

平成 21 年 4 月 3 日現在

研究種目： 基盤研究(A)
研究期間： 2006 年～2009 年
課題番号： 18209038
研究課題名(和文) 遺伝子発現定量による双極性障害の検査法の開発
研究課題名(英文) Development of diagnostic test for bipolar disorder by gene expression analysis

研究代表者 加藤 忠史
独立行政法人理化学研究所・精神疾患動態研究チーム・チームリーダー
研究者番号：30214381

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 精神神経科学

キーワード： 精神薬理学

1. 研究計画の概要

双極性障害は、社会的影響の大きな疾患であるが、その研究は著しく遅れており、未だ精神疾患の特異的検査法は存在しない。1)双極性うつ病の鑑別(素因マーカー)、2)治療効果予測(薬物反応性マーカー)、3)再燃可能性の予測(うつ状態マーカー)が存在すれば、気分障害の臨床は大きく進歩するであろう。我々は、多くの網羅的遺伝子発現解析研究を通して、これらの素因/薬物反応性マーカー候補を得てきた。また、我々は周期的にうつ状態を呈する双極性障害モデルマウスを開発した。本研究の目的は、これまでに見出した遺伝子発現量、小胞体ストレス反応などの候補マーカーの有用性について検討すると共に、モデルマウスを用いて、新たなマーカー候補を同定し、その妥当性を臨床サンプルで確認することである。

2. 研究の進捗状況

これまでに、双極性障害患者および対照群のリンパ芽球サンプルの収集を進め、これらのサンプルを用いて、候補となる遺伝子の発現量を TaqMan プローブおよび SYBR GREEN 法を用いた定量的リアルタイム PCR 法により、リアルタイム PCR 定量装置 ABI-9700HT (Applied Biosystem 社)を用いて測定した。比較する対照遺伝子としては、 β -actin および GAPDH の二つを用いた。

測定した遺伝子は、小胞体ストレス関連およびミトコンドリア関連遺伝子である。

一方、躁うつ病モデルマウスにおいて、海馬および大脳皮質において DNA マイクロアレイを用いて行った遺伝子発現解析の結果、発現量変化を示した遺伝子の中から、患者死後脳においても同じ変化を示す遺伝子を同定し、これらについても、患者リンパ芽球サンプルでの測定を行った。

3. 現在までの達成度

解析に必要なデータはこれまでに全て取得済みである。

4. 今後の研究の推進方策

平成 21 年度中に、得られた大量のデータを全て解析し、論文を投稿する予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T. Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology 2009 Feb;12(1):33-43.

Oldham MC, Konopka G, Iwamoto K, Langfelder P, Kato T, Horvath S,

Geschwind DH. Functional organization of the transcriptome in human brain. *Nat Neurosci*. 2008 Nov;11(11):1271-82.

Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y. Behavioral and gene expression analyses of Wfs1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neuroscience Research* 2008 Jun;61(2):143-58.

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jul 5;147B(5):557-64.

Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Sasaki T, Kato N, Kato T. Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of postmortem brains. *Neurosci Res* 60: 184-91, 2008.

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder. *J Hum Genet*. 2007 Sep 4;

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007; 417(3):316-21

Kubota M, Kasahara T, Nakamura T, Ishiwata M, Miyauchi T, Kato T: Abnormal Ca²⁺ dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *J Neurosci* 2006; 26(47):12314-24

〔学会発表〕(計 2 件)

Kato T (2008) Gene expression and epigenomic analysis in bipolar disorder. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, Oct. 11-15

加藤忠史 (2007) 精神疾患患者死後脳における網羅的解析 第 15 回日本精神・行動遺伝医学会 小平 2007 年 11 月 17 日

〔図書〕(計 1 件)

加藤忠史 (2009) 脳科学ライブラリー 1 脳と精神疾患 朝倉書店