

込み・遺伝子の単離に非常に役立つ。我々は、C57BL/6 (B6)と C3H/He (C3)マウス近交系間でそれぞれを受容系統、供与系統とした「表」・「裏」のコンソミックラインを、無動時間の QTL が認められた染色体 2 番、4 番、6 番、8 番、11 番、14 番、17 番、X 染色体について作成を開始した。

本年度は、まず B6、C3 間の F1 雄を 21 匹用いて、2 つの親系統に戻し交配し雄 378 匹を得た (N2 世代)。この 378 匹を 77 個のゲノムワイドマーカーを用いて、上記対象染色体に関して best male (対象染色体上のマーカーはすべてヘテロとして残り、それ以外の染色体が受容系統のマーカーでなるべく置き換わった個体) を各 2 匹ずつ選択した。それら best male 個体を再び親系統に戻し交配して、染色体 2 番については 69 匹の雄、染色体 4 番- 63 匹、6 番- 78 匹、8 番-76 匹、11 番- 102 匹、14 番- 77 匹、17 番- 65 匹の雄個体をそれぞれ得た (N3 世代)。N3 世代の選択にあたっては、対象染色体のヘテロ性が保たれているか見るために、各染色体につき 6- 9 個のマイクロサテライトマーカーを用いて調べた。常染色体に関しては、現在 N3 世代個体を親系統に戻し交配して各染色体につき相当数の雄を確保して、再びすべての個体をゲノムワイドマーカーを用いてタイピングして、best male (N4 世代) を選択する予定である。X 染色体に関しては、現在 N2 世代を作成中である。

[QTL 上の候補遺伝子の解析]

強制水泳テストにおける無動時間の QTL の 1 つがマウス染色体 17 番にあったが、その部位はヒトでは染色体 18 番短腕に相当し、これまでの躁うつ病の連鎖解析で繰り返し連鎖が報告されてきた部位でもある。マウス染色体 17 番 QTL には多数の遺伝子が存在するが、我々は NADH dehydrogenase と Rab-13 を解析の対象に取り上げた。理由は、

別の動物実験 (学習性無力ラットの DNA micorarray 解析) から示唆された感受性候補遺伝子の中で、遺伝子座位が 17 番 QTL と重なったのがこれら 2 つの遺伝子であったためである。

B6 と C3 マウスからゲノム DNA を抽出し、2 つの遺伝子のタンパクをコードしているエクソン配列を、PCR-direct sequencing 法により調べた。しかしアミノ酸配列に影響を与える塩基置換は見いだせなかった。

[ヒト遺伝子の解析]

マウスの QTL 解析で、染色体 11 番は強制水泳テストおよび尾懸垂テストの両方でオーバーラップするピークが得られた部位である。ヒトでは染色体 5 番長腕に相当し、躁うつ病および不安障害でも連鎖が報告されている領域である。そこには GABA (γ -amino butyric acid) A 受容体のサブユニット遺伝子群がコードされている。そこで、すでに知られている GABA A receptor 遺伝子の $\alpha 1$, $\alpha 6$ subunit 上の多型を用いて、気分障害サンプルで case-control association study を行った。

対象は、DSM-IV に基づいて診断された気分障害 (単極性障害+双極性障害) 203 名と対照群 202 名で、理化学研究所の倫理委員会承認されたプロトコールに基づき、書面による同意の得られた者である。 $\alpha 1$ のイントロン 1 に存在する 15413G>A、および $\alpha 6$ のエクソン 11 に存在する 603814T>C を PCR-direct sequencing 法でタイプした。両多型とも男性では対立遺伝子、遺伝子型頻度ともに有意差は認められなかったが、女性では $\alpha 1$ —15413G>A で、対立遺伝子頻度 $P = 0.0176$ 、 $\alpha 6$ —603814T>C で対立遺伝子頻度 $P = 0.0118$ 、遺伝子型頻度 $P = 0.0335$ と有意差が認められた。2 つの SNP (single nucleotide polymorphism) からなるハプロタイプ解析では $P = 0.0031$ であった。

D. 考察および結論

マウスの QTL 解析から、系統的に責任遺伝子まで絞り込んでいくのはコンソミックマウスの樹立をもって可能となる。我々は常染色体のコンソミックマウスを作成するのに N2, N4 世代で best male を選択するという“スピードコンソミックマウス”の手法を用いているので、N5 世代で hemisomic mice が完成する予定である。その後、hemisomic mice どうしをかけあわせてコンソミックとする。

系統的アプローチと平行して、今年度は候補遺伝子の B6, C3 間での配列解析と GABA A receptor 遺伝子のヒトでの解析を行った。前者に関しては塩基置換がなかったが、遺伝子の調節領域に多型がある可能性は否定できない。今後もこのような候補遺伝子解析を行い、多型が確認できればヒトでの解析を行っていく。後者の GABA A receptor サブユニット遺伝子群に関しては、 $\alpha 6$ でアミノ酸置換を伴う多型、 $\alpha 1$ で前頭葉における有意な発現レベルの差異をマウスですでに確認しており、ヒトで解析する十分な根拠となっていた。結果は女性群で有意差が認められたが、これはマウスで GABA A receptor サブユニット遺伝子群が載っている染色体 11 番の部位と X 染色体の部位が epistatic interaction を示すという QTL 解析の結果と比較して考えると興味深い。今回の研究結果から、GABA A receptor 遺伝子が気分障害の発症に関与する可能性が得られたが、11 番染色体（ヒトでは 5q）にコードされているサブユニット遺伝子群のうち、どの遺伝子のどの多型が真に疾患に関与しているのか調べるには、今後ヒトサンプルを増やし高密度マッピングを行っていく必要がある。

E. 研究発表

(1) Toyota, T., Hattori, E., Meerabux, 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.

(2) 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.

(3) Akanuma, N., Saitoh, O., Yoshikawa, T., Matsuda, H., Ishikura, N., Kato, M., Adachi, N., T. Onuma, T.: Interictal schizophrania-like psychosis in a patient with double cortex syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14: 210-213, 2002.

(4) Reyes, G. D., Esterling, L. E., Corona, W., Ferraren, D., Rollins, D. Y., Padigar, 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* 7: 337-339, 2002.

(5) 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.* 114: 523-526, 2002.

(6) 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* 7: 450-452, 2002.
- (7) Ebihara, M., Ohba, H., Ohno, S., Yoshikawa, T.: Genomic organization and promoter analysis of the human nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 6$ subunit (*CHNRA6*) gene: *Alu* and other elements direct transcriptional repression. *Gene* 298: 101-108, 2002.
- (8) Ohtsuki, H., Ishiguro, H., Detera-Wadleigh, S.D., 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* 7: 954-961, 2002.
- (9) Yoshitsugu, K., Meerabux, J.M.A., Asai, K., Yoshikawa, T.: Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (in press)
- (10) Iwayama-Shigeno, Y., Yamada, K., Toyota, T., Shimizu, H., Hattori, E., Yoshitsugu, K., Fujisawa, T., Yoshida, Y., Kobayashi, T., Toru, M., Kurumaji, A., Detera-Wadleigh, S., Yoshikawa, T.: Distribution of haplotypes derived from three common variants of the NR4A2 gene in Japanese schizo-phrenic patients. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (in press)
- (11) Ebihara, M., Ohba, H., Hattori, E., Yamada, K., Takeo Yoshikawa, T. Transcriptional activities of cholecystokinin promoter haplotypes and their relevance to panic disorder susceptibility. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.* (in press)
- (12) Kikuchi, M., Yamada, K., Toyota, T., Itokawa, M., Hattori, E., Yoshitsugu, K., Shimizu, H., Yoshikawa, T. Two-step association analyses of the chromosome 18p11.2 region in schizophrenia detect a locus encompassing C18orf1. *Mol. Psychiatry* (in press)
- (13) Toyota, T., Yamada, K., Detera-Wadleigh, SD, Yoshikawa, T. Analysis of a cluster of polymorphisms in *AKTI* gene in bipolar pedigrees: a family-based association study. *Neurosci. Lett.* (in press)
- (14) Itokawa M., Yamada K., Yoshitsugu K., Toyota T., Suga T., Ohba H., Watanabe A., Hattori E., Shimizu H., Tetsuo Kumakura T., Ebihara M., Meerabux J.M.A., Michio Toru M., Yoshikawa T. A microsatellite repeat in the promoter of the NMDA receptor 2A subunit (*GRIN2A*) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics*, (in press)

厚生労働省科学研究費（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向精神薬開発に関する研究

「自殺の生物学的マーカーとなる自殺関連遺伝子の探索」

分担研究者 前田 潔 神戸大学大学院医学系研究科精神神経科学分野・教授

研究要旨：モノアミン神経伝達に影響を与え気質に関与すると考えられる機能的遺伝子多型であるセロトントランスポーター（5HTT）遺伝子多型（5HTT-LPR）、ドーパミンD4受容体（DRD4）遺伝子多型（-521C/T）、A型モノアミン酸化酵素（MAOA）遺伝子多型（MAOA-uVNTR）、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）遺伝子多型（158Val/Met）に着目して、自殺との関連研究を行った。さらに、これら遺伝子多型間の相互作用と自殺との関連についても検討した。その結果、5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4：-521C/T多型では、自殺既遂者群と健常対照群における遺伝子型ならびに遺伝子頻度の分布に有意な差を認めなかったが、COMT：158Val/Met多型では、男性においてのみ遺伝子型の分布に有意差がみられ、遺伝子頻度でも自殺既遂者群でG（Val）アレルが少ない傾向を認めたことから、男性では高COMT活性が自殺に抑制的に働いていることが示唆された。さらに、上記多型間の相互作用を検討したところ、男性においてのみ、5HTT-LPRとMAOA-uVNTRおよび5HTT-LPRとCOMT：158Val/Met多型で、遺伝子型の組合せの分布に有意差を認めた。性差を考慮してモノアミン神経伝達に影響を与えるいくつかの機能的遺伝子多型の相互作用を解析することは、自殺に関連した神経化学的失調や気質を明らかにするために有用であると考えられた。

A. 研究目的

自殺の背景として精神疾患の存在が重要であるが、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。自殺に至る機序としては、衝動性制御障害や低いストレス耐性等が考えられているが、こうした背景に自殺に至る気質の関与が考えられる。近年、人格傾向や気質を規定している遺伝子の存在が

明らかになりつつあり、損害回避とセロトニン（5HT）神経系、新奇性追求とドーパミン（DA）神経系との関連が示唆されている。

本研究では、5HTならびにDA神経伝達に影響を与え気質への関与が考えられている機能的遺伝子多型とされるセロトントランスポーター（5HTT）遺伝子多型（5HTT-LPR）、ドーパミンD4受容体（DRD4）遺伝子多型（-521C/T）、A型モノアミン酸化酵素（MAOA）遺伝

子多型 (MAOA-uVNTR)、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 遺伝子多型 (158Val/Met) と自殺との相関研究を行った。さらに、これら遺伝子多型間の相互作用と自殺との関連についても検討した。

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剖検例での自殺既遂者 163 例 (男性 112 例、平均年齢±標準偏差: 48.7±17.0 歳; 女性 51 例: 47.13±20.0 歳) を対象とした。健常対照群 169 例 (男性 114 例: 45.3±15.5 歳; 女性 55 例: 48.9±18.7 歳) は、自殺既遂者と性別・年齢を対照させるため無作為抽出した。本研究では、自殺に関連する気質を規定する遺伝的要因として、モノアミン神経伝達に影響を与えるとされる機能的遺伝子多型に着目した。5HT 神経系では、5HTT-LPR (1/s 多型) ならびに MAOA-uVNTR (3/4 多型)、DA 神経系では、DRD4: -521C/T 多型ならびに COMT: 158Val/Met 多型を解析の対象とした。

自殺既遂者および健常対照者の血液から DNA を抽出し、各遺伝子多型については既報に従い関心領域を PCR 法により増幅した後、電気泳動により変異の有無を同定した。5HTT-LPR では 1 アレルよりさらに長い挿入配列を示すアレル、MAOA-uVNTR (3/4 多型) では繰り返し数 2 回ならびに 3.5 回を示すアレルを有する症例がごく少数存在したが、今回の解析からは除外した。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。

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。検体の採取にあたってはご遺族に研究の趣旨を説明し文書による同意を得た。

C. 研究結果

5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4: -521 C/T 多型では、自殺既遂者群 (全例・男・女) と健

常対照群 (全例・男・女) における遺伝子型ならびに遺伝子頻度の分布に有意な差を認めなかった。

一方、COMT: 158Val/Met 多型では、男性自殺既遂者群と男性対照群において遺伝子型の分布に有意差がみられ、遺伝子頻度でも男性自殺既遂者群で G (Val) アレルが少ない傾向を認めた (表 1)。

5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4: -521 C/T 多型、及び COMT: 158Val/Met 多型間の相互作用を検討したところ、男性自殺既遂者群と男性対照群においては、5HTT-LPR と MAOA-uVNTR、および 5HTT-LPR と COMT: 158Val/Met 多型において遺伝子型の組合せの分布に有意差を認めた (表 2)。

D. 考察

気質との関連が示唆されている 5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4: -521 C/T 多型及び COMT: 158Val/Met 多型と自殺との相関研究を行った。5HTT-LPR、MAOA-uVNTR、DRD4: -521 C/T 多型については、自殺既遂者群と健常対照群における遺伝子型ならびに遺伝子頻度の分布に有意な差を認めなかったことから、これら 3 多型は、少なくとも単独では自殺に至る気質の遺伝的要因、ないしは自殺にみられる神経化学的失調に関与する遺伝的要因として働いている可能性は少ないと考えられた。3 多型のうち 5HTT-LPR については、自殺との関連について多くの先行研究があるが、結果の一致をみてもおらず否定的な報告も多い。今回の結果からも 5HTT-LPR が単独で自殺に関連する可能性は低いと考えられた。

一方、COMT: 158Val/Met 多型では、男性においてのみ、自殺との関連が示唆されが、高活性を示すとされる G (Val) アレルが自殺既遂者群で少ない傾向を認めたことから、男性では、高 COMT 活性が自殺に抑制的に働いていることが示唆される。

さらに、5HTT-LPR、DRD4: -521 C/T 多型、

MAOA-uVNTR 及び COMT : 158Val/Met 多型間の相互作用を検討したところ、男性においてのみ 5HTT-LPR と MAOA-uVNTR、および 5HTT-LPR と COMT 158Val/Met 多型の遺伝子型の組合せの分布に自殺既遂者群と対照群で有意差を認められた。今回の解析では、症例数が限られておりどの組み合わせが自殺と関連しているかについては結論を得るには至っていないが、さらに多数の症例で、複数の機能的遺伝子多型の相互作用を考慮した解析が必要と考えられた。

E. 結論

モノアミン神経伝達に関連し、気質を規定していると考えられる機能的遺伝子多型と自殺との相関研究を行った。その結果、男性において、COMT:158Val/Met 多型と自殺との相関を見いだした。自殺の生物学的背景を同定する上で、促進的要因のみならず抑制的要因にも着目することが重要と考えられた。

気質を規定する遺伝子やモノアミン神経伝達の異常が自殺の生物学的要因として関与するにしても、複数の機能的遺伝子多型によって規定されている可能性が高いことを考慮すると、今後もモノアミン神経伝達に変化をもたらすいくつかの機能的遺伝子多型における相互作用を、性差を考慮してさらに多くの症例で検討することで、自殺に関連した神経化学的失調や気質を遺伝子レベルで明らかにすることができると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K. Lack of an association between 5HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims.

Am J Med Genet 114 : 423-425 2002.

(2) 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 : 340-2 2002.

(3) Ono, H., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Kitamura, N., Hashimoto, T., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. Mol. Psychiatry 7 : 1127-1132 2002.

(4) 小野久江、白川治、西村明儒、主田英之、上野易弘、前田潔 自殺者におけるセロトニン神経伝達系遺伝子多型精神薬療基金研究年報 34 : 242-247 2002.

2. 学会発表

(1) 小野久江、白川治、橋本健志、林賢浩、服部晴起、北村登、西村明儒、主田英之、上野易之、前田潔 自殺者死後脳におけるトリプトファン水酸化酵素免疫活性と遺伝子多型 第24回日本生物学的精神医学会 さいたま、2002

(2) 岡村健二、菱本明豊、小野久江、林賢浩、橋本健志、北村登、松石邦隆、西村明儒、主田英之、上野易弘、白川治、前田潔 自殺者におけるセロトニン6受容体遺伝子多型 第24回日本生物学的精神医学会 さいたま、2002

(3) 菱本明豊、小野久江、林賢浩、橋本健志、北村登、松石邦隆、西村明儒、主田英之、上野易弘、白川治、前田潔 自殺者死後脳におけるセロトニン2A受容体遺伝子多型 第24回日本生物学的精神医学会 さいたま、2002

(4) 青山慎介、小野久江、西口直希、西村明儒、主田英之、上野易之、白川治、前田

潔 自殺者におけるFYNおよびNMDA受容
体2B遺伝子多型 第24回日本生物学的精
神医学会 さいたま、2002

(5) 白川治、小野久江、青山慎介、菱本明
豊、岡村健二、柳雅也、服部晴起、山本康
二、前田潔 自殺と気質規定遺伝子との相
関研究 第35回精神神経系薬物治療研究
報告会 大阪 2002

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. Genotype and allele frequencies of the COMT (158Val/Met) polymorphism

	Genotype			Allele	
	AA (%)	AG (%)	GG (%)	A (%)	G (%)
Suicides (n=163)	16 (10%)	79 (48%)	68 (42%)	111 (34%)	215 (66%)
Controls (n=169)	18 (11%)	61 (36%)	90 (53%)	97 (29%)	241 (71%)
Male suicides (n=112)	9 (8%)	60 (54%)	43 (38%)	78 (35%)	146 (65%)
Male controls (n=114)	10 (9%)	42 (37%)	62 (54%)	62 (27%)	166 (73%)
Female Suicides (n=51)	7 (14%)	19 (37%)	25 (49%)	33 (32%)	69 (68%)
Female Controls (n=55)	8 (15%)	19 (35%)	28 (50%)	35 (32%)	75 (68%)

Male: genotype : $\chi^2=6.7$, $df=2$, $p=0.036$, allele $\chi^2=3.1$ $df=1$, $p=0.080$

Female: genotype : $\chi^2=0.86$, $df=2$, $p=0.96$, allele $\chi^2=0.07$, $df=2$, $p=0.93$

表 2. Compound genotype for the 5HTT polymorphism (Male)

	Male suicides (n=102)			Male controls (n=101)		
	ll	ls	ss	ll	ls	ss
COMT*						
AA	0 (0%)	5 (5%)	4 (4%)	0 (0%)	2 (2%)	6 (6%)
AG	1 (1%)	19 (19%)	34 (34%)	4 (4%)	17 (17%)	17 (17%)
GG	2 (2%)	11 (11%)	26 (26%)	2 (2%)	24 (25%)	29 (29%)
DRD4						
CC	0 (0%)	7 (7%)	11 (11%)	0 (1%)	6 (6%)	12 (12%)
CT	2 (2%)	18 (18%)	28 (27%)	4 (4%)	18 (18%)	28 (28%)
TT	1 (1%)	10 (10%)	25 (25%)	2 (2%)	19 (19%)	12 (12%)
MAOA**						
3	2 (2%)	14 (14%)	36 (35%)	4 (4%)	32 (32%)	23 (23%)
4	1 (1%)	21 (21%)	28 (27%)	2 (2%)	11 (11%)	29 (29%)

*5HTT vs COMT: $\chi^2=14.25$, $df=7$, $p=0.048$

5HTT vs DRD4 : $\chi^2=9.48$, $df=8$, $p=0.30$

**5HTT vs MAOA: $\chi^2=14.05$, $df=5$, $p=0.015$

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
Nishioka G, Yamada M, Kudo K, Takahashi K, Kiuchi K, Higuchi T, Momose K, Kamijima K and Yamada M	Induction of kf-1 after repeated electroconvulsive treatment and chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex and hippocampus.	J Neural Transmission	1	in press	2003
Yamada M, Takahashi K, Tsunoda M, Nishioka G, Kudo K, Ohata H, Kamijima K, Higuchi T, Momose K, Yamada M	Differential expression of VAMP2/ synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex.	Pharmacogenomics J	2	377-382	2002
Yamada M, Higuchi T	Functional genomics and antidepressant research.	Eur J Neuro-psychopharmacol	12	235-244	2002
Toyooka, K., Asama, K., Watanabe, Y., Muratake, T., Takahashi, M., Someya, T. and Nawa, H.	Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients.	Psychiatry Res	110	249-257	2002
Futamura, T., Toyooka, K., Iritani, S., Niizato, K., Nakamura, R., Tsuchiya, K., Someya, T., Kakita, A., Takahashi, H. and Nawa, H.	Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients.	Mol Psychiatry	7	673-682	2002
Toyooka, K., Iritani, S., Makifuchi, T., Shirakawa, O., Kitamura, N., Maeda, K., Nakamura, R., Niizato, K., Watanabe, M., Kakita, A., Takahashi, H., Someya, T. and Nawa, H.	Selective reduction of a PDZ protein, SAP-97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia.	J Neurochem	83	797-806	2002

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 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., T. Onuma, T.	Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome.	The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	14	210-213	2002
Reyes, G. D., Esterling, L. E., Corona, W., Ferraren, D., Rollins, D. Y., Padigar, 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	7	337-339	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 cholecystinin gene with mood disorders in the Japanese population.	Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet	114	523-526	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	7	450-452	2002
Ebihara, M., Ohba, H., Ohno, S., Yoshikawa, T.	Genomic organization and promoter analysis of the human nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 6$ subunit (<i>CHNRA6</i>) gene: <i>Alu</i> and other elements direct transcriptional repression.	Gene	298	101-108	2002
Ohtsuki, H., Ishiguro, H., Detera-Wadleigh, S.D., 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	7	954-961	2002

Yoshitsugu, K., Meerabux, J.M.A., Asai, K., Yoshikawa, T.	Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient.	Am J Med Genet Neuropsychia- tric Genet		in press	
Iwayama-Shigeno, Y., Yamada, K., Toyota, T., Shimizu, H., Hattori, E., Yoshitsugu, K., Fujisawa, T., Yoshida, Y., Kobayashi, T., Toru, M., Kurumaji, A., Detera-Wadleigh, S., Yoshikawa, T.	Distribution of haplotypes derived from three common variants of the NR4A2 gene in Japanese schizophrenic patients.	Am J Med Genet Neuropsychia- tric Genet		in press	
Ebihara, M., Ohba, H., Hattori, E., Yamada, K., Takeo Yoshikawa, T.	Transcriptional activities of cholecystokinin promoter haplotypes and their relevance to panic disorder susceptibility.	Am J Med Genet Neuropsychia- tric Genet		in press	
Kikuchi, M., Yamada, K., Toyota, T., Itokawa, M., Hattori, E., Yoshitsugu, K., Shimizu, H., Yoshikawa, T.	Two-step association analyses of the chromosome 18p11.2 region in schizophrenia detect a locus encompassing C18orf1.	Mol Psychiatry		in press	
Toyota, T., Yamada, K., Detera-Wadleigh, SD, Yoshikawa, T.	Analysis of a cluster of polymorphisms in <i>AKT1</i> gene in bipolar pedigrees: a family-based association study.	Neurosci Lett		in press	
Itokawa M., Yamada K., Yoshitsugu K., Toyota T., Suga T., Ohba H., Watanabe A., Hattori E., Shimizu H., Tetsuo Kumakura T., Ebihara M., Meerabux J.M.A., Michio Toru M., Yoshikawa T.	A microsatellite repeat in the promoter of the NMDA receptor 2A subunit (<i>GRIN2A</i>) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia.	Pharmaco-gen etics		in press	
Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K.	Lack of an association between 5HT1A receptor gene s structural polymorphisms and suicide victims.	Am J Med Genet	114	423-425	2002
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

Ono, H., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Kitamura, N., Hashimoto, T., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K.	Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls.	Mol Psychiatry	7	1127-1132	2002.
小野久江、白川治、西村明儒、主田英之、上野易弘、前田潔	自殺者におけるセロトニン神経伝達系遺伝子多型	精神薬療基金研究年報	34	242-247	2002