

[0017]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2002年

<https://doi.org/10.15017/6249>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 17, 2003-07. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :

遺 伝 情 報 実 験 セ ン タ ー
Research Center for Genetic Information

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。ヒトゲノムの全塩基配列が決定された後、ゲノムの多様性・変異を調べることにより遺伝子機能を明らかにしていく多様性解析はゲノム情報に基づく生物学の主要なテーマのひとつである。われわれは新たな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。また、DNA 結合能に基づいて単離した転写因子 MIBP1 の標的遺伝子の検索、DNA の特性を利用したナノ構造体の設計にも取り組んでいる。

平成 14 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山井美沙が大学院修士 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。また岩下雄二、川嶋太郎 (大学院修士 1 年)、宮城亮、脇万里子 (理学部 4 年生)、林田智代、吉永亜紀 (研究補助員) が新に加わった。博士課程 2 年の中司賢一は産学連携等研究員に就職し平成 15 年 3 月まで在籍した。分子生命系大学院博士課程 3 年の日笠幸一郎は研究課題 "Ordered catenation of sequence-tagged sites and multiplexed SNP-genotyping by sequencing" により理学博士号を取得し、医学系博士課程 4 年の馬場真吾は研究課題 "Single-strand conformation polymorphism analysis using automated capillary-array electrophoresis apparatuses" により医学博士号を取得した。

A. PCR-SSCP 法による一塩基多型マーカー(SNP)の大規模解析

ヒトゲノムの配列は個人によってわずかな違いがあり、このような違い (多型) が個人間の遺伝的素因 (いわゆる体質) の違いをもたらす。多型のなかで最も多いのが一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNP) で、二本の染色体を比べると平均して約 1 kb に 1 つ存在する。高血圧症・癌などの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が、このためには多数の領域および検体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。われわれは従来の 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。今回、この方法をマルチキャピラリーの電気泳動装置 (ABI Prism3100,3700) に応用し、解析のスピードを向上させることに成功した。また、方法論の改良として、1) 蛍光ジデオキシヌクレオチドを PCR 産物の末端蛍光標識に用いる方法、2) SNP を挟む短い PCR 産物として標的配列を増幅し、これを蛍光標識した後に (相補鎖をラムダエクソヌクレアーゼにより消化することにより) 一本鎖 DNA としてから多色・多重 SSCP 解析を行う方法、を開発し、PLACE-SSCP 法の更なる高感度化、ハイスループット化を実現した。

多数の SNP の SSCP 解析およびアレル頻度算出を効率よく行うためにはデータ処理技術の開発も重要である。我々は、波形のスミージング、キャピラリー間での移動度補正等を行う SSCP 用に最適化したソフトウェア、QUISCA を作成した。また、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)を構築した。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、postgreSQL によって管理されている。全体構成は、プロジェクト設定を含むデータ収集工程の管理を行う dbSNP conductor、得られた結果を web 上で公開可能な html 形式で記述された RECORD として管理する dbQSNP public、及び dbSNP 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。

現在、種々の遺伝子転写開始点付近、がん関連遺伝子領域及び自己免疫疾患関連遺伝子領域等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。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。

B. 遺伝子の変異および多型と各種疾患との関連の解析

我々は蛍光ポストラベル法によりマイクロサテライトマーカー(2-4塩基からなる繰り返し配列)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ーを解析する手法を確立した。この方法を利用して、福岡大学眼科学教室との共同研究で網膜色素変性症の遺伝子解析を行った。網膜色素変性症の多くは単一遺伝子疾患であるが、原因遺伝子は多数存在するので各家系での原因遺伝子の同定は容易ではない。このように異質性の高い疾患を系統的に解析する方法として、各候補遺伝子の近傍に位置するマイクロサテライトマーカーを利用して患者を含む家族の連鎖解析により候補遺伝子を除外診断して絞り込む方法を試みた。1家系について10個の候補遺伝子の連鎖解析をし、除外されなかった遺伝子について遺伝子変異を探索した結果スプライシングファクターをコードする遺伝子、PRPF8に新規のフレームシフト変異を見出した。この結果より、この手法の有用性が示されたのでさらに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 MHC-binding protein (MBP) 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。

MIBP1 を発現している細胞、組織を同定するために *in situ* hybridization を行ったところ、MIBP1 は成体ラット脳の嗅球、大脳皮質、海馬、小脳で強く発現していた。この発現はニューロンで強く、グリアではほとんど見られなかった。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。以上の結果から 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た。マウス胚性腫細胞 P19 はレチノイン酸 (RA) 処理により神経細胞様に分化する。我々は P19 細胞において RA 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た．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 を産生するプラスミドを用いて，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．さらにニューロンの初代培養細胞についても MIBP1 の発現を誘導あるいは抑制することにより，形質が変化するかどうかを調べている．

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．その手始めとして構造体を構成するオリゴヌクレオチド配列を，独自開発した配列設計ソフトウェアにより設計・合成し，そのオリゴヌクレオチドを混合後，加熱・徐冷によりハイブリダイズさせ所定の構造をとらせたあと，精製した構造体を原子間力顕微鏡により可視化，評価した（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 字形構造体の作製に成功し，さらに基本ブロックである Y 字形構造体を 2 個連結したより複雑なナノ構造体の作製に成功した．

業績目録

原著論文

1. 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.
2. Horiuchi T, Nishimukai H, Okiura T, Nishimura K, Nishizaka H, Kojima T, Tsukamoto H, Hayashi K, Harada M. 2002.
Molecular bases for human complement C7 polymorphisms, C7*3 and C7*4.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 298: 450-455.
3. Buntup D, Petmifr S, Wongkajornsilp A, Chanyavanich V, Sangruji T, Theerapuncharoen V, Kotchabhakadi N, Jutapakdeegul N, Hayashi K, Thangnipon W. 2002.
Mutational analysis of the PTEN gene localized at chromosome 10q23 in Thai patients with gliomas.
Science Asia 28: 417-422.
4. Kukita Y, Manago S, Baba S, Hayashi K. 2002.
Hemi-stranded SSCP analysis of single-nucleotide polymorphisms in short sequence-tagged sites.
BioTechniques 33: 1118-1121.
5. Higasa K, Kukita Y, Baba S, Hayashi K. 2002.
A software for machine-independent quantitative interpretation of SSCP in capillary array electrophoresis (QUISCA).
BioTechniques 33: 1342-1348.
6. Kukita Y, Higasa K, Baba S, Nakamura M, Manago S, Suzuki A, Tahira T, Hayashi K. 2002.
A high throughput single-strand conformation polymorphism analysis method using

capillary-array electrophoresis system.

Electrophoresis 23: 2259-2266.

7. Kukita Y, Hayashi K. 2002.

Multicolor post-PCR labeling of DNA fragments with fluorescent dideoxynucleotides. BioTechniques 33: 502-506.

総説

1. 馬場真吾, 林 健志 . 2002.

SSCP 解析 . 誰でもわかる遺伝子検査 . 検査と技術増刊号, 30(10), 968-971.

医学書院

2. 田平知子, 林 健志. 2002.

SNP 解析技術の進展 . 多因子疾患 - 遺伝要因の解明と現状 ,医学のあゆみ ,202(10) pp. 774-778 .

医歯薬出版

著書

1. Tahira T, Suzuki A, Kukita Y, Hayashi K (2002)

SNP detection and allele frequency determination by SSCP. in Methods in Molecular Biology, Single Nucleotide Polymorphisms: Methods and Protocols, Pui-Yan Kwok ed., Humana Press Inc., NJ, U.S.A. 37-46.

学会発表

1. 近藤寛之, 大島健司, 溝田淳, 安達恵美子, 田平知子, 林健志 (2002.5.23-26)

連鎖解析的手法による網膜色素変性症の遺伝子診断: 複数の連鎖 DNA 多型マーカーを用いた常染色体優性遺伝性原因遺伝子の除外判定

第 106 回日本眼科学会総会, 仙台 .

2. 谷口秀一, 持田泰, 蛭原卓哉, 内海健, 前原喜彦, 田平知子, 林健志, 和田守正, 桑野信彦 (2002.10.1-3)

遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型とメチル化と発現レベルの個人差 .

第 61 回日本癌学会総会, 東京 .

3. 蛭原卓哉, 谷口秀一, 持田泰, 松崎彰信, 原寿郎, 島田光生, 前原喜彦, 田平知子, 林健志, 大谷壽一, 澤田康文, 和田守正, 桑野信彦 (2002.10.1-3)

ヒト MRP2/cMOAT 遺伝子の遺伝的多型と発現量解析

第 61 回日本癌学会総会, 東京

4. 宮川弘, 堀内孝彦, 山井美沙, 塚本浩, 姫路大輔, 菊池裕治, 小山貴子, 大塚淳司, 田平知子, 原田実根, 林健志 (2002, 12/4 - 12/6)

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 32 回日本免疫学会, 東京.

5. 福地成彦, 岩下雄二, 福田信治, 田平知子, 林健志 (2002, 12/11-12/14)

転写因子 MIBP1 (*c-myc* intron binding protein 1) の神経分化における機能の解析 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

6. 馬場真吾, 日笠幸一郎, 秋枝静香, 藤江尚香, 久木田洋児, 鈴木穰, 菅野純夫, 田平知子, 林健

志 (2002, 12/11-12/14)

マルチキャピラリー電気泳動装置を用いた大規模 SNP 収集システムの構築と癌関連遺伝子の転写制御領域の多型解析.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜.

7. 久木田洋児, 中村道大, 馬場真吾, 林健志 (2002, 12/11-12/14)

蛍光ジデオキシヌクレオチドを用いた post-PCR 標識法及び多重化 hemi-stranded SSCP 法の開発と SNP 解析への応用.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜.

8. 中司賢一, 水野理香, 岡田孝夫, 林健志 (2002, 12/11-12/14)

DNA デザインと自己組織化を利用したナノ構造体の開発.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜.

9. 三浦健一, 秋山純子, 馬場真吾, 日笠幸一郎, 久木田洋児, 田平知子, 林健志 (2002, 12/11-12/14)

シーケンシング波形データから挿入 / 欠失を効果的に検出するソフトウェアの開発.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜.

10. 中司賢一, 水野理香, 岡田孝夫, 林健志 (2003, 3/27-3/30)

Designer DNA: DNA 分子によるナノ構造体の作製.

春季第 50 回応用物理学関係連合講演会, 横浜.

11. Tahira, T., Higasa, K., Suzuki, A., Kukita, Y., Baba, S. and Hayashi, K. (2002, 4/14-4/17)

A laboratory information management system for large-scale determination of SNP allele frequency by SSCP.

Human Genome Meeting 2002, Shanghai, China.

12. Baba, S., Kukita, Y., Higasa, K., Nakamura, M., Tahira, T. and Hayashi, K. (2002, 10/11-10/14)

SSCP-based SNP finding and quantification: a democratic approach.

5th international meeting on single nucleotide polymorphism and complex genome analysis, Reykjavik, Iceland.

13. Miyagawa, H., Horiuchi, T., Yamai, M., Tsukamoto, H., Harada, M., Kenshi HAYASHI (2003, 1/29 -2/1)

Genetic analysis of 10 apoptosis-related genes in systemic lupus erythematosus (SLE). Apoptosis 2003, Luxembourg, Luxembourg.

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。

2002年の研究室への新たな参加者は、神経内科から大学院博士課程三浦 史郎、九州大学理学部4年生の越智 昌子、良知 姿子、および中国から研究生の鄧 湘東である。

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10.6であり遺伝子の関与が高いことが知られている。

a. 罹患同胞対解析

JSSG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group)として罹患同胞対解析を行っている。昨年度罹患同胞148対を用いた10cM毎の全ゲノムにわたるマイクロサテライトマーカーによる連鎖解析で高いLOD値がみられた領域について、さらにマーカーを追加してゲノタイピングを行った。その結果LOD値1.0以上の領域が5q33.1, 9q21.1-q21.2, 9q21.31, 14q23.1, 17q12, 20q11.2に見いだされた。最も高いLOD値は20qの1.46である。またexclusion mappingを行ったところ、 λ_S が3および2の疾患感受性遺伝子は全ゲノムの96%および70%から排除された。以上から、本疾患は弱い効果をもつ多数の遺伝子が発症に関与していることが考えられた。

b. 関連解析

昨年度関連が見られた *GRM3* の SNP4 周辺領域の連鎖不平衡マッピングを行い、SNP4 を含むほぼ40 kbの領域で連鎖不平衡が維持されていることを明らかにした。この領域に疾患感受性に関わる多型が存在すると考えられ現在検索中である。グルタミン酸受容体遺伝子群のなかで *GRIN2D*, *GRIK2*, *GRM1*, *GRM4*, *GRM7* の全領域にわたり、約50 kbごとにSNPを選択して関連解析を行った。*GRIN2D*, *GRM1*, *GRM8*についてはハプロタイプ頻度において有意差が認められた。

c. 精神作用薬応答遺伝子群の探索

覚醒剤であるメタンフェタミンを投与したラットの大脳皮質から differential display で発現亢進を来す遺伝子の一つとしてアンフィファイシン遺伝子(*AMPH*)を単離し、関連解析を行ったが、罹患群と対照群間で有意差は認められなかった。メタンフェタミン投与ラット小脳から発現変化を来す遺伝子としてユビキチン関連遺伝子を同定し、現在関連解析を行っている。

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5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との協同研究として SOD1 遺伝子には変異を認められ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。

家系内 ALS 患者 4 名とその家族 33 名の DNA サンプルについて、約 10cM 間隔の 382 個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムワイド連鎖解析を行った。2 点 LOD 値については FASTLINK software package (version 4.1P) の MLINK program で、多点 LOD 値については GENEHUNTER program (version 2.1) を用いて解析した。その結果、1 番、5 番、7 番、8 番、17 番染色体上に 2 点 LOD 値、多点 LOD 値ともに 1 以上の領域を認めた。現在以上の染色体につき、更にマーカーを密にとって解析を行っている。

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る。我々はその分子機構を明らかにするために、協力の得られた 3 家系について重複の切断点の解析を行った。まず FISH, quantitative PCR, Southern blotting により重複領域を徐々に限定し、さらに oligo-cassette mediated PCR などにより組換え点付近を増幅し塩基配列を決定した。その結果重複は非相同組換えにより生じ、その領域は 0.3-0.6 Mb に及ぶことが明らかになった。

D. 低分子量熱ショック蛋白質の遺伝子発現調節機構の解析

ストレス蛋白質群の中でも分子量 10-30 kD の低分子量熱ショック蛋白質 (small HSP) を対象として、その機能と発現調節機構の解析を行っている。この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にもかかわらず組織特異的な発現が見られる。我々はトランスジェニックマウスの系を利用してこれら 2 つの遺伝子の発現調節機構の解析を行った。その結果、水晶体特異的エンハンサーを同定し、それが HSPB2 遺伝子を越えて α B-クリスタリン遺伝子のプロモーターに特異的に働くことを見いだした。

業績目録

原著論文

1. Tani, A., Kikuta, R., Itoh, K., Joo, A., Shibata, H., Ninomiya, H., Tashiro, N. and Fukumaki, Y. 2002.
Polymorphism analysis of the upstream region of the human N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1 gene (*GRIN1*): implications for schizophrenia.
Schizophr. Res., 58: 83-86.
2. Shibata, H., Shibata, A., Ninomiya, H., Tashiro, N. and Fukumaki, Y. 2002.

- Association study of polymorphisms in the GluR6 kainate receptor gene (*GRIK2*) with schizophrenia.
Psychiatr. Res. 113: 59-67.
3. Tani, A., Ogawa, T., Nose, T., Nikandrov, N.N., Deshimaru, M., Chijiwa, T., Chang, C.C., Fukumaki, Y. and Ohno M. 2002.
Characterization, primary structure and molecular evolution of anticoagulant protein from *Agkistrodon actus* venom.
Toxicon 40:803-813.
4. 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.
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. 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., Okazaki, Y. 2003.
Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families. 2003.
Am. J. Med. Genet. 120B:22-28.
7. Fujii, Y., Shibata, H., Kikuta, R., Makino, C., Tani, A., Hirata, N., Shibata, A., Ninomiya, H., Tashiro, N. and Fukumaki, Y.
Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) with schizophrenia. 2003.
Psychiatr. Genet. in press. 13:71-76

総説

1. 服巻保幸. 2002.
精神疾患の分子基盤の解明.
医学のあゆみ, 202, 861-868.
2. 服巻保幸. 2002.
統合失調症 (精神分裂病) 関連遺伝子解析の現状と課題.
作業療法ジャーナル, 36. 1367-1372.
3. 服巻保幸. 2002.
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.

著書

1. 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 .

2. 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. 濱村みつ子, 服巻保幸 (2002, 7/7-9).

メタンフェタミン投与後のラット小脳でのバンド状ストライプ形成 : *c-fos* と *fra-2* mRNA シグナルの比較 .

第 25 回日本神経科学会, 東京 .

2. 黒澤健司, 岩城明子, 松尾真里, 今泉清, 岡本伸彦, 山下純正, 岩本弘子, 井上健, 黒木良和 (2002, 7/10-12).

Pelizaeus-Merzbacher 病の 4 家系 .

第 42 回日本先天異常学会, 浜松 .

3. 柴田弘紀 (2002, 10/1-3).

多因子病の遺伝因子をさがせ-精神分裂病とグルタミン酸受容体遺伝子群の関連解析 .

第 74 回日本遺伝学会大会, 福岡 .

4. 柴田弘紀, 谷 綾子, 藤井 洋, 菊田るみこ, 牧野千絵子, 平田直嗣, 柴田篤志, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 10/1-3).

グルタミン酸受容体遺伝子群と精神分裂病との関連解析 .

第 74 回日本遺伝学会大会, 福岡 .

5. 柴田弘紀, 菊田るみこ, 牧野千絵子, 藤井 洋, 平田直嗣, 谷 綾子, 柴田篤志, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

カイニン酸型および AMPA 型グルタミン酸受容体遺伝子 (*GRIK2*, *GRIA3*, *GRIA4*) と精神分裂病との関連解析 .

第 47 回日本人類遺伝学会大会, 名古屋 .

6. 谷 綾子, 柴田弘紀, 藤井 洋, 平田直嗣, 高司雅史, 築原智之, 牧野千絵子, 菊田るみこ, 柴田篤志, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

代謝型グルタミン酸受容体 3 型、4 型および 7 型遺伝子 (*GRM3*, *GRM4*, *GRM7*) における多型の精神分裂病との関連解析 .

第 47 回日本人類遺伝学会大会, 名古屋 .

7. 築原智之, 柴田弘紀, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

代謝型グルタミン酸受容体 7 型遺伝子 (*GRM7*) と統合失調症 (精神分裂病) との関連解析 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

8. 谷 綾子, 向野雅彦, 柴田弘紀, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14). 代謝型グルタ

ミン酸受容体 4 型および 1 型遺伝子 (*GRM4*, *GRM1*) における多型と統合失調症 (精神分裂病) との関連解析 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

9. 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 (2002, 12/11-14).

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

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

10. 高司雅史, 藤井 洋, 柴田弘紀, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14). 代謝型グルタミン酸受容体 3 型遺伝子 (*GRM3*) と統合失調症 (精神分裂病) との関連解析 II – *GRM3* 内の統合失調症感受性を決定する多型の検出 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

11. Hiroki Shibata, Atsushi Shibata, Hideaki Ninomiya, Nobutada Tashiro, Yasuyuki Fukumaki (2002, 12/11-14).

Association study of polymorphisms in the GluR6 kainate receptor gene (*GRIK2*) with schizophrenia.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

12. Chieko Makino, Toshihiro Aramaki, Hiroki Shibata, Hideaki Ninomiya, Nobutada Tashiro, Yasuyuki Fukumaki (2002, 12/11-14).

Identification of single-nucleotide polymorphisms in the human N-methyl D-aspartate receptor subunit NR2D gene (*GRIN2D*) and association study with schizophrenia.

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

13. 菊田るみこ, 柴田弘紀, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

AMPA 型グルタミン酸受容体サブタイプ 3 遺伝子 (*GRIA3*) と統合失調症 (精神分裂病) との関連解析 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

14. 濱村みつ子, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

メタンフェタミン (MAP) 反復投与後, 細分化されるラット小脳矢状ストライプの比較: アルドラーゼ C (Aldoc) およびグルタミントランスポーター EAAT4 (*SCL1A6*) mRNA ストライプ .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

15. 平田直嗣, 濱村みつ子, 柴田弘紀, 小澤秀俊, 二宮英彰, 田代信雄, 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

ラット ubiquitin-activating enzyme E1, Chr X 遺伝子 (*Ube1x*) のメタンフェタミン投与による発現変化と *UBE1* の統合失調症 (精神分裂病) との関連解析 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

16. 近藤純子, 音辻美希子, 服巻保幸, 岩城明子 (2002, 12/11-14).

PLP 遺伝子重複による Pelizaeus-Merzbacher 病: 重複の切断点とその周辺領域の構造.

第 25 回日本分子生物学会, 横浜 .

17. 伊地知暢広, 辻本直美, 岩城徹, 服巻保幸, 岩城明子 (2002, 12/11-14).

α B-クリスタリン遺伝子のレンズでの発現には Sox 転写因子が関与している.

第 25 回日本分子生物学会, 横浜 .

18. 千々岩崇仁, 弟子丸正伸, 信久幾夫, 小川智久, 中村欽一, 小田-上田直子, 服巻保幸, 服部正

策, 大野素徳 (2002, 12/11-14).

奄美大島ハブ毒腺ホスホリパーゼ A₂ アイソザイムの種内多様性 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

19. 服巻保幸 (2002, 12/11-14).

疾患関連遺伝子の同定戦略 .

第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 .

20. Yasuyuki Fukumaki (2002, 10/27-30).

Search for schizophrenia susceptibility loci.

The 4th HUGO Pacific Meeting and 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics. Pattaya, Thailand.

21. Jarusuraisin N., Takaji, M., Shibata, H, Fukumaki, Y. (2002, 10/27-30).

Association study of the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) with schizophrenia in the Thai population.

The 4th HUGO Pacific Meeting and 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics. Pattaya, Thailand.

22. Tani, A. Fujii, Y., Shibata, H., Kikuta, R., Makino, C., Hirata, N., Shibata, A., Ninomiya, T., Tashiro, N. and Fukumaki, Y. (2002, 10/9-13).

Association studies of the metabotropic glutamate receptor genes, *GRM3* and *GRM4*, with schizophrenia.

The Xth World Congress of Psychiatric Genetics, Brussels, Belgium.

23. Tsujishita, T., Arinami, T., Yoshikawa, T., Fukumaki, Y., Tashiro, N., Inada T., Someya, T., Mineta, M., Ujike, H., Ozaki, N., Ohara, K., Ohmori, O., Kojimma, T., Nanko, S., Yoneda, H., Kusumi, I., Fukuzako, H., Saito, T., Kaneko, S., Niwa, S., Sora, I., Sasaki, T., Arai, H., Nakamura, M., Kato, T., Kurachi, M., Takei, N., Harano, M., Akiyoshi, J., Hiramatsu, K., Okazaki, Y. (2002, 10/9-13).

A genome-wide linkage scan for schizophrenia susceptibility genes in 151

Japanese affected sibling pairs-the initial screening of the Japanese

Schizophrenia

Sib-pair Linkage Group (JSSLG) study. A genome-wide linkage scan for

schizophrenia susceptibility gene in 152 Japanese affected sibling pairs:

The initial screening of the Japanese schizophrenia sib-pair linkage group (JSSLG) study.

The Xth World Congress of Psychiatric Genetics, Brussels, Belgium.