

格についての診断面接も含まれていることが、特徴の一つである。また、家族内にアルコール依存症や摂食障害を有する同胞や親子が同居する場合など、家系調査ではしばしば見られる、同一家系内に様々な精神疾患が複数見られるという実情や、同一患者における同時罹患の問題にも対応できるように、精神科領域で取り扱われる広範囲の疾患についても、幅広く診断評価ができるようになっていく。

DIGS は、国立精神・神経センター精神保健研究所分子遺伝学研究グループのメンバーによって日本語に翻訳され、1993年にDIGS日本語版が完成している。1990年代後半になって精神分裂病を対象とした全国レベルの遺伝子解析研究グループである Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSLSG) が結成されたのに続き、気分障害を対象とした同様の遺伝子解析研究グループである Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders (JGIMD) も結成され、これらが全国規模の共同研究として進められるようになって以降、対象者の精神科臨床診断の重要性が再認識されるようになり、DIGS日本語版についても2000年に出版された¹⁾。

本研究はDIGS日本語版の信頼性の確立を目指した予備的検討として、精神分裂病圏および気分障害圏の患者6例を対象に3～5名の評価者が同席面接を施行し、実質的な使用を行うにあたっての評価対象者の範囲や問題点・留意点を見出す目的で行われたものである。ここでは、その6例の対象者の人口統計学および臨床的プロフィール、実際に評価したセッション内訳、評価に要した時間、評価者間の一致率を調べ、これらを基にDIGS日本語版の使用上の留意点についての検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

本研究は、国立精神・神経センター国府台地区の倫理委員会で承認を得て実施している遺伝子解析研究に付随して行われた臨床評価であり、全ての対象者に対して本研究の意義を十分に説明し、研究参加への書面による同意を得た後に、改めてDIGS日本語版による臨床評価の日程を設定し、実施したものである。

臨床評価は2001年3月から7月にかけて、国

立精神・神経センター国府台病院臨床試験外来において行われ、対象となった精神疾患患者6例のうち、前半3例は3名の評価者で、後半3例は5名の評価者で、同席面接により行った。

C. 研究結果

対象患者の診断内訳 (DSM-IV) は、精神分裂病2例、大うつ病性障害3例、双極II型障害 (急速交代型) 1例であり、性別は男性5例、女性1例、平均年齢は41歳 (27～51歳) であった。また婚姻状況は、既婚が2例、未婚が4例であり、対象者の学歴は、大学卒業が5例、大学院博士課程修了が1例であった。臨床評価の対象となった精神疾患患者6例のプロフィールを表1に示す。

面接に要した時間の平均は、精神分裂病群が1時間38分、大うつ病性障害群が1時間13分で、6例の平均は1時間43分 (1時間3分～3時間30分)、また中央値は1時間20分であった。評価者間の一致率に関しては、今回対象となった6例のいずれにおいても、ほとんど全ての項目で全員の評価が一致した。また、対象者の機能を連続量で評価するGASの評点についても、今回の予備的検討では評価者間一致率はきわめて高く、10点を越える相違は見られなかった。

D. 考察

1) DIGS日本語版の評価時間について

DIGSの精神疾患の診断に関する各セッションは、主に「はい」か「いいえ」で回答する数個の質問で始まるが、これらの質問はスクリーニングを目的としており、焦点となる核症状の存在が否定されれば、そのセッションの残りの部分はスキップして、次のセッションへ進むことができる。このため、症状の少ない被験者では面接時間が大幅に短縮される仕組みになっている。今回の研究で最も長時間を要した症例5で3時間30分の面接時間を要したのは、双極II型気分障害の主要評価セッションである大うつ病、躁病のほか、アルコール依存、物質乱用、精神病症状、不安障害、摂食障害など多くのセッションのスクリーニング質問に肯定的な回答をしたためである。また、次に長時間を要した症例4は各種精神疾患の診断評価に加え、個別の精神症状の重症度を評価するSANSとSAPSも同時に行ったためである。一般に

精神分裂病圏の患者においては、診断面接の評価に加え、SANSやSAPSを用いた個別症状の重症度評価まで同時に実施すると全体の診断評価面接時間が長くなっていく傾向がある。個別精神症状の重症度評価は本来診断評価面接中に行うものではなく、精神分裂病の診断確定後に独立して評価する性質のものであるため、2例目の精神分裂病患者(症例6)では実施しなかったが、それでも1時間20分を要したのは、気分障害の症状の既往を訴え、大うつ病のセクションを最後まで行う必要があったからと考えられる。

DIGS原版を用いた場合、面接に要した時間は、精神疾患を有さない被験者の場合が30分であるのに対し、複雑な症状を有する被験者の場合は4時間を要し、また中央値は2時間30分程度であったと報告されている²⁾。本研究では、6例の面接時間の平均値は1時間43分であり、また中央値は1時間20分とDIGS原版を用いた評価よりも短かった²⁾。これは今回の被験者が全員大学卒業以上の学歴を有しており、知的水準が高かったため、質問の理解が早かったことによるものと考えられる。

2) 評価者間の一致率について

今回対象となった6症例のいずれにおいても、ほとんど全ての項目で全員の評価が一致しており、信頼性の高い範囲ではさきわめて高い評価者間信頼性が示されたといえる。これはDIGSの設問のほとんどが複数の選択肢からの選択形式であるので、被験者が明確に一つの選択肢を回答でき、評価者によらず同一の評価がなされるようになっているためと考えられる。

また、今回の信頼性の高い検出でGAS評点の評価者間一致率も極めて高く、10点を越える相違はみられなかったが、これは各評価者に事前に評価練習用の症例要旨集⁴⁾を配布して十分なトレーニングを行った後に診断面接に臨んだこと、また1時間以上わたる綿密な診断面接の後に評価を行ったことなどが高い一致率の得られた要因であると考えられる。

3) 尺度使用上の留意点について

まず、日米間の民族・宗教・文化・社会的背景の相違により、日本の実情にそぐわない質問項目があるという点が挙げられる。

日本は多民族国家ではないので、人種的な背景

は多様ではないが、遺伝研究のための面接であることから、人種といった生物学的な要素は重要である。しかし、DIGSにおける人種を選択肢は、欧米系が細分化されているのに対し、アメリカに比較的小さいアラブ系、アジア系が一括されており、世界標準を指して作成されているとは言い難い。やはり日本語版ではアジア系についての選択肢をより細かく設けるなどの対応が必要であろう。

宗教に関しては、幼年時代に信仰していたものを問う設問があるが、日本では特に幼年時代には入信しない割合が多い。成年においても、ある宗教がその「家」で信仰されていることは多いが、冠婚葬祭などの際に意識される程度で、日常的な活動に大きく影響することは少ない。また、この項目においても、日本で多く信仰されている仏教や神道の選択肢がないので検討する必要がある。

このほか、人口統計学のセクションのなかには原版に忠実であるために日本の実状にそぐわない項目もあり、現実に即した改訂は必要であろう。たとえば、ミドルネームや軍隊経験の有無などは削除し、月付の表記法や身長・体重の単位など日米間で相違のある項目については日本の実状にあわせたものを使用すべきであろう。

また、精神疾患各論のなかの項目でも文化・社会的背景の相違により、日本の実情に必ずしも合わない設問が見られる。

アルコール乱用と依存のセクションでは、アルコールの種類や計量のしかたがそうである。アルコールの種類は主にビール、ワイン、リキュールに大別されているが、日本では日本酒や焼酎も飲用されている。日本酒はラインに、焼酎はリキュールに相当すると考えることができるが、含有するアルコールの量が問題であるので、換算できるようにしておく必要がある。また、カクテル、酎ハイ、果実酒などの回答を得た場合にも対応できるようにしておくのと良いと思われる。計量に関しては、合、リットルといった日本で使用されている単位での表記が必要であろう。

今回は精神疾患患者を対象としたため、患者家族を対象としたSIS修正版のセクションについては、実際の評価は行わなかったが、既に訳書的な解説でも指摘しているように¹⁾、「魔術的な思考」の項目は日本人にはほとんど通用しない内容となっている。特定の数字や三角形の神秘性、

黒魔術、うさぎの足や幸運の馬蹄などの部分は、原文に忠実であるよりも妥当性を損なわない範囲で日本人に馴染みのある事例に変更する必要性があるものと考えられた。

修正MMS (Mini Mental State) のセクションにおいては、単語を逆に綴ったり、評語者の言うフレーズを繰り返したりする項目については原文に忠実なままであるが、やはりそのままの英語では日本人には馴染みのない設問という感が否めず、このためMMS試験日本語版では「world」を「富士の山」に置き換えた設問になっている。これはMMS試験日本語版で論ずべき問題でもあるが、発音と文字が一致しない英語と一致する日本語では言動造りが異なることから、この置き換えは日本人には馴染み深い単語に置き換えられていても、全く別の設問課題になってしまっていることに留意しなければならない。日本人に馴染みがなくても原文に忠実にすべきか、あるいは多少は設問内容が異なっても日本人が馴染める用語や単語を使うべきであるかどうかは、翻訳日本語版スケールを作成する際に常に留意しなければならない重要な課題の一つであると考えられる。

身体化障害のセクションでは、初めで悩んだ年齢 (設問17)、最近の症状が出現した年齢 (設問18) を尋ねた後に、身体化障害で悩んだ持続期間を尋ねているが (設問19)、これについては症状出現期間が発症から現在までの期間かのいずれかに統一して評価を行うのが適当であろう。

また原文に忠実なままの翻訳では質問の意図がわかりにくい項目もあり、例えば精神病のセクションの設問17は、トレーニングマニュアルに従って、例えば「幻覚を伴う妄想を信じていた時期がありましたか。例えば、誰かがあなたの後をつけてきて、その時に声が聞こえていたというような確信をしたことがありましたか。」というような聴き方をするなど表現を工夫する必要がある。評価尺度を使用する際に一般にいえることであるが、DIGSについても使用前にトレーニングマニュアルに精通している必要性がある。

4) DIGS 日本語版の評価対象者について

精神疾患の遺伝子解析研究は、浸透率や優性劣性の遺伝形式、広義か狭義かの診断基準等を仮定して行う古典的なメンデル遺伝様式をモデルにしたパラメトリックな連鎖解析から、近年は遺伝形

式の仮定を必要としないノンパラメトリックな連鎖解析である罹患同胞対解析へと移行しつつあり、さらにポリジーン仮説の激盛や症例収集の容易さも手伝って、連鎖解析から遺伝的危険因子の検索を目的とした症例対照群間比較関連解析が主流となりつつある。実際、罹患同胞対解析や症例対照群間比較関連研究などでは、ターゲットとなる精神疾患の中核患者を集積する目的では、診断確定には一般的な精神科臨床研究に用いられるSCIDなどの標準的な診断面接を用いて行うことも可能である。実際、DIGSによる診断面接は長時間を要することから、限られた時間内に多数の症例の臨床診断を必要とする状況においては、現実的な選択肢とはいえない。

しかし、操作的な診断基準による精神疾患の診断情報と遺伝子配列の解析結果だけが有効な数として一人歩きをして、それらの統計解析から有意な結果が得られても精神疾患の新たな知見に結びついてこなかったことはこれまでの精神疾患に関する遺伝子解析研究が明確に示してきたところである。いうまでもなく、臨床遺伝学は家系調査から始まり、遺伝負荷の濃厚な精神疾患患者が多数みられる家系の正確な臨床評価が重要であるということは、臨床遺伝学的見地からは何も変わっていない。精神疾患多発家系には、精神分裂病でも分裂病型人格障害でもない分裂病型人格 (Schizotypy) の存在など、多様な症状を呈する患者や家族が含まれていることは歴然としており、これらを適切な診断面接により正しく診断評価し、臨床症状を的確に把握することはいつの時代の精神疾患の遺伝子解析研究においても重要なことであると考えられる。ただし、今回の予備的検討では、精神疾患患者を対象としたため、主として患者家族などを対象として行う分裂病型人格に関する各セクション(L,M,W)の検討は行えなかった。これらの信頼性の確立は今後の課題となろう。

今後、精神疾患ゲノムバンクなどで精神疾患患者の臨床データがDNA試料と一緒に保存され、広範な遺伝子解析研究に利用されることが想定されるが、今回の予備的検討でも診断面接に最低でも1時間以上に及んだことを考慮すると、DIGS日本語版を用いた臨床評価の対象者は、精神疾患患者全てを対象とするのは賢明とはいえず、その多発家系における患者および家族に限定して実施する

のが現実的であると考えられ、ここで議論した留意点を十分に踏まえた上でDIGS日本語版を使用することにより、十分に科学的な臨床データを収集することが可能であると考えられる。

E. 結論

DIGS 日本語版の評価対象者は、精神疾患多発家系の患者及び家族に限定するのが現実的であると考えられ、その使用上の留意点を遵守して使用することにより、十分に科学的な臨床データを収集することが可能であると考えられた。

F. 文献

- 1) 稲田俊也, 伊藤雅臣 (監訳): 米国立精神保健研究所分子遺伝学研究グループによる遺伝研究のための精神科診断面接 (DIGS) 日本語版 (The Japanese version of Diagnostic Interview for Genetic Studies [DIGS]). 星和書店, 東京, 2000年10月28日.
- 2) Nurnberger JI, Biehar MC, Kaufmann CA, et al.: Diagnostic Interview for Genetic Studies: Rationale, Unique Features, and Training. Arch Gen Psychiatry 51: 849-59, 1994.
- 3) Spitzer RL, Endicott J, Robins E: Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 35: 773-82, 1978.
- 4) Spitzer RL, Gibbon M, Endicott J: 北村俊則, 加藤元一郎, 齋尾英子ほか (訳): 総合評価尺度 (GAS) と症例要旨集. 精神科診断学 8: 281-304, 1997.
- 5) Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, et al.: Structured Clinical Interview for DSM-III-R. American Psychiatric Press, Washington DC, 1990.
- 6) Nakamura A, Inada T, Kitao Y, Katayama Y: Association between catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and severe alcoholic withdrawal symptoms in male Japanese alcoholics. Addiction Biology 6: 233-238, 2001.
- 7) Drube J, Kawamura N, Nakamura N, Komaki G, Ando T, Inada T: No leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide part of neuropeptide Y (NPY) in Japanese population or Japanese with alcoholism. Psychiatr Genet 11: 53-55, 2001.
- 8) Hirotsu C, Aoki S, Inada T, Kitao Y: An exact test for the association between the disease and alleles at highly polymorphic loci -With particular interest in the haplotype analysis-. Biometrics 57: 148-157, 2001.
- 9) Ishigoaka J, Inada T, Miura S: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. Psychiatr Clin Neurosci 55: 403-414, 2001.
- 10) Takase K, Ohtsuki T, Migita O, Toru M, Inada T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia. Schizophrenia Res 52: 161-165, 2001.
- 11) 稲田俊也: 遺伝子研究における倫理規定. 分子精神医学 4: 102-105, 2001.
- 12) 稲田俊也, 樋口輝彦, 上島国利, 稲田俊也, 樋口輝彦, 上島国利, 中込和幸, 岡島由佳, 三村将, 磯野 浩, 大坪大次, 山田光彦, 籠本淳子, 岩波 明, 早島奈津子, 篠田淳子, 松尾幸治, 大溪俊幸, 三宮正久, 中川龍策, 西岡玄太郎, 加藤忠史, 山田和夫, 田島 治, 神庭重信, 岡崎祐士, 長沼英俊: Young Mania Rating Scale 日本語版の信頼性についての予備的検討. 臨床精神薬理 5(4): 425-431, 2002.
- 13) 飯嶋良味, 北尾淑恵, 稲田俊也: STR マーカーを用いた association study. 分子精神医学 2: 印刷中.

躁うつ病の発症関連遺伝子に関する

探索的研究

分担研究者 三國 雅彦 群馬大学医学部附属病院神経精神医学教室 教授

研究要旨

Wolfram 症候群は糖尿病や視神経萎縮を来す常染色体劣性の遺伝性疾患であるが、この疾患には高率に精神疾患を合併することが知られており、原因遺伝子 *WFS1* は双極性障害の連鎖領域の一つである 4 番染色体短腕 16 にマップされているため、我々は *WFS1* 遺伝子を双極性障害の発症脆弱性に関わる候補遺伝子と考え、双極性障害患者 47 名と対照群 192 名とで関連研究を行った。これまでの研究で、患者群において exon 領域に 12 の一塩基置換 (SNPs) を見出したが、それぞれの SNP 頻度は患者群と対照群とで差が見られなかったため、今回さらに intron や *WFS1* 遺伝子の upstream、downstream の領域も含めスクリーニングを行うことによりさらに 13 の SNPs を見出した。これらの 13 の SNPs のうち、11 個は新規のもので、前回とあわせて 14 個の新規 SNPs を *WFS1* 遺伝子を含んだ 50kb の範囲に見い出すことができた。見い出された全ての SNPs のうち、高頻度に見られるもの 5 個について連鎖不平衡の検定を行い、haplotype を構築してそれぞれの型について頻度を比較したところ、有意差の見られる型がある事が分かった。

A. 研究目的

Wolfram 症候群は糖尿病や視神経萎縮を来す常染色体劣性の遺伝性疾患であるが、この疾患には高率に精神疾患を合併することが知られており、原因遺伝子 *WFS1* は双極性障害の連鎖領域の一つである 4 番染色体短腕 16 にマップされているため、*WFS1* 遺伝子は双極性障害の発症脆弱性に関わる有力な候補遺伝子と考えられる。そこで我々はこの遺伝子の双極性障害への関与の有無を検討するため、関連解析を行った。

B. 研究方法

対象は、DSM-IV に基づいて診断された双極 I 型 L+ 双極 II 型 47 名および正常対照 192 名である。本研究は、群馬大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。検体採取に際しては、文書による説明を行い、同意の得られた者のみを対象とした。

患者血液より抽出した DNA を用いて、direct sequencing 法により一塩基多型 (SNP) を検出し、患者群と対照群での対立遺伝子頻度の差を統計学的に検定した。また、見出された SNPs を用いて haplotype を構築し、患者群に有意に見いだされる haplotype があるかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

1. 実施事項等の対象とする個人の権擁護

1) 「ヘルシンキ宣言」の遵守について

ヘルシンキ宣言の主旨を尊重し、医の倫理的配慮を取るものとする。

2) 個人及び家族のプライバシー保護について
個人情報、DNA 試料、及び遺伝子情報はすべて記号化し、本計画に關与しない守秘義務を有する個人情報識別管理者を設置する (連結可能を廃止)。

3) 参加中止の自由及び中止による不利益の有無について

試料等の提供は任意であり、試料等の提供の依頼を受けた人は、提供に同意しないことにより不利益な対応を受けない。また、同意はいつでも撤回でき、同意の撤回により不利益な対応を受けない。

II. 実施事項等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

説明文書には、(1) 調査目的と方法、(2) 期待される効果、(3) 調査に参加しなくても不利益を得ないこと、(4) 個人情報が外部に漏れることがないこと、を記載する。被験者各人に以上の内容を書面と口頭で説明し、対象者が十分理解した上で各人から署名入りの同意書を得る。

III. 実施事項等によって生じる個人への利益及び不利益並びに危険性

1) 個人への利益

得られた情報は直ちに個人の治療に役立つものではないが、研究成果は将来において予防法や根本的治療法の確立に貢献することが期待される。

2) 個人への不利益及び危険性

採血に伴う肉体的苦痛、遺伝子解析への不安などの心理的問題、プライバシーの侵害が考えられる。採血時にショック症状を訴えた場合には、直ちに適切な処置をする。遺伝子を解析することに対して、後に被験者が不安を覚えたり相談したいことが出てきた場合は、被験者の主治医もしくはインフォームド・コンセント担当者などへの申し出を受けて応答する。必要であれば適切なカウンセリング担当者に紹介する。プライバシー侵害の恐れに対しては、情報保護には十分な注意・配慮をすることとしており、被験者および社会的に問題が生じないよう対処する。なお、本研究の実施においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して行った。

C. 研究結果

今回の研究では、WFS1 遺伝子の exon, intron, さらに 5', 3'-UTR を 10kb づつ含む全長約 50kb の範囲について 12 人のコントロールサンプルを用いて SNPs の検出を行ったところ、13 個の SNPs を検出する事が出来た。これらのうち、11 個は新規のものであった。以前、exon 領域で見出した SNPs も含め、頻度の高い SNPs は 5 個見つかった(-29391C/T, -16945G/A, -6038A/G, 1021G/A, 6843T/C)。これら 5 個の SNPs は 50kb の範囲にまんべんなく分布していた。そこで、まず、5 個の SNP から 2 個取り出して、全ての組み合わせについて連鎖不平衡の検定を行ったところ、いずれの組み合わせによっても連鎖不平衡がある事が分かった。次に、これら連鎖不平衡にある SNPs を用いて haplotype を構築し、それぞれの型の頻度に差があるかどうか検討した。20 通りの haplotype が構築できたが、このうち TAAGT(p=0.0174)、TGGET(p=0.0389)、CAAGC(p=0.0177) の 3 型について患者群と対照群とで有意差を見出す事が出来た。

D. 考察

双極性障害に遺伝因子が関与していることは、この疾患が家族集積性を示すことや過去の双生児研究・養子研究から明かであるが、一卵性双生児での発症一致率が 100%でなく、浸透率も低いことから環境因子も強く関与していると考えられる。双極性障害はいわゆる multifactorial -polygenic disease であり、過去の linkage

analysis によって様々な染色体部位にピークが見出されていることから複数の遺伝因子が関与していると思われる。今回はこれまでの連鎖解析によって示された候補部位のうち、4p16 に約を絞り、この領域の候補遺伝子についてスクリーニングを行い、連鎖不平衡のある 5 個の SNPs を用いて haplotype を構築し、疾患との有意な関連が示唆されるアレルを見出す事が出来た。今回見出したこれらの SNPs が直接疾患に関与しているのか、または、有意差の見られたアレルに乗っている他の変異が疾患に関与しているのかは不明であり、さらなる検討が必要であると思われる。

E. 結論

WFS1 遺伝子において、疾患と関連するアレルを 3 型見出した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
精神医療研究年報 第 33 集 2001 p15-20
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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-Wadfeigh, 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 Neuropsychiatric 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
Arimami, 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	Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet	105	779-782	2001

	schizophrenia in Japanese subjects.				
Toyota, T, Hattori, E, Meerarubux, J, Yamada, K, Saito, K, Shibuya, H, Nankai, M, Yoshikawa, T	Molecular analysis, mutation screening, and association study of adenylyl cyclase type 9 gene (ADCY9) in mood disorders.	Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet	114	84-92	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	12	357-366	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, Fsterling, 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 adenylyl cyclase type 9 gene using pedigree disequilibrium test in bipolar disorder.	Mol Psychiatry		(in press)	2002
Hattori, E, Yamada, K, Ebiha, 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)	2002
Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T	Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia	Mol Psychiatry	6	211-216	2001
Ishiguro H, Ohtsuki T, Okubo Y, Kurumaji A, Arinami T	Association analysis of the pituitary adenylyl cyclase activating peptide gene (PACAP) on chromosome 18p11 with schizophrenia and bipolar disorders	J Neur Transm	108	849-854	2001
Takase K, Ohtsuki T, Migita O, Toru M, Inada T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T	Association of ZNF74 gene genotypes with age at onset of schizophrenia.	Schizophr Res	52	161-165	2001
Ohtsuki T, Toru M, Arinami T	Mutation screening of the metabotropic glutamate receptor mGluR4 (GRM4) gene in patients with schizophrenia	Psychiatr Genet	11	79-83	2001
Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T	Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha genes in schizophrenia and alcohol dependence; possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence	Am J Med Genet	114	15-23	2002

Ohtsuki T, Watanabe H, Toru M, Arinami T	Lack of evidence for association between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and schizophrenia	Psychiat Res	109	93-96	2002
Sakurai T, Migita O, Toru M, Arinami T	An association between a missense polymorphism in the close homologue of 1.1 (CHIL1, CALL) gene and schizophrenia	Mol Psychiatry		(in press)	2002
Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Hattori E, Yoshikawa T, Arinami T	Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees	Mol Psychiatry		(in press)	2002
Hori K, Inada T, Tominaga I, Oda T, Teramoto H, Kashima H	Pacing rhythms of "wanderers" with dementia	Psychogeriatrics	1	76-81	2001
Iwata N, Ozaki N, Inada T, Goldman D	An association of a 5-HT _{2A} receptor polymorphism, Pro155Ser, to schizophrenia	Mol Psychiatry	6	217-219	2001
Nakamura A, Inada T, Kitao Y, Katayama Y	Association between catechol-o-methyltransferase (COMT) polymorphism and severe alcoholic withdrawal symptoms in male Japanese alcoholics	Addiction Biology	6	233-238	2001
Drube J, Kawamura N, Nakamura N, Komaki G, Ando T, Inada T	No leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide part of neuropeptide Y (NPY) in Japanese population or Japanese with alcoholism	Psychiatr Genet	11	53-55	2001
Hirotsu C, Aoki S, Inada T, Kitao Y	An exact test for the association between the disease and alleles at highly polymorphic loci -With particular interest in the haplotype analysis-	Biometrics	57	769-778	2001
Ishigooka J, Inada T, Miura S	Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial	Psychiatr Clin Neurosci	55	403-414	2001
Inada T, Yagi G, Miura S	Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol	Schizophr Res		(in press)	2002
Obata T, Yamanaka Y, Inada T, Kinemuchi H, Orelund L	In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP induced dopaminergic neurotoxicity in the striatum	Biogenic Amines		(in press)	2002
Yutaka Ono, Junko Ando, Naoko Onoda, Kinio Yoshimura, Shigenobu Kanba, Masami Hirano and	Genetic structure of the five-factor model of personality in a Japanese twin population.	Kcio Journal of Medicine	49	152-158	2000

Masahiro Asai					
Imamura A, Tsujita T, Kayashima T, Oda R, Kikuchi T, Hayashida M, Hamada A, Fujimaru K, Matsumoto S, Hashida A, Nakane Y, Okazaki Y	.Lack of association between the hKCa3 gene and Japanese schizophrenia patients	Psychiatr Genet	11	227-229	2001
山田和男, 吉川武男	うつ病 分子遺伝学的研究の現状	日本臨床	59	1465-1470	2001
服部栄治, 吉川武男	不安の分子遺伝学	精神医学レビュー	39	19-27	2001
糸川昌成, 吉川武男	分裂病の分子医学	現代医療	33	93-99	2001
稲田俊也, 樋口輝彦, 上島国利, 中込和幸, 岡島由佳, 三村 将, 磯野 浩, 大坪天平, 白田光孝, 稲本淳子, 岩波 明, 平島奈津子, 篠田淳子, 松尾幸治, 大塚優幸, 三宮正久, 中川種栄, 西岡玄太郎, 加藤忠史, 山田和夫, 田島 治, 神庭重信, 野崎祐士, 長沼英俊	Young Mania Rating Scale 日本語版の信頼性についての予備的検討	臨床精神薬理	5	425-431	2002
稲田俊也	遺伝子解析研究の倫理規定	分子精神医学	1	68-71	2001
飯嶋良味, 北尾淑志, 稲田俊也	STR マーカーを用いた association study	分子精神医学		(in press)	2002
上村拓治, 神庭重信	うつ病の病態生理学	JIM	11	788-791	2001
上村拓治, 神庭重信	気分障害の分子遺伝学	Excerpta Medica Newsletter	2	7	2002
根本出, 伊藤雅之, 岩崎剛士, 丹羽真一	精神疾患ブレインバンクとは; 福島県立釜大における取り組み	ぜんかれん	9	19-23	2001
丹羽真一	精神分裂病の最近の研究の進歩	生体の科学	52	75-85	2001
川本孝憲, 櫻井敬子, 間島竹彦, 井田逸朗, 福田正人, 三國雅彦, 正公成, 武田純	双極性障害の発症脆弱関連遺伝子における一塩基多態 (SNPs) を用いた関連研究	精神医療研究年報	33	15-20	2001

20010617

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。