

平成 22年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2006～2009

課題番号：18209012

研究課題名（和文）重層的アプローチによる統合失調症の分子機構の解明

研究課題名（英文）Multidimensional approaches to molecular basis of schizophrenia

研究代表者

服巻 保幸 (FUKUMAKI YASUYUKI)

九州大学生体防御医学研究所・教授

研究者番号：90128083

研究成果の概要（和文）：統合失調症の分子基盤を明らかにするために、候補遺伝子、PCP 応答遺伝子、ゲノムワイド、およびモデルマウス各アプローチをとった。その結果、*GRM7*、*SLC1A6*、*SLC6A5*、*PDE4A*、*PLAT*、および *C2orf24* に関連を見出すとともに、既に関連を報告していた *GRIA4* および *GRM3* ノックアウトマウスの行動解析から、前者には統合失調症のエンドフェノタイプとして知られるプレパルス抑制の障害や、MK-801 に対する感受性亢進、後者には運動量の亢進およびワーキングメモリーの障害が見られ、病態への関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Schizophrenia is a devastating neuropsychiatric disorder with a multifactorial background. To search for susceptibility genes for schizophrenia, we have been taking four types of approaches, i) candidate gene, ii) PCP-responsive gene, iii) genome-wide and iv) model mouse approaches. We observed associations of *GRM7*, *SLC1A6*, *SLC6A5*, *PDE4A*, *PLAT* and *C2orf24* with schizophrenia in approaches i, ii and iii. Comprehensive behavioral analyses, in approach iv, of mouse lines with targeted disruption of homologs of either *GRIA4* or *GRM3* with which we had previously reported associations of schizophrenia, revealed that *GluR4*<sup>-/-</sup> mice showed impaired prepulse inhibition (PPI) and increased response to MK-801 in the open field test, and *mGluR3*<sup>-/-</sup> mice exhibited hyperactivity in the open field and light/dark transition tests and impaired working memory in the T-maze test, suggesting involvement of these genes in generating schizophrenia endophenotypes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	15,000,000	4,500,000	19,500,000
19年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
20年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
21年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
総計	35,300,000	10,590,000	45,890,000

研究分野：分子人類遺伝学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：多因子病、統合失調症、ゲノム、関連解析、多型、グルタミン酸、遺伝子改変マウス、行動解析

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は遺伝因子とともに環境因子が発症に関与する多因子病であり、同胞罹患リスク ( $\lambda_s$ ) は 10 であり、遺伝率は約 80% と推定され、遺伝要因の高い多因子病と言える。従ってその本態の解明には遺伝因子の同定が必須である。これまで多数の遺伝子が疾患感受性遺伝子として報告されては否定されてきた。しかし 2002 年になりアイスランドの集団で明らかにされたニューレグリン遺伝子 (*NRG1*) を皮切りに、再現性の高い遺伝子が見出され始めた。いずれもグルタミン酸伝達系に関与していることから、統合失調症のグルタミン酸伝達異常説が、仮説を越える状態となった (Harrison & Owen, 2003)。しかし、多因子病であることから他のカテゴリーに属する遺伝子の関わりの可能性も依然残っていた。またこれまでの罹患同胞対解析から、発症には比較的弱い効果をもつ多数の遺伝子が関与していると考えられた。そこで本研究では、以上のこれまでの知見を勘案し、4 つのアプローチにより本疾患の解明を目指すことにした。

## 2. 研究の目的

二大精神疾患の一つであり、患者個人のみならず、家族そして社会への負荷が著しい統合失調症の発症に関わる遺伝子群の同定を行い、発症の分子病態を明らかにして、診断・治療・予防法の開発に資することを目的としている。具体的には多数存在すると考えられる統合失調症感受性遺伝子を、ゲノムワイド探索とともに候補遺伝子探索の両面から統計遺伝学的手法を用いてできるだけ同定し、可能なものについては細胞レベルや個体レベルでの解析を行うことにより、機能面での裏付けを得る。

## 3. 研究の方法

### (1) 候補遺伝子アプローチ

比較的効果が弱い ( $\lambda_s < 3.0$ ) 疾患感受性遺伝子の検出には関連解析が有利である。グルタミン酸受容体遺伝子群についてはこれまで一連の関連解析により成果を挙げてきた。しかしグルタミン酸伝達系に関わる他の遺伝子群の中にも疾患感受性遺伝子が潜んでいる可能性が高い。そこでグルタミン酸トランスポーター遺伝子や、グルタミン酸の代謝に関わる *GLUL*, *GAD* 等の酵素遺伝子群にも対象を広げ関連解析を行う。この際既に自ら確立し、これまで実績を得ている対象遺伝子領域に複数 SNP を設定し、連鎖不平衡を加味してハプロタイプを用いたローカスワイド関連解析を行う。

### (2) PCP 応答遺伝子アプローチ

現在の知識情報からは免れているグルタミン酸伝達に関わる新たな疾患感受性遺伝子

の単離を目指し、NMDA 型グルタミン酸受容体の阻害剤であり、統合失調症様症状を惹起することが知られている PCP を投与したラットのマイクロアレイ解析により、発現変化を来す遺伝子を単離し、これらの遺伝子につきローカスワイド関連解析を行う。

### (3) ゲノムワイドアプローチ

モデルを設定せず全く新たな枠組みに属する疾患感受性遺伝子の同定を目指し、高密度なマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイド関連解析を行う。

### (4) モデルマウスアプローチ

関連解析で同定された疾患感受性遺伝子に関するノックアウトマウスを作成し、その行動異常や精神病治療薬による効果を検討する事により、機能面から病態への関与を明らかにする。

以上のように、遺伝統計学的な解析とともに、発生工学的手法による機能解析を併用することにより、統合失調症の分子レベルでの理解を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) 候補遺伝子アプローチ

① 候補遺伝子群についてのローカスワイド関連解析

i) グルタミン酸受容体遺伝子群について:

III型メタボトロピックグルタミン酸受容体遺伝子 *GRM4* と *GRM7* について解析を行った。*GRM4* については8個、*GRM7* については43個の SNP を選択した。100ペアの罹患群と健常群とのサンプルを用いて単点およびハプロタイプ関連解析を行った。*GRM4* の SNP については関連が認められなかったが、*GRM7* の2つの SNP (rs12491620 と rs1450099) についてハプロタイプで関連が認められた。またこの有意差は False Discovery Rate (FDR) 法による多重検定の補正を行っても消失しなかった。そこでこの2つの SNP につきサンプルを追加して (合計罹患群404名と健常群420名) 解析を行ったところ、有意差が認められた ( $p = 0.02$ )。以上の結果から、*GRM4* については日本人の統合失調症において主要な関与はないと考えられたが、*GRM7* は疾患感受性に関与していることが考えられた (Shibata et al., 2009)。

カイニン酸受容体遺伝子 *GRIK3*, *GRIK4* および *GRIK5* と統合失調症との関連解析を行った。上記遺伝子につき16, 24 そしての5個の SNP を選択した。次に100 ペアの罹患群と健常群とのサンプルのタイピングを行い遺伝子型、アレル頻度における両群間での有意差を検定したが、*GRIK3* の1個の SNP 以外では有意差は認められなかった。しかしこの SNP の示す有意差も、Bonferroni 補正により消失した。またペアワイズハプロタイプの関連解析では *GRIK3* で7つの、*GRIK4* で4つのペアワイズ

ハプロタイプで両群間での有意差が見られた。しかしこれらもBonferroni補正により消失した。また別サンプルセット（罹患群106名、健常群100名）を用いた解析でも、関連は再現されなかった。以上から*GRIK3*, *GRIK4* および*GRIK5*は日本人の統合失調症への主要な関与はないものと結論した (Shibata et al., 2006)。

ii) グルタミン酸トランスポーター遺伝子群について：EAAT3、EAAT1およびEAAT4をそれぞれコードする3つのグルタミン酸トランスポーター遺伝子*SLC1A1*、*SLC1A3*そして*SLC1A6*の関連解析を行った。まず3遺伝子領域につき25個のSNPを設定し100ペアの罹患群および健常群の検体を用いてタイピングを行った。FDR法による多重検定の補正後において*SLC1A1*, *SLC1A3*については関連が認められなかったが、*SLC1A6*のSNP4の遺伝子型について、またハプロタイプSNP2-SNP5, SNP3-SNP5の分布について有意差が認められた。これらのSNPについて検体数を増やし罹患群400、健常群420について関連解析を行ったところ、SNP2(rs3761099)-SNP5

(rs2269913)について有意差 ( $p = 0.031$ ) が見られた。以上から*SLC1A6*については日本人において統合失調症の発症に関わっているが、*SLC1A1*, *SLC1A3*については主要な関与はないものと結論した (Deng et al., 2007)。

中性アミノ酸トランスポーターASCT1、ASCT2をそれぞれコードする*SLC1A4*、*SLC1A5*、およびグリシントランスポーターGLYT2、GLYT1をコードする*SLC6A5*、*SLC6A9*について関連解析を行った。まずこれら4つの遺伝子につき遺伝子領域を連鎖不平衡でカバーするために21個のSNPを選択した。100ペアの日本人の罹患群、対象群サンプルを用いて解析したところ、*SLC1A4*のSNP2とSNP3のアレル頻度で ( $p = 0.021, 0.029$ )、*SLC6A5*のSNP1とSNP2のゲノタイプ頻度で ( $p = 0.009, 0.022$ ) 有意差を見いだした。また*SLC1A4*のSNP2-SNP7と*SLC6A5*のSNP1-SNP4のハプロタイプ頻度で有意差を見出した ( $p = 0.037, 0.043$ )。そこでこれらのSNPにつき罹患群400と対照群420のサンプルセットで解析を行ったところ、*SLC6A5*のSNP1(rs894747)のアレル頻度において有意差が認められた ( $p = 0.018$ )。以上から日本人において、*SLC6A5*内もしくはその近傍に統合失調症に関わるローカスが存在するものと考えられた。一方*SLC1A4*, *SLC1A5* および*SLC6A9*に関しては統合失調症への主要な関与はないものと考えられた (Deng et al., 2008)。

iii) グルタミン酸代謝関連酵素遺伝子群について：グルタミン酸デカルボキシラーゼ2遺伝子*GAD2*の14個、およびグルタミンシンターゼ遺伝子*GLUL*の6個のSNPについて300ペ

アの罹患群・健常群サンプルを用いてタイピングを行い、シングルマーカーおよびハプロタイプの関連解析を行った。いずれの解析においてもFDR法による補正後も有意差がみられるSNPやハプロタイプは見いだされなかった。さらに統合失調症発症における上記2遺伝子とグルタミン酸受容体遺伝子*GRIA4*、*GRIN2D*、*GRIK3*、*GRIK4*、*GRIK5* および*GRM3*との相互作用の関わりをmultifactor dimensionality reduction (MDR)法により検定した。しかし有意な相互作用は見いだされなかった。以上から、日本人の統合失調症においては、*GAD2*および*GLUL*の主要な関与はなく、また上記8個の遺伝子間相互作用の関与もないものと結論した (Arai et al., 2009)。

② 罹患同胞対解析による5q33.1領域の遺伝子群についてのローカスワイド関連解析

先の罹患同胞対解析により、疾患と連鎖傾向を示す11つの染色体領域 ( $MLS > 0.74$ ) が見出された (Arinami et al., JSSLG 2003)。そこでこれらの染色体領域の中で、諸外国からも報告のある再現性の高い5q33.1領域における遺伝子群について関連解析を行った。この領域5.7 Mbに存在する43個の遺伝子領域に30 kbごとに設定したSNPについて100ペアの罹患群および健常群サンプルを用いてタイピングを行った。その結果、遺伝子型頻度もしくはアレル頻度において7遺伝子、ハプロタイプ頻度においては10遺伝子で、それぞれ疾患との有意な関連が示唆された。これらの遺伝子についてサンプル数を追加し解析を行ったところ、遺伝子型・アレル頻度において*SP329*遺伝子領域の1つのSNPで有意な関連がみられた。そこで大規模サンプル (罹患群2,654名、健常群2,656名) で確認の関連解析を行ったが有意差は見られなかった。

(2) PCP応答遺伝子アプローチ

精神作用薬であるPCP (phencyclidine) はヒトおよび動物モデルで統合失調症様の陽性症状と陰性症状を引き起こすため、現在のところ統合失調症の最も有効な薬理学的モデルと考えられている。我々はPCPの急性投与に反応して発現が有意に変化する遺伝子をマイクロアレイにより探索し、それらの統合失調症発症への関与を関連解析により検討した。PCP急性投与ラットの脳の5部位から単離したトータルRNAのマイクロアレイ解析を行い、90個のannotated遺伝子と21個のESTにおいて、PCP投与による発現量の変化を観察した。同一処理別個体から独立に単離したトータルRNAを用いた定量的RT-PCRにより、上記遺伝子中12個の遺伝子につきPCP投与による発現量の変化が確認された。2倍以上の発現量変化が確認された10個の遺伝子のうち7個につき、統合失調症感受性遺伝子の候補として関連解析を行った。*PLAT*、*BTG2*、*DUSP1*

については、遺伝子全体を連鎖不平衡でカバーするように、各遺伝子全領域をわたって約 10 kb ごとに dbSNP データベースから common SNP を選択した。ADAMTS1、NR4A1、PTGS 1、PDE4 については、主に HapMap のデータベースより tag SNP picker によって PLAT に 6 個、BTG2 に 3 個、DUSP1 に 3 個、ADAMTS1 に 6 個、NR4A1 に 4 個、PTGS 1 に 2 個、PDE4 に 6 個の SNP を選択した。これらの SNP について、罹患群 304 検体と健常群 304 検体を用いてタイピングを行った。FDR 法による補正後、PLAT、PDE4、NR4A1 のハプロタイプ頻度において、統合失調症との有意な関連を見いだした。さらに大規模サンプル (約 2,450 ペアの罹患群、健常群サンプル) による確認のための関連解析を行い、PDE4 ( $p = 0.01$ ) および PLAT ( $p = 0.01$ ) について関連を見出した。

### (3) ゲノムワイドアプローチ

約 3 万個のマイクロサテライトマーカー (マーカー間平均距離 108 kb、平均ヘテロ接合度 0.67) につき、罹患群、健常群の 157 検体ペアをそれぞれプールして 1 次サンプルを調製し、これを用いて関連解析を行った。有意差検定には  $2 \times 2$  および  $2 \times m$  のカイ二乗検定法を用いて有意水準を  $p < 0.05$  に設定した。その結果、合計 28,095 個のマーカーについてデータが得られ、その中で有意差が認められたマーカー数は 2,966 個 (10.6%) であった。これらのマーカーにつきプールした 2 次サンプル (罹患群、健常群の 150 検体ペア) で同様の解析を行い、1,019 個のマーカーについて有意差を認めた。さらにこれらのマーカーにつき 3 次サンプル (罹患群、健常群の 150 検体ペア) を用いた解析を行い、1,014 個のマーカー中 352 個 (34.7%) につき有意差を認めた。各スクリーニング間でのアレルの再現性の検討などにより、さらにマーカー 59 個を選択した。これらのマーカーの周辺約 200 kb の領域内の 1,564 個の tag SNP を HapMap 日本人集団のデータをもとに選択し、1 次、2 次、3 次サンプルを集積した罹患群、健常群のタイピングを行った。その結果 1,394 個の SNP で結果が得られ、167 個について有意差を認めた。それらの SNP のうち 98 個は遺伝子内に、69 個は遺伝子間に位置していた。この中からアレル、遺伝子型、トレンド、優性モデル、劣性モデル検定のなかの複数で有意差が見られた 31 個の SNP について、1 次、2 次、3 次サンプルとは独立の約 2,450 ペアの検体を用いて確認のためのタイピングを行った。その結果 SLC23A3 と C2orf24 遺伝子間領域の 1 個の SNP で有意差が見られた。さらに周辺の 6 個の SNP のタイピングを全サンプル約 2,900 ペアで行ったところ、先に有意差が見いだされた SNP ( $p = 0.004$ ) とともに、C2orf24 の 3' フランキンク領域 ( $p = 0.026$ )、およびそのコード領域内の SNP ( $p =$

0.012) にも有意差が見られ、C2orf24 が疾患感受性遺伝子であることが示唆された。本遺伝子は中枢神経系で発現しており、410 アミノ酸をコードしているが、機能は未知である。(4) モデルマウスアプローチ

#### ① GluR4 ノックアウトマウスについて

先に関連を報告した GRIA4 の統合失調症への関与を検討するために (Makino et al., 2003)、GluR4 の細胞膜ドメインの一部をコードしているエクソン 12 を欠損させたノックアウトマウスを作成した。GluR4 は海馬で生後間もない時期に GluR2 を含む AMPA 型受容体をシナプス膜へとリクルートするとの報告がある。そこでウェスタンブロット法及び免疫組織染色法により、GluR4 ノックアウトマウスの海馬・小脳で GluR1・GluR2 の発現量を調べたが、成体マウスでは野生型との差は見られなかった。また海馬における長期増強 (LTP) について電気生理学的解析を行った。ノックアウトマウスで LTP が軽度増強していたが、有意差には至らなかった。次に C57BL/6 マウスへの 6 世代戻し交配後、一連の行動解析を行ったところ、統合失調症のエンドフェノタイプであるプレバルス抑制の障害が観察された。また、ノックアウトマウスは野生型マウスより早いタイムコースで NMDA 型受容体の選択的人工アンタゴニスト MK-801 による効果があらわれ、MK-801 に対する感受性の亢進が示唆された。以上から GRIA4 が統合失調症の病態の一端を担っている可能性が考えられた。

#### ② mGluR3 ノックアウトマウスについて

先に関連を報告している GRM3 の統合失調症への関与を検討するために (Fujii et al., 2003)、mGluR3 の膜貫通ドメインを含む exon 4 を欠損させた mGluR3 ノックアウトマウスを作成し、6 世代戻し交配を行った。mGluR3 mRNA の発現が高かった P5 の時期を選び、野生型マウスとノックアウトマウスの前頭前野から RNA を調製し、マイクロアレイ解析を行ったところ、MAPK シグナル伝達、カルシウムシグナル伝達、長期増強などのパスウェイに関与している遺伝子の発現がノックアウトマウスで変化していた。mGluR3 の発現調節を受けるこれらの遺伝子のネットワークが統合失調症の病態に関与している可能性がある。また行動解析の結果、統合失調症のエンドフェノタイプとして知られる運動量の亢進、ワーキングメモリの障害が見られ、病態への関与が示唆された。mGluR3 はこれまでに統合失調症だけでなく双極性うつ病、不安障害、ストレス障害などの精神疾患への関与が知られており、このマウスのモデル動物としての有用性が期待される。

### 5. 主な発表論文等

(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7件)

- (1) Shibata, H., Tani, A., Chikuhara, T., Kikuta, R., Sakai, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki, Y.: Association study of polymorphisms in the group III metabotropic glutamate receptor genes, *GRM4* and *GRM7*, with schizophrenia. *Psychiatry Res.* (査読有) 167: 88-96, 2009.
- (2) Goto, H., Watanabe, K., Araragi, N., Kageyama, R., Tanaka, K., Kuroki, Y., Toyoda, A., Hattori, M., Sakaki, Y., Fujiyama, A., Fukumaki, Y. and Shibata, H.: The identification and functional implications of human-specific "fixed" amino acid substitutions in the glutamate receptor family. *BMC Evolutionary Biol.* (査読有) 9: 224, 2009.
- (3) Arai, K., Shibata, H., Sakai, M., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki, Y.: Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (*GAD2*, *GLUL*) with schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* (査読有) 19: 6-13, 2009.
- (4) Hamamura, M., Hirata, N., Sawada, K., Shuto, T., Shimazoe, T., Terada, Y. and Fukumaki, Y.: Reversal of the expression pattern of Aldolase C mRNA in Purkinje cells and Ube 1x mRNA in Golgi cells by a dopamine D1 receptor agonist injections in the methamphetamine sensitized-rat cerebellum. *J. Neural Transm.* (査読有) 115: 959-971, 2008.
- (5) Deng, X., Sagata, N., Takeuchi, N., Tanaka, M., Takeuchi, N., Rachi, N., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, O., Shibata, H. and Fukumaki, Y.: Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes *SLC1A4*, *SLC1A5* and the glycine transporter genes *SLC6A5*, *SLC6A9* with schizophrenia. *BMC Psychiatry* (査読有り) 8: 58, 2008.
- (6) Deng, X., Shibata, H., Takeuchi, N., Rachi, N., Sakai, M., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, O. and Fukumaki, Y.: Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes *SLC1A1*, *SLC1A3* and *SLC1A6* with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B* (査読有) 144B, 271-278, 2007.
- (7) Shibata, H., Aramaki, T., Sakai, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki, Y.: Association study of polymorphisms in the GluR7, KA1 and KA2 kainate receptor genes (*GRIK3*, *GRIK4*, *GRIK5*) with schizophrenia. *Psychiatry Res.* (査読有) 141: 39-51, 2006.

〔学会発表〕(国際学会 計14件)

- (1) Fukumaki, Y., Yamamoto, K., Sun, Z., Oka,

- A., Inoko, H., Arinami, T., Iwata, N., Ozaki, N. and Shibata, H.: Genome-wide association study of schizophrenia using STR markers. The 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (2009, 10/22) Honolulu, HI, USA.
- (2) Shibata, H., Watanabe, K., Tanaka, K., Goto, H., Mano, S., Takenaka, O. and Fukumaki, Y.: Molecular evolutionary study of the ionotropic glutamate-receptor gene family as schizophrenia susceptibility genes: human-specific balancing selection in the *GRIN2B* upstream region. The 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (2009, 10/21) Honolulu, HI, USA.
- (3) Shibata, H., Tanaka, K., Watanabe, K., Goto, H., S. Mano, S., Takenaka, O. and Fukumaki, Y.: Molecular evolutionary study of the ionotropic glutamate-receptor gene family as schizophrenia susceptibility genes: human-specific balancing selection in *GRIN2B* upstream region. The 8th International Workshop on Advanced Genomics: Expansion of Genome Science (2009, 6/17, 18) Tokyo.
- (4) Deng, X., Shibata, H., Kuroki, T., Nakahara, T., Hashimoto, K., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki, Y.: Association study of phencyclidine-responsive genes with schizophrenia. 58th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (2008, 11/14) Philadelphia, PA.
- (5) Shibata, H., Tanaka, K., Watanabe, K., Goto, H., Mano, S., Takenaka, O. and Fukumaki, Y.: Molecular evolutionary study of the ionotropic glutamate-receptor gene family as schizophrenia susceptibility genes: human-specific non-neutral pattern observed in *GRIN2B* upstream region. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics (2008, 10/15) Osaka, Japan.
- (6) Fukumaki, Y., Deng, X., Kuroki, T., Nakahara, T., Hashimoto, K., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, N., and Shibata, H.: Search for schizophrenia susceptibility loci focusing on PCP-responsive genes as candidates. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics (2008, 10/14) Osaka, Japan.
- (7) Shibata, H., Tanaka, K., Watanabe, K., Goto, H., Mano, S., Takenaka, O. and Fukumaki, Y.: Molecular evolutionary study of the ionotropic glutamate-receptor gene family as schizophrenia susceptibility genes: human-specific non-neutral pattern observed in *GRIN2B* upstream region. XX International Congress of Genetics (2008, 7/16, 17) Berlin, Germany.
- (8) Fukumaki, Y.: Genomic and animal model approaches to schizophrenia susceptibility. Joint 7th Human Genome Organization

(HUGO)-Pacific Meeting and The 8th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, Cebu (2008, 4/2) Philippines.

(9) Shibata, H., Tanaka, K., Watanabe, K., Goto, H., Takenaka, O. and Fukumaki, Y.: Molecular evolutionary study of the ionotropic glutamate-receptor gene family as schizophrenia susceptibility genes: human-specific non-neutral pattern observed in *GRIN2B* upstream region. 57th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (2007, 10/24) San Diego, CA.

(10) Deng, X., Sagata, N., Takeuchi, N., Tanaka, M., Shibata, H., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki Y.: Association study of polymorphisms in the neutral amino acid transporter genes *SLC1A4*, *SLC1A5* and the glycine transporter genes *SLC6A9*, *SLC6A5* with schizophrenia. The XVth World Congress of Psychiatric Genetics (2007, 10/10) New York, NY.

(11) Fukumaki, Y., Goto, H., Shibata, H., Takaji, M., Ninomiya, N., Tashiro N. and Jarusuraisin, N. Locus-wide association study of genes in the 5q33.1 region with schizophrenia. The XIVth World Congress of Psychiatric Genetics (2006, 10/30) Cagliari, Italy.

(12) Shibata, H., Goto, H., Takaji, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Jarusuraisin, N. and Fukumaki Y.: Locus-wide association study of 43 genes in the 5q33.1 region with schizophrenia. The 8th International Meeting on Human Genome Variation and Complex Genome Analysis (2006, 9/14) Hong Kong, China.

(13) Shibata, H., Goto, H., Takaji, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Jarusuraisin, N. and Fukumaki, Y.: Locus-wide association study of schizophrenia with 43 genes located in the 5q33.1 region. 11th International Congress of Human Genetics (2006, 8/9) Brisbane, Australia.

(14) Deng, X., Takeuchi, N., Shibata, H., Rachi, S., Sakai, M., Ninomiya, H., Iwata, N., Ozaki, N. and Fukumaki, Y.: Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes, *SLC1A1*, *SLC1A3*, *SLC1A6* and the neutral amino acid transporter genes *SLC1A4*, *SLC1A5* with schizophrenia. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (2006, 6/21) Kyoto, Japan.

[図書] (計3件)

(1) 服巻 保幸. 遺伝性疾患の概念と分子機構. 分子病態学 (一瀬白帝, 鈴木宏治編) pp. 97-106, 2008, 中外医学社.

(2) 服巻 保幸. こころの病気に関わる遺伝子を求めて. ゲノムは何をどのように決めているのだろうか? -生命システムの理解に向

けて (小原 雄治編) pp. 126-138, 2007, クバプロ.

(3) 服巻 保幸. 統合失調症関連遺伝子. ゲノム医科学 NOW (ゲノム4領域編) pp. 195-211, 2006, クバプロ.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

(1) アウトリーチ活動

① 文部科学省科学研究費特定領域研究ゲノム4領域主催「ゲノムひろば」(平成20年10月25日, 26日 名古屋、平成18年11月18日, 19日 京都)、および「ミニゲノムひろば」(平成21年12月20日 福岡、平成20年12月21日 福岡、平成19年12月23日 福岡、平成18年12月10日 福岡)に参加し学生や市民を対象に講演や出展を行った

② 福岡県立城南高等学校において出張講義を行った。(平成19年10月24日)

(2) ホームページ

<http://www.gen.kyushu-u.ac.jp/~byouin/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服巻 保幸 (FUKUMAKI YASUYUKI)

九州大学・生体防御医学研究所・教授  
研究者番号: 90128083

(2) 研究分担者

岩城 明子 (IWAKI AKIKO)

九州大学・生体防御医学研究所・助教  
研究者番号: 30253454

(3) 連携研究者

無し