

[0018]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2003年

<https://doi.org/10.15017/6248>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 18, 2004-08. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :



ゲノム構造学分野

Division of Genome Analysis

当部門は、突然変異検出技術 (PCR-SSCP 法) を利用したヒトゲノムの多様性解析をテーマとしてゲノムプロジェクト発足以来参画してきた。この多様性解析は全塩基配列決定後のゲノムプロジェクトの主要なテーマのひとつであり、我々はさらなる方法論および情報抽出技術を開発することにより遺伝子多型および変異が人間の疾病とどのように関わっているかを解明し、病気の予防、診断、治療に役立てることを目指している。さらに遺伝子機能解析の方法論確立のために、DNA 結合能に基づいて単離された転写因子 MIBP1 の標的遺伝子の検索および他の細胞内蛋白質との相互作用の解析を行っている。また、次世代の素材・素子開発の鍵となる DNA を用いたナノ工学技術に関する研究も行っている。

平成 15 年度の当分野の異動は以下の通りであった。4 月より理学部生物学科の宮城亮、脇万里子がシステム生命科学府博士 1 年に進学し、学部 4 年次の卒業研究に引き続き在籍した。また浅川剛、川頭信之、秦明輝 (産学連携等研究員)、秦暢宏 (大学院医学系学府博士 1 年)、西健太郎 (システム生命科学府博士 1 年)、市下遼平、堀之内誠 (理学部 4 年生)、岡崎優子 (研究補助員) が新に加わった。

A. ヒトゲノム多型マーカーの大規模解析

a. PCR-SSCP 法に基づいた解析システムの開発

個人間の遺伝的素因（いわゆる体質）の違いはヒトゲノムの配列のわずかな違いに起因する。このような違い（多型）のなかで最も多いのが一塩基多型（single nucleotide polymorphisms：SNP）であり、高血圧症・癌など多因子疾患の遺伝的要因の解明には SNP を用いた関連解析が有効であると考えられている。しかし、このためには多数の検体について多数の領域（SNP）を解析する必要があり、それを可能にする効率的で低コストな方法が不可欠である。我々は従来の SSCP 法をキャピラリー電気泳動装置に応用した PLACE-SSCP 法を開発してきた。この方法は PCR 産物を末端蛍光標識し非変性条件で電気泳動を行うことにより、塩基配列の異なるフラグメントを分離するもので、SNP のスクリーニングやタイピング、プール解析による SNP アレル頻度の算出に利用できる。これまでにこの方法をマルチキャピラリーの電気泳動装置（ABI Prism3100,3700）に応用するなどいくつかの改良を重ね、高感度化、ハイスループット化を実現してきた。

大規模な SNP の検出およびアレル頻度算出を効率よく行うためには実験管理及び産出されたデータの処理を行うシステムの開発も重要である。我々は、SSCP 解析を中心としてシークエンスの情報やプライマーの設計など実験全体の工程やデータの管理を行うデータベースシステム（dbQSNP システム）を構築している。このシステムは UNIX 上で稼動するリレーショナルデータベースであり、実験によるデータ収集工程の管理を行う dbQSNP conductor、得られた結果を web 上で公開する dbQSNP

public、及び dbQSNP conductor から dbQSNP public へデータを移行するためのツールである Transfer Tool の 3 部からなる。また、各ソフトウェア、SSCP 波形のスムージング、キャピラリー間での移動度補正等を行う「QUISCA」、融合したピークを分離する「Fused peak resolver」、挿入/欠失のある配列のシーケンス解析を可能にする「ins/del interpreter」等を独自に開発し、現在もシステムの機能拡充を行っている。

b. 遺伝子転写制御領域の多型解析

上記システムを用い、種々の遺伝子転写開始点付近のゲノム領域に存在する SNP の探索とそれらのアレル頻度の定量を日本人集団及び西欧人集団について行っている。SNP アレル頻度情報の解析をおこなうことにより、1) 疾患要因遺伝子の関連解析を行う上で基盤情報となる一般人集団でのアレル頻度情報を得る、2) 人類の分岐で生じた集団間のゲノム多様性に遺伝子領域による特徴(たとえば自然選択を示唆するもの)があるかどうかを検討する、ことを目指している。本年度までに約 2000 遺伝子の転写開始点周辺の解析から約 3000 SNP を同定し、その過半数についてアレル頻度を算出した。我々が解析した領域について世界的な公共 SNP データベースである dbSNP と比較したところ、dbSNP に登録されている SNP の大部分(約 80%)は日本人集団ではアレル頻度が 10%より低いかまたは存在しないことが明らかとなった。また、日本人集団と西欧人集団で共通に見られる SNP に関して、それぞれの集団内での頻度を比較したところ、著しい頻度のばらつきが見られた。これらの事実より人種集団ごと

に SNP を発見し、それらのアレル頻度を集団ごとに決定することの必要性が示された。さらに各 SNP について 2 集団間の F_{st} 値を検討したところ、高い F_{st} 値を示す SNP がいくつか見つかった。これらの SNP に注目し、周辺領域の SNP でも頻度の違いが保たれているか、自然選択の可能性があるか、について検討を行っている。

B. 遺伝子の変異および多型と各種疾患との関連の解析

PLACE-SSCP 法に基づく dbQSNP システムを利用し、がん及び自己免疫疾患の感受性遺伝子同定のために、SNP を用いた患者対照相関解析を行っている。候補遺伝子として、がんに対してはがん抑制遺伝子群を、自己免疫疾患に対しては免疫系及びアポトーシス関連遺伝子群を選定し、それぞれの領域から SNP を検出した。得られた SNP について患者、健常者それぞれ 100 名以上からプール DNA を作成し、PLACE-SSCP 法によりアレル頻度を算出している。これまでに、乳がんと全身性エリテマトーデス (SLE) の患者群それぞれに複数の遺伝子が有意に関連することを認めた。現在、これらの遺伝子のハプロタイプとそれぞれの疾患との関連を調べている。

また、福岡大学眼科学教室との共同研究で眼科領域遺伝性疾患の遺伝子診断を確立するためにいくつかの疾患に対して遺伝子解析を行っている。今年度は家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) の患者 24 人の解析から 4 人の患者で frizzled 4 (FZD4、Wnt シグナルの細胞表面受容体) 遺伝子に 4 個の新規突然変異 (3 ミスセンス変異、1 ナン

センス変異)を同定した。3個のミスセンス変異は全て FZD4 の機能ドメインに位置するものであった。網膜色素変性症の遺伝子解析については昨年に引き続き、蛍光ポストラベル法によりマイクロサテライトマーカを複数の蛍光色で標識し、一回の電気泳動で多数のマーカを解析する手法を用いて複数の家系について原因遺伝子変異の究明をおこなっている。

C. 転写因子 MIBP1 の機能解析

転写因子 MIBP1 (c-myc Intron 1 Binding Protein 1) は癌遺伝子 c-myc のイントロン 1 領域にある発現調節領域に結合する蛋白質として同定された。全長 cDNA にコードされる MIBP1 は 2437 アミノ酸からなる巨大な分子で、zinc フィンガーと呼ばれる DNA 結合ドメインを N 末側と C 末側の離れた 2 箇所に持つ。したがってこの蛋白質はゲノム上の 2 カ所に結合し、結合した配列を引き寄せるといった機能をもつのではないかと考えられる。MIBP1 と同じファミリーに属する他の因子は免疫応答などに関わる様々な遺伝子の調節領域に結合することが知られている、しかし MIBP1 による標的遺伝子発現の詳細な分子メカニズム、及び、脳で高い発現を示す生理学的意味は不明である。

in situ hybridization の解析で、MIBP1 は成体ラット脳の嗅球・大脳皮質・海馬・小脳で強く発現し、ニューロンで強く、グリアではほとんど見られなかったこと、ラット胎児では胎生 16 日目から 18 日目の細胞分裂が完了したニューロンからなる大脳

の cortical plate で顕著に強く発現していたことから、MIBP1 は神経細胞の分化や維持に関与している可能性が示唆されている。また、我々は マウス胚性腫細胞 P19 細胞においてレチノイン酸(RA)処理 (神経細胞様に分化させるための処理) の 3 時間以内に MIBP1 mRNA 発現が誘導され、さらに分化後期まで発現が維持されることを見出している。これらの結果をふまえて、神経分化における MIBP1 の役割を明らかにするために、MIBP1 の siRNA を定常発現する P19 細胞株を樹立した。MIBP1 の発現を抑えることにより P19 細胞の RA による分化が抑えられるかどうかを検討中である。さらにラットニューロン初代培養細胞の内在性 MIBP1 の細胞内局在を免疫染色で検証したところ、MAP(+)ニューロンでは核を含む細胞体に局在が見られ、GFAP(+)アストロサイトでは核と中心体に MIBP1 の局在を認めた。さらに内在性 MIBP1 を発現している PC12 細胞では中心体にのみ強いシグナルが得られた。これらの結果は MIBP1 が転写因子以外の機能、例えば、神経系細胞での分裂制御能を有することを示唆している。

D. DNA を利用したナノ構造体の設計

DNA の塩基配列は生命現象を空間的、時間的に規定する情報を担っている。即ち膨大な情報を記述しうる物質である。さらに DNA はこれらの情報を読み出すための物理化学的性質を同時に保有している。我々はこの DNA の情報記述能力とその読み出し機構、即ち ACGT の適切な並びと、A:T 及び G:C の塩基対形成能を利用して、生命を描

くのではなく、1次元から3次元までのあらゆる指定されたナノ構造体を積み木細工として作製する方法を研究している。我々は先ず、構造体を構成するオリゴヌクレオチド配列を、二段階のアルゴリズムで決定をするソフトウェアを開発した。第一段階は望ましい箇所でのみハイブリダイズする配列とその相補配列対の集合を選択するもので、全ての対合は一定の融解温度 (T_m) の範囲に収まるように選ぶ。第二段階で、相補配列対をデザインされた形に添うように割り当て、期待する二重鎖の T_m が十分高く、それ以外の全ての望ましくない対合の T_m が十分低くなるようにオリゴヌクレオチド配列を決定する。これに従ってオリゴヌクレオチドを設計・合成し、適切な緩衝液中で混合後、加熱・徐冷によりハイブリダイズさせ所定の構造を形成させた。構造体の可視化、評価は原子間力顕微鏡により行った (生体分子計測研究所との共同研究)。これまでに積み木の基本ブロックである I 字形構造体や Y 字形構造体のほか、Y 字形構造体を複数連結した六角形構造体、立体である正四面体の作製に成功している。さらにより複雑な構造体の作製、確認を行っている。

業績目録

原著論文

1. Kondo H, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K. 2003.
Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity.

British Journal of Ophthalmology. 87, 1291-1295.

2. Baba S, Kukita Y, Higasa K, Tahira T, Hayashi K. 2003.
Single-stranded conformational polymorphism analysis using automated capillary array electrophoresis apparatus.
BioTechniques. 34, 746-750.
3. Kondo H, Tahira T, Mizota A, Adachi-Usami E, Oshima K, Hayashi K. 2003.
Diagnosis of autosomal dominant retinitis pigmentosa by linkage-based exclusion screening with multiple locus-specific microsatellite markers.
Investigative Ophthalmology and Visual Science. 44, 1275-1281.

総説

1. 田平知子、久木田洋児、林 健志. 2003.

PCR-SSCP 法.

実験医学別冊「新遺伝子工学ハンドブック」改訂第4版、 pp. 95-98.

羊土社.

学会発表

1. Kondo H, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K (2003, 5/4-5/9).
Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity.
Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology, Ft. Lauderdale, USA.
2. Tahira T, Kukita Y, Hayashi K (2003, 7/2-7/6).
dbQSNP: a comprehensive information management system for finding, quantification and presentation of SNPs.
Mutation Detection 2003, Palm Cove, Australia.
3. Hayashi K, Kukita Y, Nishi K, Higasa K, Tahira T (2003, 7/6-7/11).
Capillary-based SSCP, a way for efficient survey of mutations in DNA from

non-clonal materials.

International Congress of Human Genetics, Melbourne, Australia.

4. Kondo H, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K (2003, 11/4-11/8).
Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity.
53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, USA.
5. Tahira T, Baba S, Higasa K, Kukita Y, Suzuki Y, Sugano S, Hayashi K (2003, 11/4-11/8).
dbQSNP: a pipeline for SSCP based SNP-finding/quantification and publicizing allele frequency data of populations.
53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, USA.
6. 宮川弘, 堀内孝彦, 山井美沙, 塚本浩, 大塚淳司, 小山貴子, 田平知子, 原田実根, 林健志 (2003, 12/8-12/10).
全身性エリテマトーデス(SLE)疾患感受性遺伝子の大規模探索.
第 33 回日本免疫学会, 福岡.
7. 岩下雄二, 福地成彦, 脇万里子, 田平知子, 林健志 (2003, 12/10-12/13).
転写因子 MIBP1 の細胞種特異的な中心体局在.
第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸.
8. 福地成彦, 脇万里子, 岩下雄二, 田平知子, 林健志 (2003, 12/10-12/13).
siRNA を用いた転写因子 MIBP1 の機能の解析.
第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸.
9. 田平知子, 日笠幸一郎, 久木田洋児, 馬場真吾, 宮城亮, 鈴木穰, 菅野純夫, 林健志 (2003, 12/10-12/13).

SSCP 法に基づく SNP 頻度定量システム(dbQSNP システム)によるヒト集団間でのゲノム多様性の解析.

第 26 回日本分子生物学会年会，神戸．

10. 山井美沙，宮川弘，堀内孝彦，塚本浩，田平知子，原田実根，林健志 (2003, 12/10-12/13) .

全身性エリテマトーデス(SLE)における疾患感受性遺伝子の探索.

第 26 回日本分子生物学会年会，神戸．

ゲノム機能学分野

Division of Disease Genes

当研究室では、一個の遺伝子の異常により起きる単一遺伝子病や、複数の遺伝子と環境因子の相互作用により発症する多因子病の解析と共に、ストレスや薬物への応答遺伝子の解析を行うことにより、遺伝情報制御機構の観点から生命現象を理解することを目指しており、さらに疾病の診断および治療法の確立にも寄与したいと考えている。

2003年の研究室への新たな参加者は九州大学理学部4年生の佐方 功明、田中 正視、および東京理科大学4年生の小島 理恵子、中国から研究生の劉 念、そしてCOE実験補助員の境 真由美である。

A. 統合失調症の分子基盤の解明

統合失調症（旧称 精神分裂病）は主に思春期に発病し、幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状や、感情の平板化、寡動、意欲・自発性の欠如などの陰性症状を特徴として、多くは慢性に経過する頻度の高い精神疾患である。複雑な遺伝様式から多因子病と考えられており、同胞発症相対リスク λ_s は10程度であり遺伝子の関与が高いことが知られている。この疾患の感受性遺伝子を同定し、分子機構を解明するために、遺伝統計学的、機能ゲノム学および発生工学的アプローチをとっている。

a. 罹患同胞対解析

JSSG (Japanese Sib-pair Linkage Group) として罹患同胞対解析を行い、その結果 LOD 値 1.0 以上の領域を 3q23, 5q33.1, 9q21.1-q21.2, 9q21.31, 14q23.1, 17q12, 20q11.2 に見いだした(Arinami *et al.*, 2003)。これまでの諸外国からの報告を加味して5q33.1領域に存在する遺伝子を対象とした関連解析を行っている。現在のところ、*GLRA1*, *CSNK1A1*, *NMU2R*, *G3BP*, *ATOX1*, *SPARC*, *FAT2*, *SLC6A7*の解析が終了したが、まだ関連は見出されていない。

b. 関連解析

(1) 候補遺伝子関連解析：統合失調症の「グルタミン酸伝達異常仮説」に基づきグルタミン酸受容体遺伝子群の包括的な関連解析を進めている。その際遺伝子全領域を対象とすること、また検出力を上げることを目指し、全領域にわたり数十 kb ごとに

SNP を選択し、SNP 間の連鎖不平衡の程度を考慮した関連解析を行っている。すでに *GRM3* (*Fujii et al.*, 2003) や *GRIA4* (*Makino et al.*, 2003) において関連を認め報告している。今回 *GRIA1*, *GRIK3*, *GRIK4*, *GRIK5*, *GRM8* の関連解析を行った結果、*GRM8* 内の 2 個 SNP によるハプロタイプ頻度に罹患群と健常群間において有意差が見られ、本遺伝子の統合失調症発症への関与が考えられた (*Takaki et al.*, 2004)。

(2) ゲノムワイド関連解析: ゲノム集団遺伝学分野の山本健助教授との共同研究として、約 2 万 5 千個のマイクロサテライトマーカーを用いた関連解析を行っている。その際、患者検体、対照検体それぞれを精密にプールして解析することで、高い精度を維持したまま実験の省力化を達成している。現在約 5,000 個のマーカーによる解析が終了し、741 個のマーカーにおいて有意差が認められている。

c. 精神作用薬応答遺伝子群の探索

NMDA 型グルタミン酸受容体のアンタゴニストである PCP (フェシクリジン) はヒトや実験動物への投与により統合失調症の陽性症状のみならず陰性症状類似の症状を引き起こす。統合失調症の病態モデルとして PCP 投与ラットを用いて応答遺伝子や応答経路を明らかにするために、投与ラット大脳の 5 部位からマイクロアレイを用いて発現に変化を来す遺伝子を検索している。現在発現亢進 71 個、発現低下 31 個を見出した。

d. 変異マウスの作製

先に遺伝統計学的解析により関連が認められた *GRIA4* について個体レベルでの機能解析を行うためにノックアウトマウスを作成した。現在行動解析のためのバッククロスとともに、組織レベルでの他の AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの分布や発現の変化を検討中である。また同様に関連を認めた *GRM3* についてもノックアウトマウスを作製中である。

B. 筋萎縮性側索硬化症の分子基盤の解明

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的に侵され、進行性の筋力低下・筋萎縮をきたす。ALS のほとんどは孤発性であるが、5-10% は遺伝性 (FALS) である。現在まで判明している 7 つの遺伝子座のうち、染色体 21q22.1 上の *SOD1* 遺伝子を原因遺伝子とする ALS1 は常染色体優性 (AD) の遺伝形式を示し、日本の FALS 家系の 50-70% を占める。九州大学医学研究院神経内科学分野で見いだされた *SOD1* 遺伝子には変異を認めない家系について、新規 ALS

原因遺伝子同定を目指した連鎖解析を行っている。昨年度の連鎖解析で絞り込んだ5つの染色体につき、さらに多数のマーカーを用いてデンスマッピングを行い、一つの染色体上に LOD 値 3 以上を示す領域を見いだしている。

C. Pelizaeus-Merzbacher 病における PLP 遺伝子重複の分子機構

中枢神経系の髄鞘形成不全を特徴とする Pelizaeus-Merzbacher 病は PLP 遺伝子を含む大きなゲノム領域の重複が主な病因であり、我々はその分子機構の解明を目指して重複の切断点の解析を行っている。今年度はさらに 2 家系における切断点の塩基配列を決定した。すでに解析を終了していた例と同様重複は非相同組換えにより生じていたが、1 家系では切断点付近にこれまでにない逆位、欠失などが見られた。テロメア側の切断点はいずれも low-copy-repeat の密な領域に存在することから、この特異な構造とゲノムの不安定性との関連を調べている。

D. 低分子量熱ショック蛋白質に関する研究

低分子量熱ショック蛋白質 (small HSP) ファミリーに属する α B-クリスタリン遺伝子と我々が発見した HSPB2 遺伝子は近接して向き合って存在している。 α B-クリスタリンはレンズ、骨格筋、心筋などでも高い発現が見られるが、HSPB2 遺伝子は骨格筋と心筋で発現が見られるものの、レンズでの発現は見られない。この2つの遺伝子の組織特異的な発現調節領域を明らかにする目的でヒトとマウスのゲノム配列を比較したところ、HSPB2 の下流に高度に保存されている領域 (約 220 bp) を見出した。この保存領域の機能をトランスジェニックマウスの 12.5 日胚におけるレポーター遺伝子の発現を指標に解析した。その結果この領域内に存在する 2 つの Sox 結合配列が近接する HSPB2 遺伝子の発現には関与せず、 α B-クリスタリン遺伝子のレンズ特異的発現に関していること、また EMSA 法によりそれらの配列への Sox1, Sox2 の結合と、転写活性化が対応していることを明らかにした (Ijichi, *et al.*, 2004)。

業績目録

原著論文

1. Makino C, Fujii Y, Kikuta R, Hirata N, Tani A, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N, Shibata H and Fukumaki Y. 2003.
Positive association of the AMPA receptor subunit GluR4 (*GRIA4*) haplotype with schizophrenia: linkage disequilibrium mapping using SNPs evenly distributed across the gene region.
Am. J. Med. Genet. 116B, 17-22.
2. Fujii Y, Shibata H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N and Fukumaki Y. 2003.
Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) with schizophrenia.
Psychiatr. Genet. 13, 71-76.
3. Arinami T, Ishiguro H, Minowa Y, Ohtsuki T, Tsujishita T, Imamura A, Yoshikawa T, Toyota T, Kamada K, Shimizu H, Yoshitsugu K, Shibata H, Fujii Y, Fukumaki Y, Tashiro N, Inada T, Iijima Y, Kitao Y, Furuno T, Someya T, Muratake T, Kaneko N, Tsuji S, Mineta M, Takeichi M, Ujike H, Takeshita Y, Tanaka Y, Nakata K, Kitajima T, Nishiyama T, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Ohara K, Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Nakamura J, Kojima T, Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Nanko S, Yoneda H, Kusumi I, Kameda K, Koyama T, Fukuzako H, Hashiguchi T, Tanabe K and Okazaki Y. 2003.
Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families.
Am. J. Med. Genet. 120B, 22-28.
4. Moriyama K, Hayashida K, Shimada M, Nakano S, Nakashima Y. and Fukumaki Y. 2003.
Antisense RNAs transcribed from the upstream region of the precore/core promoter of hepatitis B virus.
J. Gen Virol. 84, 1907-1913.
5. Chijiwa T, Yamaguchi Y, Ogawa T, Deshimaru M, Nobuhisa I, Nakashima K, Oda-Ueda N, Fukumaki Y, Hattori S and Ohno M. 2003.
Interisland Evolution of *Trimeresurus flavoviridis* Venom Phospholipase A(2) Isozymes.
J. Mol. Evol. 56, 286-293.

6. Ijichi N, Tsujimoto N, Iwaki T, Fukumaki Y, and Iwaki A. 2004.
Distal sox binding elements of the B-crystallin gene show lens enhancer activity in transgenic mouse embryos.
J. Biochem. 135, 413-420.
7. Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, Miyahara A, Nishimura G, Haga N, Namba A, Ueda H, Hayashi H, Ikegawa S, Seidel J, Niikawa N, Yoshiura K. 2004.
TGFB1 mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: confirmation of independently arising LAP-domain-specific mutations.
Am. J. Med. Genet. 127A, 104-107.
8. Takaki H, Kikuta R, Shibata H, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y. 2004.
Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 8 gene (*GRM8*) with schizophrenia.
Am. J. Med. Genet. 128B, 6-14.

総説

1. Fukumaki Y and Shibata H. 2003.
Glutamate receptor genes as candidates for schizophrenia susceptibility.
Drug Dev. Res. 60, 137-151.
2. 服巻保幸. 2003.
多因子病感受性遺伝子同定の戦略 .
Medical Science Digest , 29, 268-272.
3. 服巻保幸. 2003.
精神疾患のゲノム解析-統合失調症を例として .
Molecular Medicine, 40, 84-91.
4. ヘモグロビン異常症とマラリア , 2003.
生化学 , 75, 187-194.

著書

1. 服巻 保幸. 2003.

遺伝子病の概念と分子機構

図説分子病態学

図説 分子病態学 3 版 (一瀬白帝, 鈴木宏治)

2. 服巻保幸. 2003.

20 項目 .

医学大辞典 (伊藤正男、井村裕夫、高久文麿編).

医学書院, 東京 .

3. 柴田弘紀. 2003.

3 項目 .

医学大辞典 (伊藤正男、井村裕夫、高久文麿編).

医学書院, 東京 .

学会発表

1. 荒巻 敏寛, 柴田 弘紀, 二宮 英彰, 田代 信維, 岩田 仲生, 尾崎 紀夫, 服巻保幸 (2003, 12/10-13).

カイニン酸型グルタミン酸受容体サブタイプ 3 型遺伝子 (*GRIK3*) と統合失調症との関連解析.

第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸.

2. 柴田 弘紀, 二宮 英彰, 田代 信維, 服巻 保幸 (2003, 12/10-13).

カイニン酸型グルタミン酸受容体 4 型遺伝子 (*GRIK4*) と統合失調症との関連解析.

第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸.

3. 菊田 るみこ, 高木 宏美, 柴田 弘紀, 二宮 英彰, 田代 信維, 服巻 保幸 (2003, 12/10-13).

代謝型グルタミン酸受容体 5 型遺伝子 (*GRM5*) の多型と統合失調症との関連解析

第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸.

4. 高司 雅史, 柴田 弘紀, 二宮 英彰, 田代 信維, 岩田 仲生, 尾崎 紀夫, 服巻保幸 (2003, 12/10-13).

AMPA 型グルタミン酸受容体サブタイプ 1 型遺伝子 (*GRIA1*) と統合失調症との関連解析 .

第 26 回日本分子生物学会年会，神戸。

5. トウ湘東，柴田 弘紀，二宮 英彰，田代 信維，服巻 保幸 (2003, 12/10-13).
興奮性グルタミン酸トランスポーターEAAT2 遺伝子 (*SLC1A2*) の多型と統合失調症との関連解析。

第 26 回日本分子生物学会年会，神戸。

6. 越智昌子，近藤純子，服巻保幸，岩城明子 (2003, 12/10-13).
Pelizaeus-Merzbacher病におけるPLP遺伝子重複の分子機構：切断点付近の構造解析。

第26回日本分子生物学会，神戸。

7. 服巻 保幸，柴田 弘紀，谷 綾子，藤井 洋，高木 宏美，平田 直嗣，菊田 るみこ，
牧野 千絵子，柴田 篤志，二宮 英彰，田代 信維 (2003, 10/25).
等間隔に配置した SNP による代謝型グルタミン酸受容体遺伝子群と統合失調症との関連解析。

第 11 回日本精神行動遺伝医学会，長崎。

8. 柴田 弘紀，牧野 千絵子，二宮 英彰，田代 信雄，服巻 保幸 (2003, 10/21-24).
NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット NR2D 遺伝子 (*GRIN2D*) の多型検索と統合失調症との関連解析。

第 48 回日本人類遺伝学会大会，長崎。

9. 菊田 るみこ，谷 綾子，高木 宏美，向野 雅彦，柴田 弘紀，二宮 英彰，田代信雄，服巻 保幸 (2003, 10/21-24).
代謝型グルタミン酸受容体 1 型、5 型遺伝子 (*GRM1*、*GRM5*) と統合失調症との関連解析。

第 48 回日本人類遺伝学会大会，長崎。

10. 高木 宏美，菊田 るみこ，柴田 弘紀，二宮 英彰，田代 信雄，服巻 保幸 (2003, 10/21-24).

代謝型グルタミン酸受容体 8 型遺伝子 (*GRM8*) と統合失調症との関連解析

第 48 回日本人類遺伝学会大会，長崎。

11. 木下晃，白濱秀也，宮原章，西村玄，池川志郎，服巻保幸，新川詔夫，吉浦孝一郎。(2003, 10/21-24).

骨系統疾患 Csmurati-Engelmann disease の新規突然変異の同定とモデル動物の構築。

第 48 回日本人類遺伝学会大会，長崎。

12. 服巻保幸(2003, 10/21-24).
国際共同研究における倫理的課題 .
第 48 回日本人類遺伝学会大会 , 長崎 .
13. 柴田 弘紀 , 服巻 保幸 (2003, 9/1-4) .
統合失調症の遺伝解析の現状
第 5 回日本進化学会大会 , 福岡 .
14. 服巻 保幸 (2003, 9/1-4) .
Medical science of the post-genome era
第 5 回日本進化学会大会 , 福岡 .
15. Iwaki A, Kondo J, Ototsuji M, Kurosawa K and Fukumaki Y. (2003, 11/4-8)
Characterization of the breakpoints of PLP1 duplication in three cases of Pelizaeus-Merzbacher disease.
53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Los Angeles, California, USA.
16. Lee HJ, Kim JW, Kim MK, Kim SJ, Jin SY, Hong MS, Park HJ, Shin DH, Chung J, Shibata H, Fukumaki Y. (2003, 11/4-8)
Association and linkage disequilibrium between synapsin 2 and complexin2 gene and Korean schizophrenia.
53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Los Angeles, California, USA.
17. Shibata H, Fujii Y, Takaji M, Takaki H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y. (2003,11/4-8)
Association study of polymorphisms in two metabotropic glutamate receptor genes, *GRM3* and *GRM8* with schizophrenia.
53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Los Angeles, California, USA.
18. Kikuta R, Tani A, Takaki, H, Takaji M, Shibata H, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y. (2003, 10/4-8)
Association studies of schizophrenia with the metabotropic glutamate receptor genes, *GRM1*, *GRM5* regions.
The XIth World Congress of Psychiatric Genetics. Quebec, Canada.
19. Shibata H, Fujii Y, Makino C, Kikuta R, Hirata N, Tani A, Takaji M, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y. (2003, 7/6-11)

Association study of polymorphisms in the glutamate receptor genes, *GRIK2*, *GRIA4*, and *GRM3* with Japanese schizophrenia.

XIX International Congress of Genetics, Melbourne, Australia.

20. Fukumaki Y, Tani A, Takaji M, Fujii Y, Shibata H. (2003, 4/27-30)

Association studies of schizophrenia with evenly distributed SNPs in the metabotropic glutamate receptor gene regions.

Human Genome Meeting 2003, Cancun, Mexico.

21. Hamamura M, Shuto T, Shimazoe T, Watanabe S, Fukumaki Y. (2003, 11/6-7)

Animal model of amphetamine psychosis; repeated methamphetamine administration induced breakdown of parasagittal Aldoc (Aldolase C, Zebrin) mRNA stripes in the modular cerebellum.

The 5th Brain Research Symposium: Neurogenomics of Mice and Men. New Orleans, LA, USA.

職員名簿

教授	服巻 保幸
助手	岩城 明子
助手	柴田 弘紀
学振研究員	木下 晃
大学院生	Wahyu Purbowasito
大学院生	平田 直嗣
大学院生	菊田 るみこ
大学院生	伊地知 暢広
大学院生	柴田 篤志
大学院生	三浦 史郎
大学院生	荒巻 敏寛
大学院生	高司 雅史
大学院生	高木 宏美
大学院生	築原 智之
大学院生	越智 昌子
大学院生	トウ 湘東
学生	佐方 功明
学生	田中 正視
学生	小島 理恵子
研究生	谷 綾子
研究生	劉 念
研究生	濱崎 光宏
実験補助	船津 理恵
実験補助	境 真由美
実験補助	武田 やよい (遺伝情報実験センター共通)
事務員	服部 教子
事務員	保田 真里子 (遺伝情報実験センター共通)