

- Wada K, Nishikawa T, and Kawai M: D-Cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurological Sci*, in press
6. Mikami T, Naruse N, Furuya Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis — using exploratory eye movements. *Psychiatry Clinical Neurosci*, in press.
7. Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S and Nishikawa T: Differential regulations by stimulants of neocortical expression of *mrtl*, *arc* and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. *Synapse*, in press.
- (2) 著書
1. 西川 徹、融 道男: 精神分裂病の生物学—最近の進歩 脳を知る・創る・守る 「脳の世紀」推進会議編 クバプロ、東京、pp.160-183, 2002.
2. 安宅勝弘、岩間久行、西川 徹: 精神分裂病. 看護のための最新医学講座 第12巻: pp266-284、中山書店、東京、2002
3. 黒田 安計、西川 徹、ドパミン・興奮性アミノ酸仮説、佐藤光源編『精神分裂病の治療—臨床と基礎』(3. 原因と病態モデル 3-3、精神分裂病の概念)、印刷中、朝倉書店.
- (3) 総説
1. 黒田安計、西川 徹: 覚せい剤による遺伝子発現 *分子精神医学* 2: 31-37, 2002
2. 西川 徹: 分裂病の分子メカニズムを探る. *こころのクリニック* (東京精神神経科診療所協会誌) 2号: 76-91, 2002
3. 車地暁生、西川 徹: ストレス関連遺伝子. 特集「PTSD の分子生物学」 *分子精神医学* 2: 205-210, 2002.
4. 西川 徹: 薬理学的モデルを用いた分裂病の発症および再燃に関与する遺伝子の探索 *精神神経学雑誌* 104: 487-492, 2002
5. 西川 徹: 精神分裂病 (統合失調症) の分子メカニズム. *Pharma Medica* 20(11): 25-33, 2002
6. 西川 徹: 統合失調症—動物モデルからのアプローチ 特集「精神疾患の分子医学」 *Molecular Medicine* 40: 270-278, 2003
7. 柏 淳, 西川 徹: 統合失調症の病態・治癒機転と神経可塑的变化 特集「分子薬理学の進歩—新しい仮説の提言」 *分子精神医学* 3: 1-7, 2003
2. 学会発表
- (1) 国際学会
1. Tsuchida H, Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Hirai N, Nakabayashi T, Nishikawa T: Sellp Spindle in Human Prefrontal Cortex: An Electrocorticographic Study. XII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. partnership for Mental Health. Yokohama, Japan, August 28, 2002.
2. Yamamoto N, Tomita U, Umino A, Tsuchida H, Sakurai S, Shimazu D, Taniguchi G, Nishikawa T: Uptake and release of D-serine in the rat cortical synaptosome. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 4, 2002.
3. Tsuchida H, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A, Fukui K, Nishikawa T: Cloning of a D-serine-regulated transcript *dsr-1* from the rat cerebral cortex. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 4, 2002.
4. Yamashita M, Yoshida S, Numachi Y, Fujiyama K, Toda S, Matsuoka H, Kajii Y, Nishikawa T: Methamphetamine altered the expression of *EphA5* mRNA in memory-related brain regions. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 6, 2002.
5. Y Numachi, Yoshida S, Fujiyama K,

Yamashita M, Toda S, Matsuoka H, Kajii Y,  
Nishikawa T: Methamphetamine increased  
spinophilin mRNA in medio-dorsal thalamus.  
32nd Society for Neuroscience Annual  
Meeting. Orland, FL, USA, November 6,  
2002.

(2) 国内学会

1. 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 嶋津奈, 桜  
井新一郎, 谷口豪, 西川 徹: Characterization  
of D-serine-regulated transcripts in rat  
cerebral cortex. 第 45 回日本神経化学会大会,  
札幌 7. 18, 2002

**H.** 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記すべきことなし

## 脳内在性 D-セリンの作用調節による 統合失調症の自殺行動に対する新規治療法開発に関する研究

分担研究者 山本 直樹

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学・助手

研究協力者 櫻井新一郎、嶋津 奈、谷口 豪

**研究要旨** 統合失調症において、自閉、感情鈍麻、意欲低下といった陰性症状を主体とした抗精神病薬治療抵抗性の症状がしばしば遷延し、経過中に予測困難な自殺行動が高い頻度で認められる。D-セリンが既存の抗精神病薬に抵抗性の症状を改善する可能性が推定され、脳内在性 D-セリンの調節をもたらす薬剤の開発が望まれている。本研究では、D-セリンの脳内代謝にかかわる分子機構を明らかにすることによって、統合失調症の新規治療薬をスクリーニングする上での標的分子候補を提供することを目標課題としている。今年度は、選択的神経細胞体破壊後の D-セリンの変化を解析し、D-セリン脳内代謝における神経細胞ネットワークの役割を明らかにした。

### A. 研究目的

統合失調症においては、抗精神病薬治療に抵抗性を示す陰性症状、すなわち自閉、感情鈍麻、意欲低下がしばしば遷延し、その結果、経過中に予測困難な自殺行動が高い頻度で認められる。ほ乳類の脳内在性分子 D-セリンが精神異常発現薬フェンサイクリジンによって引き起こされる動物の異常行動に対して改善効果をもつこと、さらに、実際 Harvard 大学の Coyle らが統合失調症患者に対して D-セリン経口投与の臨床試験を行ない、陰性症状や認知機能を改善する効果を報告したことから、D-セリンが既存の抗精神病薬に抵抗性の症状を改善する可能性が推定され、脳内在性 D-セリンの調節をもたらす薬剤の開発が望まれる。そこで、本研究では、D-セリンの脳内代謝にかかわる分子機構を明らかにすることによって、統合失調症の新規治療薬をス

クリーニングする上での標的分子候補を提供することを目標課題としている。

### B. 研究方法

実験には 7 週齢の Wistar 系雄性ラットをもちいた。神経細胞体を選択的に破壊（グリア細胞や神経終末は存続）する毒素のひとつであるキノリン酸（PBS に溶解）、ないし PBS のみを pentobarbital 麻酔下にて 7 週齢ラットの両側内側前頭葉皮質に 240 nmol を局所注入した。神経細胞体の選択的破壊は、最終的に冠状断切片の cresyl violet 染色の顕微鏡観察により確認した。局所注入による炎症性反応がほぼ消退する 1 週間後に各部位における D-セリンおよび他のアミノ酸組織含量を調べた。組織サンプルは除蛋白したのち、抽出サンプルの遊離アミノ酸に対して N-ter-

butyloxycarbonyl-L-cysteine (Boc-L-Cys)および o-phthaldialdehyde (OPA)にて室温 2 分間誘導体化処理をしたのち、HPLC にアプライされ、4-um Nova-Pak C18 カラムにて分離された。

### C. 研究結果

局所神経細胞体の選択的破壊活性をもつキノリン酸を投与後に注入部位を cresyl violet 染色により顕微鏡観察した。注入 1 週間後には、急性期の非特異的炎症性反応として認められる gliosis はほぼ消退していることが確認された。アストロサイトなどのグリア系細胞も保たれているが、介在性ニューロンや局所から他の組織部位に投射するニューロンなど、キノリン酸注入局所に細胞体をもつ神経細胞は選択的に消失していることがわかった。この局所を含んだ組織をサンプリングして D-セリンを含んだ各種アミノ酸を定量測定した。内側前頭葉皮質に注入した場合、対照群(PBS 注入)に比して、GABA の含量が著明に低下していた。この時、D-セリンも対照群の 30% 程度にまで低下することが明らかとなった。一方、L-セリンは約 70%残っていた。このことから、この D-セリンの著明な低下は D-体に特異的な変化であると考えられる。次に、前頭葉皮質局所の選択的神経細胞体破壊における線条体部分の各種アミノ酸を測定した。その結果、GABA、D-セリンおよび L-セリンのいずれの含量にも有意な変化が認められなかった。従って、上記の前頭葉皮質における変化は細胞破壊局所でのみ特異的に起こっていると考えられる。一方、線条体局所にキノリン酸注入をおこなって、線条体局所で神経細胞体を選択的に破壊してその局所での GABA、D-セリン、L-セリンの組織含量を同様に測定した。線条体組織においては、medium spiny neuron と呼ばれる GABA 作動性ニューロンが 90 ないし 95%を占めると考えられている。本実験では、線条体においても GABA および D-セリンは有意に低下して

いた。一方、L-セリンは対照群に比して有意な低下があるものの約 70%残っていた。このとき前頭葉皮質では GABA、D-セリン、L-セリンはいずれも変化を認めなかった。

### D. 考察

選択的神経細胞体破壊後の D-セリンの解析結果から、D-セリン含量の変化は、他部位から投射を受けた神経終末ではなく、局所に存在する神経細胞体の破壊を反映していると考えられる。すでに、われわれを含む複数の研究グループの結果からアストロサイトを主としたグリア細胞に D-セリンが取り込まれ、細胞内に含まれていることが示されている。従って、D-セリンの生合成や代謝にはグリア細胞がかかわっている。さらに今回の結果から、そのみでなく局所神経細胞の関与が D-セリン合成に重要であるということがはじめてあきらかとなった。すなわち、局所に細胞体を有するニューロンとグリア細胞との相互作用が D-セリンの生合成や代謝を調節していると推測される。

### E. 結論

D-セリン脳内合成・代謝系に着目し、それにかかわる神経ネットワークをあきらかにすることを試みた。ラット大脳新皮質および線条体においてニューロンの細胞体を *in vivo* で選択的に破壊し、局所における D-セリンおよび各種神経伝達物質の濃度の変化を調べた。その結果、D-セリン生合成には大脳皮質および線条体それぞれにおいて局所ニューロンが重要な役割を担っていることがあきらかとなり、ニューロン-グリア細胞間の相互作用が推定された。この細胞ネットワークシステムは、統合失調症の自殺行動にたいする予防効果が期待できる新規治療薬をスクリーニング上で重要なてがかりとなると考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### (1) 原著

1. Inoue A, Arao Y, Omori A, Ichinose S, Nishio K, Yamamoto N, Kinoshita Y and Mita S: Identification of S1 proteins B2, C1 and D1 as AUF1 isoforms and their major role as hnRNP proteins. *Biochem J*, in press.

#### (2) 総説

1. 山本直樹, 西川 徹: コカイン関連精神障害. 日本臨床 別冊「精神医学症候群 III」(印刷中)

#### (3) その他

1. 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 梶井靖, 岩間久行, 村岡新一郎, 櫻井新一郎, 嶋津奈, 西川徹: 内在性 D-セリンの代謝機構の解明と難治性分裂病症状の治療への応用. *精神薬療研究年報* 34: 185-191, 2002.
2. 山本直樹, 岩間久行, 海野麻未, 嶋津 奈, 櫻井新一郎, 谷口 豪, 西川 徹: D-セリンの脳内代謝機構の解明と統合失調症新規薬物治療への応用 *精神薬療研究年報* 第35集 (印刷中)
3. 柏 淳, 伊藤 卓, 黒田安計, 梶井 靖, 山本直樹, 石井澄和, 海野麻未, 西川 徹: 逆耐性現象に関与する新規遺伝子 *mr1* と相互作用する分子の検索. *精神薬療研究年報* 第35集 (印刷中)

### 2. 学会発表

#### (1) 国際学会

1. Tsuchida H, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A, Fukui K and Nishikawa T: Cloning of a D-

serine-regulated transcript *dsr-1* from the rat cerebral cortex. 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, 11.4, 2002.

2. Yamamoto N, Tomita U, Umino A, Tsuchida H, Sakurai S, Shimazu D, Taniguchi G and Nishikawa T: Uptake and release of D-serine in the rat cortical synaptosome. 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, 11.4, 2002.

#### (2) 国内学会

1. 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 嶋津 奈, 櫻井新一郎, 谷口 豪, 西川 徹: Characterization of D-serine-regulated transcripts in rat cerebral cortex. 第45回日本神経化学学会大会, 札幌 7. 18, 2002.

## II. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記すべきことなし

## 自殺予防を目指した新規向精神薬開発に関する研究 遺伝子調節因子をターゲットとした新規向精神薬の開発研究

分担研究者 神庭重信 山梨大学精神神経医学教室

**研究要旨** 哺乳類では、養育環境がその後のストレス反応に大きな影響を与える。出生後、母親から長時間、引き離されたラットは成熟後、ストレスに対し脆弱になる。今回、我々は Wis/st 系ラットと SD 系ラットに対して出生早期の母子分離を行い、5 週齢でプラスメイズテストを行い、不安行動について観察した。母子分離自体よりもその後の不安行動については母親の養育行動の一つである Arched-back nursing の変化が影響を与える可能性が示唆された。

### A. 研究目的

出生早期の母子分離によりストレスに対し脆弱な個体が育つことは動物でも人間でも同様である。今回我々は、出生早期のラットに母子分離を行い、母親の養育行動を観察し 5 週齢に達した時点での不安行動をプラスメイズテストを用いて行うことによりストレス脆弱性と養育環境の関連を調べた。

### B. 研究方法

Wistar/st と SD の 2 系統のラットに対し、出生後 7 日目に 24 時間の母子分離を行い、母子分離後の母親の養育行動を観察した。離乳後、5 週齢でプラスメイズテストを行った。

### C. 研究結果

SD 系の母ラットは母子分離後、Arched-back nursing が減少したが Wis/st 系のラットでは母子分離後 Arched-back nursing が逆に増加した。5 週齢の仔ラットに plus maze テストを行ったところ、SD 系のラットでは、従来の報告どおりオープンアームの滞在時間が減少した。Wis/st 系のラットでは SD 系とは逆にオープンアームの滞在時

間が増加し不安感受性が低いことが示唆された。

### D. 考察

母子分離ストレスの影響は、Wis/st 系のラットでは、SD 系のラットの場合とは逆の結果となった。これは母親の養育行動の違いによる可能性が高い。今回の研究により、劣悪な養育環境に一時的にさらされていても、親の養育行動によって、その影響がレスキューされる可能性があることが示された。

### E. 結論

母ラットの養育行動の変化がストレス脆弱性を生み出す可能性が示唆された今後、Arched-back nursing の多い群と少ない群の遺伝子発現の差異を調べることで創薬につながるタンパク同定を行う。

### F. 健康危険情報

とくになし。

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的財産権の出願登録状況（予定を含む。）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし

## 患者由来培養細胞を用いた新規気分安定薬の開発に関する研究

分担研究者 加藤忠史 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

**研究要旨** 気分障害患者のミトコンドリア DNA(mtDNA)を持つ培養細胞を作成し、細内カルシウム動態を調べた。双極性障害との関連が報告されている 5178、10398 の各多型のうち、10398 多型により、ミトコンドリア内カルシウム濃度が異なることが判明した。MtDNA 多型は、ミトコンドリア内カルシウム濃度の変化を介して、双極性障害の発症に関与していると考えられた。今後、これらの細胞に対する既存気分安定薬の影響を調べた後、ミトコンドリア内カルシウム濃度に作用する新規薬剤のスクリーニングを行う予定である。

### A. 研究目的

本研究の目的は、自殺の原因の半分を占める感情障害の予防薬開発である。昨年度の本研究で、双極性障害と関連したミトコンドリア DNA (mtDNA) 多型によって、細胞内カルシウム反応が異なることを見出した。本年度は、昨年度の結果をより確実な方法で確認すると共に、ドラッグスクリーニング可能な実験系へ移行するため、双極性障害患者血小板由来のミトコンドリア DNA を含む培養細胞を樹立し、カルシウム反応を調べた。

### B. 研究方法

対象は、双極性障害患者 17 名および健康被験者 18 名である。被験者より採血し、血小板を分離した。

MtDNA を失われた  $\rho 0$  (ローゼロ) 細胞に、ミトコンドリアおよび核へのソーティング配列を挿入した、 $Ca^{2+}$ 依存性蛍光タンパク質、Pericam の発現ベクターを強制発現させた。このトランスジェーンを恒常発現している細胞をサブクローニングした。

このハイブリッド細胞 (サイブリッド) を、患者血小板と融合させた後、calcium imaging system により、ヒスタミン刺激性細胞内  $Ca^{2+}$  反応を調べた。

(倫理面への配慮)

被験者には研究内容につき説明の上書面にて同意を得た。本研究の実施に際しては、理化学研究

所脳科学総合研究センター倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

双極性障害との関連が報告されている 5178A/C、10398G/A の 2 つのうち、5178 多型による細胞内カルシウム濃度に有意な差異は認められなかった。一方、10398 多型に関しては、A 型のサイブリッドで、G 型のサイブリッドに比べ、有意にミトコンドリア内カルシウム濃度が高かった。刺激後の濃度も、A 型の方が高い傾向が見られた。細胞質カルシウム濃度を反映すると考えられる、核内のカルシウム濃度には、多型間で有意な差は見られなかった。同じ多型間で、双極性障害患者と対照群の間には有意なカルシウム濃度の違いは見られなかった。

### D. 考察

双極性障害との関連が報告された 2 つの多型のうち、10398 多型について、ミトコンドリア内  $Ca^{2+}$  濃度の変化という、機能的な差異が見られた。リンパ球で見られた CCCP 刺激性カルシウム反応の mtDNA 多型による違いと合わせて、正常範囲の mtDNA 多型がミトコンドリア内カルシウム濃度に影響を与えることが確認された。双極性障害でカルシウム代謝の変化が報告されていることから、mtDNA 多型が双極性障害と関連する分子機構は、カルシウム代謝に影響を与えることである可能性が示唆された。



今後は、各多型を有するサイブリッドで、既存の気分安定薬がミトコンドリア内カルシウム濃度に与える影響を調べ、どのような薬が新規気分安定薬候補になりうるかを検討した後、ミトコンドリア内に Pericam を恒常発現した細胞を用い、ファンクショナルドラッグスクリーニングシステムにより、新規薬剤候補化合物をスクリーニングする予定である。

#### E. 結論

双極性障害と関連する mtDNA は、ミトコンドリア内  $Ca^{2+}$  動態に変化を与えることがわかった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 加藤忠史 (2002) 躁うつ病とミトコンドリアの  $Ca^{2+}$  シグナル制御機構. 医学のあゆみ 202: 1059-1061

##### 2. 学会発表

1. Kato T (2002) Neurobiological predictors of lithium response, XII World Congress of Psychiatry, Yokohama August 26-28/2002
2. 加藤忠史(2002) 双極性障害におけるミトコンドリアの  $Ca^{2+}$  シグナル制御障害. 第32回日本神経精神薬理学会年会、2002年10月17-18日、前橋

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

[車地暁生]

(1) 著書

1. 車地暁生. コメディカルの治療薬マニュアル. 奈良信雄編. 東京: 中外医学社; 2002. pp. 399-424.

(2) 総説

1. 車地暁生, 西川 徹. ストレス関連遺伝子. 特集「PTSD の分子生物学」 分子精神医学 2: 205-210, 2002
2. 車地 暁生. 神経発達からみた統合失調症. 精神科 299-304, 2002.

(1) 原著

1. Macara IG, Baldarelli R, Field CM, Glotzer M, Hayashi Y, Hsu S-H, Kennedy MB, Kinoshita M, Longtine M, Low C, Maltais LJ, McKenzie L, Mitchison T, Nishikawa T, Noda M, Petty EM, Peifer M, Pringle JR, Robinson PJ, Roth D, Russell SEH, Stuhlmann H, Tanaka M, Tanaka T, Trimble WS, Ware J, Zeleznik-Le NJ, and Zieger B: Mammalian septins nomenclature. *Mol Biol Cell* 13: 4111-4113, 2002.
2. Kakeyama M, Umino A, Nishikawa T, Yamanouchi K: Decrease of serotonin and metabolite in the forebrain and facilitation of lordosis by dorsal raphe nucleus lesions in male rats. *Endocrine Journal*, 49: 573-579, 2002.
3. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Suhara T, Shibuya H and Nishikawa T: Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry* 53:150-156, 2003.
4. Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, and Nishikawa T: A developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrtl* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Mol Psychiatry*, in press.
5. Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, and Kawai M: D-Cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurological Sci*, in press
6. Mikami T, Naruse N, Furuya Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis—using exploratory eye movements. *Psychiatry Clinical Neurosci*, in press.
7. Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S and Nishikawa T: Differential regulations by stimulants of neocortical expression of *mrtl*, *arc* and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. *Synapse*, in press.

(2) 著書

1. 西川 徹, 融 道男: 精神分裂病の生物学—最近の進歩. 脳を知る・創る・守る 「脳の世紀」推進会議編 東京: クバプロ; 2002. p. 160-183
2. 安宅勝弘, 岩間久行, 西川 徹: 精神分裂病. 看護のための最新医学講座第 12 巻 東京: 中山書店; 2002. pp. 266-284
3. 黒田 安計, 西川 徹: ドパミン・興奮性アミノ酸仮説. 精神分裂病の治療—臨床と基礎 (3. 原因と病態モデル 3-3, 精神分裂病の概念) (佐藤光源編) 朝倉書店, 印刷中

(3) 総説

1. 黒田安計, 西川 徹: 覚せい剤による遺伝子発現. 分子精神医学 2: 31-37, 2002
2. 西川 徹: 分裂病の分子メカニズムを探る. こころのクリニック (東京精神神経科診療所協会誌) 2: 76-91, 2002
3. 車地暁生, 西川 徹: ストレス関連遺伝子. 特集「PTSDの分子生物学」 分子精神医学 2: 205-210, 2002.
4. 西川 徹: 薬理学的モデルを用いた分裂病の発症および再燃に関する遺伝子の探索. 精神神経学雑誌 104: 487-492, 2002
5. 西川 徹: 精神分裂病 (統合失調症) の分子メカニズム. Pharma Medica 20: 25-33, 2002
6. 西川 徹: 統合失調症—動物モデルからのアプローチ. 特集「精神疾患の分子医学」 Molecular Medicine 40: 270-278, 2003
7. 柏 淳, 西川 徹: 統合失調症の病態・治癒機転と神経可塑的变化. 特集「分子薬理学の進歩—新しい仮説の提言」 分子精神医学 3: 1-7, 2003

[山本直樹]

(1) 原著

1. Inoue A, Arao Y, Omori A, Ichinose S, Nishio K, Yamamoto N, Kinoshita Y and Mita S: Identification of S1 proteins B2, C1 and D1 as AUF1 isoforms and their major role as hnRNP proteins. *Biochem J* (印刷中)
2. 山本直樹、土田英人、海野麻未、梶井靖、岩間久行、村岡新一郎、桜井新一郎、嶋津奈、西川徹: 内在性 D-セリンの代謝機構の解明と難治性分裂病症状の治療への応用. *精神薬療研究年報* 34: 185-191, 2002
3. 山本直樹、岩間久行、海野麻未、嶋津奈、桜井新一郎、谷口豪、西川徹: D-セリンの脳内代謝機構の解明と統合失調症新規薬物治療への応用 *精神薬療研究年報* 第 35 集 (印刷中)
4. 柏淳、伊藤卓、黒田安計、梶井靖、山本直樹、石井澄和、海野麻未、西川徹: 逆耐性現象に関与する新規遺伝子 *mrt1* と相互作用する分子の検索. *精神薬療研究年報* 第 35 集 (印刷中)

(2) 総説

1. 山本直樹、西川徹: コカイン関連精神障害. *日本臨床 別冊「精神医学症候群 III」* (印刷中)

[神庭重信]

(1) 原著

1. Higuchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, Matsui T, Muraoka H, Ishizuka Y, Kanba S, Sakurai T: Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 318: 61-64, 2002
2. Kawashima K, Yamakawa K, Takahashi W, Takizawa S, Yin P, Sugiyama N, Kanba S, Arita J: The estrogen-occupied estrogen receptor is functions as a negative regulator to inhibit cell proliferation induced by insulin/IGF-1: a cell context-specific antimitogenic action of estradiol on rat lactotrophs in culture. *Endocrinology* 143: 2750-2758, 2002
3. Ono Y, Ando J, Onoda N, Yoshimura K, Momose T, Hirano M, Kanba S: Dimensions of temperament as vulnerability factors in depression. *Mol Psychiatry* 7: 948-953, 2002
4. Suzuki E, Nakaki T, Shintani F, Kanba S, Miyaoka H: Antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, and anticonvulsant drugs induce type II nitric oxide synthase mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 333: 217-219, 2002
5. Horiuchi J, Saigusa T, Sugiyama N, Kanba S, Nishida Y, Sato Y, Hinuma S, Arita J: Effects of prolactin-releasing peptide microinjection into the ventrolateral medulla on arterial pressure and sympathetic activity in rats. *Brain Res* 958: 201-209, 2002

[加藤忠史]

(1) 総説

1. 加藤忠史: 躁うつ病とミトコンドリアの  $\text{Ca}^{2+}$ シグナル制御機構, 医学のあゆみ 202: 1059-1061, 2002



20020878

以降 P.33-P.134までは雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.27-P.32の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

## V. 平成14年度分担研究者氏名一覧

## 分 担 研 究 者 一 覧

氏 名	所 属 施 設・職 名	住 所 (電話番号)
主任 車地 暁生	東京医科歯科大学医学部附属病院 精神科 講師	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-5803-5238 (直)
西川 徹	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学分野 教授	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-5803-5237 (直)
山本 直樹	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学分野 助手	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-5803-5238 (直)
神庭 重信	山梨大学医学部 精神神経医学・臨床倫理学講座 教授	〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町 下河東1110 TEL 055-273-9847 (直)
加藤 忠史	理化学研究所 脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム チームリーダー	〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1 TEL 048-467-6949 (直)