

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析

分担研究者 丹羽真一・福島県立医科大学医学部神経精神医学教室・教授

## 研究要旨

統合失調症の関連遺伝子の検索による病因  
解明

### A. 研究目的

我々の研究目的は、家族性に認められる統合失調症患者を対象に、共同研究施設での連鎖解析を用いて病因関連遺伝子座位を同定することである。

この研究の背景として、古くから提唱されている精神分裂病におけるモノアミン過剰説がある。遺伝子連鎖解析ではドパミンやセロトニンを始めとする神経伝達物質受容体をコードしている遺伝子について盛んに研究されているが現在のところ一定した見解が得られていない。しかし、遺伝子レベルで差異が見られなかったものでも、タンパク質の量的変化、受容体の機能や半減期を変化させるリン酸化や糖鎖付加の翻訳後修飾における異常の可能性を指摘する報告がなされており、精神分裂病の発症および予後判定におけるモノアミン代謝の役割は重要である。

上記のことを踏まえ、モノアミン（ドパミン系、セロトニン系を中心に）代謝に関連する遺伝子座位を手がかりに、連鎖解析を用いて統合失調症の原因遺伝子座位を共同研究施設と協力しながら同定する。

また、遺伝子解析で得られた遺伝子異常に伴うタンパク発現に関して、当施設の死後脳解析グループとの共同研究でプロテオーム解析を行い、疾患群に特異的に発現しているタンパクとの比較研究を予定している。

### B. 研究方法

#### 1. 統合失調症の連鎖解析対象の収集

対象は、福島県立医科大学付属病院神経精神科および福島県内の精神科病院に通院あるいは入院している患者のうち、DSM-IVで診断された統合失調症患者の完全家系（少なくとも2人の兄弟が発病し、家系内に3人以上に精神分裂病が認められ、3世代にわたり1人以上が発症している）、不完全家系（家系内で、2世代にわたり2人以上の統合失調症が認められる）、sib pair（同胞内に2人以上の統合失調症が認められる）とし、研究概要を記載した文書を配布すると共に、口頭で説明を行い、患者およびその家族より文書での同意を得る。

#### 2. 採血・DNAの抽出

上記の条件を満たすもので、同意の得られた患者およびその家族より20mlの採血を行い、血液中からリンパ球を分離し、次に分離したリンパ球より細胞内の核質を抽出し、徐タンパク後に核質より genomic

DNA を抽出する。抽出した genomic DNA は TE buffer に溶解し-80°C の deep freezer に冷凍保存する。

### 3. 連鎖解析、候補遺伝子解析

抽出された genomic DNA について、約 100 サンプル（完全家系・不完全家系・sib-pair を含む）を目標に収集し、共同研究機関に送り遺伝子型・連鎖解析を依頼する。

また、収集されたサンプルを用いて、神経伝達物質受容体や神経伝達物質関連酵素の候補遺伝子（DRD5(4p15.3-15.1), HTR2A(13q14-q21), CYP2D(22q13.1), TH(11p15.5)など）との関連性を追試検討する。

なお、この研究計画については、当院の倫理委員会からの承認を得ている。

## C. 研究結果

現在、75 サンプルの抽出が終了しており、そのうち、18 サンプルについては JSSLG の解析分担研究施設に配送済みである。連鎖解析結果については、JSSLG の「Initial genome-wide sib-pair linkage analysis of schizophrenia in Japanese」に報告されている。候補遺伝子の解析に関しては、サンプル収集が目標数（約 100 サンプル程度）に到達次第、開始する予定である。

## D. 考察および結論

本来の研究課題を、進めるためには単独の施設での研究は困難であり、サンプル数を増やすため、または解析結果の信頼度を上げる意味でも全国規模の DNA バンクの設立が必要不可欠である。今後のクリアすべき課題としては、診断基準・倫理委員会承認・プライバシー保護の方法などを各施設間で統一することが考えられる。

## E. 研究発表

### ・論文発表

#### 1, 丹羽真一

精神疾患研究のための系統的ブレイン・バンクネットワークの設立  
精神神経学雑誌 104:152~157, 2002

#### 2, 丹羽真一

精神分裂病研究の最新事情  
Pharma Medica 20:37~48, 2002

## F. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析

〔分担研究課題〕家系の収集及び遺伝子解析

分担研究者 岡崎 祐士（三重大学医学部精神神経科学・教授）

研究要旨

本研究は、複雑疾患である機能性精神疾患の発症に関わる感受性遺伝子群を連鎖解析による染色体マッピングし、候補遺伝子・候補変異を同定し、その変異の機能解析によって、機能性精神疾患の分子機構を解明しようとする研究である。

分担研究者は、本研究の中核的研究組織である全国共同研究組織 JSSLG の組織化、家系集積、遺伝子解析を分担している。本年度はこの共通課題に重点をおいた取り組みを行った。統合失調症をはじめとする精神疾患感受性遺伝子解明の全国共同研究計画の三重大学医学部研究倫理委員会、研究計画の承認を受けた。JSSLG 参加 38 施設は、各施設において、迅速審査による研究計画の承認を進めた。現在、ほぼすべての施設が研究計画を倫理委員会に承認を受けている。JSSLG は約 150 からなる一次集積家系の解析結果を発表し（世界精神科遺伝学会、平成 14 年 10 月）、現在第 2 次家系集積に入っている。平成 15 年度中には、第一次家系の 2 倍以上の家系集積を目指している。第二に独自の分担課題として、機能性精神疾患多発家系の発見と試料の収集を行った。3 世代の家族成員の 60% 以上が近縁の精神疾患に罹患している 2 家系を発見し、サンプリングを行った。最上位世代の罹患者はどちらも強迫性障害である。5 家系以上の集積と連鎖解析を目指している。第三に独自の課題として一卵性双生児統合失調症不一致例の末梢血（リンパ球）における遺伝子発現の比較解析を実施した。遺伝子構成が同じでありながら罹患する双生児と罹患しない対偶双生児間に遺伝子発現の差異があると仮定しての試みである（既に双極性障害不一致一卵性双生児では差異が見出されている）。現在解析中であるが、発現に差異が認められる遺伝子群の機能解析を通じて、罹患と非罹患に関係する候補遺伝子が得られる可能性がある。これらの候補遺伝子を、JSSLG が提供する replication section 等の大規模サンプルで検討していきたい。

○本研究の目的

本研究は、複雑疾患である機能性精神疾患の発症に関わる感受性遺伝子群を家系収集から始めて連鎖解析による染色体マッピング、候補遺伝子・候補変異を同定し、その変異の機能解析によって、機能性精神疾患の分子機構を解明しようとする研究である。分担研究者は、この研究において、統合失調症（精神分裂病）の日本人患者を全

国的に集積し、連鎖解析及び家族内対照を用いる連鎖不平衡解析（TDT）によって、連鎖領域を絞り込むことを目指す統合失調症遺伝子全国共同研究組織 JSSLG の組織化と家系集積、遺伝子解析を分担している。本年度はこの共通の課題の遂行に重点をおいた取り組みを行った。第一に、統合失調症及びその他の機能性精神疾患の連鎖及び相関研究による感受性遺伝子解明のための研

研究計画について、平成14年5月に所属する三重大学医学部研究倫理委員会において、研究計画の承認を受けた。この情報をJSSLG参加38施設に知らせ、各施設において、迅速審査による研究計画の承認を進めた。現在、ほぼすべての施設が研究計画を倫理委員会に承認を受けている。JSSLGは約150からなる一次集積家系の解析結果を発表し（世界精神科遺伝学会、平成14年10月）、現在第2次家系集積に入っている。平成15年度中には、第一次家系の2倍以上の家系集積を目指している。第二に独自の分担課題として、機能性精神疾患多発家系の発見と試料の収集を行った。3世代の家族成員の60%以上が近縁の精神疾患に罹患している2家系を発見し、サンプリングを行った。最上位世代の罹患者はどちらも強迫性障害である。5家系以上の集積を目指している。第三に独自の課題として、一卵性双生児統合失調症不一致例の末梢血（リンパ球）における遺伝子発現の比較解析を実施した。遺伝子構成が同じでありながら罹患する双生児と罹患しない対偶双生児間に遺伝子発現の差異があると仮定しての試みである。

#### □方法・対象

(1) JSSLGは罹患同胞対家系の集積を当初から目指しているが、膨大なDNAマーカーの同定によって、TDTゲノムスキャンなどの相関研究を有効に使用できるようになった。従って、TDT用のトリオサンプルの集積にも力を注ぐ予定である。

(2) 強迫障害スペクトルの遺伝的伝達は優性的であり、古典的な連鎖解析にも耐える可能性がある。5家系以上の家系集積が必要と思われる。

(3) 一卵性双生児の精神疾患不一致例の双生児間の遺伝子発現差異を見出すために

最新のマイクロアレイ（TAKARAビーズ法）によって解析する。

#### □結果

JSSLGは参加施設が38施設に増大した。これはわが国唯一の統合失調症遺伝子共同研究組織であり、国際的にも数少ない組織である。第二次家系集積も150サンプル以上を追加しており、15年度中に第1次サンプル以上の家系集積が可能になると思われる。機能性精神疾患の遺伝様式は不詳であるが、分担研究者が見出した疾患スペクトルの伝達は優性的である。連鎖解析が意味を持つ家系数まで増加する必要がある。双生児法は同性健常双生児を含めた2ペアについて実施した。解析結果は現在整理中である。

#### □考察

多くは平成15年度に成果が期待される取り組みである。最初の2つの課題は精神疾患遺伝子解析に必須の課題である。双生児法によるものは、分担研究者らの独自のアイデアであるが、双極性障害で既にポジティブな結果が得られており、統合失調症においても、成果が期待される。

#### ○論文

加藤忠史・岡崎祐士：統合失調症（精神分裂病）へのポストゲノムのアプローチ。実験医学 21：42-46, 2003

機能性精神疾患の系統的遺伝子解析に関する研究

分担研究課題：機能性精神疾患の新規関連候補遺伝子に関する研究

分担研究者 西川 徹 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 教授

研究協力者 黒田安計、柏 淳、山本直樹、海野麻未、桜井新一郎、嶋津 奈、谷口 豪

伊藤 卓、石井澄和

研究要旨：統合失調症の新たな関連遺伝子を検索する目的で、候補として、統合失調症様症状発現薬に対して発達段階によって応答性を変える遺伝子群をラット大脳新皮質からクローニングし、このうち *mrt1* (methamphetamine responsive transcript 1) について、ヒト相同遺伝子の解析を行った。その結果、ヒト *MRT1* の2つの splice variant *MRT1A* 並びに *MRT1B* 遺伝子の全長が決定された。さらに、BAC (bacterial artificial chromosome) クローン解析とデータベースの検索によって、*MRT1* 遺伝子のゲノム上の位置や exon-intron の境界が決定された。これらの結果を元に、コーディング領域並びにその近傍の変異を、direct sequencing 法や SSCP (polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism) 法を用いて約 100 例についての検索した。その結果、11 個の SNP が検出された。引き続き行ったプロモーター領域約 3 Kb の解析の結果では、さらに計 6 個の SNP が発見された。

#### A. 研究目的

統合失調症（精神分裂病）は、罹病危険率約 1% と高率に発症し、入院患者も全国で 22 万人に及ぶ慢性精神疾患である。近年の抗精神病薬の開発によって治療法は以前より進歩したが、いまだに難治例も多く入院期間の長期化が問題となっており、統合失調症の病因病態の解明が急務となっている。以前から統合失調症には遺伝的な因子の関与が指摘されているが、統合失調症は関与する遺伝子の異なるいくつかの疾患からなると考えられ、そのため連鎖解析などのアプローチでは責任遺伝子や疾患関連遺伝子の解明が困難な状況にある。また、現在のところ

統合失調症の病因病態にかかわる因子が明らかではなく、そのため統合失調症を診断する生物学的な指標も見つかっていないことが、さらに遺伝的因子の解析を困難にしている。統合失調症の病因・病態に関与する疾患関連候補遺伝子として、これまで、統合失調症の脳内ドパミン伝達亢進仮説や、グルタミン酸伝達低下仮説などに基づいて、これらの神経伝達系に関係する分子について解析が進められてきたが、統合失調症の複雑な分子メカニズムの解明には、さらに新たな候補遺伝子を効率的に探索する試みが必要である。

覚せい剤や、コカイン、Phencyclidine (PCP)

などの薬物の乱用によって、ヒトに幻覚や妄想などの統合失調症類似の症状が出現するが、統合失調症患者では覚せい剤負荷に対する脳内ドパミン放出が亢進しているという複数の報告があり、また PCP 類似の薬理作用を持つケタミンの負荷によって、正常では精神症状を示さない量での統合失調症患者の精神症状の悪化が報告されている。これらの結果は、統合失調症様症状発現薬に応答する分子の一部は統合失調症で障害されている情報処理機構にも関与する分子である可能性が高いことを示している。また、統合失調症の発症時期には思春期から青年期といった年齢依存性があり、興味深いことに上記の統合失調症様症状発現薬に対する反応性についても小児期では幻覚や妄想が出現しにくく、大人では出現しやすいといった発達依存性を示すことが知られている。

これらの臨床的な観察結果は、統合失調症様症状発現薬に対する応答性に、発達的な視点を加えることで、統合失調症の病因病態にかかわる疾患関連候補遺伝子をさらに絞り込むことができる可能性があることを示唆している。

本研究では、これまで同定された統合失調症様症状発現薬に対して発達によって反応が変化する遺伝子 Methamphetamine Responsive Transcript (*mrt*) 1 などについて、ヒトの相同遺伝子を分離し、ヒトゲノム上での変異の有無を統合失調症患者で検索することを目的としている。同定された変異について、精神疾患患者と健常者間で変異の頻度を比較解析し、両遺伝子の精神疾患の病因病態にかかわる可能性について検討する。また中枢神経系では末梢組織と異なった遺伝子発現の可能性もあるため、精神疾患患者の死後脳から抽出した mRNA についても解析を行い、対照群との間で比較検討を行う。

さらに、精神疾患患者とその両親の DNA を用いて、TDT 法 (transmission disequilibrium test) によって *mrt1*, などの遺伝子について精神疾患における意義を検討するためその準備を行う。

## B. 研究方法

今回のヒトの検体を用いた遺伝子解析研究は、科学技術会議生命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」を遵守し、東京医科歯科大学並びに関連諸施設の倫理委員会の承認を得て遂行した。検体の提供者には、研究の目的や意義、生じうる危険性、研究の協力の有無によって診療上の不利益が生じないこと、同意を撤回することが可能であることなどを十分に説明し、文書によって同意を得た。

ラット *mrt1* の翻訳領域をプローブとして、ヒト脳 cDNA ライブラリーのスクリーニングを行った。また、得られた cDNA をもとに、RACE 法 (rapid amplification of cDNA ends) によって 5' 領域、3' 領域の解析を行った。さらにキャップサイト cDNA (NIPPON GENE 社) を用いて Cap site hunting 法を行い、ヒト MRT1 の翻訳開始点を検索した。また、得られた *mrt1* のヒト相同遺伝子 MRT1 の cDNA 配列を public database 上のゲノム配列と比較することによって、MRT1 のゲノム構造を決定した。さらに、翻訳領域を中心に、Cap-site hunting 法によって主要な転写開始点の決定を行った。

## C. 研究結果

### 1. ラット新規遺伝子 *mrt1* のヒト相同遺伝子解析

統合失調症様症状発現薬の覚せい剤に発達依存的応答を示す新規遺伝子として分離された *mrt* (methamphetamine responsive transcript)-1 は、統合失調症モデルである覚せい剤による行動感作成立の臨界期以降に、本

薬物で発現が増強されるという発達に伴う特徴的な変化を示すことが明らかとなっている。

ヒト MRT1 の cDNA に関して、RACE 法を用いて全長の解析を行った。その結果、MRT1A は全長 6,507 bp、MRT1B は 7,284 bp でいずれも 12 のエクソンからなり、エクソン 12 の 5'側 777 bp (エクソン 12A) が splice out されることが再確認された。ラット *mrt1A,B* とヒト MRT1A,B はそれぞれ約 65% の塩基配列が一致し、一方アミノ酸配列では、ラット *mrt1A*、ヒト MRT1A 間で約 98%、ラット *mrt1B*、ヒト MRT1B 間でも約 98% と高い相同性を示した。

一方、MRT1 のイントロン配列については、そのサイズのばらつきがあり、最も小さいイントロン 11 は 109 bp (sequence 確認済み) で最大のイントロン 2 は 26 kb 以上に及ぶ (public database による) と考えられる。Public database 上 MRT1 のイントロン 1 に 3 箇所、とイントロン 2 の一箇所の計 4 箇所のギャップが存在したため、MRT1 遺伝子全域を含むと考えられる BAC クローンを用いて、ギャップ部位の解析を行った。BAC 解析によってイントロン 1 中の一箇所についてはギャップを埋めることができたが、イントロン 1 中の 2 箇所並びにイントロン 2 に存在するギャップについては、塩基配列の特殊性からか、決定が困難な状況であった。

## 2. 新規統合失調症関連候補遺伝子 MRT1 の精神神経疾患患者における変異の検索

*mrt1* のヒト相同遺伝子である MRT1 に関し、本年度は翻訳領域を中心に解析を行った。また、Cap-site hunting 法によって主要な転写開始点の決定を行った。その結果 MRT1 の遺伝子は少なくとも 12 個のエクソンで構成され、イントロンはいずれも 5'側が GT、3'側が AG のいわゆる GT-AG イントロンであると考えられる。

最初に精神疾患 36 例 (統合失調症 30 例、気分障害 6 例) のスクリーニングを行い、イントロン 10 及びイントロン 11 で各 1 個の SNP、さらにエクソン 4 では Met => Val のアミノ酸置換を伴う 1 個の SNP がみいだされた。

## D. 考察

覚せい剤は、コカインをはじめとする他の中枢刺激薬と同様に、統合失調症様の幻覚・妄想状態を引き起こす。また、中枢刺激薬を投与した実験動物には異常行動が認められる。一度あるいはくり返し中枢刺激薬を経験したヒトや動物では、これらの精神または行動の異常が生じやすくなり、逆耐性現象 (行動感作) と呼ばれているが、一群の統合失調症患者が中枢刺激薬に対する感受性が亢進していることから、逆耐性現象は統合失調症の発症や再発のモデルと考えられている。したがって、逆耐性現象関連遺伝子は、統合失調症の病因や病態に関係する可能性がある。

本研究では、逆耐性現象が形成され始める発達期から覚せい剤による発現誘導がおり、逆耐性現象と類似した薬理的反応をもつラット新規遺伝子 *mrt1* のヒト相同遺伝子の存在を確認し、構造と変異を解析した。さらに、蛋白をコードする領域を中心に、各変異について、統合失調症患者 299 例、感情障害 219 例、健常対照 271 例について検討中である。尚当初は、Denaturing High Performance Liquid Chromatography (dHPLC) を使用して温度変性ヘテロ二本鎖解析 (Temperature Modulated Heteroduplex Analysis, TMHA) を行い、ゲノム DNA の変異の有無をスクリーニングする予定であったが、結果の再現性などの点で問題が生じたため、PCR-SSCP 法や direct sequencing 法などに変更した。

## E. 結論

統合失調症の新しい関連候補遺伝子として、統合失調症様症状発現薬である覚せい剤に発達依存的応答を示す逆耐性現象関連新規遺伝子 *mrt1* をラット大脳新皮質からクローニングし、ヒト相同遺伝子の構造および変異の同定を行った。さらに、統合失調症とこれら変異との関連の検討を開始した。

## 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) 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) Takeyama 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, Sahara 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 *mrt1* 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 *mrt1*, *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) 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

3) 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

4) 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.

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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) 特別講演, シンポジウム

1) 西川 徹、梶井 靖、村岡新一郎、海野麻未、黒田安計: 心と行動を分子で読む、「精神分裂病研究の新しい芽生え」, 第45回日本神経科学学会, 札幌,, 7.17, 2002

2) 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: 神経伝達物質「ラット大脳皮質において D-セリンによっ

て発現調節される遺伝子の解析」, 第45回日本神経化学会, 札幌, 7.18, 2002

3) 西川 徹: 精神分裂病研究の最前線, 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.8, 2002

4) 西川 徹、海野麻未、梶井 靖、黒田安計、柏 淳、伊藤 卓、車地暁生: ストレス脆弱性モデルとしての逆耐性現象と遺伝子発現。「ストレスの脳科学:モデル動物における遺伝子発現」 第53回千里神経懇話会, 大阪, 7.23, 2002

5) 西川 徹、車地暁生、伊藤 卓、海野麻未: 急性ストレス反応およびストレス脆弱性に関与する分子の発達神経科学的研究。「ストレス性機能障害とその修復過程の分子機構解明および治療法の開発」研究, 平成14年度研究報告会, 東京, 9.6, 2002

6) 西川 徹: 精神科における薬物療法. 第11回関東地区精神科研修医合同研修会, 東京, 9.14, 2002

7) 西川 徹: 新規抗精神病薬開発のターゲットタンパク質の探索. 第32回日本神経精神薬理学会年会, 前橋, 10.17, 2002

8) 西川 徹: 統合失調症(スキゾフレニア)の分子病理。「統合失調症(スキゾフレニア)研究の最前線」 精神医学21世紀シンポジウム in 福島, 福島, 11.16, 2002

9) 西川 徹: 精神分裂病の病因論. 第12回地域精神保健講座, 東京, 11.22, 2002

10) 西川 徹: 覚醒剤による逆耐性現象に関わる脳回路と遺伝子について. テーマ「前頭葉・その機能とネットワーク」, 第12回神経科学の基礎と臨床プログラムセミナー, 大阪, 12.14, 2002

(2) 国際学会

(国際学会)

1) Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Hirai N, Nakabayashi T, Nishikawa T: Sellp Spindle in Human Prefrontal Cortex: An Electrographic 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.

### (3) 一般学会

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: 神経伝達物

質「ラット大脳皮質において D-セリンによって発現調節される遺伝子の解析」 第 45 回日本神経化学会, 札幌, 7.18, 2002

### H. 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

特記すべきことなし

#### 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、intron にもいくつかの SNPs を見出してきたが、今回さらに詳細にスクリーニングを行い intron や *WFS1* 遺伝子の上流、下流の領域において 18 の SNPs と 2 つの欠失変異を見出した。これらの SNPs のうち、16 個は新規のものであった。見出された全ての SNPs のうち、高頻度に見られるもの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が、単独 SNP・ハプロタイプいずれについても有意差は見出せなかった。しかしながら、*WFS1* 遺伝子多型や連鎖不平衡・ハプロタイプの知見は、双極性障害のみならず、第 4 番染色体短腕上にマップされた他の遺伝性疾患の遺伝学的解析においても有用であると考えられる。

#### 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 + 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)

#### I. 実施事項等の対象とする個人の人權擁護

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、本計画に関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 (連結可能匿名化)。

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談する。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、exon 以外の領域に 18 個の SNPs と 2 個の欠失多型を検出する事が出来た。これらのうち、16 個は新規のものであった。以前、exon 領域で見い出した SNPs も含め、各 SNP の頻度を患者群・対照群とで比較したが有意な差は見出せなかった。単独 SNP による解析の検出感度は高くないので、これらの SNP を組み合わせて高感度ハプロタイプを構築した。すなわち、比較的頻度の高い 16 個の SNP をピックアップし、これを用いて連鎖不平衡を検定したところ、いくつかの SNPs は有意の連鎖不平衡ブロックを形成した。このうち完全な連鎖不平衡の状態にあるものや連鎖不平衡のブロックに含まれない SNP を除く全ての SNP (11SNPs) によって、全ての組み合わせの SNPs ペアによりハプロタイプを構築した。各々の連鎖不平衡ブロックにおける SNP ハプロタイプを用いて新たに双極性障害との関連解析を行ったが、いずれにおいても有意の関連は見いだせなかった。

### 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 に的を絞り、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 SNPs を用いて haplotype を構築し、疾患との関連を検討したがいずれの SNPs ならびにハプロタイプにおいても有意な差は検出できなかった。WFS1 遺伝子多型と双極性障害の関連については本研究で解析した症例が少ないために現時点では明らかでない。今後さらに症例数を増やして日本人の双極性障害における多型の意義を解明することが重要である。

### E. 結論

- 1) WFS1 遺伝子の全領域をスクリーニングし、12 の cSNP を含む 32 個の多型を見い出した。
- 2) WFS1 遺伝子多型と双極性障害に関して有意の関連を見出すことができなかった。
- 3) WFS1 遺伝子多型や連鎖不平衡・ハプロタイプの知見は、双極性障害のみならず、第 4 番染色体短腕上にマップされた他の遺伝性疾患の遺伝学的解析においても有用である。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Molecular Medicine vol.40 No.3 Mar 2003  
p288-295

#### 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

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Shigenobu Kanba	Neuroscience of Emotional Stress and Biological Psychiatry of Affective Disorders	Teruo Okuma, Shigenobu Kanba, Yuichi Inoue	Recent Advance in the Research of Affective Disorder in Japan	Elsevier Science B.V.	Amsterdam	2002	51-61
T. Higuchi, Iwanami A, Oshima A, Shioe K, Kanba S	Algorithm for treatment of mood disorders in Japan.	Teruo Okuma, Shigenobu Kanba, Yuichi Inoue	Recent Advances in the Research of Affective Disorder in Japan	Elsevier Science B.V.	Amsterdam	2002	163-171
野崎昭子, 稲田俊也	抗うつ薬の副作用とその対策.	樋口輝彦	うつ病診療用語ハンドブック	メディカルレビュー社	東京	2002	177-196
稲田俊也	ひと目でわかる向精神薬の薬効比較 エビデンス・グラフィックバージョン 2002.	稲田俊也	ひと目でわかる向精神薬の薬効比較 エビデンス・グラフィックバージョン 2002.	じほう	東京	2002	1-192 (全)
高橋長秀, 稲田俊也	抗精神病薬誘発性錐体外路症状.	樋口輝彦ほか	KEY WORD 精神 (第3版)	先端医学社	東京	2003	60-61
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	2002	160-183
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	中山書店	東京	2002	266-284
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)	朝倉書店			印刷中

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	ページ	出版年
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, 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	7	337-339	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
Hattori E, Yamada K, Ebihara M, Toyota T, Nankai M, Shibuya H, 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
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
Yoshitsugu K., Meerabux J.M.A., Asai K., and Yoshikawa T	Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient.	Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.	116B	27-31	2003
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.D., and Yoshikawa T.	Distribution of haplotypes derived from three common variants of the NR4A2 gene in Japanese schizophrenic patients.	Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.	118B	20-24	2003
Ebihara M., Ohba H., Hattori E., Yamada K., and Yoshikawa T	Transcriptional activities of cholecystokinin promoter haplotypes and their relevance to panic disorder susceptibility.	Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatric Genet.	118B	32-35	2003
Toyota T., Yamada K., Detera-Wadleigh S.D., and Yoshikawa T	Analysis of a cluster of polymorphisms in AKT1 gene in bipolar pedigrees: a	Neurosci. Lett.	339	5-8	2003

	family-based association study.				
Kikuchi M., Yamada K., Toyota T., Itokawa M., Hattori E., Yoshitsugu K., Shimizu H., and Yoshikawa T.	Two-step association analyses of the chromosome 18p11.2 region in schizophrenia detect a locus encompassing C18orf1.	Mol. Psychiatry		(in press)	
Arinami T., Ishiguro H., Minowa Y., Ohtsuki T., Tsujita T., Imamura A., Yoshikawa T., Toyota T., Yamada K., Shimizu H., Yoshitsugu K., Shibata H., Fujii Y., Fukumaki Y., Tashiro N., Inada T., Iijima Y., Kitao Y., Furuno T., Someya T., Muratake T., Kaneko N., Tsuji S., Mineta M., Takeichi M., Ujike H., Takehisa Y., Tanaka Y., Nakata K., Kitajima T., Nishiyama T., Yamanouchi Y., Iwata N., Ozaki N., Ohara K., Suzuki Y., Shibuya H., Ohmori O., Shinkai T., Hori H., Nakamura J., Kojima T., Takahashi S., Tanabe E., Yara K., Nanko S., Yoneda H., Kusumi I., Kameda K., Koyama T., Fukuzako H., Hashiguchi T., Tanabe K., and Okazaki Y.	Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families.	Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)		(in press)	
Itokaw 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)	
Segurado R., Detera-Wadleigh S.D., Levinson D.F., Lewis C.M., Gill M., Nurnberger J.I.Jr., Craddock N., Raymond DePaulo J., Baron M., Gershon E.S., Ekholm J., Cichon S., Tureck G., Claes S., Kelsoe J.R., Schofield P.R., Badenhop R.F., Morissette J., Coon H., Blackwood D., Curtis D., McInnes LA., Foroud T., Edenberg H.J., Reich T.,	Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder part III: bipolar disorder.	Am. J. Hum. Genet.		(in press)	

Rice J.P., Goate A., McInnis M.G., McMahon F.J., Badner J.A., Goldin L.R., Bennett P., Willour V.L., Zand P.P., Jianjun Liu J., Gilliam C., Juo S-H., Wade H. Berrettini W.H., Yoshikawa T., Peltonen L., Lonndnqvist J., Nothen M.M., Schumacher J., Windemuth C., Rietschel M., Propping P., Maier W., Alda M., Grof P., Rouleau G.A., Del-Favero J., Van Broeckhoven C., Mendlewicz J., Adolfsson R., Spence M.A., Luebbert H., Adams L.J., Donald J.A., Mitchell P.B., Barden N., Shink E., Byerley W., Muir W., Visscher P.M., Macgregor S., Gurling H., Kalsi G., McQuillan A., Escamilla M.A., Reus V.I., Leon P., Freimer N.B., Ewald H., Kruse T.A., Mors O., Radhakrishna U., Blouin J-L., Antonarakis S.E., Akarsu N.					
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	7	954-961	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 L1 (CHL1, CALL) gene and schizophrenia.	Mol Psychiatry	7	412-415	2002
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
Takahashi S, Ohtsuki T,	Significant Linkage to	Am J Med Genet		(in press)	



Yu SY, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Ishikawa K, Minowa Y, Noguchi E, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Kojima T	Chromosome 22q for Exploratory Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia.				
Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Kamioka K, Yu SY, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT	Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families.	Am J Med Genet		(in press)	
Obata T, Yamanaka Y, Inada T, et al.	In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP induced dopaminergic neurotoxicity in the striatum.	Biogenic Amines	17(1)	1-14	2002
Furukawa T, Inada T, Adams CE., McGuire H, Inagaki A, Nozaki S	Are the Cochrane group registers comprehensive? A case study of Japanese psychiatry trials.	BMC Medical Research Methodology	2	6	2002
Inada T, Yagi G, Miura S	Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol.	Schizophr Res	57	227-238	2002
Obata T, Aomine M, Inada T, Kinemuchi H	Nicotine suppresses 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) induced hydroxyl radical generation in rat striatum.	Neurosci Lett	330	122-124	2002
Kokai M, Inada T, Ohara K, Shimizu M, Iwado H, Morita Y	Inter-rater and test-retest reliability of the Japanese version of the subjective deficit syndrome scale.	Hum Psychopharmacol Clin Exp	18	145-149	2003
Inada T, Beasley C, Tanaka Y, Walker D	Extra- pyramidal Symptom Profiles Assessed with DIEPSS: Comparison with Western Scales in the Clinical Double-Blind Studies of Schizophrenic Patients Treated with either Olanzapine or Haloperidol.	Int Clin Psychopharmacol	18	39-48	2003
Suzuki E, Kitao Y, Ono Y, Iijima Y, Inada T	Cytochrome P450 2D6 Polymorphism and Character Traits.	Psychiatr Genet		(in press)	
Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G	Cytochrome P450IID6 gene polymorphism and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients.	Psychiatr Genet		(in press)	
Inada T, Nakamura A, Iijima Y	Catechol-O-Methyl- transferase (COMT) Polymorphism and Schizophrenia: Possible relation with the treatment-resistant subgroup.	Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)		(in press)	
Hori K, Inada T, Sengan	Is Charles Bonnet syndrome an	Acta		(in press)	

S, Ikeda M	early manifestation of dementia?	Neuropsychiatr			
Hori K, Oda T, Tominaga I, Inada T	"Awakenings" in demented patients.	Psychiatr Clin Neurosci		(in press)	
Ono Y, Ando J, Onoda N, Yoshimura K, Momose T, Hirano M, Kanba S	Dimensions of temperament as vulnerability factors in depression.	Molecular Psychiatry	7	948-953	2002
Ando J, Ono Y, Yoshimura K, Onoda N, Shinohara M, Kanba S, Asai M	Genetic structure of Cloninger's seven-factor model of temperament and character in the Japanese population	Journal of Personality	70	583-609	2002
Higuchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, Muraoka H, Ishizuka Y, Kanba S, and Sakurai T	Plasma orexin A is lower in patients with narcolepsy.	Neurosci Lett	318	61-64	2002
Kawashima K, Yamakawa K, Takahashi W, Takizawa S, Yin P, Sugiyama N, Kanba S, Arita J	The estrogen-occupied estrogen receptor Is functionally switched from a positive regulator to a negative regulator of cell proliferation by Insulin/Insulin-like growth factor-1: A cell context-specific antimitogenic action of estradiol on rat lactotrophs in culture.	Endocrinology	143	2750-8	2002
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.	Neuroscience Letters	333	217-219	2002
Horiuchi J, Saigusab T, Sugiyama N, Kanba S, Nishida Y, Sato Y, Hinumad S, Arita J.	Effects of prolactin-releasing peptide microinjection into the ventrolateral medulla on arterial pressure and sympathetic activity in rats.	Brain Research	958	201-209	2002
Matsumoto S., Sasaki T., Imamura A., Matsuo K., Kayashima T., Hashida A., Ono S., Tsujita T., Matsumto S., Nakane Y., Tokunaga K., Okazaki Y	HLA classI distribution in Japanese patients with schizophrenia.	Am J Med Genet.	114	42-45	2002
Fujimaru K., Imamura A., Tsujita T., Uraguchi M., Hashida A., Mori T., Matsumoto S., Matsumoto S., Okazaki Y., Nakane Y.	Minor Physical Anomalies in Japanese Patients with Schizophrenia.	Acta Med. Nagasaki	47	133-137	2002
Yamada M, Higuchi T	Functional genomics and depression research beyond the monoamine hypothesis.	European Neuropsychopharmacology	12	235-244	2002
Yamada M, Takahashi M, 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.	The Pharmacogenomics J	2	377-382	2002
Iwata Y, Matsumoto H,	Early-onset schizophrenia and	American	116B	23-26	2003

Minabe Y, Osada N, Nakamura K, Sekizawa T, Takei N, Mori N	dopamine-related gene polymorphism.	Journal of Medical Genetics			
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	4111-3	2002
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
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
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)	
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.	Neurological Sci		(in press)	
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)	
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)	
山田和男, 吉田祐加子, 茂野佳美, 豊田倫子, 服部栄治, 吉川武男	精神分裂病家系を用いた染色体 18 番の疾患感受性座位の同定—伝達連鎖不平衡テストによる遺伝統計学的処理の比較	脳と精神の医学	13	305-315	2002
糸川昌成, 吉川武男	遺伝医学と診断—精神科臨床への分子遺伝学の応用—	季刊精神科診断学	13	125 -130	2002
吉川武男, 石塚祐一, 中	気分障害 (うつ病) の遺伝的	Molecular	40	280-287	2003

谷紀章, 渡辺明子	基盤—動物モデルの QTL 解析	Medicine			
服部栄治, 吉川武男	統合失調症の候補遺伝子および連鎖領域の多型解析	Schizophrenia Frontier	4	12-17	2003
中谷紀章, 油谷浩幸, 飯嶋友紀, 仙波純一, 吉川武男	うつ病モデル動物を用いたうつ病感受性遺伝子群の探索.	精神薬療研究年報	34	229-236	2002
中谷紀章, 吉川武男	動物モデルを用いたうつ病感受性遺伝子群同定のアプローチ.	日本神経精神薬理学雑誌	23	(印刷中)	2003
中谷紀章, 油谷浩幸, 飯嶋友紀, 西村邦裕, 仙波純一, 茂野佳美, 吉川武男	うつ病モデル動物の遺伝子発現プロファイリング	精神薬療研究年報		(印刷中)	
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, 山田光彦, 稲本淳子, 岩波 明, 平島奈津子, 篠田淳子, 松尾幸治, 大溪俊幸, 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, 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	425-431	2002
堀宏治, 千貫 悟, 稲田俊也, 竹下裕行, 平井慎二, 池田正行, 山崎 慶, 富永 格, 織田辰郎, 女屋光基, 堀 一郎, 浅岡俊泰, 金 廣一, 寺元弘, 鹿島晴雄	塩酸ドネペジルの日常臨床における課題. 周辺症状の観点から.	老年精神医学雑誌	13	44-48	2002
稲田俊也, 野崎昭子	薬原性錐体外路症状の適正な評価. 薬原性錐体外路症状 (EPS) の軽減に向けて: その病態と治療.	臨床精神薬理	5(1)	31-38	2002
妹尾 久, 稲田俊也	非定型抗精神病薬の時代: オランザピン.	最新精神医学	7(3)	233-240	2002
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(3)	51-53	2002
妹尾 久, 稲田俊也	非定型抗精神病薬の薬理学: 定型抗精神病薬と比較して. 遅発性ジスキネジアは起こりにくいのか?	精神科	1(3)	210-214	2002
堀宏治, 稲田俊也ほか	痴呆患者の行動症候 (問題行動) に対する薬物療法	臨床精神薬理	5(11)	1573-1580	2002
野崎昭子, 稲田俊也	EBM におけるうつ病の薬物療法.	Depression Frontier	1	59-64	2002
中村中, 稲田俊也	Catechol-O-Methyltransferase (COMT) 遺伝子多型と精神科疾患.	分子精神医学	3(1)	54-58	2003
辻田高宏	統合失調症のエピジェネティクス	キーワード精神第3版, 先端医学社		202-203	2003
藤丸浩輔, 辻田高宏	一卵性双生児のゲノムの不一致について	分子精神医学	2	260-261	2002
丹羽真一	精神疾患研究のための系統的	精神神経学雑	104	152-157	2002