

作用する分子の検索 精神薬療研究年報
2003, 35 59-61

- 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 2003,
35 53-57

2 学会発表

(1)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 回日本医学会総会, 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 Implications
for neuropsychiatric disorders 2S34 生物界の
左右—生体内 D-アミノ酸の存在と役割, 第
76 回日本生化学大会, 横浜, 2003 年 10 月
- 8 西川 徹 統合失調症の病因論 第 13 回地
域精神保健講座, 東京, 2003 年 11 月

(2) 国際学会

- 1 Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Iwayama-
Shigeno Y, Toyota T, Corona W, Hattori E,
McMahon F, Yoshikawa T Suggestive evidence
of association between the DTNBP1 gene and
schizophrenia in the Japanese samples XIth
World Congress of Psychiatric Genetics, Quebec,
October 2003
- 2 Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Toyota T,
Itokawa M, Hattori E, Yoshikawa T Linkage
disequilibrium mapping of 11q13.3 in Japanese
schizophrenic pedigrees XIth World Congress of
Psychiatric Genetics, Quebec, October 2003
- 3 Toyota T, Watanabe A, Yoshikawa T Quantitative
trait loci analysis of prepulse inhibition in mouse
behavior related to schizophrenia XIth World
Congress of Psychiatric Genetics, Quebec,
October 2003
- 4 Meerabux JM, Shigeno YI, Ohba H, Toyota T,
Yamada K, Shimizu H, Yoshitsugu K, Ohta K,
Yoshikawa T Association of an orexin 1 receptor
408Val variant with polydipsia-hyponatremia in
schizophrenics The American Society of Human
Genetics 53rd Annual Meeting, Los Angeles,
November 2003

(3) 国内学会

一般学会

- 1 行実知昭, 木村元紀, 新垣浩, 車地暁生, 本
橋伸高, 西川 徹 paroxetine にて幻視, 幻聴
を伴うせん妄状態を呈した Lewy 小体痴呆の
1 臨床例 東京精神医学会第 67 回学術集会,
東京, 2003 年 3 月
- 2 新垣浩, 本橋伸高, 大島一成, 竹内崇, 寺田
倫, 西川 徹 うつ病治療におけるパルス波
治療器の使用経験 第 99 回日本精神神経学
会総会, 東京, 2003 年 5 月
- 3 武田充弘, 大島一成, 本橋伸高, 西川 徹

amoxapine が原因と考えられる薬剤性肺炎の一例 精神医学会第 68 会学術集会, 東京, 2003 年 7 月

- 4 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 回日本神経化学会大会, 新潟, 2003 年 9 月
- 5 Kiyoshi Inoue, Hiroyuki Aburatani, Toru Nishikawa, Toru Takumi
Molecular identification of genes predominantly expressed in the mouse neocortex 第 76 回日本生化学会大会, 横浜, 2003 年 10 月
- 6 本橋伸高 パルス波治療器による修正電気けいれん療法 第 57 回東北精神神経学会総会, 福島, 2003 年 10 月
- 7 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 第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会, 千里, 2003 年 12 月

その他

- 1 西川 徹, 車地 暁生 年齢依存的なストレス応答を示す遺伝子の検索—情動記憶と海馬— 科学技術振興調整費「ストレス性脳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」研究班平成 14 年度研究報告会, 東京, 2003 年 2 月
- 2 西川 徹 統合失調症の病態解明をめざして 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科大学院セミナー, 東京, 2003 年 5 月
- 3 西川 徹, 柏 淳, 伊藤 卓, 梶井 靖, 村岡新一郎, 平岡秀一, 海野麻未, 櫻井新一郎, 嶋津 奈, 谷口 豪, 金子雄二郎, 石井澄和, 山本直樹, 車地暁生, 本橋伸高 薬理学的モデルを用いた統合失調症の発症に関与する候補分子の探索 厚生労働省精神 神経疾患研究委託費「精神疾患の分子病態解明によ

る新しい治療 予防法の開発に関する研究」平成 15 年度研究報告会, 東京, 2003 年 12 月

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1 特許取得
本分担課題と直接関係するものはない
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
特記すべきことなし

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

分担研究者 山本 直樹
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 櫻井新一郎、嶋津 奈、谷口 豪

研究要旨 統合失調症において、しばしば自閉、感情鈍麻、意欲低下といった陰性症状を主体とする抗精神病薬治療抵抗性の症状が遷延し、その経過中に予測困難な自殺行動が高い頻度で認められる。これまでの研究から NMDA 型グルタミン酸受容体の内在性コ・アコニストである 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、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録課題としている。今年度は、D-セリンに応答して発現が変化する複数の遺伝子の構造と組織発現について解析をすすめ、D-セリン脳内代謝における関わりについて検討した。

A 研究目的

統合失調症では、自閉、感情鈍麻、意欲低下といった陰性症状が、既存抗精神病薬に抵抗性に遷延し、このため予測困難な自殺行動に至ることがしばしば認められる。本研究は、NMDA 型グルタミン酸受容体のコ・アコニストである D-セリンに着目し、脳内在性 D-セリンの作用調節機構をあきらかにすることにより、統合失調症の陰性症状や衝動性の改善をもたらす新規治療薬の開発をめざし、これによって統合失調症患者の自殺行動の減少を図ることを目標としている。

B 研究方法

本研究では動物実験として 8 日齢 Wistar 系雄性ラットをもちいた。D-セリン腹腔内投与して 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、cDNA を同定した。単離された遺伝子の組織分布、発現応答性を検討した。また、

これらの遺伝子の、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。

（倫理面への配慮）

すべての動物実験は東京医科歯科大学動物実験倫理委員会の承認後、その指針にしたがって行われた。

C 研究結果

D-セリン応答遺伝子をスクリーニングし、*dsr-1* (*D-serine responsive transcript-1*) および *dsr-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。

D 考察

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-セリンに応答して発現が上昇する遺伝子 *dsr-1* および *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。

E 結論

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か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あき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が可能な段階に近づいたと考えられる。

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* 372, 775-785, 2003

(2) 著書

- 1 山本直樹, 西川徹 コカイン関連精神障害 精神医学症候群 III 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 40, 501-504, 2003

(3) その他

- 1 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* 35, 53-57, 2003
- 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 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

(1) 国際学会 (シンポジウム)

- 1 Yamamoto N, Nishikawa T Glutamate, D-serine and schizophrenia In symposium The role of glutamate for the integration of the brain International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, Australia 2 13, 2004

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1 特許取得
出願済み 1 件
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
特記すべきことなし

海馬神経新生をモデュレートする向精神薬の開発

分担研究者 神庭重信 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学 教授

研究要旨 自殺を予防する目的で新規向精神薬を開発する。具体的なターゲットを、海馬神経細胞に置き、1) 養育環境が作り出すストレス反応性の分子神経科学的解明とその修復過程を促す薬物、2) うつ病を起こすことが知られているインターフェロンの傷害機序とその修復、3) 放射線照射による傷害とその修復過程を促す薬物の開発を目指した。心因性精神障害の神経科学的機序として注目されている、海馬歯状回の神経新生の調節の一端を明らかにした。また、神経新生障害を予防するあるいは修復する介入や新薬のシートを見いだした。これらの結果を基に、これまでになかった作用機序をもつ自殺予防薬の開発の可能性が開けた。

A 研究目的

自殺を予防する目的で新規向精神薬を開発する。具体的なターゲットを、海馬神経細胞に置き、1) 養育環境が作り出すストレス反応性の分子神経科学的解明とその修復過程を促す薬物、2) うつ病を起こすことが知られているインターフェロンの傷害機序とその修復、3) 放射線照射による傷害とその修復過程を促す薬物の開発を目指した。

B 研究方法

- 1) 生後3日の pup を毎日 15 分間、5 日間に渡りハントリングし、生後 21 日目に拘束ストレスを 60 分与えた。ストレスに対して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
- 2) インターフェロンを経静脈的に 5 日間連続投与し、1) と同じ手法で、海馬神経新生への変化を観察した。
- 3) 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。ある種の誘導物質を 3 種類の用量で 5 日間連続投与し、1) と同様の手法で神経新生細胞を観察した。

倫理面への配慮

本研究で行った動物実験は、すべて山梨大

学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

C 研究結果

- 1) 対照群に対し、ハントリング群では、拘束ストレス負荷時に海馬神経新生が増加した。
- 2) インターフェロンは 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。インターロイキン-1 が神経新生障害につながることを考えられた。
- 3) 放射線は 5G の照射により、海馬神経新生を有意に減らした。この際、HSP70 の誘導物質 X は、用量依存性にこの減少を抑制した。

D 考察

ストレスにより抑制され、それが心因性精神障害の発症と関わるのか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。この仮説に立って、神経新生を促進する操作を様々な角度から検討した。その結果、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ことを、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ことが明らかとなった。

E 結論

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ということが明らかとなった。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1 発表論文

- 1 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
- 2 Sugiyama N, Kanba S, Arita 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
- 3 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
- 4 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

2 学会発表

- 1 金子奈穂子ら、インターフェロンによる海馬神経神経の抑制、日本神経化学会、2003
- 2 Kanba, S Influence of early environment on brain/mind development Plenary Lecture, Korean Society for Biological Psychiatry, 2003

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

HSP70 の誘導物質に放射線による神経新生障害を予防する作用を見いだした。この物質の用途特許の申請を準備中である。

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 我々は昨年、気分障害患者のミトコンドリア DNA(mtDNA)を持つ培養細胞においてミトコンドリア内カルシウム動態を調べ、双極性障害との関連が報告されている 10398A 多型により、ミトコンドリア内カルシウム濃度が上昇することを見出した。10398A 多型を持つ細胞をハルプロ酸、およびリチウム存在下で培養したところ、いずれもミトコンドリア内カルシウム濃度を 10398G 型多型と同程度まで低下させた。これらの結果から、10398A 型のサイブリットを用いた新規気分安定薬のスクリーニングが可能であると考えられた。

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) 10398A 多型を持つサイブリッド（融合細胞）において、ミトコンドリア内カルシウム濃度が上昇していることを見出した。本年度は、このサイブリッドがドラッグスクリーニング系として有用かどうかを確認するため、既存の気分安定薬が、10398A 型サイブリッドのミトコンドリア内カルシウム濃度に与える影響を調べた。

B. 研究方法

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、Pencam の発現ヘクターを強制発現させた、ハイブリッド細胞（サイブリッド）を用いた。

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 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 10398A 多型を持つサイブリッドでは、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ッドでは、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 型のサイブリッ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

双極性障害との関連が報告された 10398A 多型を持つサイブリッドで、ミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度が高いという昨年の所見が確認された。気分安定薬であるリチウムとハルプロ酸は、共にミトコンドリア内カルシウム濃度を低下させた。一方、我々は、10398 多型の他にも、ミトコンドリア内カルシウム濃度を低下させる多型を見出したが、この多型は双極性障害患者で対照群より少ない傾向があり、防御因子として作用する可能性が示唆された。

これらの結果を総合すると、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で、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ッドを用い

て、ファンクショナルトラン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 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

特になし。

G 研究発表

1 論文発表

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

2 学会発表

Kato T (2003) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder American college of Neuropsychopharmacology SanFuan

H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む。)

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

[車地曉生]

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, FG7142, 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

論文発表

(1) 原著

- 1 Horiguchi T, Ohta K, Nishikawa T An MEG study of P300 activity during a color discrimination task *Bran Dev* 25 241-244, 2003
- 2 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
- 3 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
- 4 Ogawa M, Shigetoh 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
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 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

(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 寛せい
剂精神病と麻薬依存 仙台 東北大学出版会, p43-55, 2003
- 2 西川 徹 (訳) 18 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, 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 ①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 治療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 2 6 回日本医学総会誌 [1] 138, 2003

[西川 徹]

- 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)

[山本直樹]

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* 372, 775-785, 2003

(2) 著書

- 1 山本直樹、西川徹 コカイン関連精神障害 精神医学症候群 III 別冊日本臨床 領域別症候
群シリーズ 40, 501-504, 2003

(3) その他

- 1 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* 35, 53-57, 2003
- 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
関与する遺伝子 *mt1b* 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 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)

[神庭重信]

1 論文発表

(1) 原著

- 1 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
- 2 Sugiyama N, Kanba S, Arta 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
- 3 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
- 4 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

[加藤忠史]

論文発表

(1) 原著

- 1 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
- 2 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
- 3 Washizuka S, Kakiuchi C, Mori K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kato T Association of decreased expression and promotor polymorphisms of mitochondrial complex I subunit gene *NDUFV2* with bipolar disorder *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 120B 72-78, 2003
- 4 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*/wolframin with bipolar disorder *Neuroscience Letters* 338 21-24, 2003

20030751

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

V. 平成15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 文京区湯島 1-5-4 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 文京区湯島 1-5-4 TEL 03-5803-5237（直）
山本 直樹	東京医科歯科大学医学部附属病院 精神科 講師	〒113-8519 文京区湯島 1-5-4 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 〔 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学併任 〕	〒409-3898 山梨県中巨摩郡王穂町 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）