

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

政策創薬総合研究

課題番号

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 …… 1
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 …… 12
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 …… 26
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 …… 37
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 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須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 …… 60
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 …… 66
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 …… 79
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 …… 92
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ーの基礎的および応用的研究	川 上 浩 司 …… 101
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 …… 105
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 …… 116
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 …… 126
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 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌 宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村 上 恭 子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵 原 耕 一 郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥 平 桂 一 郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

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 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼニ量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

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 大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの
分子統御機構研究センター

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 BCR 遺伝子の Asn796Ser 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、うつ病に関連する遺伝子を同定した。これらはオーダーメイド医療の実現に役立つと考えられる。

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-HT2A, 5-HT2C)多型と抗精神病薬の反応性、ドーパミンD3受容体多型、5-HT2C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(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、機能的な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、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、PACAP 遺伝子(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)が統合失調症に関連することを示した。PACAP 遺伝子は、神経ペプチドの一種で神経伝達物質/神経調節因子として働くことが知られている。我々は、統合失調症800例、健常者950例のゲノムサンプルを用いて、PACAP 遺伝子のSNPを7つ検討し、そのうちの2つが統合失調症と関連することを見出した。さらに、PACAP の受容体であるPAC1, VPAC1, VPAC2 遺伝子のSNPを3つずつ検討したところ、PACAP の特異的な受容体であるPAC1のSNPのひとつが統合失調症と関連した。これらの結果は、PACAP-PAC1 シグナルが統合失調症と関連することを示唆する。さらに、健常者201例と統合失調症62例を用いて、海馬体積とPACAPの統合失調症と関連する遺伝子多型との関連を検討した。その結果、統合失調

症のリスクとなる SNP を持つと、海馬体積が有意に小さいという結果が得られた。海馬は記憶機能との関連が深いことから、いくつかの記憶検査を行うと、統合失調症患者において、視覚性の記憶機能が、統合失調症のリスクとなる SNP を持つと低いことを示した。これらの結果は、PACAP 遺伝子と統合失調症の関連をさらに強く示唆するものである。

うつ病においては、Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) 遺伝子との関連を検討した。スコットランドの精神疾患を多発する大家系において、染色体の点座によって分断される DISC1 遺伝子が統合失調症や躁うつ病に関連することが知られている。我々は、うつ病と DISC1 の遺伝子多型との関連を検討し、ミスセンス変異である Ser704Cys 多型の Cys 型がうつ病に多く認められることを見出した。うつ病患者では、前帯状回などの大脳皮質領域において体積の減少が認められることが知られている。我々はこの遺伝子多型と大脳皮質体積との関連を健常者にて検討したところ、前帯状回において Cys 型を持つ健常者では体積が小さいことが認められた。拡散テンソル画像を用いると、Cys 型では前頭葉における白質の微小構造の統合性が低いことが認められた。これらの結果から、Cys 型は脳構造に対する脆弱性を持つことから、うつ病のリスクとなることが考えられる。

次に、ミスセンス変異である Ser704Cys 多型の機能について初代神経培養系を用いて検討した。神経細胞の生存に重要な働きがある Akt と ERK の活性を検討すると sDISC1 の過剰発現により双方の分子の活性化(リン酸化)が認められたが、cDISC1 ではその程度が小さかった。次に、内因性の DISC1 の機能を検討するために、DISC1 の siRNA によって発現抑制すると Akt と ERK の活性が减弱した。これらの結果は、DISC1 は Akt や ERK シグナルを活性化することで神経保護作用を持ち、その作用は sDISC1 と比較して cDISC1 で少ないことを示している。

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。次年度においては、小胞体ストレス反応で主要な役割を担う X-box binding protein 1 (XBP1) 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ことから、XBP1 遺伝子の -116G/C アレルとリチウムの治療反応性を検討し、C アレルがリチウムの治療反応性と関連することを示し

た。本年度は、リチウムの治療反応性と我々が双極性障害との関連を報告した BCR 遺伝子との関連を検討した。最近我々は breakpoint cluster region (BCR) 遺伝子に存在する幾つかの一塩基多型 (SNP) と双極性障害 (BPD) との関連について報告した。BCR は Rho GTPase-activating protein (GAP) をエンコードしており、Rho ファミリーの GTP 結合タンパクは神経ネットワークの発達に中心的な役割を果たしている事が知られている。BPD の治療に用いられる気分安定薬に共通の作用として、神経細胞ネットワーク構築に重要な成長円錐の崩壊を阻止する事が注目されているため、BCR の遺伝子多型が代表的な気分安定薬であるリチウム (Li) の治療効果に影響する可能性を検討した。161名の双極性障害 (Li の維持療法を1年以上継続し、維持療法中の血清 Li 濃度が $0.4 \sim 1.2 \text{mEq/L}$ に維持されている) のうち、43名が Li 反応群に、118名が Li 非反応群に判定された。Li 反応群では有意に 796 A s n アレル保有者が多く、S e r アレルを保有する頻度が低いことが示された ($\chi^2=5.09$, $df=1$, $p=0.024$) (in submission)。

D. 考察

統合失調症と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、初年度、2年目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。我々は、双極性障害と関連する BCR 遺伝子多型とリチウムの治療反応性について検討し、Asn796Ser アレルと関連することを見出した。今回の結果は、Asn アレルを保有する BPD 患者に対して Li 維持療法の有効性が高いということを示している。これまでのところ BCR 蛋白の機能は十分解明されておらず、Li の作用との直接的な関連も明らかではない。しかし、BCR が Rho-GAP として機能する可能性や、イノシトール系に作用する可能性があ

り、Li の治療効果に対する影響を検討する上で非常に興味深いと考えられる。

E. 結論

本研究の最終年度において、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られられる機能性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 BCR 遺伝子の Asn796Ser 多型が関連することを明らかとした。これらの成果は、今後、精神疾患のオーダーメイド医療の実現に貢献すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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).
2. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi, *Behavioural Brain Research*, (in press).
3. Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, (in press).
4. Numata S, Ueno S, Iga J, 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*, in press.
5. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, 16:15-23, 2007.
6. Hong K, Sugawara Y, Hasegawa H, Hayasaka I, Hashimoto R, Ito S, Inoue-Murayama M. A new gain-of-function allele in chimpanzee tryptophan hydroxylase 2 and the comparison of its enzyme activity with that in humans and rats, *Neurosci Lett*, 412:195-200, 2007.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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*, 11:695-703, 2006.
11. 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.
 12. 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
 13. 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(2):49-50, 2006.
 14. 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*, 113:1569-1573, 2006.
 15. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 86:138-146, 2006.
 16. Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(17):6747-6752, 2006.
 17. 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(1-2):25-29, 2006.
 18. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M. Hyperactivation of Midbrain Dopaminergic System in Schizophrenia could be attributed to the Down-regulation of Dysbindin. *Biochem Biophys Res Commun*, 345:904-909, 2006.
 19. 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(19):5091-5097, 2006.
 20. 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*, 60:312-318, 2006.
 21. 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 武田雅俊, 気分安定薬の作用メカニズム. *こころの科学*, 131:47-52, 2007.
 22. 橋本亮太, 大井一高, 安田由華, 武田雅俊, 内科医のための脳疾患講座, 統合失調症その1, *Brain Medical*, 18(4):382-387, 2006.
 23. 武田雅俊, 田中稔久, 橋本亮太, 精神と未病, 未病医学入門臨床, 金芳堂, 98-102, 2006.
 24. 橋本亮太, 武田雅俊, 統合失調症は神経変性疾患か? *脳* 21, 9(4):390-393, 2006.
 25. 橋本亮太, 武田雅俊, 統合失調症は神経変性疾患か? 神経生化学的観点から. *脳* 21, 9(4):409-412, 2006.

26. 橋本亮太、武田雅俊、日本統合失調症学会 創立記念第1回大会. Schizophrenia Frontier, 7(2):140-141, 2006.
27. 橋本亮太、統合失調症関連遺伝子とその機能. 脳と精神の医学, 17(1):37-46, 2006.
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Translational Research for Schizophrenia, 3rd Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Heidelberg, Germany, 2 - 5 November, 2006.
 - 2) Iijima Y, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Kato T, Asada T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. An association study of schizophrenia with complex polymorphic region in the BDNF gene. XIV World Congress on Psychiatry Genetics, Cagliari, Itaria, Oct. 28th-Nov. 1st, 2006
 - 3) 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.
 - 4) Hattori S, Chiba S, Harada S, Saitoh O, 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.
 - 5) Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Ryoji M, Knugi 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.
 - 6) S. Numata, S. Ueno, J. Iga, K. Yamauchi, S. Hongwei, S. Kinouchi, S. Shibuya-Tayoshi, S. Tayoshi, S. Sumitani, R. Hashimoto, H. Kunugi, M. Itakura, T. Ohmori. Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) gene in schizophrenia. The 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, October 14-18, 2006.
 - 7) Hashimoto R, Dysbindin and pathogenesis of schizophrenia. The 7th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), Singapore, July 2-5 (3), 2006.
 - 8) 橋本亮太、尾崎紀夫、オーガナイザー 統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
 - 9) 橋本亮太、武田雅俊、統合失調症と気分障害の病態生理研究の動向、統合失調症のトランスレーショナルリサーチ、分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、12.6-8(6), 2006.
 - 10) 飯嶋良味、岡田武也、野口広子、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、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人格傾向および血中 BDNF 濃度との関連、第 14 回日本精神・行動遺伝医学会、筑波、11.18, 2006.
 - 11) 橋本亮太、座長、Panss Training in OSAKA、大阪、10.21, 2006.
 - 12) 安田由華、橋本亮太、武田雅俊、不安障害・側頭葉てんかんの診断で紹介され対照的な転帰を辿った青年期の女子二例についての考察、第 47 回日本児童青年精神医学会総会、千葉、10.18-20(19), 2006.
 - 13) 橋本亮太、岩田仲生、オーガナイザー 合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
 - 14) 橋本亮太、座長、「その他、遺伝子解析」、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 49 回日本神経化学会・第 36 回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
 - 15) 橋本亮太、功刀浩、馬場明道、合同シンポジウム「エンドフェノタイプを利用したゲノム研究」、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49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 16) Hashimoto R, Noguchi, H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H, Genetic variants in dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia, influence cognitive function、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 17) Yasuda Y, Chiba S, Hattori S, Nakabayashi T, Saito O, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Gene expression analysis of SELENBP1 in blood and brain in schizophrenia、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 18) Chiba S, Hattori S, Nakabayashi T, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Gene expression analysis of dysbindin mRNA in peripheral blood in schizophrenia、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 19) Hattori S, Chiba S, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R. Dysbindin knockout mouse reveals abnormal locomotor activity in novel environment、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 20) 竹林実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治 英、功刀 浩、うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 21) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi K. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 22) 根本清貴、大西隆、森健之、守口善也、橋本亮太、朝田隆、統合失調症における脳形態の共変性変化、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 23) 森健之、大西隆、根本清貴、守口善也、功刀浩、斎藤治、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49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 24) 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、斎藤治、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49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 25) 吉田哲彦、渡辺嘉之、長谷川千洋、喜多村祐里、安田由華、関山隆史、栗本龍、大西隆、根本清貴、森健之、木村修代、久保嘉彦、徳永博正、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometry による検討、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(16), 2006.
- 26) 功刀 浩、野口広子、岡本洋平、柳沢洋子、田中美穂、堀弘明、橋本亮太、廣中直行、音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する、第28回日本生物学的精神医学会・第49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(14), 2006.
- 27) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kunugi H, Saitoh Osamu, Kosuga A, Tatsumi M, Kami jima K,

- TOHYAMA M. 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49回日本神経化学会・第36回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、9.14-16(15), 2006.
- 28) 橋本亮太、Translational Research for Schizophrenia、第3回日独先端科学(JGFoS)シンポジウム事前検討会、東京、8.25, 2006.
- 29) 橋本亮太、服部聡子、千葉幸恵、安田由華、井池直美、大井一高、武田雅俊、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの遺伝子改変動物による分子病態解析、統合脳5領域「平成18年度 夏の合同班会議」、札幌、8.22-25(22), 2006.
- 30) 橋本亮太、野口広子、堀弘明、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であるディスバインジンの遺伝子多型は記憶やIQと関連する、第29回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 31) 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解析、第29回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 32) 服部聡子、千葉幸恵、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29回日本神経科学学会年、京都、7.19-21(21), 2006.
- 33) 橋本亮太、精神疾患の包括的研究、浜松医大精神科セミナー、浜松、6.12, 2006.
- 34) 橋本亮太、千葉幸恵、服部聡子、井池直美、安田由華、野口広子、堀弘明、矢ヶ崎有希、沼川忠広、森健之、根本清貴、大西隆、功刀浩、武田雅俊、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、臨床脳神経科学会、大阪、6.10, 2006.
- 35) 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、功刀浩、小山司、武田雅俊、双極性障害患者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、6.2-3(3), 2006.
- 36) 橋本亮太、統合失調症研究総論、第二回統合失調症研究会、大阪、5.17, 2006.
- 37) 橋本亮太、精神疾患研究の最前線-分子から治療へ-、大阪大学薬学研究科大学院講義、大阪、5.15, 2006.
- 38) 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、博多、5.11-13(11), 2006.
- 39) 増井拓哉、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、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性とBCR 遺伝子多型との関連、第102回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(13), 2006.
- 40) 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、岡本洋平、堀弘明、中林哲夫、斉藤治、廣中直行、統合失調症における情報処理障害の諸相(ワークショップ)、第102回日本精神神経学会総会、博多、5.11-13(13), 2006.
- 41) 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、愛知病態脳研究会、名古屋、4.25, 2006.
- 42) 橋本亮太、気分安定薬の薬理作用の新しい知見、第26回リチウム研究会、東京、4.22, 2006.
- 43) 橋本亮太、うつ病のリスクであるDISC1 遺伝子のSer704Cys 多型はヒトの脳構造と神経細胞保護作用に影響を与える機能的多型である、国立精神神経センター神経研究所所内発表会、3.14, 2006.
- 44) 橋本亮太、統合失調症の脆弱性遺伝子と中間表現型、第79回日本薬理学会年会、横浜、3.8-10(8), 2006.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
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18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

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