

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—非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立—	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	綱脇祥子 …… 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
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 精神疾患の創薬標的を明らかにするために、1)ゲノムワイドSNPs解析による一次・二次スクリーニングを終了し、2)候補遺伝子研究によって精神疾患関連遺伝子を複数見出し、3)そのうちBDNF、DISC1、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
- (3) 国立精神・神経センター 神経研究所疾病研究第三部 橋本亮太 (平成16年度のみ)

A. 研究目的

統合失調症と躁うつ病など機能性精神疾患の対策は、厚生労働行政上極めて重要な課題である。統合失調症は根本的治療法がなく、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。躁うつ病は、近年35000人/年にのぼる自殺の主要な原因である。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。

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。

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

一次スクリーニングは、統合失調症患者105名と年齢と性が合致した健常者105名のゲノムDNA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。それぞれのSNPについて、遺伝子型分布と対立遺伝子頻度を求め、患者群と健常者群との間で比較した。その結果を踏まえ、患者95名と健常者95名による二次スクリーニングを行うとともに、一次スクリーニングにおいて比較的強い関連($p < 0.003$)を示したSNPsのうち、遺伝子上に存在する62SNPs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。

2) 候補遺伝子研究

神経発達、神経可塑性、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などのデータベースの中からアミノ酸置換を伴う変異や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、およそ300のSNPsを抽出してTaqMan法によるタイピングを行った。一次サンプルとして、統合失調症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。

分担研究者の尾崎は、GABA_A受容体 $\alpha 1$ サブユニット遺伝子(GABRA1)、complexin 1、complexin 2、trace amine受容体4 (TRAR4)、5-HT receptor 7 (5HTR7)遺伝

子などを候補として統合失調症や覚醒剤使用障害との詳細な関連解析を行った。連鎖不平衡(LD)マッピングを行い、タグSNPsを選出し、ハプロタイプ解析を行った。

3) 遺伝子多型の機能解析

脆弱性遺伝子である可能性が高いことを見出した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と脳画像所見や神経心理学的所見との関連について検討した。すなわち、3-1) 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)遺伝子について培養ニューロンを用いた細胞生物学的機能解析を行った。3-2) 統合失調症やうつ病との関連を示した *disrupted in schizophrenia 1 (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。3-3) 候補遺伝子研究において統合失調症との関連を示した *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)* 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。

(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。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。

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

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、一次スクリーニングによって $p < 0.05$ 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、この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。

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、本報告書作成時点で概ね終了し、データ解析作業に入っている。

2) 候補遺伝子研究

およそ300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7つ同定した。i) 染色体18p上にあるcAMP regulator分子であるPACAP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 $p=0.007$) (Mol Psychiatry 2007)。そのうちの1つはミスセンス変異である。この関連に基づいて、機能解析を行った(後述)。ii) 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A(特許取得の可能性があり具体的遺伝子名は出せない)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($p=0.002$)。iii) 染色体11q上のoncogeneである遺伝子Bのプロモーター領域のSNPは、統合失調症と強い関連がみられた($p=0.0005$)。iv) 染色体14q上にあるマイクロRNAをコードするC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 $p=0.05$)。v) 染色体5qにありadhesion regulator分子である遺伝子D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($p=0.05$)。vi) 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 2006)。vii) 染色体8p21.3にあり、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見出した(対立遺伝子頻度の比較で $p=0.003$) (Behav Brain Funct, 2006)。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($p=0.004$)。

分担研究者尾崎らの検討では、GABRA1 遺伝子の多型と覚醒剤使用障害との間に有意な関連が見られた(Pharmacogenomics J.2005)。また、5HTR7上の2個のタグSNPs(SNP2, SNP5)とその組み合わせからなるハプロタイプが統合失調症と関連することを見出した。

この所見は、5HT₇ 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 (Neuropsychopharmacology 2006)。

3) 遺伝子機能解析

3-1) BDNF

BDNF 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 ($p=0.001$)。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 (Mol Psychiatry 2006)。

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デキサメサゾン (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。

その結果、DEX 投与によっては 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。DEX 投与後のニューロンでは BDNF 下流のシグナルのうち 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。一方で、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可能性が考えられる。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 (J Biol Chem 2006)。DEX 長期投与 (4-5 日間) 後に血清除去や 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。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 をノックダウン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た。

3-2) DISC1

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 (Hum Mol Genet 2006)。

3-3) PACAP

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。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 (Mol Psychiatry 2007)。

D. 考察

1) 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、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、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 7 個同定した(分担研究者尾崎による GABRA1 と 5HTR7 を含めれば 9 つ)。これらの結果は、一部は偽陽性である可能性があり、今後上述のように非常に大きなサンプルで関連を検証する必要がある。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、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。

3) 機能解析

BDNF の解析では、双極性障害に対して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る。

また、BDNF とストレスホルモン(DEX)とのクロストークについて調べた結果、PLC- γ 経路が重要な役割を果たすため、創薬標的分子であることが示唆された。また、DEX の BDNF への作用が 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。

DISC 1 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。

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一次・二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 PACAP、ALK、VMAT1 など 7 個同定した (GABRA1 や 5HTR7 を含めれば 9 つ)。これらは創薬標的分子である可能性が示唆されるが、今後非常に大きなサンプルで再現性を確認し、機能解析を進めていく必要がある。さらに、BDNF、DISC1、PACAP について機能解析を行った結果、これらの分子やその下流、あるいは相互作用を行う分子が創薬標的分子であることを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重要な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た。今後、さらに標的分子について明らかにすると共に、低分子化合物や核酸医薬などの開発を行っていく必要がある。

F. 研究発表 (主なものを選択)

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. *Mol 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" *Behav Brain Funct* 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. *Hum*

- Mol Genet 15:3024-3033, 2006.
- Ikedo M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N. Positive association of the serotonin 5-HT7 receptor gene with schizophrenia in a Japanese population. *Neuropsychopharmacology* 31:866-871, 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. *J Neural Transm* 113:1569-1573, 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. *J Biol Chem* 281: 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. *Mol Psychiatry* 11: 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. *Psychiatr Genet* 16: 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. *J Neural Transm* 113: 1337-1346, 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. *J Neurosci* 26: 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. *Neurosci Lett* 397: 25-29, 2006.
- 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.
- Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N. Haplotype association between GABAA receptor gamma2 subunit gene (*GABRG2*) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J.* 5:89-95, 2005.
2. 学会発表 (シンポジウムのみ)
- 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、2005年7月.
- 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
- 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」 第29回日本神経科学大会、京都、2006年7月
- G. 知的財産権の出願・登録状況
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
- 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

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