

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

自殺予防を目指した新規向精神薬開発に関する研究

総括研究報告書

(平成15年度)

主任研究者 車地 曉生

平成16年3月

総括研究報告書（平成15年度）

目 次

I 総括研究報告

自殺予防を目指した新規向精神薬開発に関する研究

車地暁生 1

II 分担研究報告

ストレス反応の生後発達の分子機構解明と自殺行動との関連の検討

車地暁生 13

研究協力者 伊藤 卓

老年期の自殺行動の分子メカニズム解明と予防 治療法開発への応用に関する研究

西川 徹 16

研究協力者 柏 淳、海野麻未、石井澄和、金子雄二郎

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

山本直樹 22

研究協力者 櫻井新一郎、嶋津 奈、谷口 豪

海馬神経新生をモデュレートする向精神薬の開発

神庭重信 24

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

加藤忠史 26

III 研究成果の刊行に関する一覧

. 29

IV 研究成果の刊行物・別刷

. 37

V 平成15年度分担研究者氏名一覧

. 269

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
自殺予防を目指した新規向精神薬開発に関する研究
総括研究報告書

主任研究者 車地 暁生 東京医科歯科大学医学部附属病院 講師

研究要旨 わが国の自殺による死亡者は、近年急増し、大きな社会問題となっている。このため、従来の社会心理学的予防策を発展させるだけでなく、早急に自殺を減少させるのに効果的な新規向精神薬を開発する必要がある。本研究では、自殺行動に関与する脳内分子群と、これらの予防・治療薬開発の標的分子としての意義を明らかにすることをめざしている。そこで、1)自殺は発達および加齢に比例して増加する、2)気分障害、精神分裂病をはじめとする精神疾患や強度のストレスに伴う治療困難なうつ状態等が自殺行動を誘発すると考えられる、3)うつ状態着起薬、抗うつ薬、ストレス等の効果には年齢によって著明な差が見られ、各年代で自殺行動に対して質的に異なる生体防御機構が作動している可能性がある、等の点に着目し、自殺行動に関与する神経回路や分子カスケードにアプローチしている。まず、これらの候補として、心理的ストレスと等価と考えられている不安着起薬負荷、母子分離ストレスにおいて、発達または加齢とともに反応性が変化する脳部位や遺伝子群の探索を進めた。不安着起薬投与による脳の活動性変化か生後発達に伴って大きく変化する大脳新皮質で、不安着起物質投与により発達年齢依存的にその発現量が増加する 14 種類の遺伝子群があることが初めて分かった。また、若年成熟期（56 日齢）に比べて老年期（540 日齢）の方が、不安着起物質投与によって異常反応性が増大する 3 種類の遺伝子群を見出した。うつ状態を惹起すると、海馬の神経新生が抑制されることや、放射線照射による神経新生の抑制を回復させる物質が明らかになり、抑うつ状態の分子メカニズム、そして、それを予防し治療する上での、新たな可能性がもたらされた。さらに、自殺率が最も高い精神疾患である気分障害患者のミトコンドリア DNA を持つ培養細胞を作成し、ミトコンドリア内カルシウム動態を調べたところ、双極性障害との関連が報告されている 10398 多型では、ミトコンドリア内カルシウム濃度が増加しており、この増加を従来の気分安定薬が抑制することがわかり、あたらしい気分安定薬の開発の道を開いた。同様に自殺率が高い統合失調症の薬物治療において、既存の抗精神病薬では難治な症状に対して改善効果が期待される内在性物質 D-セリンに関して、脳内で、この D-セリンに応答して、その発現量が増加する新規の遺伝子 dsr-2 をクローニングし、創薬におけるひとつの標的分子を明らかにした。

分担研究者

西川 徹

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授

山本直樹

東京医科歯科大学医学部附属病院
講師

神庭重信

山梨大学医学部 教授

(九州大学大学院医学研究院併任)

加藤忠史

理化学研究所脳科学総合研究センター

チームリーダー

A 研究目的

わが国の自殺による死亡者は、平成 9 年の 24,391 名から平成 10 年の 31,734 名への変化に象徴されるように、最近増加の一途をたどり大きな社会問題となっている。これらの大半は、気分障害をはじめとする精神疾患や強度のストレスに伴う治療困難なうつ状態が原因と見られ、従来の社会心理学的予防策を進展させるだけでなく、早急に生物学的な予防方法を開発導入する必要がある。すなわち、自殺の生物学的マーカー分子、および画期的な予防・治療薬開発の標的分子を見出さなければならない。

そこで本研究では、実験動物、培養組織細胞系等において、抗うつ薬スクリーニングに用いられるうつ状態モデル、心理的ストレスとしての不安惹起薬負荷、うつ状態誘導薬投与等における特異的な遺伝子発現とその脳内における分布や細胞内局在を検索することにより、自殺行動に関与する神経回路や分子カスケードを明らかにする。特に、ヒト、実験動物の双方で、うつ状態惹起薬、抗うつ薬、ストレス等の効果には年齢によって著明な差が見られることから、各年代で自殺行動等に対して質的に異なる生体防御機構が作動している可能性を注目しており、発達や加齢によりストレスやうつ状態への応答が変化する分子の検索を行う。また、最も自殺率の高い双極性気分障害（躁うつ病）への関与が推測されるミトコンドリアの遺伝子 遺伝子産物およびカルシウム動態の変化の分子機構を解明し、易再発性 難治性で自殺の危険が高いうつ状態の病態における意義を解明する。精神分裂病でも抗精神病薬抵抗性症状により予測が難しい自殺が多いため、難治性症状改善作用をもつ内在性物質 D-セリンのシグナル調節機構を明らかにし新規治療薬開発の手かりを得る。これらの研究結果をもとに、自殺の生物学的マーカーや新規治療薬の標的とな

る候補分子を抽出する。さらに、自殺念慮のある各年代の患者から提供されたサンプルの解析によりその妥当性を検証する。

B 研究方法

今回報告した動物実験は、主任および分担研究者が所属する各施設の倫理委員会の承認を得た上、ガイドラインを遵守して行った。個々の研究方法は、以下に示す通りである。

1 ストレス反応の年齢依存的変化の分子機構解明と自殺行動との関連の検討

生後 8 日または生後 8 週齢の雄性マウスに、FG 7142 (20 mg/kg, s.c. or i.p.) を投与し、大脳新皮質から (薬物投与 1 時間後) total RNA を抽出した。さらに、拘束ストレス負荷後 (60 分)、yohimbine (5mg/kg, i.p.) 投与の 1 時間後に、同様に total RNA を抽出した。各遺伝子の mRNA 量は、各遺伝子に対する特異的プライマーを用いた定量的 RT-PCR (LightCycler™, ロッシュ ダイアグノステイクス KK) によって測定した。この際、測定結果の標準化には、GAPDH を用いた。

2 老齢期の自殺行動に分子メカニズム解明と予防治療法開発への応用に関する研究

動物実験には、生後 56 および 540 日令の C57/BL 系雄性マウスを用いた。ストレスサーとしては、不安惹起薬の FG7142 を用いた。

生後 56 日齢または 540 日齢の動物に FG-7142 または生理食塩水を投与後 1 時間で断頭し、大脳新皮質より total RNA を抽出した。random hexamer によって合成した cDNA をテンプレートとし、12mer からなるプライマーを用いて arbitrarily primed PCR を行った。増幅産物を変性ポリアクリルアミドゲルにて分離し、Syber Green I で染色後、蛍光イメージアナライザー (FMBIO II, TAKARA) で解析して fingerprint を得た。Fingerprint 上で生後 56 日齢または 540 日齢の間で発現か

変化する cDNA ハンドをクローニングし塩基配列を決定した。

標的遺伝子 mRNA および GAPDH mRNA に特異的なプライマーペアにより、LightCycler (Roche) を用いてリアルタイム PCR (LightCycler-FastStart DNA master SYBR Green 1 Kit) を行った。標的遺伝子の mRNA 発現量は GAPDH mRNA 量に対する比として補正した後、統計解析を行った。

3 D-セリンシグナル調節による精神分裂病の自殺行動に対する新規治療法開発に関する研究

動物実験として 8 日齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。D-セリンを腹腔内投与して 3 時間後、および 15 時間後に大脳皮質において誘導される遺伝子を RAP-PCR 法にてスクリーニングし、クローニングした。単離された遺伝子の組織分布、精神異常発現薬に対する応答性についても検討した。さらに、ラットゲノムの PAC library をスクリーニングして遺伝子構造をあきらかにした。

4 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

海馬の神経新生がどのように変化するかを、BrdU を用いた免疫組織化学的手法で観察したか、以下の 3 種類の実験を行った。

第一の実験では、生後 3 日の仔ラットを毎日 15 分間、5 日間に渡りハンドリングし、生後 21 日目に拘束ストレスを 60 分与えた。2 番目の実験では、インターフェロンを経静脈的に 5 日間連続投与した。3 番目の実験では、放射線照射による海馬神経幹細胞の障害を、HSP70 の誘導物質が保護作用を発揮するかどうかを観察した。

5 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

実験には、双極性障害患者 17 名および健

康被験者 18 名の血小板由来 mtDNA を持ち、ミトコンドリアおよび核へのノーティング配列を挿入した Ca²⁺依存性蛍光タンパク質、Pencam の発現ヘクターを強制発現させた、ハイブリント細胞 (サイブリント) を用いた。

この培養細胞をリチウム(0.75mM、1.5mM) またはハルプロ酸 (100ug/ml、200ug/ml) 存在下で 1 週間培養した後、これらの薬剤を含まない測定バッファーを用いて、calcium imaging system により、ヒスタミン刺激性細胞内 Ca²⁺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。

6 統計学的解析

データの統計学的解析においては、2 群間の比較に Student's t-test または Mann-Whitney を用いた。3 群以上の比較は、一元分散分析または Kruskal-Wallis test にもとづく多重比較テストにより行った。

C 研究結果

1 ストレス反応の年齢依存的変化の分子機構解明と自殺行動との関連の検討

今年度の研究と昨年度までの研究により、14 種類の既知の遺伝子が発達依存的に、FG 7142 投与によって、遺伝子発現量が増加することがわかった。これまでの研究報告から、これらの遺伝子には、転写調節、シグナル伝達の調節、細胞周期の調節、および細胞外基質タンパク質の分解といった 4 種類の機能を持つものであった。

この 14 種類の遺伝子のなかで、拘束ストレスと yohimbine 投与によっても、同様に、発現量が増加する遺伝子か、2 種類あること

がわかった。

2 老齢期の自殺行動に分子メカニズム解明と予防治療法開発への応用に関する研究

若年成熟期にあたる 56 日齢と老年期初期に相当する 540 日齢の間で、FG7142 に対する応答に差が認められる遺伝子を大脳新皮質の finger print 上で探索したところ、540 日齢の方発現量の増加が大きい転写産物が検出され、anxiogenic-responsive transcript 9 (A63C55 *axg9*) および 10 (A63A30 *axg10*) と名付けた。データヘースの検索から、双方とも、未報告の新規転写産物であることがわかった。

リアルタイム PCR による定量的解析の結果、*axg9* (A63C55) は線条体と海馬において、大脳新皮質の場合に比較して一層著明な加齢に伴う反応差があり、540 日齢には FG7142 投与後の増加率が 2~3 倍に達するが 56 日齢は 1.5 倍未満であることがわかった。*axg10* (A63A30) の反応性にも同様な傾向が認められたが、各脳部位における FG7142 投与後の増加率は *axg9* (A63C55) より小さかった。

3 D-セリンシグナル調節による精神分裂病の自殺行動に対する新規治療法開発に関する研究

D-セリン応答遺伝子をスクリーニングし、*dsr-2* (D-genne responsive transcript-2) を同定した。組織分布、発現応答性および発現実験系における結果から、これらの遺伝子産物が D-セリンそのものの代謝を制御することを示唆する結果が得られた。さらにゲノム解析をおこない、それぞれの遺伝子座および周辺遺伝子との関係があきらかとなった。

4 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

幼若期にハンドリングを加えてた群では、

対照群と比較して、拘束ストレス負荷時に海馬神経新生が増加した。インターフェロンの反復投与では 5000IU 投与により、海馬歯状回の神経新生を抑制した。また、海馬歯状回のアストログリアと思われる細胞でインターロイキン-1 が増加した。放射線は 5G の照射により、海馬神経新生を有意に減少した。この際、HSP70 の誘導物質 X は、用量依存性にこの減少を回復した。

5 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

双極性障害との関連が報告されている 10398A 多型を持つサイブリノドでは、G 型のサイブリノドに比べ、有意にミトコンドリア内カルシウム濃度が高いという昨年の所見が確認された。リチウム 0.75mM およびハルプロ酸 200ug/ml 存在下で培養したサイブリノドでは、無処置群に比して、有意にミトコンドリア内カルシウム濃度が低下し、10398G 型のサイブリノドと同様の値となった。

刺激後のミトコンドリア内カルシウム濃度も、ハルプロ酸 (100ug/ml, 200ug/ml) では、有意に低下していた。

D 考察

1 ストレス反応の年齢依存的変化の分子機構解明と自殺行動との関連の検討

今年度の研究において、大脳新皮質では、少なくとも 14 種類の遺伝子が、成熟期において、その発現量が顕著に増加しており、そのうち 12 種類の遺伝子は、幼若期では全く変化しないこと、あとの 2 種類は有意に変化するものの、その程度は極めて小さいことがわかった。従って、こういった 14 種類の遺伝子は、不安着起物質投与により、発達依存的な応答を示すことがわかり、生後発達過程

て形成される抗ストレス応答システムに関与している可能性が示唆された。

この 14 種類の遺伝子の中でも、2 種類の遺伝子は、ストレスと他の不安惹起物質によっても、同様に、その発現量が増加していたことから、この抗ストレスシステムにおいて、より重要な働きをしている可能性がある。

2 老齢期の自殺行動に分子メカニズム解明

と予防治療法開発への応用に関する研究

自殺に関する統計を見ると、自殺は児童期以降から年齢とほぼ比例して増加し、中高年で非常に高い自殺率が見られることがわかる。この傾向は、基本的には調査する年によらず一定していることから、自殺行動の原因となる重度のうつ状態・不安状態を引き起こすストレンサーに対する生体側の感受性が、年齢とともに高くなると考えられる。つまり、ストレンサーに应答する神経回路および分子カスケードが発達や加齢にしたがって変化を遂げるため、ストレンサーの侵襲をうけた後の情報処理に違いが生じ、自殺行動に結びつく確率に変動すると推測される。したがって、ストレンサーに対して反応性を変化させる脳部位や分子の存在が予想され、これらを明らかにすることによって、自殺行動の神経回路および分子機構を知る手がかりを得られることが期待される。

今年度の研究によって、老年期の方が FG7142 投与後の増加率が大きい転写産物 *axg9* および *axg10* を新たに見いだした。また、この差異は線条体や海馬の方が著明なことが明らかになった。

以上の結果は、初年度および昨年度の結果と矛盾せず、加齢によって脳のストレス応答の分子機構が変化するという上述の仮説をさらに支持している。現在、*axg9* および *axg10*

およびコート蛋白の老年期のストレス性精神障害や自殺行動予防薬開発の標的分子としての意義を明らかにするため、これらの局在、機能、他のストレスの影響および発現変化をもたらす因子等を検討中である

3 D-セリンシグナル調節による精神分裂病の自殺行動に対する新規治療法開発に関する研究

統合失調症の自殺行動を中心とした衝動性や陰性症状などの諸症状を改善する薬剤候補のスクリーニングにあたって、D-セリンの合成代謝調節分子が直接的な標的となりうる事が推定される。今回、D-セリンに应答して発現が上昇する遺伝子 *dsr-2* のスクリーニングに成功し、関連分子の特性を検討している。今後これらの分子が実際に生体内で D-セリン代謝を制御しているかどうかを解析した上で、これらを分子標的とする新規薬物をスクリーニングすることにより、自殺行動を中心とした諸症状を改善する治療薬の同定が可能となると考えられる。

4 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

心因性精神障害の発症と関わる事が予想される海馬歯状回の神経新生を修復する手段の開発は、自殺の予防を目的とした創薬の新たな方向である。本研究によって、よりよい養育環境を準備すること、インターロイキン-1 受容体拮抗薬や HSP70 の誘導物質があらたな心因性精神障害の予防ないし治療手段となりうる事、さらには心因性精神障害と関連する自殺の予防薬となりうる事が示唆された。

5 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

ミトコンドリア内のカルシウム濃度が高い

ことが、双極性障害の危険因子となり、気分安定薬はミトコンドリア内カルシウム濃度を下げること、双極性障害に対し予防的に作用すると考えられた。

今後は、10398A 多型を持つサイブリントを用いて、ファンクショナルトラン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

- 1 今年度の研究によって、脳内の抗ストレス対応システムに、10 種類の既知の遺伝子が関与することか示唆された。今後の研究において、これらの遺伝子群か、抗ストレス応答システムの中で果たしている役割を明らかにしてゆく必要がある。
- 2 マウス大脳新皮質、線条体、および海馬において、強い不安を惹起するストレスナーである GABAA 受容体逆アゴニスト、FG7412 による発現の増加か、老年期初期の方が若年成熟期より大きい新規転写産物 *axg9* および *axg10* を検出した。これは、老年期のストレス応答が他の年齢期と異なる分子カスケードを通して生じており、ストレスが精神障害や自殺行動を誘発しやすい現象と関連する可能性を示唆している。
- 3 統合失調症における陰性症状、希死念慮、自殺行動などの諸症状に対する治療薬開発の重要な手がかりとなりうる脳内在性 D-セリンの作用調節機構を調べ、その一部について遺伝子レベルで明らかにすることに成功した。今後、細胞外 D-セリン濃度を制御することにより上記症状に対して改善効果を有する薬物のスクリーニングか可能な段階に近づいたと考えられる。
- 4 自殺の予防には、1) よりよい養育環境を準備すること、2) インターロイ

キン-1 受容体拮抗薬や HSP70 の誘導物質かあらたな心因性精神障害の予防ないし治療手段となりうるのか明らかとなった。

- 5 双極性障害と関連する mtDNA 多型により上昇したミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度は、気分安定薬により低下することがわかった。

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 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 SD, Yoshikawa T Distribution of haplotypes derived from three common variants of the NR4A2 gene in Japanese schizophrenic patients Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics) 118B 20-24, 2003
- 2 Takamatsu H, Noda A, Kurumaji A, Murakami Y, Tatsumi M, Ichise R, Nishimura S A pet study following treatment with a pharmacological stressor, FG7412, in conscious rhesus monkeys Brain Res 980 275-280, 2003
- 3 Kurumaji A, Umino A, Tanami M, Ito A, Asakawa M, Nishikawa T Distribution of anxiogenic-induced c-Fos in the forebrain regions of developing rats J Neural Transm 110 1161-1168, 2003
- 4 Honguchi T, Ohta K, Nishikawa T An MEG study of P300 activity during a color

- discrimination task *Brain Dev* 25 241-244, 2003
- 5 Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Suhara T, Shibuya H, Nishikawa T Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity *Biol Psychiatry* 53 150-156, 2003
 - 6 Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T A developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex *Mol Psychiatry* 8 434-444, 2003
 - 7 Ogawa M, Shigetō H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M D-Cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration *J Neurological Sci* 210 53-56, 2003
 - 8 Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Antake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects *Neurosci Res* 46 23-31, 2003
 - 9 Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, Arakaki H, Okubo Y, Nishikawa T, Shimizu H Sleep spindles in human prefrontal cortex an electrocorticographic study *Neurosci Res* 45 419-427, 2003
 - 10 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* 57 433-440, 2003
 - 11 Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S, Nishikawa T Differential Regulation by Stimulants of Neocortical Expression of *mrt1*, *arc*, and *homer1a* mRNA in the Rats Treated With Repeated methamphetamine *Synapse* 49 143-149, 2003
 - 12 Haradahira T, Okauchi T, Maeda J, Zhang M-R, Nishikawa T, Konno R, Suzuki K, Suhara T Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [¹¹C]L-703,717, a PET Radioligand for the Glycine-Binding Site of NMDA Receptors *Synapse* 50 130-136, 2003
 - 13 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* 372, 775-785, 2003
 - 14 Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, Takano A, Sudo Y, Yasuno F, Hirano M, Shinohara M, Kagami M, Okubo Y, Nankai, Kanba K No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET *Synapse* 48 184-188, 2003
 - 15 Sugiyama N, Kanba S, Arata H Temporal changes in the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the developing rat brain *Mol Brain Res* 115 69-77, 2003

- 16 Suzuki E, Kageyama H, Nakaki T, Kanba S, Inoue S, Miyaoka H Nitric oxide induced heat shock protein 70 mRNA in rat hypothalamus during acute restraint stress under sucrose diet *Cell Mol Neurobiol* 23 907-915, 2003
- 17 Suzuki E, Nakaki T, Kanba S, Shintani F, Miyaoka H Long-term imipramine treatment increases nitrate levels in the rat hypothalamus *Cell Mol Neurobiol* 23 953-962, 2003
- 18 Kato T, Ishiwata M, Mori K, Washizuka S, Tajima O, Akiyama T, Kato N (2003) Mechanisms of altered intracellular calcium signaling in transformed lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6 379-89, 2003
- 19 Washizuka S, Ikeda A, Kato N, Kato T Possible relationship between mitochondrial DNA polymorphisms and lithium response in bipolar disorder *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6 421-424, 2003
- 20 Washizuka S, Kakuchi C, Mori K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kato T Association of decreased expression and promoter polymorphisms of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 with bipolar disorder *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 120B 72-78, 2003
- 21 Kato T, Iwamoto K, Washizuka S, Mori K, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Kato N No association of mutations and mRNA expression of WFS1/wolframín with bipolar disorder *Neuroscience Letters* 338 21-24, 2003
- (2) 著書
- 1 西川 徹 4 逆耐性現象 神経回路網の分子生物学的研究 佐藤光源, 櫻井映子編 覚せい剤精神病と麻薬依存 仙台東北大学出版会, p43-55, 2003
- 2 西川 徹 (訳) 18 クルタミン酸系を標的とする治療戦略 村崎光邦 日本語版総監修 統合失調症—最新精神薬理学— 東京 オフィス エム アイ ティ, p367-399, 2003
- 3 山本 直樹, 西川 徹 コカイン関連精神障害 XIV 物質関連精神障害 精神作用物質関連精神障害 精神医学症候群 III —器質 症状性精神障害など— 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 40 大阪 日本臨床社, p501-504, 2003
- 4 竹内 崇, 西川 徹 I 統合失調症 (精神分裂病) と周縁疾患 抗精神病薬概論 (一覧表を含む) 精神医学症候群 I —統合失調症と周縁疾患など— 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 38 大阪 日本臨床社, p165-168, 2003
- 5 西川 徹 5 統合失調症 第 8 章 Common Diseases ⑩精神疾患 心身医学 奈良信雄編 臨床研修実践マニュアル 東京 南江堂 p541-542, 2004
- 6 伊藤 卓, 西川 徹 3 最初期遺伝子と核内情報伝達系 加藤進昌, 上島国利, 小山司編 新規抗精神病薬のすへて 東京 先端医学社, p270-275, 2004
- 7 大島一成, 西川 徹 18 精神科領域の救急 第 7 章経験すべき症状 病態 ①緊急を要する疾患 病態 奈良信雄編 臨床研修実践マニュアル 東京 南江堂, p328-331, 2004

(3) 総説

- 1 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」ここまで進んだ病因の解明 *Molecular Medicine* 40 270-278, 2003
- 2 西川 徹 グルタミン酸と精神疾患—統合失調症のグルタミン酸仮説— CNS (中枢神経) 研究の動向Ⅱ 老年精神医学雑誌 14 1541-1551, 2003
- 3 櫻井新一郎, 西川 徹 Phencyclidine 精神病の症状発現メカニズムと統合失調症 特集「依存性薬物の精神薬理」臨床精神薬理 6 1143-1150, 2003
- 4 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 分子精神医学 3 1-6, 2003
- 5 西川 徹 Schizophrenia の分子病態—内在性D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義— 第1回 Schizophrenia 研究会 臨床精神薬理 7 87-112, 2004

(4) その他

- 1 西川 徹 神経発達障害仮説 精神疾患の解明—統合失調症の病因をめぐって— 21世紀医学 医療の使命—疾病の解明とその克服— 第26回日本医学総会誌[1] 138, 2003
- 2 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 *mrt1b* と相互作用する分子の検索 精神薬療研究年報 35 59-61, 2003
- 3 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 35 53-57, 2003

- 4 村岡新一郎, 梶井 靖, 山本直樹, 海野麻未, 柏 淳, 伊藤 卓, 金子雄二郎, 西川 徹 統合失調症の発症に関与する遺伝子の発達薬理学的研究 精神薬療研究年報 36, 2004 (印刷中)

2 学会発表

特別講演 シンポジウム

- 1 西川 徹 神経発達障害仮説 精神疾患の解明—統合失調症の病因をめぐって— 21世紀医学 医療の使命—疾病解明とその克服— 第26回日本医学総会, 福岡, 2003年4月
- 2 西川 徹 統合失調症の分子薬理学 第99回日本精神神経学総会, 東京, 2003年5月
- 3 Toru Nishikawa A developmentally regulated methamphetamine-responsive gene *mrt1* and behavioral sensitization International Society for Neurochemistry and Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies, Kyoto, July 2003
- 4 西川 徹 「統合失調症治療の新展開」指定討論 第32回精神研シンポジウム, 東京, 2003年7月
- 5 西川 徹 グルタミン酸と精神疾患 第14回 CNS (中枢神経系) 懇話会「グルタミン酸と神経系」, 八ヶ岳, 2003年7月
- 6 西川 徹 統合失調症の分子病態へのアプローチ 現状と将来展望 文部科学省特定領域研究「先端脳」平成15年夏のワークショップ, 越後湯沢, 2003年8月
- 7 Toru Nishikawa Endogenous D-serine as a modulator of the NMDA receptor

II. 分担研究報告

ストレス反応の生後発達の分子機構解明と自殺行動との関連の検討

分担研究者 車地 暁生

東京医科歯科大学医学部附属病院精神科 講師

研究協力者 伊藤 卓

研究要旨 不安やストレスに関与する脳内神経回路とその分子生物学的機構を解明し、抗不安および抗ストレス効果をもつ新規向精神薬の創案を目的とする研究を行った。実験動物（マウス）に、不安惹起物質である FG 7142 を投与し、大脳新皮質における遺伝子発現が生後発達依存的に変化する遺伝子を、cDNA microarray 法を用いて検索した。今年度の研究により、昨年度の研究でわかった 10 種類の既知の遺伝子に加えて、さらに 4 種類の既知の遺伝子が、不安惹起物質投与により、発達依存的にその遺伝子発現量が増加することがわかった。このうち、2 種類の遺伝子は、拘束ストレス負荷と yohimbine（不安惹起物質）投与により、大脳新皮質で、FG7142 と同様に、発現量が増加していたことから、抗不安や抗ストレスの分子応答システムにおいて、より重要な機能を果たしていると考えられる。

A 研究目的

脳内の抗ストレス応答システムは、幼若期から成熟期の生後発達の過程で形成されると考えられる。この抗ストレス応答システムの失調が、精神疾患の病態や病因に関与している可能性があり、この失調を緩和あるいは回復させる効果をもつ薬物を開発すれば、精神疾患の治療や予防に有効であり、自殺を含めた様々な行動の異常を防止できる。本研究では、不安惹起物質のひとつである FG 7142 を、実験動物に投与し、発達依存的にその遺伝子発現が変化する遺伝子を検出し、その脳内分布や機能、情報伝達系などを調べることにより、抗ストレス応答システムとの関連を明らかにし、抗不安および抗ストレス作用をもつ新規向精神薬の創案を目的とする研究を行った。

B 研究方法

昨年度までに、生後 8 日または生後 56 日齢の雄性マウスに、FG 7142 (20 mg/kg, sc or ip)

を投与し、大脳新皮質から（薬物投与 1 時間後）total RNA を抽出し、cDNA microarray 法 (Incyte Genomics 社) によって、約 8737 種類の遺伝子に関して、遺伝子発現量の変化を調べ、その結果をもとに、10 種類の遺伝子について、定量的 RT-PCR 法で、その変化を確かめた。

今年度は、さらに、4 種類の遺伝子に対する特異的プライマーを作成し、real-time PCR (LightCycler™, ロノシュ ダイアグノスティクス KK) による RT-PCR 法を用いて定量した。

ストレスは、56 日齢雄性マウスの四肢をガムテープでアクリル板に固定する拘束ストレスを負荷し、yohimbine も同様に、56 日齢雄性マウスに 5mg/kg を腹腔内投与し、それぞれ、1 時間後に断頭と殺し、すみやかに脳をとりだした後、水上で、大脳新皮質を分離し、凍結保存した。

動物実験においては、その倫理的側面においても、十分考慮し、倫理委員会の承認を得た上「東京医科歯科大学動物実験の基本指針」を遵守して行った。

C 研究結果

昨年度の研究で、10種類の既知の遺伝子が発達依存的に、FG 7142 投与によって、発現量が増加することがわかったが、今年度の研究によって、さらに4種類の遺伝子が、同様に増加することかわかった。すなわち、8日齢のマウスでは、FG 7142 投与により、その発現量は変化しなかったが、56日齢のマウスでは、13-17倍に増加していた。これまでの研究報告から、これらの遺伝子には、転写調節、シグナル伝達の調節、細胞周期の調節、および細胞外基質タンパク質の分解といった4種類の機能を持つものであった。

さらに、14種類の遺伝子について、ストレスと他の不安惹起物質の影響を、56日齢のマウスを用いて、定量的 RT-PCR 法で調べた。拘束ストレスを1時間負荷すると、この14種類の遺伝子のうち4種類の遺伝子の発現量が増加し、このうち、2種類の遺伝子 (CCN1 と BTG2) は、不安惹起物質 yohimbine 投与によっても、同様に発現量が増加していた。

D 考察

若年成熟マウスにおいて、2種類の不安惹起物質投与と拘束ストレス負荷に共通して、大脳新皮質の発現量が増加する遺伝子が2種類あることがわかった。この2種類の遺伝子は、いずれも、FG7142 投与により、8日齢では、大脳新皮質の発現量が、約20%程度であるが、統計学的に有意に増加し、56日齢では、25-4倍に増加しており、明らかに、発達依存的に、FG7142 に対する反応性が異なっていた。

BTG 2 タンパクは細胞周期に関与する事が知られており、細胞分裂を抑制し、おそらく、遺伝子の損傷を修復したり、細胞の維持に関与すると考えられており、アポトーシスにおいても、むしろ保護的に機能していると考えられている。従って、この BTG2 は、抗不安や抗ストレスの分子メカニズムにおいて、重要な機能をしている可能性がある。

また、CCN 1 はインテグリンの特異的な受容体に作用して、血管新生をもたらすことがわかっており、この CCN 1 も脳内では、おそらく、

抗ストレスシステムにおいて、重要な働きをしている可能性がある。

従って、こういった14種類の遺伝子は、不安惹起物質投与により、発達依存的な変化を示しており、生後発達過程で形成される抗ストレス応答システムに関与している可能性が示唆された。なかでも、BTG2 と CCN 1 は、他の不安惹起物質と拘束ストレスによっても、同様な影響を受けることから、抗ストレス応答システムにおいて、重要な機能を果たしている可能性がある。

E 結論

今年度の研究によって、脳内の抗ストレス対応システムに、14種類の既知の遺伝子が関与することが示唆された。なかでも、2種類の遺伝子が、抗ストレス応答システムの中で重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

F 健康危険情報

とくになし。

G 研究発表

1 論文発表

(1) 原著

- 1 A Kurumaji, A Umno, M Tanami, A Ito, M Asakawa, and T Nishikawa Distribution of anxiogenic-induced c-fos in the forebrain regions of developing rats J Neural Transm, (2003) 110 1161-1168
- 2 H Takamatsu, A Noda, A Kurumaji, Y Murakami, M Tatsumi, R Ichise, S Nishimura A PET study following treatment with a pharmacological stressor, FG 7142, in conscious rhesus monkey Brain Res (2003) 980 275-280

2 学会発表

(1) 一般学会

- 1 車地暁生、海野麻未、田浪将和、伊藤篤志、浅川路子、伊藤 卓、石井澄和、西川 徹、不安惹起物質投与により生後発達依存性に発現する脳内遺伝子に関する研究、第46回日本神経化学会、新潟、2003 9 24-26

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
- 4

老年期の自殺行動の分子メカニズム解明と予防・治療法開発への 応用に関する研究

分担研究者 西川 徹

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学 教授

研究協力者 柏 淳、海野麻未、石井澄和、金子雄二郎

研究要旨 本研究は、年間3万人以上の犠牲者を数え、大きな社会的、医学的問題となっている自殺を減少させるため、自殺行動の分子機構と予防・治療薬開発の標的分子を明らかにすることをめざしている。特に初老期から老年期にかけて自殺率が高まる分子メカニズムを明らかにするため、1)自殺が発達や加齢に従って直線的に増加する、2)気分障害、統合失調症をはじめとする精神疾患や強度のストレスに伴う治療困難なうつ状態等が自殺行動を誘発すると考えられる、3)うつ状態惹起薬、抗うつ薬、ストレス等の効果には年齢によって著明な差が見られ、各年代で自殺行動に対して質的に異なる生体防御機構が作動している可能性がある、等の点に着目し、昨年度に引き続いてマウスの脳において加齢に伴いストレス応答が変化する遺伝子を検索した。すなわち、心理的ストレスの一種と見なすことができる不安惹起薬の GABAA 受容体ヘンゾジアゼピン部位逆アコニスト FG7142 を負荷したマウスの大脳新皮質において、RNA arbitrarily primed PCR 法により、若年成熟期にあたる 56 日齢に比べ老年期初期の 540 日齢の方が、異常応答性が著明に増大する遺伝子 *anxiogenic-responsive transcript 9* (A63C55) および 10 (A63A30) を検出した。これらの所見は、加齢に伴ってストレス応答の分子機構の変化により自殺行動が増加する可能性をさらに支持すると考えられる。

A 研究目的

自殺は、最近の経済不況、社会状況の複雑化等の影響もあって、中高年を筆頭に各年代で急増する傾向にあり、犠牲者は年間3万人以上にも上る。大部分の自殺が、病苦、生活苦、家庭 勤務・男女 学校の問題等にもとづく強度のストレスや精神疾患によって引き起こされるうつ状態に起因しており、これまで諸要因に対する社会心理学的アプローチ、抗うつ薬 気分安定薬による治療等が行われてきたが、効果は十分とは言えない。したがって、貴重な人材の損失と周囲への様々な負担を未然に防ぐため、自殺を著しく抑制することができる新しい視点からの治療 予防法

の開発が急務となっている。

本研究では、1)自殺率が発達および加齢に伴って増加する、2)気分障害、統合失調症をはじめとする精神疾患や強度のストレスに伴う治療困難なうつ状態 不安状態等が自殺行動を誘発すると考えられる、3)うつ状態惹起薬、抗うつ薬、ストレス等の効果には年齢によって差が見られ、各年代で自殺行動に対して質的に異なる生体防御機構が作動している可能性がある、等の点に着目して、老年期に自殺行動が生じやすくなる分子機構とその予防 治療法開発の標的分子を明らかにすることをめざしている。このため候補分子として、第1 第2年度に続き、心理的ストレスと見

なすことかてきる不安惹起薬負荷に対する異常応答性か、加齢とともに強くなる遺伝子群を探索した。

B 研究方法

本年度の研究は、東京医科歯科大学の実験動物委員会の承認を得た上、ガイドラインを遵守して行った。

1 対象および薬物

動物実験には、生後 56 および 540 日令の C57/BL 系雄性マウスを用いた。マウスは 24.0 ± 0.5°C、湿度 55%、8 時より 20 時を明期とする明暗条件下で飼育した。試薬は、すべて市販のものを用いた。ストレンザーとしては、不安惹起薬の FG7142 (N-methyl-beta-carboline-3-carboxamide (GABAA 受容体ヘンノシアセピン部位逆アコニスト) 10~40mg/kg) を用いた。FG-7142 は、0.1%の Tween 80 に懸濁し皮下注射 (sc) により投与した。対照群の動物には注射溶媒を投与した。薬物の投与量は、常に free base で計算した。

2 RNA arbitrarily primed PCR (RAP-PCR) による RNA finger printing

生後 56 日齢または 540 日齢の動物に FG-7142 または生理食塩水を投与後 1 時間で断頭し、大脳新皮質より total RNA を抽出した。random hexamer によって合成した cDNA をテンプレートとし、12mer からなるプライマーを用いて arbitrarily primed PCR を行った。増幅産物を変性ポリアクリルアミドゲルにて分離し、Syber Green I で染色後、蛍光イメージアナライザー (FMBIO II, TAKARA) で解析して fingerprint を得た。Fingerprint 上で生後 56 日齢または 540 日齢の間で発現が変化する cDNA ハンドをクローニングし塩基配列を決定した。さらに転写産物の全長を明らかにするため、RAP-PCR クローンにもとづいて、ラット脳 cDNA ライブラリーのスクリーニング、RACE 法 (rapid amplification of cDNA ends)、Cap site hunting 法等により解析を進めた。

3 遺伝子発現の定量的解析

上記のように調整した、マウス大脳新皮質

cDNA を、10 倍量の TE buffer で希釈した (SuperScript 2 Reverse Transcription Kit, Invitrogen)。この cDNA 溶液 5ul を以後の定量的 PCR のテンプレートとして用いた。標的遺伝子の発現量補正のための内因性コントロールとしては GAPDH を用いた。標的遺伝子 mRNA および GAPDH mRNA に特異的なプライマーペアにより、LightCycler (Roche) を用いてリアルタイム PCR (LightCycler-FastStart DNA master SYBR Green 1 Kit) を行った。PCR 増幅産物の量は Syber Green の蛍光強度として、各サイクルの伸長反応の終わりの時点で測定した。得られた PCR 増幅曲線から LightCycler Software を用いて、GAPDH および標的遺伝子の mRNA 量の相対値を算出した。標的遺伝子の mRNA 発現量は GAPDH mRNA 量に対する比として補正した後、統計解析を行った。なお、PCR 産物の特異性の検討は、PCR 後の融解曲線解析およびアガロースゲル電気泳動による単一バンドの確認により行った。

C 研究結果

RAP-PCR 法による解析において、初めて大脳新皮質を対象としたのは、初年度の c-Fos 発現の検討から、この脳部位では不安惹起薬 FG7142 急性投与への応答が発達に伴って最も著しく変化することが明らかになったためである。定量的解析は大脳新皮質だけでなく、線条体や海馬でも行った。

若年成熟期にあたる 56 日齢と老年期初期に相当する 540 日齢の間で、FG7142 に対する応答に差が認められる遺伝子を大脳新皮質の fingerprint 上で探索したところ、540 日齢の方発現量の増加が大きい転写産物が検出され、anxiogenic-responsive transcript 9 (A63C55 axg9) および 10 (A63A30 axg10) と名付けた。データベースの検索から、双方とも、未報告の新規転写産物であることがわかった。

リアルタイム PCR による定量的解析の結果、axg9 (A63C55) は線条体と海馬において、大脳新皮質の場合に比較して一層著明な加齢に伴う

反応差があり、540 日齢には FG7142 投与後の増加率が 2~3 倍に達するが 56 日齢は 1.5 倍未満であることがわかった。axg10 (A63A30) の反応性にも同様な傾向が認められたが、各脳部位における FG7142 投与後の増加率は axg9 (A63C55) より小さかった。これに対して、c-fos mRNA の FG7142 による発現増大率は、2つの生後時期の間に差異が認められなかった。

D 考察

自殺に関する統計を見ると、自殺は児童期以降から年齢とほぼ比例して増加し、中高年で非常に高い自殺率が見られることがわかる。この傾向は、基本的には調査する年によらず一定していることから、自殺行動の原因となる重度のうつ状態 不安状態を引き起こすストレンサーに対する生体側の感受性が、年齢とともに高くなると考えられる。つまり、ストレンサーに应答する神経回路および分子カスケードが発達や加齢にしたがって変化を遂げるため、ストレンサーの侵襲を受けた後の情報処理に違いが生じ、自殺行動に結びつく確率が変動すると推測される。したがって、ストレンサーに対して反応性を変化させる脳部位や分子の存在が予想され、これらを明らかにすることによって、自殺行動の神経回路および分子機構を知る手がかりを得られることが期待される。

昨年度までの研究に引き続いて、大脳新皮質において、老年期になるとストレス負荷時の応答性が若年成熟期と異なる遺伝子が検出された。すなわち、老年期の方が FG7142 投与後の増加率が大きい転写産物 axg9 および axg10 を新たに見いだした。また、この差異は線条体や海馬の方が著明なことが明らかになった。c-fos 遺伝子 mRNA の FG7142 による増加反応には、加齢による違いが認められなかったことから、axg9 および axg10 の反応差は非特異的現象ではないことを示唆している。

以上の結果は、初年度および昨年度の結果と矛盾せず、加齢によって脳のストレス応答の分子機構が変化するという上述の仮説をさらに

支持している。本プロジェクトの車地らの研究により、幼若期から若年成熟期にかけて FG7142 への応答性が変化する遺伝子が検出されていることを考え合わせると、各年齢によって異なる分子カスケードかストレスによって作動しており、こうした違いが、ストレス脆弱性や自殺行動誘発の年齢差の生物学的基盤になっている可能性がある。

現在、axg9 および axg10 およびコード蛋白の老年期のストレス性精神障害や自殺行動予防薬開発の標的分子としての意義を明らかにするため、これらの局在、機能、他のストレスの影響および発現変化をもたらす因子等を検討中である。

E 結論

マウス大脳新皮質、線条体、および海馬において、強い不安を惹起するストレンサーである GABAA 受容体逆アゴニスト、FG7142 による発現の増加が、老年期初期の方が若年成熟期より大きい新規転写産物 axg9 および axg10 を検出した。これは、老年期のストレス応答が他の年齢期と異なる分子カスケードを通して生じており、ストレスが精神障害や自殺行動を誘発しやすい現象と関連する可能性を示唆しており、昨年度までの結果と矛盾しなかった。

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 Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Suhara T, Shibuya H, Nishikawa T Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity *Biol Psychiatry* 2003, 53 150-156
- 2 Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T A developmentally-

regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex *Mol Psychiatry* 2003, 8 434-444

- 3 Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M D-Cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration *J Neurological Sci* 2003, 210 53-56
- 4 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* 2003, 57 433-440
- 5 Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S, Nishikawa T Differential Regulation by Stimulants of Neocortical Expression of *mrt1*, *arc*, and *homer1a* mRNA in the Rats Treated With Repeated methamphetamine *Synapse* 2003, 49 143-149
- 6 Haradahira T, Okauchi T, Maeda J, Zhang M-R, Nishikawa T, Konno R, Suzuki K, Suhara T Effects of Endogenous Agonists, Glycine and D-Serine, on In Vivo Specific Binding of [¹¹C]L-703,717, a PET Radioligand for the Glycine-Binding Site of NMDA Receptors *Synapse* 2003, 50 130-136
- 7 Kurumaji A, Umino A, Tanami M, Ito A, Asakawa M, Nishikawa T Distribution of anxiogenic-induced c-Fos in the forebrain regions of developing rats *J Neural Transm* 2003, 110 1161-1168
- 8 西川 徹 精神疾患の分子医学 ここまで進んだ病因の解明 統合失調症—動物モデルからのアプローチ *Molecular Medicine* 2003, 40 270-278

(2) 著書

- 1 西川 徹 4 逆耐性現象 神経回路網の分子生物学的研究 佐藤光源, 櫻井映子編 覚せい剤精神病と麻薬依存 仙台 東北大学出版会, 2003 p43-55
 - 2 山本 直樹, 西川 徹 コカイン関連精神障害 XIV 物質関連精神障害 精神作用物質関連精神障害 精神医学症候群 III 一器質 症状性精神障害など—別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 40 大阪 日本臨床社, 2003 p201-504
 - 3 竹内 崇, 西川 徹 I 統合失調症(精神分裂病)と周縁疾患 抗精神病薬概論(一覽表を含む) 精神医学症候群 I 一統合失調症と周縁疾患など—別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 38 大阪 日本臨床社, 2003 p165-168
 - 4 西川 徹(訳) 18 グルタミン酸系を標的とする治療戦略 村崎光邦 日本語版総監修 統合失調症—最新精神薬理学—東京 オフィス エム アイ ティ, 2003 p367-399
- (3) 総説
- 5 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」ここまで進んだ病因の解明 *Molecular Medicine* 2003, 40 270-278
 - 6 櫻井新一郎, 西川 徹 Phencyclidine 精神病の症状発現メカニズムと統合失調症 特集「依存性薬物の精神薬理」臨床精神薬理 2003, 6 1143-1150
 - 7 柏 淳, 西川 徹 統合失調症の病態 治療機転と神経可塑的变化 *分子精神医学* 2003, 3 1-6
- (4) その他
- 1 西川 徹 神経発達障害仮説 精神疾患の解明—統合失調症の病因をめぐって— 21 世紀医学・医療の使命—疾病の解明とその克服— 第 26 回日本医学総会会誌[1] 2003, 138
 - 2 柏 淳, 伊藤 卓, 異田安計, 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 *mrt1b* と相互