

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Fc γ 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プロテアーゼ二量体化を阻害す 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

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨

気分安定薬であるリチウムの治療反応性と関連する遺伝子として XBP1 遺伝子と BCR 遺伝子を見出した。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。

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、症状評価または副作用評価スケールによる評価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、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と大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

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、機能性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、統合失調症の脆弱性遺伝子の一つであるディスバインジンが日本人においても統合失調症に関連することを初めて示した (Hum Mol Genet, 2004)。さらに、神経突起の可塑性に重要な役割を果たす低分子量Gタンパク質の活性化タンパク RhoGAP の一種である Chemerin2 のアミノ酸置換変異が統合失調症に関連すること (Schizophrenia Res, 2005) や他民族で統合失調症との関連の報告がある腫瘍壊死因子である TNF α が日本人では統合失調症との有意な関連が認められないこと (J Neural Transm, 2004) を報告した。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連鎖解析を行い、1p21.2-1p13.2 に連鎖を認めた (Am J Hum Genet, 2005)。神経発達に関与していると考えられている anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子が統合失調症と関連することが示唆された (Am J Med Genet, 2006)。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 (Mol Psychiat, 2007)。

双極性障害においては、breakpoint cluster region (BCR) 遺伝子のミスセンス変異が双極性障害と有意に関連すること (特許出願, Biol Psychiatry, 2005) や白人で双極性障害と関連しているという報告がある Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF:脳由来神経栄養因子) が、日本人では関連が認められないこと (Biol Psychiatry, 2004) を報告した。しかし、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ひとつが双極性障害と関連することを見出した (Mol psychiatry, 2006)。

うつ病に関しては、神経栄養因子の受容体の一種である p75 のアミノ酸置換変異がうつ病や自殺衝動と関連していること (Am J Med Genet, 2004)、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) 遺伝子がうつ病と関連すること (Neurogenetics, 2005)、Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) 遺伝子がうつ病と関連することを報告した (Hum Mol Genet, 2006)。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。

薬物応答性と遺伝子多型との関連については、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 (Psychiatric Genet, 2006)、XBP1-116G/C 多型と関連すること (Int J Neuropsychopharmacol, 2006)、そして BCR の Asn796Ser 多型と関連することを見出した (in submission)。

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つい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。

BDNF、XBP1、BCR のど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。BCR 遺伝子は我々のグループが世界ではじめて双極性障害との関連を報告した。日本人において疾患との関連が認められた XBP1 と BCR 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に XBP1 遺伝子と BCR 遺伝子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. 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.
 3. 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.
 4. 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 XBPI gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(1):83-88, 2006.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. Association analysis of the -308G>A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene in Japanese

- patients with schizophrenia. *J Neural Transm*, 111(2):217-221, 2004.
12. 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.
 13. Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K. A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75^{NTR} gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet*, 129B:44-46, 2004.
 14. 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. 新興医学出版社
 15. 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) 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. The 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA, November 12-16(14), 2005.
 - 2) 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.
 - 3) 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
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、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、第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会，東京，7.21-23(23)，2004.
- 14) 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、第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会，東京，7.21-23(22)，2004.
- 15) 田所 和幸、橋本 亮太、巽 雅彦、上島 国利、功刀 浩、Gem-interacting protein (GMIP)と大うつ病との関連解析およびSNPの転写活性への影響、第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会，東京，7.21-23(23)，2004.
- 16) 岡田武也、橋本亮太、巽雅彦、上島国利、功刀浩、BDNF遺伝子マイクロサテライト多型における新奇アレルの同定と双極性障害との関連、第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会，東京，7.21-23(22)，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：躁うつ病の発病しやすさに影響する遺伝的素因を有するか否かを検査するための方法。特願2004-246447（2004年8月26日）

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