Aoyama N, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Yoshida K, Iwata N, Inada T, Ozaki N: The 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase and oligodendrocyte lineage transcription factor 2 genes do not appear to be associated with schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* 88(1-3):245-50, 2006

Shibata H, Aramaki T, Sakai M, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the GluR7, KA1 and KA2 kainate receptor genes (GRIK3, GRIK4, GRIK5) with schizophrenia. *Psychiatry Res* 141(1):39-51, 2006

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 brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 16 (2):49-50, 2006
- Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Matsuzaki H, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N: An association study between catechol-O-methyl transferase gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiatr Genet* 16 (4):133-8, 2006
- Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I: Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 6 179-88, 2006
- Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett* 400 (1-2):158-62, 2006
- Hakamata Y, Iwase M, Iwata H, Kobayashi T, Tamaki T, Nishio M, Kawahara K, Matsuda H, Ozaki N, Honjo S, Inada T: Regional brain cerebral glucose metabolism and temperament: A positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 396 (1):33-7, 2006
- Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett* 2006
- Ikeda M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: Positive Association of the Serotonin 5-HT(7) Receptor Gene with Schizophrenia in a Japanese Population. *Neuropsychopharmacology* 31 (4):866-71, 2006
- Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: No association of serotonin transporter gene (SLC6A4) with schizophrenia and bipolar disorder in Japanese patients: association analysis based on linkage disequilibrium. *J Neural Transm* 113 (7):899-905, 2006
- Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N: Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9 (1):77-81, 2006
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H: Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet* 15 (20):3024-33, 2006
- Nakamura K, Chen CK, Sekine Y, Iwata Y, Anitha A, Loh EW, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Ball DM, Yoshikawa T, Lin SK, Mori N: Association analysis of SOD2 variants with methamphetamine psychosis in Japanese and Taiwanese populations. *Hum Genet* 120 (2):243-52, 2006
- Aoyama N, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Ishihara R, Ji X, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Yoshida K, Iwata N, Inada T, Ozaki N: Association study between kynurenine 3-monooxygenase gene and schizophrenia in the Japanese population. *Genes Brain Behav* 5 (4):364-8, 2006
- Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N: Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Res* 1125 (1):85-93, 2006
- Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K, Numachi Y, Sora I: Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141 (5):482-6, 2006
- Aoyama N, Takahashi N, Kitaichi K, Ishihara R, Saito S, Maeno N, Ji X, Takagi K, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iwata N, Inada T, Ozaki N: Association between gene polymorphisms of SLC22A3 and methamphetamine use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 30 (10):1644-9, 2006
- Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura

K, Horikawa N, Ozaki N, Tomatsu T, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H: Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol* 16 (3):151-7, 2006

Morio A, Ujike H, Nomura A, Tanaka Y, Morita Y, Otani K, Kishimoto M, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: No Association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) Gene and Methamphetamine Dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1074 411-417, 2006

Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Association Study of the Tumor Necrosis Factor-(alpha) Gene and Its 1A Receptor Gene with Methamphetamine Dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1074 116-124, 2006

Ujike H, Sakai A, Nakata K, Tanaka Y, Kodaka T,

Okahisa Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Association Study of the Dihydropyrimidinase-Related Protein 2 Gene and Methamphetamine Psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1074 90-96, 2006

2. 学会発表
省略

F. 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

尾崎紀夫ほか：双極性感情障害、統合失調症等の精神病性障害の予防・治療剤、そのスクリーニング方法、及び該疾患の発症リスクの判定方法：特願 2005-150215、出願中

3. その他
該当なし

<表 1> VMAT1遺伝子のThr98Ser多型と統合失調症との関連解析

	N	Genotype distribution (frequency)						Allele distribution (frequency)				HWE			
		CC	GC	GG	χ^2	P	C	G	χ^2	P	χ^2	P			
Total															
Patients	352	11 (0.03)	130 (0.37)	211 (0.60)	9.09	<u>0.011</u>	152 (0.22)	552 (0.78)	7.00	<u>0.008</u>	2.90	0.089			
Controls	362	28 (0.08)	144 (0.40)	190 (0.52)			200 (0.28)	524 (0.72)			0.01	0.921			
Male															
Patients	211	9 (0.04)	79 (0.37)	123 (0.58)	2.27	0.322	97 (0.23)	325 (0.77)	0.20	0.655	0.70	0.404			
Controls	112	9 (0.08)	37 (0.33)	66 (0.59)			55 (0.25)	169 (0.75)			1.31	0.252			
Female															
Patients	141	2 (0.01)	51 (0.36)	88 (0.62)	10.12	<u>0.006</u>	55 (0.20)	227 (0.80)	8.54	<u>0.003</u>	3.26	0.071			
Controls	250	19 (0.08)	107 (0.43)	124 (0.50)			145 (0.29)	355 (0.71)			0.39	0.534			

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19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