

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

気分障害の高精度候補領域解析および精神疾患
ゲノムバンクの構築

平成 15 年度～平成 17 年度 総合研究報告書

主任研究者 吉川 武男

平成 18 (2006) 年 4 月

目次

I. 総合研究報告

気分障害の高精度候補領域解析および精神疾患ゲノムバンクの構築 吉川武男	-----1
--	--------

(資料) 1. IMPA2 遺伝子解析に用いたマーカー

2. IMPA2 遺伝子の LD ブロック構造
3. IMPA2 遺伝子の SNP 関連解析
4. IMPA2 遺伝子のハプロタイプ sliding window 解析
5. IMPA2 遺伝子のプロモーターハプロタイプ頻度
6. IMPA2 プロモーターコンストラクトの設計と機能解析
7. 死後脳での IMPA2 mRNA の発現解析
8. HTR3A, B のゲノム構造と多型の位置
9. Caucasian における HTR3A, B 遺伝子のハプロタイプブロック構造
10. 日本人における HTR3A, B 遺伝子の
ハプロタイプブロック構造とハプロタイプ頻度解析
11. セロトニン受容体 3 型遺伝子の系統樹
12. 双極性障害の全ゲノム関連解析

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----40
--------------------	---------

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----59
------------------	---------

気分障害の高精度候補領域解析および精神疾患ゲノムバンクの構築に関する研究

主任研究者 吉川 武男

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
分子精神科学研究チーム チームリーダー

研究要旨

気分障害の成因として感受性遺伝子群の寄与が明らかとなっているが、本研究では、これまで結論が不明確になりがちであった気分障害の遺伝子研究を、全国の気分障害遺伝研究で実績を持つ施設が共同し、力を結集して水準の高い遺伝子解析を実現することを目指した。具体的戦略は、次の5項目を基軸とした：（1）解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する、（2）解析対象サンプル数をなるべく多くする、（3）ゲノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピングをし、またハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行う、（4）集団遺伝学的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを行う、（5）収集するサンプルのリンパ球を株化し、「精神疾患ゲノムバンク」の構築の準備をする。さらに周辺技術の進歩から、平成16年度より気分障害の全ゲノム関連スクリーニングにも着手した。

分担研究者

岡崎祐士（三重大学医学部・教授）

尾崎紀夫（名古屋大学医学部・教授）

加藤忠史（理化学研究所脳科学総合研究センター・グループディレクター）

稲田俊也（帝京大学医学部・教授）

南光進一郎（帝京大学医学部・教授）

功刀浩（国立精神・神経センター神経研究所・部長）

三辺義雄（浜松医科大学・講師）

西川徹（東京医科歯科大学・教授）

三國雅彦（群馬大学医学部・教授）

塩江邦彦（山梨大学医学部・講師）

A. 研究目的

2大内因性精神疾患の1つである気分障害は、主にうつ病と躁うつ病から成り、比較的高い発症頻度をもつ（うつ病で生涯発症率20-30%、躁うつ病で1%弱）。薬物で症状を完全にはコントロールできない症例も多く、中高年の自殺の潜在的な原因として大きな問題ともなっている。このように、気分障害はその頻度の高さ、患者個人、家族、そして社会に及ぼす影響を考えると、原因究明、それに基づく合理的な治療の開発、予防法確立への努力は、厚生労働行政の重要な課題と言える。

気分障害の発症には、遺伝的な基盤が関与することが明らかとなっている。例えば躁うつ病については、遺伝子の寄与は70%前後と推定されている。よって、遺伝的基盤を明らかにしていく研究は、気分障害の原因究明—それに基づく医療・福祉的援助の考案にとって必要不可欠である。ただ、気分障害

の発症に関係する遺伝子（感受性遺伝子）は複数想定され、1つ1つの遺伝子の効果は大きくないことが予想されている（オッズ比は高々1.5～2程度）。このような複雑遺伝機構により、これまでの分子遺伝学的な研究は結果が曖昧なものが多かった。感受性遺伝子群の疾患の発症に対する関与の程度を明確にするには、（1）解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する、（2）解析対象サンプル数をなるべく多くする、（3）ゲノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピング、ハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行う、（4）集団遺伝的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを調べる、の4つが必要と考える。本研究では、これら4条件を高い水準で満たした「気分障害の高精度候補遺伝子・候補領域解析」のアプローチをとることによって、多くの偽陽性および偽陰性の両方を排除し、真の感受性遺伝子群を明らかにし、診断・創薬・予防の根本的方策につながることを目的とする。

また、遺伝子研究においては長期的な視野に立った研究資源の整備が重要と考え、収集するサンプルの末梢血リンパ球を株化し、「精神疾患ゲノムバンク」の構築を目指す。このようなリソースは、当該研究の近視眼的成果ばかりでなく、幅広く国民の保健・医療・福祉の充実に資することが期待されるからである。

B. 研究方法

我々は、以下の4項目を研究の基軸に据えて研究目標にアプローチした。

- （1）解析対象の表現型を絞り遺伝的異質性を改善する
- （2）解析対象サンプル数をなるべく多くする
- （3）ゲノム上の候補遺伝子、候補領域に対して連鎖不平衡を考慮した十分な密度のタイピング、ハプロタイプの構築など精緻な遺伝解析を行

う

- （4）集団遺伝的な解析で確かな証拠が得られた遺伝子多型については機能的な裏付けを調べる

（1）に関して：気分障害の表現型として、DSM-IV診断に基づいた双極性障害を対象にした。単極性障害に比べて、より遺伝的寄与が大きいことが報告されているからである。また、疾患サンプルと対照群サンプルの間で階層化がないことをPritchardの方法で確認した。

（2）に関して：本研究の共同研究体制で、双極性障害約500例、年齢・性別をマッチさせた対照群約500例を収集し、これらのサンプルを解析の出発点とした。

（3）に関して：ゲノム上で連鎖不平衡が保たれている範囲は領域によっても異なるが、我々は予想される最低限の数キロbpを標準としてタイピングの密度を定めた。つまり遺伝子の平均的な大きさが30kbpとすると、遺伝子あたり10個前後の多型をタイピングすることになる。それらの遺伝子型データから連鎖不平衡パラメータを計算し、ハプロタイプを構築してよりconservativeなアルゴリズムであるCOCAPHASEを用いて解析を行なった。

（4）に関して：遺伝子多型の機能解析は、遺伝子や多型の位置・種類によって、転写活性、酵素活性、その他必要な細胞生物学的アッセイを行なった。

さらに、周辺技術の進歩から平成16年度より気分障害の全ゲノム関連スクリーニングにも着手した。具体的には、アフィメトリックス社のGeneChip Mapping100KArray (<http://www.affymetrix.co.jp/>)を用いて、年齢・性別をマッチさせた、双極性障害I型107例、対照群サンプル107例を解析した。

（倫理面への配慮）

研究参加施設すべてが3省庁合同倫理指針に準拠した倫理委員会で、本研究に関するプロトコルが承認されている。研究は、これら承認を受けたプロ

トコールを遵守し、研究参加者の人権に十分配慮し不利益がないよう留意し、また対象者に対する十分な説明と理解を確認しながら行った。

C. 研究結果

(1) 全国ネットワークによる双極性障害サンプル収集

気分障害の中でも、発症に関して遺伝的効果が大きくかつ遺伝的異質性が少ないと考えられる双極性障害に解析の対象を絞ったが、双極性障害を単独ないし少数施設で十分な数収集するのは現実に非常に困難である。よって本研究では、分担研究者が中心となり気分障害の遺伝的研究の全国組織 JGIMD (Japanese Genetics Initiative for Mood Disorder、代表世話人：樋口輝彦、岡崎祐士、吉川武男) を立ち上げた。総計 46 施設が参加した。3 年間で、双極性障害サンプルは 600 例以上収集できたが、年齢・性別をマッチさせた対照群サンプルとセットできたのは、約 500 例となった。

(2) 候補遺伝子解析

ケースコントロール研究で偽陽性の結果につながる因子としてサンプルの階層化 (stratification) の問題がある。この問題を検討するため、全ゲノム上から 20 個の SNPs を選択し解析した。SNPs は次のデータベースから選んだ：

・ the database of Japanese Single Nucleotide Polymorphisms: (JSNP: <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>)

・ Celera Discovery System:

(Celera: <http://www.celeradiscoverysystem.com/>)

・ Entrez SNP on NCBI:

(dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)。

タイピングは TaqMan 法による Assays-on-Demand™ SNP genotyping system

(Applied Biosystems: <http://www.appliedbiosystems.com/>)

に基づいて行った。統計は、Pritchard らによる STRUCTURE プログラムを用いておこなった。その結果、 $Pr(K=1) > 0.99$ となり、サンプルは遺伝的

にほぼ均一な集団と考えられた。

これまで解析した遺伝子の中で、気分障害に関連している可能性が検出できたものは、IMPA2, HTR3A and 3B, NUDFV2, XBP1, HSPA5, NGFR, PDLIM5, CRHR1 である。一方、遺伝的な関与が否定された遺伝子には、BDNF, FEZ1, PMX2B (PHOX2B), ASCL1, SLC6A4 (serotonin transporter), GSK3B, CHGA, CHGB, TRPM2, PDE9A, SYNJ1, GRK3, FKBP5, PCNT2 がある。IMPA2 遺伝子産物については結晶構造解析も行った。

次に、主任研究者の施設で検討した遺伝子のうち、2 個について詳述する。

(A) Myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2)

双極性障害にリチウムが治療効果を持つことは広く知られている。リチウムの治療濃度での標的分子に関してはまだ不明な点も多いが、イノシトール 1 リン酸を加水分解してフリーのイノシトールを産生する myo-inositol monophosphatase (IMPA) 活性を阻害することが有力視されている。IMPA には 1 型と 2 型があり、後者は我々が 1997 年に新規にクローニングしたものである。IMPA2 は染色体 18 番 p11.2 に載っており、この領域は双極性障害の連鎖解析で有意な連鎖が報告されている部位でもある。よって我々は、この遺伝子を詳細に解析し以下のような結果を得た。

・ 双極性障害 494 例、年齢・性別がマッチしたコントロール 537 例を解析

・ IMPA2 遺伝子領域からなるべく均等間隔になるよう、また情報量のたかい SNP を 19 個選択 (参考資料 1)

・ ゲノムの連鎖不平衡 (LD: linkage disequilibrium) 解析では、IMPA2 遺伝子領域は 4 つの LD 領域からなり、イントロン 1, イントロン 2, イントロ 7 に LD のギャップがあることが判明 (参考資料 2)

・ 対立遺伝子、遺伝子型およびハプロタイプ解析から、プロモーター領域を含む LD ブロックが双極性障害の発症に関連していた (参考資料 3, 4, 5)

・ リスク対立遺伝子、プロテクティブ対立遺伝子、

最頻対立遺伝子を含むプロモータコンストラクトを作成して、NB1細胞とHeLa TetOff細胞にトランスフェクションして転写活性を調べたが、これらの細胞でリスクハプロタイプが転写活性を増加させることが分かった(参考資料6)

- ・ 死後脳の発現解析でも、IMPA2 mRNA は躁うつ病で up-regulation していることが分かった(参考資料7)
- ・ IMPA2 遺伝子の機能解析では、遺伝子産物がホモダイマーを作ること、IMPA1 活性と比べると弱い $\text{inositol-1-phosphate} \rightarrow \text{inositol+phosphate}$ 活性を有すること、酵素活性には Mg イオンが必要であること、また酵素活性は Li で阻害を受けることなどが明らかとなった

(B) HTR3A, 3B 遺伝子

セロトニン受容体 HTR3A and 3B 遺伝子は、ゲノム上で隣り合って位置しており(11q23)(参考資料8)、これまで欧米から両遺伝子のいろいろな SNP(一塩基多型)とさまざまな精神形質(双極性障害、危険回避性性格など)の関連が報告されてきた。HTR3A and 3B 遺伝子のゲノム領域をよく調べると、欧米人では連鎖不平衡ブロックが断片化されており、距離的に離れた SNP 同士が連鎖不平衡の関係にあることが国際ハプロマッププロジェクトの成果から判明した(参考資料9)。これらの結果は、欧米人でこれまで報告された関連 SNP は、真の責任 SNP それ自体であるかどうか判断がつかないということの意味する。我々は、日本人で連鎖不平衡ブロックを調べたところ、比較的まとまりのある4つのブロックに分かれることを見いだした(参考資料10)。この所見をもとに、日本人双極性障害、うつ病、統合失調症との関連を検討したところ、HTR3B 遺伝子上にある連鎖不平衡ブロックとうつ病(特に女性)の関連を見いだした(参考資料10)。この連鎖不平衡ブロックをさらに詳細に検討したところ、HTR3B 遺伝子の129番目のセリン残基をチロシン残基にかえる SNP が責任多型である可能性が強いことを突き止めた。興味あることにヒトの他のセロトニン3型受容

体、およびチンパンジー、マウスのセロトニン3型受容体でもこの部位に相当する箇所はセリンとして保存されている(参考資料11)。

(3) 全ゲノム関連解析

双極性I型107例、年齢性別をマッチさせた対照群107例を用いて、Affymetrix社の100K SNP chipを使って全ゲノム上の10万個のSNP解析を行った(参考資料12)。製品の販売が平成16年後半であったため、解析時間には限りがあり、本研究では第1次スクリーニングまでとなった。常染色体上のSNPで、 $P < 0.01$ 以下で対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度で有意だったもの1516個、X染色体上のSNPで同様に有意だったもの60個、合計1576個のSNPを選択した。これらは現在イルミナのプラットフォームで、約400例の双極性障害、年齢性別をマッチさせた400例の対照群サンプルを用いて第2次スクリーニングを遂行している段階である。

(4) ゲノムバンクの構築に関して

長期的な視野に立った研究資源の整備が重要と考え、収集するサンプルのリンパ球を株化し、「精神疾患ゲノムバンク」の構築を目指した。全国に分担研究者および研究協力者から血液サンプルを送ってもらい、リンパ球の株化作業を継続しているが、3年間で全体として800以上の精神疾患サンプルを株化して保存した。株化している途中で、使っていたEpstein-Barrウイルスがマイコプラズマに感染していたことが判明したため、初期に株化したサンプルについては除染作業を行っている。

D. 考察

双極性障害は、統合失調と比較するとサンプルリングが困難であり、単独施設で信頼できる遺伝解析に耐えられるサンプルを収集するのが難しい状況である。この点、本研究で組織したJGIMDコンソーシアムは有効に機能し、双極性障害サンプルを600以上収集できたのは意義深いと言える。

気分障害は、遺伝的には複雑遺伝疾患で、多くの効果の弱い遺伝子の組み合わせが発症に寄与していると考えられている。IMPA2 は、想定される機能および染色体上の位置から双極性障害に関与している可能性が高いと考えられていたものである。2004年に Sjöholt らが、アラブの双極性障害トリオサンプルを用いて、プロモーター領域にある2つの SNP と疾患の関連を報告した。興味深いことに、今回我々が関連を検出した SNP も彼らの報告したものと全く同一のものであった。これらの事実は、IMPA2 遺伝子の発現調節が人種を越えて双極性障害の発症に関与していることを示唆する。日本人では、プロモーター SNP の遺伝寄与率が小さいため、共同研究体制で600近くのサンプルを収集しなければならなかった発見である。このような複数の人種における遺伝解析結果の再現という基盤に基づいて、我々はさらに機能解析に進み、リスクハプロタイプがプロモーター活性を上昇させる知見を得た。これは、IMPA2 が双極性障害の治療薬であるリチウムで阻害されることが想定されている事実と矛盾しない。また、死後脳を用いた RT-PCR 解析から、双極性障害の前頭葉では対照群と比べて IMPA2 mRNA の発現が上昇していることも確かめた。これら一連のエビデンスの積み重ねは、本研究プロジェクトで目標に掲げたシナリオ通りにいった成功例であると言える。我々は現在 IMPA2 の結晶構造解析に成功しており、将来特異的な気分障害治療薬の開発につながる可能性を秘めている。

一方、同じ気分障害感受性遺伝子でありながら原因 SNP が集団や人種によって異なることも十分想定されている (allelic heterogeneity)。この点に関して、今回解析した HTR3A, B 遺伝子は面白い材料を提供する。日本人では、うつ病 (特に女性) と HTR3B 遺伝子の Tyr129 が関連があるとの知見を得た。日本人では、HTR3A, B 遺伝子のゲノム領域が境界のはっきりした LD ブロック構造に分かれていたの、HTR3B 遺伝子の Tyr129 に到達できたが、白人では LD ブロック構造がモザイク状に分断されており、今ま

で報告されてきた HTR3A, B 遺伝子の複数の多型と複数の精神疾患形質との関連は、もう一度精査する必要がある。我々の研究課題のキーワードである「高精度遺伝解析」は、国際 HapMap プロジェクトの進展と相まって、時宜を得たものとなった。つまり、日本人だけの「高精度解析」ばかりでなく、他人種のゲノム遺伝情報が利用できると、感受性遺伝子や SNP についてさらに確固たる証拠を積み上げることが出来る。

以上2つの候補遺伝子ばかりでなく、我々の研究室だけでも多くの遺伝子を解析し、また分担研究者は、サンプル収集が主目的であったにもかかわらず、それぞれ多くの遺伝子を専門性の高いアプローチで解析した。これらの結果から、日本人の気分障害においてどの遺伝子が疾患に関与している可能性が高いのか、どの遺伝子は日本人では関連していないのかの情報について、有用な知見を積み上げることが出来た。

遺伝解析の到達点の1つは、全ゲノム関連スクリーニングだが、研究期間の途中で SNP タイピングの革新がもたらされ、1つの DNA チップで一度に10万個の SNP がタイプできるようになった。我々は、この100K SNP チップを用いて、第1次スクリーニングまで完了することが出来た。この結果は、今後さらに発展させて行かなくてはならないが、本プロジェクトの重要な成果と考えている。

遺伝子研究は、科学的に十分合理性のあるアプローチであり、今後もしろいろな意味でレベル上昇を目指しながら継続して行かなくてはならない課題である。研究の進歩に従って、科学的側面、行政面でいろいろな応用的付加価値情報が確立されていくことが期待される。全ゲノムスクリーニングに関しても、今後さらに高密度のマーカーセット、より情報量のあるマーカーの選択 (tagSNP)、解析単価の下降など、急速に研究環境は進化していくものと思われる。最後は、質のよい臨床サンプルをどの位の規模で持っているかにかかっている。精神疾患の遺伝子研究においては、機動性実効性のある共同研究が

益々重要になっていくものと思われる。その意味で、今回の共同研究は重要な経験を積み上げることができたと考えられる。また、本プロジェクトで収集したサンプルを株化して、将来のゲノムバンクの基礎作りを目指したことは、日本の科学コミュニティにとって意義があると思われる。

E. 結論

気分障害の感受性遺伝子の同定に向けて、質の高い遺伝解析を実現すべく組織した共同研究体制は、3年間の研究期間でその成果を着実に積み上げた。

F. 研究発表

[吉川武男]

1. Yoshitsugu K, Meerabux JMA, Asai K, Yoshikawa T. Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 116B: 27-31, 2003
2. 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 Neuropsychiatric Genet* 118B: 20-24, 2003
3. Ebihara M, Ohba H, Hattori E, Yamada K, 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
4. Kikuchi M, Yamada K, Toyota T, Itokawa M, Hattori E, Yoshitsugu K, Shimizu H, Yoshikawa T. Two-step association analyses of the chromosome 18p11.2 region in schizophrenia detect a locus encompassing *C18orf1*. *Mol Psychiatry* 8: 467-469, 2003
5. Toyota T, Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T. Analysis of a cluster of polymorphisms in *AKT1* gene in bipolar pedigrees: a family-based association study. *Neurosci Lett* 339: 5-8, 2003
6. Arinami T, Ishiguro H, Minowa Y, Ohtsuki T, Tsujita T, Imamura A, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Shimizu H, K Yoshitsugu K, Shibata H, Fujii Y, Fukumaki Y, Tashiro N, Inada T, Iijima Y, Kitao Y, Furuno T, Someya T, 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, 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, Okazaki Y. Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet* 120B: 22-28, 2003
7. Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, Ohba H, Watanabe A, Hattori E, Shimizu H, Kumakura T, Ebihara M, Meerabux JMA, 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* 13: 271-278, 2003

8. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger J Jr., Craddock N, Raymond DePaulo J, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Tureck G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, Curtis D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zand PP, Jianjun Liu J, Gilliam C, Joo S-H, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonndqvist J, Nothen MM, 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 MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillan A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin J-L, Antonarakis SE, Akarsu N. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder part III: bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 73: 49-62, 2003
9. Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T. Genetic analysis of a functional GRIN2A promoter (GT)_n repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. *Neurosci Lett* 345: 53-56, 2003
10. Yamada K, Watanabe A, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikawa T. Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neurosci Lett* 349: 9-12, 2003
11. Kikuchi M, Yamada K, Toyota T, Yoshikawa T. C18orf located on chromosome 18p11.2 may confer susceptibility to schizophrenia. *J Med Dent Sci* 50: 225-229, 2003
12. Ebihara T, Ohba H, Kikuchi M, Yoshikawa T. Structural characterization and promoter analysis of human potassium channel Kv8.1 (*KCNV1*) gene. *Gene* 325: 89-96, 2004
13. Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Arai M, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese. *Biol Psychiatry* 55: 804-810, 2004.
14. Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukasawa M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Itokawa M, Meerabux JMA, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori N, Yoshikawa T. Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B*. *Hum Mol Genet* 13: 551-561, 2004
15. Nakatani N, Aburatani H, Nishimura K, Semba J, Yoshikawa T. Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics J* 4: 114-126, 2004
16. Horiuchi, Y., Nakayama, J., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Detera-Wadleigh, S.D., Toyota, T., Yamada, K., Nankai, N., Shibuya, H., Yoshikawa, T., Arinami, T. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (*GABRA1*) and mood disorders. *Biol. Psychiatry* 55: 40-45, 2004.
17. Toyota, T., Yoshitsugu, K., Ebihara, M., Yamada, K., Ohba, H., Fukasawa, M., Minabe, Y.,

- Nakamura, K., Sekine, Y., Takei, N., Suzuki, K., Itokawa, M., Meerabux, J.M.A., Iwayama-Shigeno, Y., Tomaru, Y., Shimizu, H., Hattori, E., Mori, N., Yoshikawa, T. Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B*. *Hum. Mol. Genet.* 13: 551-561, 2004.
18. Itokawa, M., Kasuga, T., Yoshikawa, T., Matsushita, M. Identification of a male schizophrenic patient carrying a de novo balanced translocation, t(4;13)(p16.1;q21.31). *Psychiatry Clin. Neurosci.* 58: 333-337, 2004.
19. Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Yoshida, Y., Toyota, T., Itokawa, M., Hattori, E., Shimizu, H., Yoshikawa, T. Family-based association study of schizophrenia with 444 markers and analysis of a new susceptibility locus mapped to 11q13.3. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* 127B: 11-19, 2004.
20. Ide, M., Muratake, T., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Kaneko, N., Minabe, Y., Nakamura, K., Kato, T., Norio Mori, N., Asada, T., Toshiyuki Someya, T., Takeo Yoshikawa, T. Genetic and expression analyses of *FZD3* in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 56: 462-465, 2004.
21. Yamada, K., Nakamura K., Minabe, Y., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Hattori, E., Takei, N., Sekine, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Katayama, T., Tohyama, M., Mori, N., Yoshikawa, T. Association analysis of *FEZ1* variants with schizophrenia in Japanese. *Biol. Psychiatry* 56: 683-690, 2004.
22. Kunugi, H., Iijima, Y., Tatsumi, M., Yoshida, M., Hashimoto, R., Kato, T., Sakamoto, K., Inada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Yamada, K., Yoshikawa, T. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in Japanese: a multi-center study. *Biol. Psychiatry*, 56: 376-378, 2004.
23. Fukasawa, M., Aoki, M., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Meerabux, J., Toyota, T., Nishikawa, T., Yoshikawa T. Case-control association study of human netrin G1 gene in Japanese schizophrenia. *J. Med. Dent. Sci.* 51: 121-128, 2004.
24. Stork, O., Zhdanov, A., Kudersky, A., Yoshikawa, T., Obata, K., Pape, H-C. Neuronal functions of the novel serine/threonine kinase Ndr2. *J. Biol. Chem.* 279: 45773-45781, 2004.
25. Munakata, K., Tanaka, M., Mori, K., Washizuka, S., Yoneda, M., Tajima, O., Akiyama, T., Nanko, S., Kunugi, H., Tadokoro, K., Ozaki, N., Inada, T., Sakamoto, K., Fukunaga, T., Iijima, Y., Iwata, N., Tatsumi, M., Yamada, K., Yoshikawa, T., Kato, T. Mitochondrial DNA 3644T→C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84: 1041-1050, 2004.
26. Washizuka S, Iwamoto K, Kazuno A, Kakiuchi C, Mori K, Kametani M, Yamada K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Yoshikawa T, Kato F: Association of mitochondrial complex I subunit gene *NDUFV2* at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the National Institute of Mental Health Pedigrees. *Biol. Psychiatry* 56: 483-489, 2004.

27. Aoki-Suzuki, M., Yamada, K., Meerabux, J., Iwayama-Shigeno, Y., Ohba, H., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Suto, Y., Nakatani, N., Dean, B., Nishimura, S., Seki, K., Kato, T., Itohara, S., Nishikawa, T., Yoshikawa, T. A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57: 382-393, 2005.
28. Iwayama-Shigeno, Y., Yamada, K., Itokawa, M., Toyota, T., Meerabux, J.M.A., Minabe, Y., Mori, N., Inada, T., Yoshikawa, T. Extended analyses support the association of a functional (GT)_n polymorphism in the *GRIN2A* promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 378: 102-105, 2005.
29. Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, Ohba H, Iwayama-Shigeno Y, Toyoshima M, Okuno A, Takao H, Toyota T, Minabe Y, Nakamura K, Shimizu E, Itokawa M, Mori N, Iyo M and Yoshikawa T: Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry* 57: 1493-1503, 2005.
30. Iwamoto K, Bundo M, Yamada K, Takao H, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikawa T, Kato T: DNA methylation status of the *SOX10* CpG island correlates with its down-regulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Neurosci* 25: 5376-5381, 2005.
31. Meerabux JMA, Ohba H, Fukasawa M, Suto Y, Aoki-Suzuki M, Nakashiba T, Nishimura S, Itohara S and Yoshikawa T: Human netrin-G1 isoforms show evidence of differential expression. *Genomics* 86: 112-116, 2005.
32. Meerabux J, Iwayama-Shigeno Y, Sakurai T, Ohba H, Toyota T, Yamada K, Ruby Nagata R, Irukayama-Tomobe Y, Shimizu H, Yoshitsugu K, Ohta K and Yoshikawa T: Association of an orexin 1 receptor 408Val variant with polydipsia-hyponatremia in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 58: 401-407, 2005. Cover Photo.
33. Hattori E, Liu C, Zhu Hand, Gershon ES: Genetic tests of biologic systems in affective disorders. *Molecular Psychiatry* 10 719-740 2005
34. Ide M, Yamada K, Toyota T, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Minabe Y, Nakamura K, Hattori N, Asada T, Mizuno Y, Mori N, Yoshikawa T: Genetic association analyses of *PHOX2B* and *ASCL1* in neuropsychiatric disorders: evidence for association of *ASCL1* with Parkinson's disease. *Human Genetics* 117: 520-527, 2005.
35. Kato T, Iwayama-Shigeno Y, Kakiuchi C, Iwamoto K, Yamada K, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Nanko S, Yoshikawa T: Gene expression and association analyses of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 10: 1045-1055, 2005.
36. Iwamoto K, Bundo M, Nakatani N, Yoshikawa T, Kato T: Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression. *Neuroscience Research* 53: 69-76, 2005.
37. Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Functional polymorphisms of HSPA5: possible association with bipolar

- disorder. *Biochem Biophys Res Commun* 336: 1136-43, 2005.
38. JSSLG, Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa S, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y: Genome-wide high density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p. 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 77: 937-944, 2005.
 39. Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Nakamura K, Minabe Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Mori N, Yoshikawa T, Itokawa M: Association between polymorphisms in the promoter region of the sialyltransferase 8B (*SIAT8B*) gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 652-659, 2006.
 40. Iwayama Y, Hashimoto K, Nakajima M, Toyota T, Yamada K, Shimizu E, Itokawa M, Hoshika A, Iyo M, Yoshikawa T: Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of *GRIN2A* and *GRIN2B* genes. *Neurosci Lett* 394: 101-104, 2006.
 41. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Tomoko Toyota T, Furukawa A, Takimoto T, Terayama H, Iwahashi K, Takei N, Minabe Y, Sekine Y, Suzuki K, Iwata Y, Pillai A, Nakamoto Y, Ikeda K, Yoshii M, Fukunishi I, Yoshikawa T, Mori N: Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. *Am J Med Genet* 141B: 222-226, 2006.
 42. Arai M, Obata N, Kockelkorn TJP, Yamada K, Toyota T, Haga S, Yoshida Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T, Itokawa M: Lack of association between polymorphisms in the 5' upstream region of the *DISC1* gene and mood disorders. *Psychiat Genet* in press.
 43. Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Suzuki K, Takei N, Itokawa M, Mori M, Yoshikawa T: Novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Research* in press.
 44. Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, Takao H, Minabe Y, Nakatani N, Higuchi T, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T: Distinguishable haplotype blocks in the *HTR3A* and *HTR3B* region in the Japanese reveal evidence of association of *HTR3B* with female major depression. *Biol Psychiatry* in press.
 45. Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Sakurada A, Sato M, Horii A, Kato A, Tsujimoto A, Matsubara K, Ushijima T, Sasaki H: Genome-wide profiling of promoter methylation in humans. *Oncogene* in press.
 46. Iwamoto K, Bundo M, Yamada K, Takao H,

- Iwayama Y, Yoshikawa T, Kato T: A family-based and case-control association study of *SOX10* in schizophrenia. *Am J Med Genet* in press.
47. Shimizu H, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Yoshio Minabe Y, Nakamura K, Nakajima M, Hattori E, Mori N, Osumi N, Yoshikawa T: Genetic and expression analyses of the *STOP (MAP6)* gene in schizophrenia. *Schizophrenia Research* in press.
48. Doi N, Itokawa M, Hoshi Y, Arai M, Furukawa A, Ujike H, Sora I, Yoshikawa T: A resistance gene in disguise for schizophrenia? *Am J Med Genet* in press.
49. Nakamura K, Chen C-K, Yoshimoto Sekine Y, Iwata Y, Pillai A, El-Wui Loh E-W, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Toshiya Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, David M Ball DM, Yoshikawa T, Lin S-K, Mori N: Association Analysis of *SOD2* Variants with Methamphetamine Psychosis in Japanese and Taiwanese Populations. *Hum Genet* in press.
50. 吉川武男、石塚祐一、中谷紀章、渡辺明子：気分障害（うつ病）の遺伝的基盤- 動物モデルのQTL解析。 *Molecular Medicine*, Vol. 40, No. 3, 280-287、中山書店、東京、2003。
51. 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*, Vol. 4, No. 1, 12-17、メディカルレビュー社、東京、2003。
52. 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*、Vol. 23, 161-169, 2003。
53. 糸川昌成、吉川武男：遺伝子研究からみた統合失調症のグルタミン酸仮説。 *精神神経学雑誌* Vol. 105, No. 11, 1349-1362、2003。
53. 中谷紀章、吉川武男：うつ病の病態動物モデル *CLINICAL NEUROSCIENCE*, vol. 22, 170-172, 2004。
54. 吉川武男、中谷紀章：動物モデルを用いた気分障害標的遺伝子探索。 *分子精神医学* vol. 4, 98-99, 2004。
56. 糸川昌成、吉川武男：臨床遺伝と病態理解。 *医学のあゆみ* vol. 208, 146-152, 2004。
57. 糸川昌成、山田和男、吉川武男：臨床遺伝と病態理解—遺伝子研究からみた病態仮説。 *医学のあゆみ*、Vol. 208, No. 3, 146-152, 2004。
58. 吉川武男、中谷紀章：動物モデルを用いた気分障害標的遺伝子探索。 *分子精神医学*、Vol. 4, No. 1, 98-99, 2004。
59. 服部栄治、吉川武男：気分障害において注目される遺伝子。 *分子精神医学*、Vol. 4, No. 2, 120-125, 2004。
60. 山田和男、吉川武男：連鎖不平衡マッピング。 *生体の科学*、55 : 548 - 549, 医学書院、東京、2004。
61. 山田和男、吉川武男、：感情障害疾患関連遺伝子の探索。 *臨床精神医学*、Vol. 33, No. 10, 1321-1326, 2004。
62. 吉川武男、豊田倫子、吉次聖志、山田和男、糸

- 川昌成、三辺義雄、中村和彦、都丸義郎、武井教使、熊倉徹雄、森則夫：精神疾患関連表現型の遺伝子解析。精神神経学雑誌、Vol. 106, No. 12, 1585-1592, 2004.
63. 新井誠、山田和男、豊田倫子、羽賀誠、氏家寛、曾良一郎、池田和彦、吉川武男、糸川昌成：双極性障害および統合失調症における性差と神経細胞接着分子の関連研究。脳と精神の医学、15 : 477-488, 2004.
64. 吉川武男：動物モデルと遺伝子研究—動物モデルが示唆するもの。精神神経学雑誌、Vol. 106, No. 8, 1037-1044, 2004.
65. 吉川武男、大西哲生：動物モデルを用いたうつ病の分子遺伝学的アプローチ。日薬理誌、Vol. 125, 25-32, 2005.
66. 吉川武男：統合失調症関連表現型の遺伝子解析—眼位異常を中心に。脳21、Vol. 8, 39-43, 2005.
67. 吉川武男、渡邊明子、豊田倫子、石塚祐一：マウスにおけるプレパルスインヒビションの遺伝学的解析。分子精神医学、Vol. 5, No. 2, 139-144, 2005.
68. 山田和男、岩山佳美、吉川武男：マイクロアレイを用いた疾患感受性遺伝子の同定。臨床検査 Vol. 49 No. 5 509-511 2005
69. 大西哲生、大羽尚子、佐藤友美、Sung-Kee Chung、平林義雄、山田和男、岩山佳美、古市貞一、吉川武男：精神疾患感受性候補遺伝子 IMPA2 の機能解析。精神薬療研究年報 37, 42-48
70. 糸川昌成、新井誠、古川愛造、小幡菜々子、柴田伸江、佐藤加奈、太朗良久美、吉田有希、氏家寛、曾良一郎、吉川武男：統合失調症の治療抵抗性・難治性に關与する候補遺伝子研究。精神薬療研究年報 37, 116-120
71. 糸川昌成、吉川武男：統合失調症関連遺伝子。日本臨床、Vol. 63, 437-440, 2005.
72. 糸川昌成、吉川武男：統合失調症のグルタミン酸低下仮説。Clinical Neuroscience、Vol. 24, No. 2, 215-218, 2006.
73. 糸川昌成、吉川武男：話題になった遺伝子多型その後- DISC1。分子精神医学、Vol. 6, No. 1, 77-83, 2006.
- 【岡崎祐士】
1. Ooki S, Okazaki Y, Asaka A: Characteristics of a Japanese Adult Twin Database of High School Graduates. Twin Research 7: 430-434, 2004
 2. Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y: Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. Mol Psychiatry 2005 10: 622-30.
 3. Kaiya H, Umekage T, Harada S, Okazaki Y, Sasaki T. Factors associated with the development of panic attack and panic disorder: survey in the Japanese population. Psychiatry Clin Neurosci. 2005 59: 177-82.
 4. Tani H, Fujita K, Okazaki Y. Neuroleptic malignant syndrome related to a switch to perospirone and anticholinergic withdrawal. Am J Psychiatry 2006 163: 547-548.
 5. 峯田 聖, 谷井久志, 岡崎祐士：統合失調症の遺伝子治療。心療内科 9 2004

6. 岡崎祐士, 峯田 聖, 谷井久志: 統合失調症の遺伝学. 脳神経疾患病態の分子生物学 (澤明編) 南山堂, 東京, 73-84, 2005
7. 岡崎祐士, 伊藤 勉, 藤丸浩輔, 今村 明: FIGS (遺伝研究用間接家族診断). 分子精神医学, 5: 159-170, 2005
【尾崎紀夫】
1. Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N: Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J* 3 (6) :356-361, 2003
2. The Japanese Schizophrenia Sib-pairLinkage Group (JSSLG)(Arinami T IH, 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, Mumtaka 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, 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)* 120B (1) :22-28, 2003
3. Suzuki T, Iwata N, Kitamura Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Kamatani N, Ozaki N: Association of a haplotype in the serotonin 5-HT4 receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia. *Am J Med Genet* 121B (1) :7-13, 2003
4. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, Rudnick G, Murphy DL: Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry* 8 (11) :933-936, 2003
5. Okada M, Irie S, Sawada M, Urae R, Urae A, Iwata N, Ozaki N, Akazawa K, Nakanishi H: Pepstatin A induces extracellular acidification distinct from aspartic protease inhibition in microglial cell lines. *Glia* 43 (2) :167-74, 2003
6. Noda M, Yasuda S, Okada M, Higashida H, Shimada A, Iwata N, Ozaki N, Nishikawa K, Shirasawa S, Uchida M, Aoki S, Wada K: Recombinant human serotonin 5A receptors stably expressed in C6 glioma cells couple to multiple signal transduction pathways. *J Neurochem* 84 (2) :222-232, 2003
7. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N: Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J* 3 (4) :242-247, 2003
8. Okada M, Northup J, Ozaki N, Russell J, Linnoila M, Goldman D: Modification of Human 5-HT2C Receptor Function by Cys23Ser, an Abundant, Naturally Occurring Amino Acid Substitution. *Mol Psychiatry* 9 (1) :55-64, 2004
9. Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N: No Association With the Neuregulin 1 Haplotype to Japanese Schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 9 (2) :126-127, 2004
10. Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the G308A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor

- alpha (TNF- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 111 (2) :217-222, 2004
11. Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimotodani Y, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T: A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neuropsychopharmacology* (4) :1-9, 2004
 12. Ozaki N: Pharmacogenetics of antipsychotics. *Nagoya J Med Sci* 67 (1-2) :1-7, 2004
 13. Okada M, Goldman D, Linnoila M, Iwata N, Ozaki N, Northup JK: Comparison of G-Protein Selectivity of Human 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} Receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1025 570-7, 2004
 14. Okada M, Northup J, Ozaki N, Russell J, Linnoila M, Goldman D: Modification of Human 5-HT_{2C} Receptor Function by Cys23Ser, an Abundant, Naturally Occurring Amino Acid Substitution. *Mol Psychiatry* 9 (1) :55-64, 2004
 15. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13 (21) :2699-2708, 2004
 16. Nokura K, Kanbayashi T, Ozeki T, Koga H, Zettsu T, Yamamoto H, Ozaki N, Shimizu T, Kawase T: Hypersomnia, asterixis and cataplexy in association with orexin A-reduced hypothalamic tumor. *J Neurol* 251 (12) :1534-5, 2004
 17. Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Mitochondrial DNA 3644T-->C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84 (6) :1041-1050, 2004
 18. Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 56 (5) :376-8, 2004
 19. Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M: Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am J Med Genet* 126B (1) :43-45, 2004
 20. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I: Study of Association between {alpha}-Synuclein Gene Polymorphism and Methamphetamine Psychosis/Dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1025 325-334, 2004
 21. Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N: No Association Is Found between the Candidate Genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese Methamphetamine-Related Disorder: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1025 34-38, 2004
 22. Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi

- Y, Inada T, Ozaki N: No Association With the Neuregulin 1 Haplotype to Japanese Schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9 (2) :126-127, 2004
23. Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M: Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B (1) :70-73, 2004
24. Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: No Association Found between the Type 1 Sigma Receptor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abuse in the Japanese Population: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1025 27-33, 2004
25. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry* 56 (9) :698-700, 2004
26. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci* 1025 316-324, 2004
27. Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the G308A promoter polymorphism of
28. the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 111 (2) :217-222, 2004
29. Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H: A Polymorphism of DRD2 Gene and Brain Atrophy in Methamphetamine Psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1025 307-315, 2004
30. Deng XX, Shibata HH, Ninomiya HH, Tashiro NN, Iwata NN, Ozaki NN, Fukumaki YY: Association study of polymorphisms in the excitatory amino acid transporter 2 gene (SLC1A2) with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 4 (1) :21, 2004
31. Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N: No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Neurosci Lett* 374 (1) :21-24, 2005
32. Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N: Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suppresses tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 177 (3) :307-14, 2005
33. Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. *J Neural Transm* 112 (2) :303-307, 2005
34. Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. *Schizophr Res* 73 (2-3) :383-385, 2005
35. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi

- Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: No association of haplotype-tagging SNPs in TRAR4 with schizophrenia in Japanese patients. *Schizophr Res* 2005
36. Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N: Haplotype association between GABAA receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J* 5 (2):89-95, 2005
37. Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N: No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Neurosci Lett* 374 (1):21-24, 2005
38. Hakamata Y, Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Ozaki N, Honjo S, Ono Y, Inada T: No association between monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits in Japanese females. *Neurosci Lett* 389 (3):121-3, 2005
39. Ikeda M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: Positive Association of the Serotonin 5-HT(7) Receptor Gene with Schizophrenia in a Japanese Population. *Neuropsychopharmacology* 2005
40. Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N: A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. *J Neurosci* 25 (27):6460-6, 2005
41. Kinoshita Y, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Yoneda H, Iwata N, Ozaki N: No association with the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype to Japanese schizophrenia. *J Neural Transm* 2005
42. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N: Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 1-5, 2005
43. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ujike H, Ozaki N: Association Analysis of Chromosome 5 GABA(A) Receptor Cluster in Japanese Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry* 58 (6):440-5, 2005
44. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: No association of GSK3beta gene (GSK3B) with Japanese schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005
- 【加藤忠史】
1. Kato T, Ishiwata M, Mori K, Washizuka S, Tajima O, Akiyama T, Kato N: Mechanisms of altered intracellular calcium signaling in transformed lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 379-89 2003.
2. Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nature Genetics* 35: 171-175 2003.
3. 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: 421-4 2003.

4. 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
 5. Kato T, Ishiwata M, Mori K, Washizuka S, Tajima O, Akiyama T, Kato N: Mechanisms of altered intracellular calcium signaling in transformed lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 379-89 2004.
 6. Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nature Genetics* 35: 171-175 2004.
 7. 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: 421-4 2004.
 8. 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 2004
 9. Kazuno A, Munakata K, Mori K, Tanaka M, Nanko S, Kunugi H, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Akiyama T, Kato N, Kato T: Mitochondrial DNA sequence analysis of patients with "atypical psychosis". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 59:497-503 2005
 10. Munakata K, Bundo M, Kato T, Ono H, Sakura N, Oosaki M, Waki C, Tanaka M: Co-existing point mutations of mitochondrial DNA in a patient with a heart abnormality and pearson syndrome-like symptoms. *American Journal of Medical Genetics* 139A: 162-164 2005
 11. Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Noguchi E, Ohtsuki T, Koga M, Kato T, Itokawa M, Arinami T: A polymorphism in the PDLIM5 gene associated with gene expression and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1-6 2005
 12. Kato T, Iwayama Y, Kakiuchi C, Iwamoto K, Yamada K, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yoshikawa T, Nanko S: Gene expression and association of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 10:1045-1055 2005
 13. Kato T, Kuratomi G, Kato N: Genetics of bipolar disorder. *Drugs of Today* 41:5:335-344 2005
 14. Washizuka S, Kametani M, Sasaki T, Tochigi M, Umekage T, Kohda K, Kato T Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with schizophrenia in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* (in press).
- 【稲田俊也】
1. 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.
 2. Hori K, Oda T, Tominaga I, Inada T: "Awakening" in demented patients. *Psychiatr Clin Neurosci* 57: 237,

- 2003.
3. Inada T, Beasley C, Tanaka Y, Walker D: Extra- z 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.
 4. Hori K, Inada T, Sengan S, Ikeda M: Is Charles Bonnet syndrome an early manifestation of dementia? *Acta Neuropsychiatr* 15: 102, 2003.
 5. uzuki E, Kitao Y, Ono Y, Iijima Y, Inada T: Cytochrome P450 2D6 Polymorphism and Character Traits. *Psychiatr Genet* 13: 111-113, 2003.
 6. Inada T, Nakamura A, Iijima Y: Catechol-O-Methyltransferase(COMT) Polymorphism and Schizophrenia: Possible relation with the treatment-resistant subgroup. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 120B: 35-39, 2003.
 7. The Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG)(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, 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)* 120B: 22-28, 2003.
 8. Inada T, Nozaki S, Inagaki A, Furukawa T: Efficacy of diazepam as an anti-anxiety agent: meta-analysis of the double-blind randomized controlled trials in Japan. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 18: 483-487, 2003.
 9. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N: Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics Journal* 3: 242-247, 2003.
 10. Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G: Cytochrome P450IID6 gene polymorphism and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in schizo- phrenic patients. *Psychiatr Genet* 13: 163-168, 2003.
 11. Hori K, Tominaga I, Inada T, Oda T, Hirai S, Hori I, Onaya M, Teramoto H: Donepezil-responsive alcohol related prolonged delirium. *Psychiatr Clin Neurosci* 57: 603-604, 2003.
 12. Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N: No association with the neuregulin 1 haplotype to Japanese schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9: 126-127, 2004.
 13. Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Noguchi E, Arinami T, Tanabe E, Yara K, Okubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Kojima T, Matsushima E, Toru M, Inada T: Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia: population screening using simple PCR method. *Schizophr Res* 67: 111-113, 2004
 14. Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M. Association between the glutathione S-transferase M1