

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業） 分担研究報告書

ゲノム情報の利用による自殺防止を目指した抗精神病薬開発に関する研究：
モデルマウス QTL ゲノム解析によるうつ状態感受性遺伝子の同定

分担研究者 吉川 武男
理化学研究所脳科学総合研究センター

研究要旨：自殺の主たる基礎疾患であるうつ病あるいはうつ状態の感受性遺伝子同定に向けて、マウスでうつ脆弱性に関係すると考えられている強制水泳テスト(FST)における無動時間と尾懸垂テスト(TST)における無動時間を規定している遺伝子座位を決定するために、QTL 解析の手法を用いた。まず4種類の近交系マウスを調べたところ、両テストにおける無動時間は C3H/He で最も短く（ストレス条件下で絶望しにくい）、C57BL/6 で最も長かった（絶望しやすい）。そこでこれら2種のマウスから F2 個体を 560 匹作成し、全個体について両テストを施行するとともに、各個体について全ゲノムをカバーする 120 個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムスキャンを行った。その結果、FST の無動時間を規定する主要座位として5箇所、TST の無動時間を支配する座位として4箇所検出できた。これらのうち、マウス染色体8番と11番の部位は両テストでオーバーラップしていた。また遺伝子間相互作用の検討では、TST の無動時間を支配する座位として、染色体6番と11番、11番とX染色体のエピスタシスの存在が明らかとなった。以上の結果は、今後これら染色体座位にコードされている責任遺伝子を特定し、ヒトでの相同遺伝子を解析する重要な材料を提供すると考えられる。

A. 研究目的

自殺にいたる原因としていろいろなものが想定されるが、中でもうつ病あるいはうつ状態を背景にもった希死念慮、自殺企図は大きな要因である。うつ病になり易さ、ストレス脆弱性に関係する遺伝子が見い出され、それに対する薬物が開発されれば、自殺を未然に防ぎ社会の損失を大幅に抑制するのに大いに貢献するものと期待される。そこで我々は、うつ病になり易さ、ストレス脆弱性に関係する遺伝子をマウスモデルを用いて同定することを目指した。

強制水泳テストと尾懸垂テストは、抗う

つ薬のスクリーニングテストとして確立している。両テストにおける「無動時間」は、抗うつ薬によって特異的に短縮できるからである。動物の「無動」は、回避不可能なストレス条件下での「諦め」「絶望状態」と解釈されている。そこで、無動時間を規定している遺伝子群を同定できれば、ヒトでのうつ病感受性遺伝子の重要なヒントとなる。動物モデルからのアプローチの利点は、(1)ヒトうつ病は多因子・多遺伝子疾患であり、個人毎に原因遺伝子のレパートリーには違いがあるだろうという原因異質性、および各原因遺伝子は小さな遺伝的

効果しか持たないという状況がある。このようなことからヒトでの解析だけでは限界がある、(2) マウスゲノムプロジェクトも急速に進んでおり、その成果を利用してマウスでの責任遺伝子の絞り込みが容易になりつつある、等の点が考えられる。

無動時間は連続変数であり、従って量的形質(quantitative trait)である。うつ病感受性も全か無かの2律ではなく、量的形質と言える。量的形質は一般に複数の遺伝によって支配されている。量的形質を支配している遺伝子座を quantitative trait loci (QTL) と呼び、QTL を求める方法を QTL 解析と言う。我々は今回、マウスを用いて強制水泳テストと尾懸垂テストにおける無動時間を支配している遺伝子座を検出すべく、ゲノムワイドな統合的 QTL 解析を行った。

B. 研究方法

[動物・行動試験]

マウスは、BALB/c, C3H/He (C3), C57BL/6 (B6), DBA/2 の4種類を検討した。表現型のテストには、8—10週齢の動物を用いた。入荷後少なくとも1週間 handling を行い、まず尾懸垂テスト(TST)を行った。TSTには自動計測装置(ニューロサイエンス社製、NS-TS/4)を用いて、10分間の尾懸垂セッションの間の無動時間を測定した。翌日、直径20 cm、深さ25 cm、水温25℃のプールを用いてマウスを15分間泳がせ、その翌日強制水泳テスト(FST)の本試験を5分間行った。無動時間は、室町機械社製の Supermex を用いて測定した。

なお今回の動物実験に関しては、理化学研究所が定める動物取扱倫理規定に準拠して行った。

[ゲノムスキャン]

行動試験の後、各マウスの尾を1 cm 切りクラボーの自動DNA単離装置NA-1000を

用いてDNA抽出を行った。ジェノタイプングには、全ゲノムを平均11 cM でカバーする120個のマイクロサテライトマーカーを用いた。遺伝子型判別は、蛍光ラベルしたプライマーでPCRした後ABI 3700自動DNA解析装置およびGENOTYPERソフトウェアを用いて行った。

[統計解析]

単一座位解析には、composite interval mapping法であるQTL CARTOGRAPHER v.1.21を用い、genome-wide significance ($\alpha = 0.05$) lod scoreも同ソフトのシミュレーションプログラムを用いて算出した。遺伝子間相互作用(epistatic interaction)の解析には、京都大学の中谷明弘によって開発されたANOVA法に基づくプログラムを用いた。

C. 研究結果

(1) 無動時間の系統差

4種の近交系マウスで強制水泳テスト(FST)の無動時間を測定したところ、B6 > BALB/c > DBA2 > C3の順であった。尾懸垂テスト(TST)では、B6 > DBA/2 > BALB/c > C3の順であった。これらには性差はなかった。そこで、どちらのテストでも無動時間の1番長かったB6の雌と1番短かったC3の雄を用いて126匹のF1世代を作成した。F1個体のrandom matingにより、F2個体を560匹作成した(雄260、雌300)。すべてのF1およびF2マウスについてFSTとTSTを施行し無動時間を測定した。これらの行動解析から、以下の遺伝学的パラメーターが求められた。

<広義の遺伝率>

FSTにおける無動時間：0.53

TSTにおける無動時間：0.45

<FSTの無動時間とTSTの無動時間の遺伝相関>

0.09

また、F2 個体の無動時間の分布は FST, TST とともに正規分布を示し (FST: skewness = 0.39, kurtosis = -0.19; TST: skewness = 0.36, kurtosis = -0.28)、これらの形質が多遺伝子によって規定されていることを裏付けた。

(2) QTL 解析 - single locus analysis

B6 と C3 マウス間で多型を示すマイクロサテライトマーカーをデータベースから選び出し、プライマー配列および PCR 条件を決定し、最終的に 120 個のマーカーを使用した。マーカー間の距離は平均 11 cM であり、最大のところで 23 cM であった。これらマーカーを用いて F2 個体 560 匹すべての genotyping を行った。

シュミレーションによって、今回のゲノムスキャンの significant linkage は、FST でロッドスコア 3.65, TST で 3.60 必要であることが分かった。Suggestive linkage の閾値としては、Lander & Kruglyak の基準であるロッドスコア 2.8 を採用した。これらの水準をパスした染色体部位は、FST: D6Mit289 (2.8), D8Mit242 (4.2), D8Mit93 (3.0), D11Mit271 (3.7), D17Mit185 (2.9)
TST: D4Mit203 (3.5), D8Mit242 (2.9), D11Mit271 (3.6), D14Mit257 (3.0)

()内はロッドスコアであった。

(3) QTL 解析 - epistatic interaction analysis

Two-locus interaction は、B6/B6:B6/B6, C3/C3:C3/C3, B6/B6:C3/C3 の遺伝子型の組み合わせを調べた。最後の組み合わせは、B6 のマウスが無動時間を減らす遺伝子を持っている可能性、逆に C3 のマウスゲノムの中に無動時間を延ばす遺伝子が潜んでいる可能性を考えてのことである。FST,

TST でシュミレーションにより閾値ロッドスコアを決定し、それらの基準を満たした染色体部位の組み合わせは FST では検出されず、TST では D11Mit271 (B6/B6) - DXMit172 (B6/B6) (lod score = 5.9) と D6Mit183 (B6/B6) - D11Mit271 (B6/B6) (lod score = 5.0) の 2 つの組み合わせが検出された。

D. 考察および結論

今回のマウス行動実験で、広義の遺伝率が両テストで約 50% であったことは、ヒトで双極性障害の遺伝率がやはり約 50% であることと符合する。また、両テストの遺伝相関が 0.09 と小さな値であったことは、両テストの薬物反応性を含めた類似性を考えると意外であった。その後の QTL 解析で、FST, TST でオーバーラップする QTL が染色体 8 番と 11 番の 2 箇所しかなかったこと、染色体 8 番では、C3 由来の D8Mit242 allele が FST では無動時間を減少させたが TST では増加させていること、染色体 11 番では、C3 由来の D11Mit271 allele が FST では優性型式で無動時間を減少させたが TST では相加的に減少させたというように作用形式が異なること、などが遺伝相関の低値に反映されたものと考えられる。

Single locus QTL 解析で、FST 無動時間の major locus として 5 箇所、TST 無動時間の major locus として 4 箇所検出できたが、上記のように両表現形質で遺伝子的基盤の重なりが少なかったという所見は、うつ状態に関係する遺伝子ネットワークの複雑さを示唆している。また、これら major locus で説明できる分散は、FST で全表現分散の 33%、TST で 26% と少なく、他にも効果の弱い数多くの遺伝子の関与および遺伝子間相互作用の寄与が考えられる。そこで我々は今回 genome-wide epistatic

interaction 解析を行ったわけであるが、染色体6番とX染色体の部位は染色体11番と相互作用してはじめて TST の無動時間に影響をおよぼすということが判明した。染色体11番の QTL は、単独でも FST, TST 両方の無動時間に作用し、また TST では他の染色体部位と相互作用もする。このマウス染色体11番の領域はヒトでは染色体5番長腕遠位部に相当し、躁うつ病と不安障害の連鎖解析で連鎖が報告されている部位でもある。抗うつ薬の治療標的はうつ病のほか不安障害も含んでいることと、マウス FST, TST の無動時間が抗うつ薬で短縮する事実を考え合わせると、マウス11番染色体上の QTL はとくに興味を持たれる。因みにこの領域には候補遺伝子として GABA A 受容体サブユニット遺伝子群が存在する。また、TST で染色体11番と相互作用する染色体Xの領域も、ヒトで躁うつ病と不安障害の連鎖が報告されているし、かつ GABA A 受容体サブユニット遺伝子がコードされている。

今回の研究で明らかになったうつ状態感受性 QTL の真の責任遺伝子を同定していくために、我々はコンソミックマウスの作成にとりかかっている。その先には、ヒトでの対応遺伝子を調査しうつ状態感受性、自殺感受性との関連を調べ創薬につなげていく作業がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshikawa, T., Kikuchi, M., Saito, K., Watanabe, A., Yamada, K., Shibuya, H., Nankai, M., Kurumaji, A., Hattori, A., Ishiguro, H., Shimizu, H., Okubo, Y., Toru, M. and Detera-Wadleigh, S.D.: Evidence for association of the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples. *Mol. Psychiatry* 6: 202-210, 2001.
- (2) Kurumaji, A., Nomoto, H., Yamada, K., Yoshikawa, T. and Michio Toru, M.: No association of two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and mood disorders in a Japanese sample. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 105: 172-175, 2001.
- (3) Kurumaji, A., Kuroda, T., Yamada, K., Yoshikawa, T., Toru, T.: An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first Intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample. *J Neural Trans* 108: 489-495, 2001.
- (4) Arinami, T., Ohtsuki, T., Takase, K., Shimizu, H., Yoshikawa, T., Horigome, H., Nakayama, J., Toru, M.: Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr. Res.* 52: 167-170, 2001.
- (5) Toyota, T., Shimizu, H., Yamada, K., Yoshitsugu, K., Meerabux, J., Hattori, E., Ichimiya, T., Yoshikawa, T.: Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls. *Schizophr. Res.* 52: 171-179, 2001.
- (6) Hattori, E., Ebihara, M., Yamada, K., Ohba, H., Shibuya, H., Yoshikawa, T.:

- Identification of a compound short tandem repeat stretch in the 5'-upstream region of the cholecystokinin gene, and its association with panic disorder but not with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 6: 465-470, 2001.
- (7) Yamada, K., Hattori, E., Shimizu, M., Sugaya, A., Shibuya, H., Yoshikawa, T.: Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2a adenosine receptor genes in panic disorder. *J. Neural Trans* 108: 837-848, 2001.
- (8) Hattori, E., Yamada, K., Toyota, T., Yoshitsugu, K., Toru, M., Shibuya, H., Yoshikawa, T.: Association studies of the CT repeat polymorphism in the 5' upstream region of the cholecystokinin B receptor gene with panic disorder and schizophrenia in Japanese subjects. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 105: 779-782, 2001
- (9) Toyota, T., Hattori, E., Meerabux, J., Yamada, K., Saito, K., Shibuya, H., Nankai, M., Yoshikawa, T.: Molecular analysis, mutation screening, and association study of adenylyate cyclase type 9 gene (ADCY9) in mood disorders. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* 114: 84-92, 2002.
- (1 0) Akanuma, N., Saitoh, O., Yoshikawa, T., Matsuda, H., Ishikura, N., Kato, M., Adachi, N., T.Onuma, T.: Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- (1 1) Reyes, G. D., Esterling, L. E., Corona, W., Ferraren, D., Rollins, D. Y., Padigaru, M., Yoshikawa, T., Monje, V., D., Detera-Wadleigh, S. D.: Map of candidate genes and STSs on 18p11.2, a bipolar disorder and schizophrenia susceptibility region. *Mol. Psychiatry* (in press)
- (1 2) Toyota, T., Yamada, K., Saito, K., Detera-Wadleigh, S. D., Yoshikawa, T.: Association analysis of adenylyate cyclase type 9 gene using pedigree disequilibrium test in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* (in press)
- (1 3) Yoshikawa, T., Watanabe, A., Ishitsuka, Y., Nakaya, A., Nakatani, N.: Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice. *Genome Research* (in press)
- (1 4) Hattori, E., Yamada, K., Ebihara, M., Toyota, T., Masahiro M., Shibuya, H., Takeo Yoshikawa, T.: An association study of the short tandem repeat in the 5' upstream region of the cholecystokinin gene with mood disorders in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (in press)

自殺の生物学的マーカーとなる遺伝子変異の検索 —自殺とセロトニン神経系の機能的遺伝子多型との相関研究—

分担研究者 神戸大学大学院医学系研究科 精神神経科学分野 前田 潔
 共同研究者 神戸大学大学院医学系研究科 精神神経科学分野 白川 治、小野久江、青山慎介、
 岡村健二、菱本明豊、服部晴起
 神戸大学大学院医学系研究科 法医学分野 主田英之、上野易弘
 横浜市立大学医学部 法医学教室 西村明儒

研究要旨 自殺の背景には何らかの精神疾患が存在することが多いが、原因となる精神疾患は単一ではなく、自殺には精神疾患の疾患単位を越えた共通の生物学的機序が考えられる。本研究では、自殺に至る生物学的要因を遺伝子レベルで明らかにし、自殺の生物学的マーカーを同定することにより、向精神薬の適切な選択法等、生物学的側面から自殺の予防に対する具体的でかつ有効な方法を見いだそうとするものである。

A. 研究目的

自殺の生物学的背景としては、衝動性の障害やストレス耐性低下との関連からセロトニン (5HT) 神経伝達系の失調が最も広く受け入れられている。今回我々は、5HT 神経系の遺伝子多型、とくに機能的変化をもたらすと考えられる遺伝子多型に着目し、以下の 5HT 神経系における遺伝子多型と自殺との相関研究を行った。

- ・トリプトファン水酸化酵素 (TPH) :
A-6526G (promoter), A218C (intron7)
- ・セロトニントランスポーター (5HTT) :
5HTT-LPR (promoter), 5HTT-VNTR (intron2)
- ・5HT1A 受容体: Pro16Leu, Gly272Asp
- ・モノアミン酸化酵素 A (MAOA) :
uVNTR (promoter)

B. 研究方法

神戸大学医学部法医学教室において行った法医学部検例での自殺既遂者 163 例 (男性 113 例、女性 50 例、平均年齢±SD: 47.9±17.6 歳) を対象とした。健常対照群は、383 例から、自殺既遂者と性別・年齢を対照させた 163 例 (男性 113 例、女性 50 例: 44.7±14.9 歳) を無作為抽出した。自殺既遂者および健常対照者の血液から DNA を抽出し、5HT 神経系遺伝子多型については既報に従い変異の有無を同定した。自殺既遂者群、健常対照群の遺伝子型ならびに遺伝子頻度を χ^2 検定にて比較検討した。なお、本研究は、神戸大学大学院医学系研究科遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

今回の解析の対象となった遺伝子多型の遺伝子型、遺伝子頻度は自殺者群、コントロール群の間で有意差は認められなかった (表 1)。

D. 考察および結論

今回の解析の対象となった遺伝子が自殺に関与している可能性は低いと考えられた。今後はさらに多数の症例で、ハプロタイプや他の 5HT 関連遺伝子多型の解析に加え、性差、年齢、複数の機能的遺伝子多型の組合せを考慮にいたった解析を予定している。さらに DNA マイクロアレイを用いた自殺者脳における発現プロファイル解析による候補遺伝子の絞り込みと未知の遺伝子多型の探索を検討している。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H. Ono et al. Journal of Psychiatric Research. 2001; 35(3): 169-172
- 2) N. Nishiguchi et al. American Journal of Medical Genetics. 2001; 105(4): 343-345

3) H. Ono et al. American Journal of Medical Genetics. 2002 (in press)

4) N. Nishiguchi et al. American Journal of Medical Genetics. 2002 (in press)

2. 学会発表

H. Ono et al. November 10-15, 2001 31st Annual Meeting Society for Neuroscience

表 1 自殺者群、コントロール群における遺伝子多型の遺伝子型頻度

	Suicide victims	Controls
TPH A-6526G	(n=132)	(n=132)
AA	89	89
AG	42	38
GG	1	5
TPH A218C	(n=132)	(n=132)
AA	29	26
AC	68	71
CC	35	35
5HTT-LPR	(n=133)	(n=133)
s/s	78	80
s/l	51	46
l/l	4	7
5HTT-VNTR	(n=133)	(n=133)
12/12	117	110
12/10	14	21
10/10	2	2
Pro16Leu	(n=163)	(n=163)
Pro/Pro	157	159
Pro/Leu	6	4
Leu/Leu	0	0
Gly272Asp	(n=163)	(n=163)
Gly/Gly	146	149
Gly/Asp	17	13
Asp/Asp	0	1
MAOA uVNTR		
male	(n=107)	(n=108)
allele 1	54	62
allele 3	53	46
female	(n=46)	(n=53)
allele 1/allele1	15	16
allele 1/allele3	23	22
allele 3/allele3	8	15

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍 該当無し

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Yoshikawa, T, Kikuchi, M, Saito, K, Watanabe, A, Yamada, K, Shibuya, H, Nankai, M, Kurumaji, A, Hattori, A, Ishiguro, H, Shimizu, H, Okubo, Y, Toru, M and Detera-Wadleigh, SD	Evidence for association of the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples.	Mol Psychiatry	6	202-210	2001
Kurumaji, A, Nomoto, H, Yamada, K, Yoshikawa, T and Toru, M	No association of two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and mood disorders in a Japanese sample.	Am J Med Genet Neuro-psychiatric Genet	105	172-175	2001
Kurumaji, A, Kuroda, T, Yamada, K, Yoshikawa, T, Toru, T	An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first Intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample	J Neural Trans	108	489-495	2001
Arinami, T, Ohtsuki, T, Takase, K, Shimizu, H, Yoshikawa, T, Horigome H, Nakayama, J, Toru, M	Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population.	Schizophr Res	52	167-170	2001
Toyota, T, Shimizu, H, Yamada, K, Yoshitsugu, K Meerabux, J, Hattori, E, Ichimiya, T, Yoshikawa, T	Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls.	Schizophr Res	52	171-179	2001
Hattori, E, Ebihara, M, Yamada, K, Ohba, H, Shibuya, H, Yoshikawa, T	Identification of a compound short tandem repeat stretch in the 5'-upstream region of the cholecystokinin gene, and its association with panic disorder but not with schizophrenia.	Mol Psychiatry	6	465-470	2001
Yamada, K, Hattori, E, Shimizu, M, Sugaya, A, Shibuya, H, Yoshikawa, T	Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2a adenosine receptor genes in panic disorder.	J Neural Trans	108	837-848	2001
Hattori, E, Yamada, K, Toyota, T, Yoshitsugu, K, Toru, M, Shibuya, H, Yoshikawa, T	Association studies of the CT repeat polymorphism in the 5' upstream region of the cholecystokinin B receptor gene with panic disorder and schizophrenia in Japanese subjects.	Am J Med Genet Neuro-psychiatric Genet	105	779-782	2001

Toyota, T, Hattori, E, Meerabux, J, Yamada, K, Saito, K, Shibuya, H, Nankai, M, Yoshikawa, T	Molecular analysis, mutation screening, and association study of adenylate cyclase type 9 gene (ADCY9) in mood disorders.	Am J Med Genet Neuro-psychiatric Genet	114	84-92	2002
Yamada M, Yamada M, Yamazaki S, Takahashi K, Nara K, Ozawa H, Yamada S, Kiuchi Y, Oguchi K, Kamijima K, Higuchi T, Momose K	Induction of cysteine string protein after chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex.	Neurosci Lett	301	183-186	2001
Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K	Serotonin 2A receptor gene polymorphism is not associated with completed suicide.	J Psychiatr Res	35	173-176	2001
Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K	No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population.	Am J Med Genet	105	343-355	2001
Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K	No evidence of an association between a functional monoamine oxidase a gene polymorphism and completed suicides.	Am J Med Genet	114	340-342	2002
Akanuma, N, Saitoh, O, Yoshikawa, T, Matsuda, H, Ishikura, N, Kato, M, Adachi, N, TOnuma, T	Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome.	J Neuropsych Clin Neurosci		(in press)	2002
Reyes, G D, Esterling, L E, Corona, W, Ferraren, D, Rollins, D Y, Padigaru, M, Yoshikawa, T, Monje, V, D, Detera-Wadleigh, S D	Map of candidate genes and STSs on 18p11.2, a bipolar disorder and schizophrenia susceptibility region.	Mol Psychiatry		(in press)	2002
Toyota, T, Yamada, K, Saito, K, Detera-Wadleigh, S D, Yoshikawa, T	Association analysis of adenylate cyclase type 9 gene using pedigree disequilibrium test in bipolar disorder.	Mol Psychiatry		(in press)	2002
Yoshikawa, T, Watanabe, A, Ishitsuka, Y, Nakaya, A, Nakatani, N	Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice.	Genome Research		(in press)	2002
Hattori, E, Yamada, K, Ebihara, M, Toyota, T, Masahiro M, Shibuya, H, Takeo Yoshikawa, T	An association study of the short tandem repeat in the 5' upstream region of the cholecystokinin gene with mood disorders in the Japanese population.	Am J Med Genet Neuro-psychiatric Genet		(in press)	2002
Yamada, M, Higuchi, T	Functional genomics and antidepressant research.	Eur Neuropsychopharmacol		(in press)	2002