

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences

研究開発課題名： (日本語) 遺伝環境相互作用に基づく気分障害の新規治療・診断法の開発
(英語) Development of novel treatment and diagnostic methods for mood disorders based upon gene-environment interaction

研究開発担当者 (日本語) 岩田仲生 藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 教授
所属 役職 氏名： (英語) Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine,
Professor, Nakao Iwata

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

岩田仲生教授 (藤田保健衛生大学医学部精神神経科学) は、笠原和起副チームリーダー (理化学研究所) らのグループとともに、双極性障害の脂質代謝異常仮説を確認し、また、その介入が双極性障害の治療有効性に寄与することを証明するため、

- ① 双極性障害に関する脂質代謝異常に対する介入法の検討とその有効性確認、
 - ② 双極性障害に関する脂質代謝異常の双極性障害発症における生物学的意義の評価
 - ③ 双極性障害に関する診断に繋がりうる新規遺伝要因 (リスク遺伝子)・バイオマーカーの探索、
 - ④ 双極性障害に関するリスク遺伝子 (新規を含む)・バイオマーカーの診断応用への可能性の確認、
 - ⑤ うつ病(MDD)に関する遺伝環境 (GxE) 相互作用の解明、
 - ⑥ うつ病に関する予防介入法の開発、
 - ⑦ プロジェクトの総合的推進、
- の業務を開始した。

特に本年度は、双極性障害の血漿・DNA サンプリング、「双極性障害患者に ω 3 不飽和脂肪酸 (EPA/DHA) を投与、その代謝に影響する遺伝子多型で層別化して、治療反応性が異なるか」を検討する臨床研究の開始・継続に注力した。また、収集したサンプルを用い、リポドミクス解析や SNP

を利用した血中濃度に関わる QTL（量的形質）解析を施行し、一次結果を得た。さらに、うつ状態に関するゲノムコホートを推進し、サンプル数を拡大した。

To confirm the hypothesis where bipolar disorder (BD) is associated with the “lipid metabolism” abnormality, and its intervention contributes to the treatment efficacy of BD, Dr. N. Iwata (Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine) and Dr. K. Kasahara (RIKEN Brain Science Institute) have conducted the following projects:

- 1) Confirmation of implication and efficacy for the intervention on “lipid” abnormality for BD
- 2) Evaluation of biological significance on the “lipid” abnormality for developing BD
- 3) Identification of novel genetic factor (risk gene) and biomarker for BD susceptibility
- 4) Confirmation of possibility whether the novel genetic factor and biomarker is useful as diagnostic tool for BD
- 5) Elucidation of gene-environment interaction for major depressive disorder (MDD)
- 6) Development of prevention method for MDD
- 7) Integrative implementation of the project

Specifically, in this year, we have focused on the sampling of plasma and DNA from the BD patients, and starting up for the clinical research on omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) add-on therapy for BD (examining treatment efficacy stratified by genotypes). Also, using these collected samples, we have conducted the lipidomics study and the QTL analysis for the blood concentration of the lipids, including PUFA. Furthermore, we have promoted the genome cohort for the “depressive state”, which we have already started, by expanding the sample size.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 6 件）

1. Saito T, Ikeda M, Hashimoto R, Iwata N; Members of the Clozapine Pharmacogenomics Consortium of Japan, Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population., Biol Psychiatry in press
2. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tani H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. Mol Psychiatry in press

3. Kawase K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Takahashi A, Kamatani Y, Kawabe N, Hashimoto S, Ikeda M, Kubo M, Yoshioka K, Iwata N. Risk factors and clinical characteristics of the depressive state induced by pegylated interferon therapy in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Nov;70(11):489-497
4. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*. 2017 Mar;22(3):430-440
5. Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Xing J, Takasaki Y, Kushima I, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Mori D, Inada T, Iwata N, Ozaki N. Identification of a rare variant in CHD8 that contributes to schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility. *Schizophr Res*. 2016 Dec;178(1-3):104-106
6. Takasaki Y, Koide T, Wang C, Kimura H, Xing J, Kushima I, Ishizuka K, Mori D, Sekiguchi M, Ikeda M, Aizawa M, Tsurumaru N, Iwayama Y, Yoshimi A, Arioka Y, Yoshida M, Noma H, Oya-Ito T, Nakamura Y, Kunimoto S, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ujike H, Egawa J, Kuwabara H, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N. Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6:33311

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「若手研究者育成プログラム」、シンポジウム、池田匡志、日本生物学的精神医学会、2016/9/8、国内
2. 「気分障害の遺伝学的研究～薬理ゲノム学と疾患感受性」、口頭、池田匡志、日本生物学的精神医学会、2016/9/9、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし