

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02855

研究課題名（和文）双極性障害大規模シーケンス解析による希な生殖細胞系列変異と体細胞変異の包括的研究

研究課題名（英文）Comprehensive investigation of rare germline and somatic mutations in bipolar disorder by large-scale sequencing analysis.

研究代表者

高田 篤 (Takata, Atsushi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90643693

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：双極性障害患者のエクソーム解析を新規に行い、既存データとの統合解析を実施した。発端者および両親の解析によるde novo変異の研究では、生殖細胞系列変異と体細胞変異の双方が疾患リスクに寄与することなどを明らかにした。高深度エクソームシーケンス解析による体細胞変異のより詳細な解析では、生殖細胞系列変異が神経発達症・自閉スペクトラム症の原因となることが知られている遺伝子の機能的体細胞変異が双極性障害で有意に多いことなどを示した。大規模なケースコントロール比較では、統合失調症や神経発達症のリスクと大きな効果量を持って関連することが知られているSETD1Aが双極性障害とも関連することを示す所見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、慢性の経過を辿ることが多く、既存治療の有効性・安全性には限界があり、また根本病態は未解明な精神疾患である双極性障害（双極症）のゲノム解析を、希な変異に焦点を当てて実施した。本研究の成果は、双極性障害の遺伝的構造（genetic architecture）の一端を新たに明らかにし、また他の精神疾患との遺伝的関連性についての理解を深めたという学術的意義を有するのみならず、疾患の病態理解、将来のゲノムプロファイルによるリスク予測、治療ターゲット同定などにつながりうるという点で社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：We performed exome sequencing of bipolar disorder (BD) patients and conducted an integrated analysis with existing data. Our study of de novo variants detected by trio (proband and parents) sequencing revealed that both germline and somatic de novo variants contribute to the risk of BD. A more detailed analysis of somatic variants by deep exome sequencing showed that damaging somatic variants in genes where germline variants are known to cause neurodevelopmental and autistic spectrum disorders are significantly enriched in BD. In a large case-control analysis, we found that SETD1A, a gene known to be causally linked to schizophrenia and neurodevelopmental disorders, is also associated with BD.

研究分野：精神医学・ゲノム医科学

キーワード：エクソーム 双極性障害 双極症 体細胞変異 遺伝統計

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

双極性障害(双極症)は、有病率 0.5-1%のありふれた疾患であり、障害生存年数で全疾患中 16 位に数えられるほど大きな社会的損失につながっている(Ferrari et al., Bipolar Disorder 2016)が、その本質的な脳病態は明らかになっていない。疫学研究では、遺伝要因が双極性障害のリスクに関わることが一貫して示されており、数万人規模のゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study: GWAS)が近年行われた結果、双極性障害とゲノムワイドな有意水準($P < 5 \times 10^{-8}$ 、多重検定を考慮した基準)で関連する、頻度が高い一塩基多型(Single nucleotide polymorphism: SNP)が合計 30 ゲノム領域で同定された(Stahl et al., Nature Genetics 2019)。しかしながら、これらの SNP が疾患リスクに及ぼす影響は小さく(いずれもオッズ比 1.1 程度)また SNP 全体によって説明される遺伝率(SNP heritability)は 17-23%と、双極性障害の遺伝率(研究によってばらつきがあるが 50-80%とする報告が多い)の一部しか説明しない。この未説明の遺伝率の少なくとも一部は、GWAS で調べられていない稀な変異が寄与していると考えられる(ただし、自閉スペクトラム症、統合失調症などの研究結果を参考にすると、説明されていない遺伝率の大半が稀な変異によるものであるとは考えにくい)。一方、双極性障害を対象とした稀な変異の包括的研究、すなわち次世代シーケンサーを用いたエクソーム・全ゲノム解析は、研究開始当初の時点では中規模(最大で 200 検体程度)なものしか報告されていない(Kataoka, Matoba et al., Molecular Psychiatry 2016、Ament et al., PNAS 2015、Goes et al., JAMA Psychiatry 2016)。

2. 研究の目的

本研究では、双極性障害リスクに寄与する稀な変異タイプの特定、双極性障害リスクに関与する特定の遺伝子や変異の同定、稀で機能的な変異によって傷害される遺伝子の解析による疾患関連パスウェイ・脳部位・細胞腫の解明と病態理解等を主要な目的として、双極性障害コホートのエクソームシーケンス解析を実施した。

上記について、生殖細胞系列変異のみならず、一部の細胞のみで認める体細胞変異も対象として解析を行なった。

3. 研究の方法

本研究において双極性障害罹患者のエクソーム解析を新規に行い、既存データとの統合解析を実施した。シーケンス解析は、血液もしくは唾液由来のゲノム DNA を用いて行った。ケースコントロール比較のみならず、罹患者と両親データの比較による de novo 変異(生殖細胞系列変異および体細胞変異)の包括的検出と解析をあわせて行った。取得したシーケンスデータの参照ゲノムへのマッピング、変異コール等は GATK best practices に準拠したパイプラインを用いた実施した。SnpEff、VeP 等を用いて、取得した変異コールの機能的影響等のアノテーションを行い、コントロール群もしくは期待値との比較を行った。遺伝子オントロジーエンリッチメント解析、GTEX データや公的に利用可能な単一細胞 RNA-seq データを用いた解析等を行い、双極性障害において稀で機能的な変異によって傷害される生物学的パスウェイや細胞種について検討した。また、より広範な精神神経疾患を対象として、細胞モデルを用いた変異の機能的影響についての解析を実施した。

4. 研究成果

双極性障害発症者および両親のエクソームシーケンスによる de novo 変異の解析では、生殖細胞系列変異と体細胞変異の双方が疾患リスクに寄与することなどを明らかにした。機能的変異によって傷害される遺伝子には、シナプス、カルシウムシグナリング等に関連するものがエンリッチしており、また前部帯状回で高発現のものが多かったことから、これらのパスウェイ・脳部位が双極性障害において重要な役割を果たしていることが示唆された。前部帯状回の単一細胞(核) RNA-seq データを用いた解析では、機能的生殖細胞系列変異によって傷害される遺伝子の高発現によって特徴づけられる興奮性神経細胞亜集団を同定した。体細胞変異の解析では、生殖細胞系列変異が神経発達症の原因となることが知られている遺伝子中の機能的変異が有意に多いことを示す予備的な知見を得た。各遺伝子を対象とした解析では、双極性障害単独で多重検定の補正後も有意に疾患リスクと関連する遺伝子は同定されなかったが、ヒストンメチル化酵素複合体の触媒ユニットをコードする *KMT2C* 遺伝子等を、双極性障害を含む様々な精神神経発達障害と大きな効果量で有意に関連する遺伝子として同定した。これらの成果を論文としてまとめ報告した(Nishioka et al., Nature Communications 2021)。

引き続き、体細胞変異についての観察結果をさらに検証するために、高深度エクソームシーケンス解析(通常同じゲノム領域 50-100 リードカバレッジで調べるのに対して、およそ 300 カバレッジ以上で解析)による高感度な解析を実施した。検出した体細胞変異候補を、超高深度(通常 1000 カバレッジ以上)ターゲットシーケンスで検証し、包括的な体細胞変異リストを作製した。これらについて期待値との統計比較を行ったところ、双極性障害では、生殖細胞系列変異が神経発達症・自閉スペクトラム症の原因となることが知られている遺伝子の機能的体細胞変異

(予測ツールで高いスコアを示したもの)が有意に多いことが、前述の解析よりも高い有意水準で証明された(図1、赤四角でハイライト)。また、有意な期待値からの遷移は、1) 双極性障害における機能的ではないと予測される同義置換体細胞変異、2) 双極性障害における生殖細胞系列変異(機能的および同義置換) 3) 対照群における体細胞変異(機能的および同義置換) 4) 対照群における生殖細胞系列変異(機能的および同義置換)では認められず、双極性障害における機能的体細胞変異に特異的なものであった。

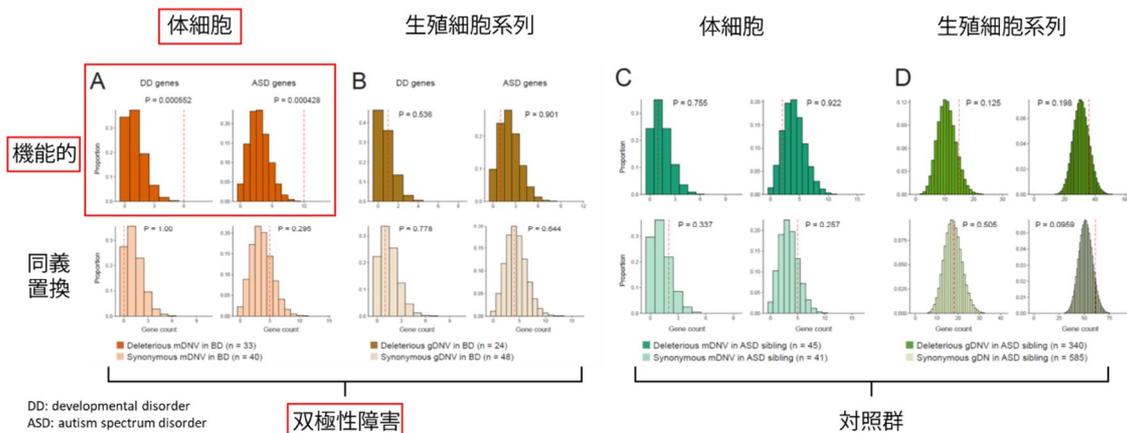


図1: 解析対象人数×変異生成率で計算した、各集団における各タイプの変異の期待値ヒストグラムと観察値(縦赤点線)を示した図。赤四角でハイライトした、双極性障害における機能的体細胞変異でのみ期待値分布からの遷移を認めた(Nishioka et al., Molecular Psychiatry 2023 より改変)

さらに、高深度データの利点を生かし、核DNAのみならずミトコンドリアDNA中のヘテロプラスミーについて解析したところ、双極性障害群ではミトコンドリアDNAにコードされるtRNA遺伝子中の変異が有意に多いことが示された。特定の体細胞変異が双極性障害リスクに寄与することを、より確実な形で示すこれらの成果を論文として報告した(Nishioka et al., Molecular Psychiatry 2023)。

また、新規に取得したエクソームシーケンスデータと既報データ(BipExプロジェクトによるケースコントロールそれぞれ1万人以上のデータ)の統合メタ解析を実施した。その結果、既に統合失調症や神経発達症のリスクと大きな効果量を持って関連することが知られているSETD1Aの稀な機能喪失変異(ノンセンス、フレームシフト、スプライスサイト変異)が双極性障害とも関連することが示された(図2)。一方、SETD1Aの機能喪失変異を保有し、詳細な臨床情報を追跡することが可能だった日本人双極I型障害症例では、知的障害・境界知能や精神病性の症状を認めず、SETD1Aの機能喪失変異は比較的典型的な双極性障害とも関連しうることが示唆された。この知見を、SETD1A関連精神神経発達障害スペクトラムのより良い理解に繋がる成果として論文報告した(Hara et al., Psychiatry and Clinical Neurosciences 2024)。

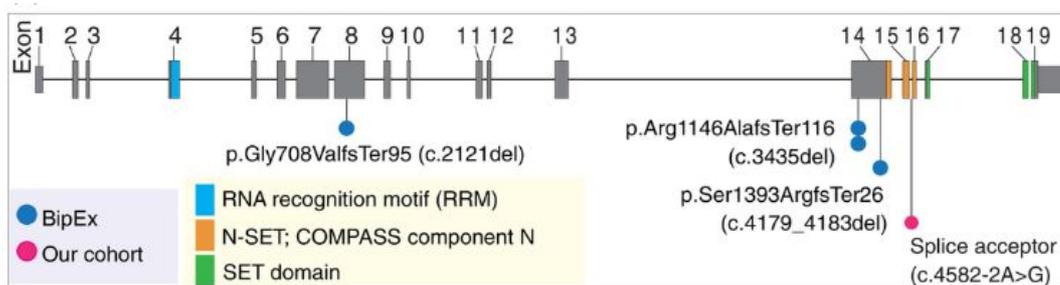


図2: SETD1A 遺伝子の模式図と、双極性障害群(合計人数 14,422 人)で同定した稀な機能喪失変異(Hara et al., Psychiatry and Clinical Neurosciences 2024 より抜粋)。赤丸は本研究で解析した症例、青丸は BipEx プロジェクトで同定されたもの。一方、対照群(合計人数 14,422 人)では稀な SETD1A の機能喪失変異は認められなかった。

さらに関連するプロジェクトとして、(1)双極性障害を含む広範な精神神経発達障害のリスクと関連することが上述のように示された KMT2C のヘテロ欠損マウスを作製し、多角的な行動・トランスクリプトーム・エピゲノム解析を実施することで、このマウスが高い病因・表面妥当性を有する自閉スペクトラム症モデルであることを示すとともに、エピゲノム修飾薬が治療薬候補となることを報告した研究(Nakamura et al., Molecular Psychiatry 2024)や、(2)大規模な自閉スペクトラム症家系全ゲノムシーケンスデータの解析から、疾患リスクに關与するプロモータ領域の de novo 変異を、ゲノムの3次元構造情報を加味することで抽出できることを示し、さらに一部の變異について iPS 細胞モデルを用いて検証した研究(Nakamura, Ueda, Mizuno et al., Cell

Genomics 2024) (3)統合失調症の分子病理に関する最新の知見をまとめ、さらに統合失調症と関連するありふれた変異の情報と稀な変異の情報を統合することで疾患関連パスウェイや細胞種を特定した研究 (Nakamura et al., Molecular Psychiatry 2023) 等の成果を報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakamura Takumi, Ueda Junko, Mizuno Shota, Honda Kurara, Kazuno An-a, Yamamoto Hirona, Hara Tomonori, Takata Atsushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Topologically associating domains define the impact of de novo promoter variants on autism spectrum disorder risk	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Genomics	6. 最初と最後の頁 100488 ~ 100488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xgen.2024.100488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Takumi, Yoshihara Toru, Tanegashima Chiharu, Kadota Mitsutaka, Kobayashi Yuki, Honda Kurara, Ishiwata Mizuho, Ueda Junko, Hara Tomonori, Nakanishi Moe, Takumi Toru, Itoharu Shigeyoshi, Kuraku Shigehiro, Asano Masahide, Kasahara Takaoki, Nakajima Kazuo, Tsuboi Takashi, Takata Atsushi, Kato Tadafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Transcriptomic dysregulation and autistic-like behaviors in Kmt2c haploinsufficient mice rescued by an LSD1 inhibitor	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-024-02479-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishioka Masaki, Takayama Jun, Sakai Naomi, Kazuno An-a, Ishiwata Mizuho, Ueda Junko, Hayama Takashi, Fujii Kumiko, Someya Toshiyuki, Kuriyama Shinichi, Tamiya Gen, Takata Atsushi, Kato Tadafumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Deep exome sequencing identifies enrichment of deleterious mosaic variants in neurodevelopmental disorder genes and mitochondrial tRNA regions in bipolar disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 4294 ~ 4306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-02096-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara Tomonori, Kazuno An a, Toyota Tomoko, Ueda Junko, Shuno Takehiko, Mukai Jun, Sato Taka Aki, Matsumoto Naomichi, Yoshikawa Takeo, Takata Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of bipolar I disorder with a loss of function variant of schizophrenia risk gene <scp><i>SETD1A</i></scp>: possible expansion of the relevant clinical spectrum supported by a meta analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Noriko, Tsurusaki Yoshinori, Fukai Ryoko, Kushima Itaru, Okamoto Nobuhiko, Ohashi Kei, Nakamura Kazuhiko, Hashimoto Ryota, Hiraki Yoko, Son Shuraku, Kato Mitsuhiro...Ishizuka Kanako, Shirahata Emi, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Ozaki Norio, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-023-01335-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Takumi, Takata Atsushi	4. 巻 28
2. 論文標題 The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1868 ~ 1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-02005-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki	4. 巻 28
2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 2848 ~ 2856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-01988-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Hiroki, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, Guevara James, Toyama Miho, Hayashi Yu, Kato Hidekazu, Kushima Itaru, Morikawa Mako, Ishizuka Kanako, Okada Takashi, Tsurusaki Yoshinori, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Ogi Tomoo, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Buxbaum Joseph, Ozaki Norio, Sebat Jonathan	4. 巻 12
2. 論文標題 Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-02033-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hara Tomonori, Owada Yuji, Takata Atsushi	4. 巻 68
2. 論文標題 Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 183 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01046-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamanaka Kohei, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi...Okamoto Nobuhiko, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13073-022-01042-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishioka Masaki, Kazuno An-a, Nakamura Takumi, Sakai Naomi...Oka Takashi, Matoba Nana, Kataoka Muneo, Alkanaq Ahmed N., Hamanaka Kohei, Tsuboi Takashi, Sengoku Toru, Ogata Kazuhiro, Iwata Nakao, Ikeda Masashi, Matsumoto Naomichi, Kato Tadafumi, Takata Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23453-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi...Fukuda Hiromi, Koshimizu Eriko, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Fujita Atsushi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Tanaka Fumiaki, Adachi Hiroaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 144
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing and Cas9-mediated enrichment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoto Kazushi, Kato Mitsuhiro, Akita Tenpei, Nakashima Mitsuko...Ago Yasuhiko, Tanaka Ryuta, Epstein Orna, Ben-Haim Revital, Heyman Eli, Miyazaki Takehiro, Belal Hazrat, Takabayashi Shuji, Ohba Chihiro, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Fukuda Atsuo, Matsumoto Naomichi, Saitsu Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6VOA1 encoding the a1-subunit of the V0 domain of vacuolar H ⁺ -ATPases is essential for brain development in humans and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22389-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 高田篤, 水野翔太, 丹羽優希
2. 発表標題 統合オミクス解析による精神神経疾患の病態解明
3. 学会等名 先進ゲノム支援拡大班会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 Where should we go after identifying single genes associated with neuropsychiatric disorders with large effect sizes
3. 学会等名 The 2nd RIKEN CBS Co-Creation International Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 大規模ヒト遺伝研究に基づく病因妥当性が高い精神疾患マウスモデルの研究から見えてきたもの
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 統合失調症のゲノム研究最前線・分かってきたことと、分かっていないこと
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 クラスター/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析
3. 学会等名 学術変革B領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 クラスター/ハブ細胞の遺伝子発現特性解明に向けた一細胞シーケンス 解析の取り組み
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト・冬のシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 体細胞変異と精神神経疾患
3. 学会等名 BPCNP/PPP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 データ駆動型アプローチによるてんかん性脳症のゲノム解析と分子診断精度向上にむけての取り組み
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 クラスター/ハブ細胞を決定する 遺伝子・鍵分子経路の 特定およびヒト疾患 との関連解析
3. 学会等名 学術変革B領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 Investigation of newly arising mutations in psychiatric disorders and their implication in abnormal aging
3. 学会等名 RIKEN Aging Project Annual Meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 The rare variant genetics of neuropsychiatric disorders; exome sequencing and beyond
3. 学会等名 The 1st CJK (China-Japan-Korea) International Meeting on Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

(プレスリリース) 双極性障害の躁・うつ両方の症状を示す世界初の動物モデルの作製に成功
<https://www.juntendo.ac.jp/news/09045.html>
(プレスリリース) 神経発達障害の原因遺伝子の大規模な同定に成功
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/202204hamanaka.html>
プレスリリース「双極性障害に先天的・後天的デノボ変異がともに関連 双極性障害の病態理解が一步前進」
https://www.riken.jp/press/2021/20210622_3/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	垣内 千尋 (Kakiuchi Chihiro) (90342766)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------