

# 全ゲノムを対象とした 精神分裂病の脆弱性を規定する遺伝子座の同定

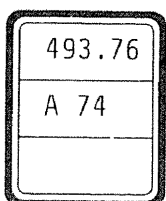
(課題番号：11672250)

平成 11 年度～12 年度科学研究費補助金[基盤研究(C)(2)] 研究成果報告書

平成 13 年 3 月

研究代表者 有波 忠雄

(筑波大学 基礎医学系 助教授)



本学関係資料

## はしがき

研究課題「全ゲノムを対象とした精神分裂病の脆弱性を規定する遺伝子座の同定」に対して、平成 11 年度、12 年度の 2 年間にわたり、日本学術振興会研究費補助金[基盤(C) (2)]の交付を受けたので、ここにその研究成果を報告する。

### 研究組織

研究代表者：有波 忠雄（筑波大学基礎医学系助教授）

（研究協力者：融 道男）

### 研究経費

平成 11 年度 2,300 千円

平成 12 年度 1,300 千円

計 3,600 千円

### 研究発表

#### (1) 学会誌など

1. Inada, T., Arinami, T., and Yagi, G.: Clinical effects of a functional polymorphism in the promoter region of dopamine D2 receptor gene in schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2: 181-186, 1999
2. Okuyama, Y., Ishiguro, H., Toru, M., and Arinami, T.: A Genetic Polymorphism in the Promoter Region of DRD4 Associated with Expression and Schizophrenia. Biochem Biophys Res Commun 258: 292-295, 1999

3. Ishiguro, H., Okuyama, Y., Toru, M., and Arinami, T.: Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5: 433-438, 2000
4. Ishiguro, H., Saito, T., Shibuya, H., Toru, M., and Arinami, T.: Mutation and association analysis of the Fyn kinase gene with alcoholism and schizophrenia. *Am J Med Genet* 96: 716-20., 2000
5. Kitao, Y., Inada, T., Arinami, T., Hirotsu, C., Aoki, S., Iijima, Y., Yamauchi, T., and Yagi, G.: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatr Genet* 10: 139-43., 2000
6. Ohtsuki, T., Ichiki, R., Toru, M., and Arinami, T.: Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 94: 1-7, 2000
7. Sakurai, K., Toru, M., Yamakawa-Kobayashi, K., and Arinami, T.: Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci Lett* 296: 168-70., 2000
8. Arinami, T., Ohtsuki, T., Takase, K., Shimizu, H., Yoshikawa, T., Horigome, H., Nakayama, J., and Toru, M.: Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res* , in press
9. Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Okubo, Y., Kurumaji, A., and Arinami, T.: Association analysis of the pituitary adenyl cyclase activating peptide gene (PACAP) on chromosome 18p11 with schizophrenia and bipolar disorders. *J Neur Transm* , in press
10. Ohtsuki, T., Sakurai, K., Dou, F., Toru, M., Yamakawa-Kobayashi, K., and Arinami, T.: Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B)

gene in schizophrenia. Mol Psychiat , in press

11. Takase, K., Ohtsuki, T., Migita, O., Toru, M., Inada, T., Yamakawa-Kobayashi, K., and Arinami, T.: Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia. Schizophr Res , in press

## (2) 出版物

1. 有波忠雄 1999 集団遺伝学 21-55 松田一郎 編 医科遺伝学 第2版 南江堂
2. 有波忠雄 1999 精神分裂病 生体の科学 50(5) 396-397
3. 有波忠雄 1999 分子遺伝学 精神医学研究方法 153-162 融道男、南光進一郎、西川徹 編 中山書店
4. 有波忠雄 1999 分子遺伝学 153-162 融道男、南光進一郎 編 精神医学講座 24 精神医学研究方法 中山書店
5. 有波忠雄 1999 分子遺伝学 153-162 (融道男、南光進一郎、西川徹). 松下正明 編 臨床精神医学講座 24 精神医学研究方法 中山書店
6. 中山純子, 有波忠雄 2000 Turner 症候群(領域別症候群シリーズ)神経症候群 V. 日本臨床 30 350-352
7. 有波忠雄 2000 臨床遺伝学からみた精神分裂病の病因と予防 臨床精神医学 29(4) 353-358
8. 有波忠雄 2000 多因子遺伝病 1 遺伝と疾患 9 89-100 香川靖雄、笹月健彦 編 岩波書店
9. 有波忠雄 2000 ドパミン D2 レセプターと精神分裂病 薬事 42(4) 1125-1128
10. 有波忠雄 2000 脆弱X症候群(領域別症候群シリーズ)神経症候群 V. 日本臨床 30 358-360
11. 有波忠雄, 大槻露華 2000 精神疾患におけるゲノム解析の現状と問題点 脳と精神の医学 11(2) 111-118
12. 有波忠雄 2000 多因子遺伝疾患(複雑疾患)の感受性遺伝子研究方法 精

- 神疾患と遺伝 37-49 (岡崎祐士、米田博 編). 松下正明 中山書店
13. 有波忠雄 2000 ドパミン受容体遺伝子 Key Word 精神 192-193 樋口輝彦、神庭重信、染矢俊幸、宮岡等 編 先端医学社
14. 有波忠雄 2000 多因子疾患の解析方法 分子心血管病 1(5) 505-512
15. 有波忠雄 2000 遺伝子解析からみた陰性症状 113-115 八木剛平 編 精神分裂病の陰性症状 ライフサイエンス
16. 有波忠雄 2001 ドパミン受容体と精神疾患 医学のあゆみ 別冊 7 回膜貫通型受容体の新展開 138-143 佐藤公道、赤池昭紀 編 医歯薬出版
17. 有波忠雄 2001 精神科関連疾患の遺伝解析とカウンセリング 127-136 福西勇夫、宗田聡 編現代のエスプリ 遺伝カウンセリング 至文堂
18. 箕輪洋介、有波忠雄 2001 ノンパラメトリック連鎖解析法 分子精神医学 1 (2) 173-177 先端医学社

## 研 究 成 果

## 研究成果の概要

本研究では、これまでの精神分裂病の連鎖解析の結果に基づいて、人のゲノム上に存在している精神分裂病の脆弱性を規定する遺伝子座の同定を目指した。日本人における連鎖情報に基づいた精神分裂病の疾患脆弱性遺伝子の同定を目指した。連鎖解析は多くの家系サンプルを必要とするので、他の施設との共同研究として本研究を行った。共同研究のひとつは日本人精神分裂病の罹患同胞対法による連鎖解析を目指している多施設共同研究グループの JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group)であり、もうひとつは、精神分裂病の trait marker である探索眼球運動スコアを用いた QTL 解析を行っている日大、東京医科歯科大との共同研究である。

罹患同胞対法は JSSLG で集められた家系サンプル 142 家系、367 人を対象とした。5, 10, 15 番染色体の 23, 20, 12 ヶ所のマイクロサテライトマーカの遺伝子型決定を行った。マイクロサテライトは Weber ver 9 のを使用し、連鎖の可能性が示唆された 5q32-33 はさらに 19 マーカを追加して、検討した。

探索眼球運動の QTL 解析は、38 家系、122 人を対象とした。全染色体の 365 マイクロサテライトマーカの遺伝子型を決定した。

その結果、探索眼球運動の QTL 解析では 6p, 17q, 22q において連鎖が示唆されるロッド値を得た。一方、JSSLG では統計的に有意な連鎖領域は検出されなかった。しかし、多重比較による補正をしない場合は、5q において  $p < 0.05$  の連鎖領域が見られ、その領域におけるマイクロサテライトマーカで精神分裂病との連鎖不平衡がみられ、この領域に弱い精神分裂病感受性遺伝子があることが示唆された。現在この領域の遺伝子や EST の解析を行っている。探索眼球運動の QTL 解析では 2 番染色体において連鎖が確認された。

これらの研究により、日本人の精神分裂病においても、発症脆弱性に多くの遺伝子が関与していることが示唆された。