

伝学」統合失調症のゲノム解析：表現型同定と CDCV 仮説の問題を中心に。日本人類遺伝学会 第 52 回大会，2007

・尾崎紀夫：精神障害に関与する遺伝因と環境因をどの様に患者・家族に伝えるべきか：精神科臨床における遺伝カウンセリング。第 103 回精神神経学会教育講演，2007

・尾崎紀夫：うつ病の病態：「心か脳か？」から「心も脳も」への発想へ。医学会総会 2007：セッション名-新しい「うつ」の理解と対応，2007

・尾崎紀夫：現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ：今一度、うつ病とは何かを考える。第 14 回日本産業精神保健学会：特別講演，2007

・伊藤圭人，齋藤真一，高橋長秀，稲田俊也，岩田仲生，尾崎紀夫：ポスター；FXD6 遺伝子と統合失調症との関連解析。日本人類遺伝学会 第 52 回大会，2007

・中村公樹，木村宏之，吉田契造，尾崎紀夫：頭頸部悪性腫瘍における心理的負担について。総合病院精神医学，2007

・Usui H, Nagahide Takahashi, Shinichi Saito, Ryoko Ishihara, Masashi Ikeda, Tatsuyo Suzuki, Tsuyoshi Kitajima, Yoshio Yamanouchi, Yoko Kinoshita KY, Toshiya Inada, Tetsuya Iidaka, Nakao Iwata, Ozaki N: Association study between the MPZL1/PZR gene and schizophrenia in the Japanese population. 15th World Congress on Psychiatric Genetics, 2007

・Saito S, Takahashi N, Ito Y, Aleksic B, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the TACR3 gene polymorphisms and Japanese schizophrenia. 15th World Congress on Psychiatric Genetics

, 2007

・Ozaki N, Ikeda M, Taya S, Kaibuchi K, Iwata N: DISC1-interacting molecules and pathogenesis of schizophrenia: A candidate gene approach. 2nd WFSBP International Congress of Biological Psychiatry :Symposium Pathogenesis of Schizophrenia, 2007

・Aleksic B, Ishihara R, Nagahide T, Maeno N, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap Junction Forming Proteins and Schizophrenia: Genetic Association Study. 第 2 回日本統合失調症学会，2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

統合失調症のメチル化解析

分担研究者 陣野吉廣

琉球大学大学院医科学研究科生命統御医科学分野 教授

研究要旨

ハロペリドールはDNAメチル化に影響する。特に、ラット脳では雌ラットで効果が大きく、低下作用を示した。どのような遺伝子又はDNA配列が変化するのか、発現変化から追った。理研*との共同研究によるアレイ解析で、369及び106遺伝子がそれぞれ1.5倍以上の発現増加又は1/1.5以下の低下を示した。Drd1, Drd2等8つのTaqMan解析で6つの増加 ($p<0.05$) を確認した。ここでも、メスの変化が大きかった。

A. 研究目的

ハロペリドールによってメチル化状態に変化を来す遺伝子またはDNA配列(レトロトランスポゾン等)を同定することである。

B. 研究方法

ハロペリドール又はプラセボ投与の雄及び雌それぞれ7匹(合計28匹)の脳前頭部よりDNA・RNAを抽出。アレイ実験はGeneChipを使用しGeneSpring GX7.3.1を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮) 特に該当する実験は なかった。

C. 研究結果

全遺伝子31,099からフィルタリング等の処理をクリアした10,355遺伝子を対象としたANOVAで、雌又は雄において369遺伝子の発現が1.5倍以上増加し、106遺伝子の発現が1/1.5以下に減少した。qPCRでドーパミンレセプター(Drd1, DRd2)やそのシグナル伝達に関係するAdcy2, Rgs9, Adora2a, Cabp1などの増加を確認した。

D. 考察

アレイ実験で得られた結果をTaqMan自動定量装置で確認する作業に着手した。増加の見られた8つの遺伝子のうち6つが確認された。極めて高い正解率である。幾つかの問題(部位, 正常動物, ラットゲノムの解読状況等)を含むが、確認作業を急ぐことが求められ

る。

E. 結論

生データの適切な処理はアレイ結果の信頼性を高めるようだ。メチル化までの道のりは容易ではないかもしれないが、興味深い知見が期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

(なし。あと1年を要する。)

2. 学会発表

(なし。今年中にはデータが揃うと見込んでいる。)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(なし)

2. 実用新案登録

(同上)

3. その他

(同上)

統合失調症末梢血の遺伝子発現解析と診断法の開発に関する研究

分担研究者 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 教授

研究要旨

統合失調症を末梢血サンプルから診断する方法を開発する。末梢血で発現する遺伝子を網羅的に検索し、その発現プロファイルを新たな方法論を開発して解析する。昨年度に引き続きサンプル数を総計患者群 29 例、対照群 30 例での解析を終了した。薬理遺伝学的解析として代表的抗精神病薬であるリスペリドンの反応性に関する全ゲノム解析を行った。解析にあたり従来の平均値の差異のみならず判別度の差異に注目し新たな解析法の開発を行った。結果として 4 つの遺伝子発現プロファイルで精度 78% の診断法が確立された。次年度以降この結果をより精度をあげ、予測式の確率と新規の治療標的分子同定を目指す。

A. 研究目的

末梢血サンプルから統合失調症を診断する方法を開発する

統合失調症の長期予後は未だ不良で 10% が自殺既遂し 80% が未雇用で社会・職業的障害が重度のままである。精神科領域においては多大な医療資源が必要とされており克服すべき疾患である。統合失調症の診断及び治療法については、現時点でその病態生理が不明であることから、診断については臨床症状のみから、また治療薬に関してもその病態生理との関連は不明のまま用いられているのが現況である。

ゲノム医科学の進展は統合失調症についてもその原因遺伝子発見の期待が寄せられ世界中で研究が進められてきた。原因遺伝子が同定されれば必然的に新たな診断・治療法が開発される足がかりになるが、残念ながら確定的な原因遺伝子の発見には至っていない。その理由は統合失調症が複雑な要因が絡み合って発症する複合多因子疾患であり、多数存在する原因遺伝子一つ一つの疾患発症への寄与率はかなり低いものであり、従って

現状のゲノム医科学技術による遺伝子探索が奏功しないものと推察される。

上記をふまえ本研究の目的は原因遺伝子そのものを同定する事ではなく、統合失調症という病態を特徴づける遺伝子の発現プロファイルを、しかも臨床上簡便に取得できる末梢血サンプルから抽出することを第一の目標とする。

遺伝子発現プロファイルを網羅的に同定する技術として DNA チップを本研究でも用いるが、DNA チップを用いた研究の長所は余すところなく全ての遺伝子を検索できることである。一方それが同時に短所となり膨大なデータを正しく解釈し明確で有用な情報を抽出することが困難になってしまうことである。従って本研究ではこれらの短所を回避するため

1. 臨床へすぐに還元できる材料と方法

2. 偽陽性を可能な限り排除したデータ

を実現するために敢えて患者末梢血サンプルから白血球の株化を行い安定した状態から定常的な RNA を抽出することとした。当然ながら病態の本体である脳での重要な発現情報を取得でき

ないが、一方現在の科学技術では生体の脳での病態を安全に検索することは不可能である。従って末梢血サンプルで取得できる安定した情報の確定を目指す。死後脳や採血直後の RNA 抽出と株化サンプルからの長所短所の要点を表 1 に示す。

具体的には本研究期間中に行うのは以下の 3 点である。

1. **統合失調症患者の末梢血から株化した白血球から定常的に抽出された RNA の発現プロファイルの特徴を正常対照者や他の主要な精神疾患と比較検討することにより、統合失調症の診断に重要な遺伝子群の発現プロファイルを抽出する。**
2. **得られたプロファイルから安価なミニスケールの診断用 DNA チップを設計し、より大量サンプルを用いて信頼性を検討する。**

ヒトのゲノム配列の 5% 程度しか遺伝子として機能しておらずその数も 2 万強であることから、原因遺伝子の発見は時間の問題と考えられてきた。ところが昨今の知見からゲノム全体の 70% の配列はタンパクの鋳型にならない RNA として転写されており、これらの RNA は様々なかたちで遺伝子を制御していることがわかってきた。これと期を同じくして DNA チップの技術革新が進展し既に全ゲノム配列に対応したタイルアレイと呼ばれる全ての転写 RNA を網羅的に調べることが可能となる DNA チップが市販されている。本研究ではこれらの技術革新とこれまで我々が収集してきた統合失調症患者でのサンプルと症状評価情報がタイムリーに合致することによって、今までは解明不可能であった末梢血サンプルからの統合失調症特異的な遺伝子発現プロファイルが得られる可能性がある。

1. **統合失調症診断用の安価な(1万円以下)DNA チップの作成**
2. **得られた遺伝子群を制御する機構を解明し治療**

薬開発への足がかりとする

②抗精神病薬治療反応性予測法の確立

統合失調症薬物治療において抗精神病薬は実際に使用した反応を見て薬物の種類・量を経験則により変更調整しているが、治療効果と副作用について個々人で事前に予測可能となることが特に重要である。治療導入期においてはその認容性がアドヒアランスを高めひいては良好な結果を早期に期待することが出来るし、慢性期の維持療法についても効果と認容性が服薬の継続と再発防止に決定的に重要である。特に再発とそれに伴う再入院治療が精神科医療の最も大きなコストの原因となっており、医療費削減に向けてもいわゆるテーラーメイド医療を統合失調症医療に導入することは直接の効果が期待できる。

本研究では本邦で現在最も多く処方されている抗精神病薬であるリスペリドンの治療反応性について網羅的に遺伝子解析を行うことによって、その反応性を予測する方法論を確立することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

対象は統合失調症患者及び性別と年齢をマッチさせた正常対照者。文書による説明を行い本人の同意署名を得た後に末梢血を採血した。診断には構造化面接として SCID を行った。

発現解析にはケース：コントロール＝29：30の合計59サンプルを用いた。この29例については統合失調症初発患者でかつ未投薬の状態での採血に同意の得られたものとした。同時に事象関連電位や認知機能・精密MRI撮像を行い臨床情報の収集に努める。治療は原則risperidoneの単剤投与とし、0週及び8週での症状評価をPANSSで行った。その

他の副作用情報も同時に取得した。

2. サンプルの調整

末梢血からBリンパ球を分離精製しEBウィルスを感染させることにより不死化させ株化を行った。

遺伝子発現解析の為に、株化したリンパ球からtotal RNAを抽出しd(T)18プライマーを用いた1本鎖cDNAを合成した。これらの手順は使用するチップに合わせたラベリングキットに従って調整した。

3. DNAチップ発現解析

DNAチップはAffymetrix社のGeneChipプローブアレイHuman Genome U133 Plus 2.0 Arrayを用いた。本アレイは1枚で約47000の転写産物/約54000のプローブセットが搭載されており、ヒト遺伝子をほぼ網羅して解析が可能である。解析には本学に共通機器として整備されたAffymetrix社のGeneChipマイクロアレイ解析システムを使用した。

4. 統計学的解析

Classificationを行う前に、trimming stepとして、発現の低いものを除外：Average intensity100以上、IQR100以下

a) Student-t test/Man Whitney Utest
あるいは

b) S2N' での上位50をリストアップを用いた。Classificationとしては、ブースト化ファジー分類器(BFCS)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、統合失調症患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究である。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して編成された藤田保健衛生大学倫理委員会において本研究課題に直結するゲノム研究

に関する課題、「遺伝子解析によるこころの健康とこころの病気に対するかかりやすさ(発症脆弱性)や薬の効きめや副作用(治療反応性)等の解明に関する研究」の研究計画書を提出し、承認を受け、これまでも研究を遂行してきた。

平成18年度も(平成19年度以降も)、試料提供者へのインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底し、倫理的配慮を持って研究を進める。

また申請者は日本人類遺伝学会の臨床遺伝専門医として藤田保健衛生大学病院遺伝医療相談を担当しており、本研究のみならず様々な遺伝相談に応じる体制を構築し対応する環境を整備している。

C. 研究結果

結果、4-a)で選出された候補と4-b)で選出された候補では、BFCSの正答率が高くなかったため、4-a)と4-b)の平均値から選出した候補を改めて選出した。その候補からのBFCSでは、3遺伝子が最も正答率が高く、test dataの正答率は83%(一般的に80%以上が良いとされる)とある程度精度の高いモデルを構築できた。しかし、真に判別に有用な遺伝子かどうかを確かめるべくさらなるvalidationとして、サンプルをランダムに2群に分け、一致率を確認した。その結果、この3遺伝子は傾向が異なることが判明した。このことは、新たにサンプルを増やした場合、異なる結果を示す可能性が示唆され、このサンプル数でのBFCSを用いた判別は困難である可能性が考えられた。この戦略を用いて4-b)でのtop (4-a)と4-b)の平均値で解析したときにdropした候補遺伝子)、IGLを再び検討してみると、判別には適さなかったが、マイナーグループで発現が大きく異なっている傾向が確認された。

D. 考察

判別という点では、case 群、control 群での平均の差を重視するため、妥当性ある判別は困難であったが、S2N' を用いた top の遺伝子 IGL は、マイナーな case サンプルでの発現変動が大きいものであり、真の傾向ならば、診断に応用可能である可能性が示唆された。

末梢血のどの時点のデータが適当であるかは今後の検討が必要であるが、将来の臨床応用を展望した場合、どの時点での採血データからでも正確に予測できる遺伝子群を選出する必要がある。これらの遺伝子を選出されれば診断法としてはより安価な ELISA 法を用いた蛋白発現なども考慮に入れていく必要があると考える。

E. 結論

解析に必要なサンプル数を本年度で概ね収集することができた。チップ解析についてはまだ解析サンプル数が小数で十分に精度の高い一次候補を抽出するには至らなかった。次年度以降サンプル数を増加した段階で二次解析に用いる候補遺伝子を選定していく。

IGL は、特殊な case サンプルで特異的に発現が多い可能性が考えられ、さらなる validation が必要である。

薬理遺伝学的解析からは新たな予測因子遺伝子を抽出する可能性が明らかになった。次年度以降再度解析をすすめ、治療反応性予測式の確率と治療薬と関連する新たな遺伝子の同定を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

2007 年に発表されたもの

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N. No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*

Genet. 2007 Dec 17; [Epub ahead of print]

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 14; [Epub ahead of print]

Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N. Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2007 Dec 4; [Epub ahead of print]

Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Oct 19; [Epub ahead of print]

Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007 Oct;12(10):891-3. Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, Sarai M, Kosaka K, Iwata N, Katada K. Evaluation of probable or possible dementia with lewy bodies using 123I-IMP brain perfusion SPECT, 123I-MIBG, and 99mTc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med.* 2007 Oct;48(10):1641-50. Epub 2007 Sep 14.

Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar

- disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;32(1):204-8. Epub 2007 Aug 19.
- Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K. Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Apr;11(2):261-7. Epub 2007 Aug 13.
- Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada T, Ozaki N. Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet*. 2007 Aug;17(4):227-31.
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1105-14.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jun 20; [Epub ahead of print]
- Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 5; [Epub ahead of print]
- Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H. Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng*. 2007 Apr;103(4):303-10.
- Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry*. 2007 May 1; [Epub ahead of print]
- Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA. The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Res*. 2007 Sep 30;153(1):61-7.
- Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar 27; [Epub ahead of print]
- Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Carroll L, Peirce T, Moskvina V, Segurado R, Nikolov I, Williams NM, Ikeda M, Iwata N, Owen MJ, O'donovan MC. Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophr Res*. 2007 Jul;93(1-3):58-65.
- Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Albalushi T, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2007 May 7;417(3):326-9.
- Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T. PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case-control

population. *Neurosci Res.* 2007 Jun;58(2):145-8.

Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, Ozaki N. Association Study between Vesicle-Associated Membrane Protein 2 Gene Polymorphisms and Fluvoxamine Response in Japanese Major Depressive Patients. *Neuropsychobiology.* 2006;54(4):226-30.

Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1-3):22-6.

Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T. A Promoter Haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Aug;32(8):1727-37.

Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y,

Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007 Feb;6(1):107-12.

Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Apr 5;144(3):271-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
本研究課題からの特許出願はない。
2. 実用新案登録
本研究課題からの登録はない。
3. その他
特になし。

表 1

死後脳		末梢血			
長所	短所	長所		短所	
病態の本体そのものである	バイアス大 投与された薬剤や死因・経過時間・検索部位による違い 生体では採取不可	バイアス少 サンプリングが容易		偽陰性が多い (脳の病態を反映しない)	
		全血		株化白血球	
		長所 採血時の状態増を反映	短所 一定条件での採取・調整困難	長所 traitを反映 抽出条件を一定化でき精度の高いサンプル入手可	短所 偽陰性がさらに増加

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

統合失調症における周産期障害の分子病態の解析と治療薬の開発

分担研究者；那波 宏之 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

周産期障害による統合失調症の発症仮説にもとづいて、各種サイトカインを用いたモデル動物を作製し、その分子病態を解析することで創薬シーズを探索することを本研究の目標とする。本年度においては、海馬損傷や上皮成長因子投与や覚醒剤負荷して作製した統合失調症モデル動物を利用し、上皮成長因子受容体シグナル阻害剤（エモジン）やその下流炎症シグナルの阻害剤（セレコキシブ）の抗精神病薬としての有効性を評価した。いずれの動物モデルも、プレパルスインヒビション、ラテント学習、もしくは運動量における逆耐性現象において異常を示したが、上皮成長因子受容体シグナル阻害剤であるエモジンやプロスタグランジンの合成阻害剤であるセレコキシブの慢性経口投与は、これらの行動指標を顕著に改善した。これらの結果は、これらの抗炎症薬が抗精神病薬として転用できうる可能性を示唆している。

症モデル動物を使って評価した。

A. 研究目的

上皮成長因子（EGF）やインターロイキン-1（IL-1）などの炎症性脳内サイトカインは急性効果として、発熱、うつ気分に代表される中枢神経症状を生じせしめる。より未熟な胎児や新生児においては、出産障害やウイルス性脳炎等にもなる脳発達障害に関連すると推定されている。本研究では、サイトカインを新生仔期に末梢投与した動物を周産期障害の統合失調症モデルとして利用し、その統合失調症モデルとしての妥当性を薬理的、行動学的に評価し、治療薬開発の手がかりを探求する計画である。前年度においては、脳血液関門が透過できない EGF 阻害剤を頭蓋内投与して、その薬効を評価した。今年度においては、これら炎症性サイトカインの下流シグナル路に対する阻害剤、なかでも経口投与が可能な 2 剤に関して、その認知行動への影響を複数の統合失調

B. 研究方法

①上皮成長因子の脳内投与急性モデルの作製

動物は、SD ラット（オス、日本 SLC）生後 2 か月齢で使用した。試薬は、組替え上皮成長因子（EGF）を生理食塩水に溶解させ、浸透圧ミニポンプ（AZLET モデル 2002）に充填した。線条体に固定したカニューレより 1 日当たり 1.8 マイクログラムを 2 週間に渡り脳内投与した。

②イボテン酸海馬障害モデルの作製

動物は、SD ラット（日本 SLC）生後 8-9 日齢（15-20 グラム）より使用した。氷を用いた冷低温麻酔を実施、テイルピンチテストで無反応を確認後、脳固定装置を用いてブレグマ後方 3mm 両側方 3.5mm 深さ 5mm に 28 ゲージ針を挿入し、イボテン酸溶液（10mg/mL）を 0.3 マイクロ L 注入し、尻側海馬を破壊した。

③メタアンフェタミン投与モデルの作製

動物は、SD ラット（日本 SLC）2 ヶ月齢を使用した。メタアンフェタミンを腹腔内に 1mg/kg 体重で一回、もしくは毎日（計 5 回）投与した。エモジン（50mg/kg）は、ラット経口ゾンデを使用して、メタアンフェタミンの投与前に、もしくはその投与後に毎日（計 5 回）強制投与した。

④音驚愕反応の測定

小動物驚愕反応測定装置（San Diego Instruments）にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビションを測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激としては、音刺激（120 dB）を用い、プレパルス刺激として環境騒音レベルより 5, 10, 15 デシベル高い音圧の刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比をプレパルスインヒビション(PPI)とした。

④運動量の測定

赤外線によるラット用の自動運動量測定装置（Med Associates）にてメタアンフェタミンの投与前 60 分と投与後 60 分、ラットの運動量を測定した。

（倫理面への配慮）

これらの動物実験は、新潟大学動物実験倫理委員会からその実験法についての承認を得て実施した。

C. 実験結果

①プロスタグランジン合成阻害剤の効果

EGF を成熟したラットの脳内（線条体）に直接、慢性投与してやると、ドパミンの合成と代謝が亢進するとともに、ドパミンに関連するプレパルスインヒビションなどの行動異常が誘発されることを見出した。条件回避学習課題では、学習能力そのものに障害を与えなかったものの、そのラテント学習については、プレパルスインヒビションと同様に異常が観察された。EGF の投与部位である線条体をウエスタンブロットで調べたところ、プロスタグランジン合成酵素 COX-2 が選択的に誘導されていた。そこで、COX-2 の選択的阻害剤であるセレコキシブを経口で、この EGF 慢性投与ラットに与えたところ、急性期では変化が見ら

れなかったものの、5 日間ほど与え続けるとプレパルスインヒビション、ラテント学習能ともに、正常方向に大きく改善が見られた。

②エモジンの抗精神病薬作用

統合失調症モデル動物として Lipska らが開発した新生仔海馬障害モデルは、多くの認知行動変化を示す。昨年度は抗癌剤として開発された EGF 阻害剤(PD153035)を本モデルの脳室内に投与したところ、その認知障害が著しく改善された。そこで、同様の EGF 阻害活性を有するといわれている漢方薬成分のエモジンについて、本モデルを用いて評価した。本モデルはプレパルスインヒビションの低下を示すが、エモジンの 5 日以上の慢性投与は、この指標を著しく改善した。

このエモジンの抗精神病薬活性が、このモデルだけではなく一般性を有する薬効であるかどうかを確認する目的で、覚せい剤（メタアンフェタミン）の運動誘発作用に対する拮抗作用を検討した。まず、エモジンを 5 日間、事前投与したラットと、そうでないラットに対し、メタアンフェタミンを急性投与した場合、エモジンの事前投与を受けていたラットは、その運動量亢進レベルが、半分にまで抑制された。加えて、覚せい剤中毒の治療の可能性を考えて、メタアンフェタミン投与後の作用についても検討した。メタアンフェタミンを 5 回連投してラットに逆耐性状態を誘発した後、エモジンを 5 日間に渡って投与した。テストのために、再度、メタアンフェタミンをチャレンジしてやると、事前メタアンフェタミン投与による感受性強化反応が、エモジンの事後投与により有意に抑制されていた。加えて、同様のエモジンによる抗精神病薬活性が新生仔ラット EGF 投与モデルでも観察された

D. 考察

セレコキシブは、ドイツのミュラー博士らが統合失調症患者へのリスペリドンとの共投与により、その症状をより強く改善できることを報告した薬物である。本研究では、EGF の急性脳内投与モデルにおける認知行動異常を、その慢性経口投与により改善することが判明している。従って、今回の実験結果は、ミュラー博士らの臨床研究を裏付けている実験と考えられる。また、本研究結果

はプロスタグランジンがドパミン神経の活動を修飾するという最近の研究結果とも矛盾しない。しかし、セレコキシブの抗精神病活性は、他の統合失調症の動物モデルにおいて確認できていない。たとえば EGF の新生仔投与モデルや海馬障害モデルでは、有効性はあきらかでないため、セレコキシブの効果は統合失調症に普遍的に表れるものではないと推定される。

一方、今回試験したエモジンは、EGF の新生仔投与モデルや海馬障害モデル、メタアンフェタミンモデル、このいずれにも有効であり、陽性症状に関連する中間表現型の行動指標を改善することが判明した。このエモジンと呼ばれる物質は、大黃の漢方成分でアンタラキノンの化合物であり、弱い下剤として用いられている。EGF の受容体 ErbB2 を含むチロシンキナーゼの阻害活性を有し、中国医学では抗癌剤としての応用もはかられている物質である。ラットへの慢性投与では、経口投与 1 - 2 日間は軟便で体重低下がみられたものの、その後は耐性化して軟便がなくなり体重上昇に転じている。今後、ヒト臨床研究の実施を目指したいので、詳細な副作用評価が必要と考えられる。

E. 結論

脳血液関門を通過できる ErbB 阻害剤エモジンや抗炎症薬セレコキシブが認知機能改善薬、もしくは抗精神病薬として応用できる可能性があることを示している。

F. 健康危険情報

別記

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuda N, Mizuno M, Yamanaka T, Komurasaki T, Yoshimoto M, Nawa H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates. *Brain Dev.* [Epub ahead of print] 2008 Feb 27.
- 2) Mizuno M, Kawamura H, Takei N, Nawa

H. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J Neural Transm.* [Epub ahead of print] 2008 Feb 26.

- 3) Tohmi M, Tsuda N, Zheng Y, Mizuno M, Sotoyama H, Shibuya M, Kawamura M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. *Neuroscience.* 150(1):234-250 (2007).
- 4) Mizuno M, Sotoyama H, Narita E, Kawamura H, Namba H, Zheng Y, Eda T, Nawa H. A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J Neurosci.* 27(38):10116-10127 (2007).

2. 学会発表

- 1) Tsuda N, Eda T, Mizuno M, Sotoyama H, Nawa H. Minocycline improves cognitive and behavioral impairments resulted from neonatal exposure to interleukin-1. The 37th Society for Neuroscience Meeting (2007.11. San Diego)
- 2) Zheng Y, Iwakura Y, Takada M, Namba H, Takei N, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. EGF receptor expression of nigral dopamine neurons in human and monkey; impact on Parkinsonism. The 37th Society for Neuroscience Meeting (2007.11. San Diego)
- 3) 川村宏樹、水野誠、那波宏之：統合失調症モデルの認知行動機能障害に対するエモジンの効果。第 50 回日本神経化学会（横浜）2007 年 9 月 10 - 12 日
- 4) 今野公博、熊谷春乃、荒木一明、糸原重美、那波宏之：ErbB1 遺伝子改変動物の作製および行動解析。第 50 回日本神経化学会（横浜）2007 年 9 月 10 - 12 日

- 5) 難波寿明、阿部祐一、那波宏之幼若期上皮成長因子投与マウスの全皮質、海馬におけるGABA抑制機能の低下、第30回日本神経科学会（横浜）2007年9月10-12日
- 6) 岩倉百合子、鄭英君、青木弘行、中井正三、武井延之、那波宏之：上皮成長因子ファミリーのドーパミン神経細胞に対する栄養因子活性、第80回日本生化学会（横浜）2007年12月11-15日

E. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきもの無し

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

BDNF 関連分子測定系の確立

分担研究者 小島正己

産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門
バイオインターフェース研究グループ・チーム長

研究要旨

「統合失調症と BDNF」に関する研究の中で、神経細胞死や LTDなどを促進することが報告されている前駆体 BDNF (proBDNF) に関して、その定量法 (ELISA) を確立し、精神疾患患者およびモデルマウスの血中 proBDNF が有意に上昇していることを見出した。proBDNF と精神疾患発症の関連および創薬研究の方向性が期待される。

A. 研究目的

「統合失調症と BDNF」に関する研究の中で、神経細胞死や LTDなどを促進することが報告されている前駆体 BDNF (proBDNF) に関して、その定量法 (ELISA) を確立し、総括代表者の保有する疾患患者血漿サンプルと研究分担者の作製した proBDNF 高発現マウスを用いて、proBDNF が統合失調症をはじめとする精神疾患のバイオマーカーおよび標的分子である可能性を検証する。

B. 研究方法

研究分担者が作製してきた proBDNF に対する特異的抗体 (rabbit および chick) と proBDNF 蛋白質を用いて、ヒト血漿と proBDNF 高発現マウス血漿中の proBDNF が定量的に測定可能なサンドイッチ ELISA の条件を最適化し、ヒト血漿 800 検体およびマウスサンプルを用いたアッセイを行った。ヒト検体の実験は、総括研究者の所属機関の倫理指針、マウスの実験は、申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定に基づいて行っ

た。

C. 研究結果

組み換え proBDNF 蛋白質をもちいて、ダイナミックレンジが ng-pg/ml となるサンドイッチ ELISA を構築した。使用した抗体に他の神経栄養因子類 (NGF, NT-3, NT-4/5, proNGF, proNT-3) に対する cross-reactivity がないこと、BDNF ノックアウトマウス由来の脳 lysate では ELISA の反応性が検出感度以下であった。

総括研究者の研究室で保管されていたヒト血漿 800 検体を用いてアッセイを行った結果、うつ病患者群において、アッセイ値の有意な上昇が見られた ($p < 0.001$, compared to Control group)。しかし、統合失調症、躁うつ病患者群では、アッセイ値に有意な差は見出されなかった。血中 proBDNF と疾患の関連は、モデルマウスにおいても再現された。つまり、分担者が作製した proBDNF 高発現マウスの脳組織と血中の proBDNF 含量は、同腹のコントロールマウスに比べて 10 倍以上に増加していた。

無し。

D. 考察

BDNF の機能異常と精神疾患の関連が近年指摘されているが[Martinowich, Nat. Neurosci. 2007]、本研究では、BDNF の一分子種である proBDNF に注目し、その高感度測定系 ELISA の確立と精神疾患との関連をヒト血漿検体とモデルマウスを用いて行った。本年度の研究結果は、うつ病診断の新たなバイオマーカーになりうる可能性、②proBDNF を指標にした精神疾患 endo-phenotype の研究が可能になることが見出された。proBDNF のシグナル伝達を担う p75 を含めたその情報伝達様式と疾患発症の関係を解明することにより、創薬シーズ開発への道が拓けることが期待される。

E. 結論

proBDNF の測定系を開発することにより、proBDNF と精神疾患発症の関連研究と創薬研究に新たな方向性が見出された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

G. 研究発表

Suzuki, S., Kiyosue K., Hazama, S., Ogura, A., Kashihara, M., Hara, T., Koshimizu, H., & Kojima, M., *The Journal of Neuroscience*, 27, 6417–6427, (2007).

Takemoto-Kimura, S., Ishihara-Ageta, N., Nonaka, M., Adachi-Morishima, A., Mano, T., Okamura, M., Fujii, H., Fuse, T., Hoshino, M., Suzuki, S., Kojima, M., Mishina, M., Okuno, H., & Bito, H., *Neuron*, 54, 755–770, (2007).

H. 知的財産権の出願・登録状況

統合失調症リスク遺伝子の探索

分担研究者 尾関祐二

国立精神・神経センター 神経研究所
疾病研究第三部・室長

研究要旨

250 人の統合失調症患者と 187 人の健常被験者を対象に、アフィメトリックス社の GeneChip Human Mapping 50K Array Xba 240 を用いて、統合失調症患者に特有の遺伝子数の減少もしくは増加 (copy number variation: CNV) を検出した。今回の結果からコピー数が減少もしくは増加している可能性のある遺伝子の候補を挙げることができ、統合失調症の分子病態解明に有用な情報をもたらした。ただし、今回用いた方法は直接遺伝子の状態を調べたものではないため、他の手法による検証も必要である。また、今回用いた手法の解像度をあげることで、更なる CNV の検出を進めてゆきたい。

A. 研究目的

近年の染色体研究の進歩は、健常人でも染色体上に多くの欠失や重複があることを明らかにしつつあり、数 Mb から数 Kb 程度の染色体欠失/重複は一人当たり 24 箇所との報告がある。これら染色体の欠失もしくは重複部位に遺伝子の情報が含まれていれば、遺伝子のコピー数減少や増加が起こる。このような染色体構造の個人差は CNV(copy number variation)と呼ばれる。近年の遺伝子解析技術の進歩はマイクロアレイ法を用いて比較的簡便に CNV を検出できるようになってきている。

一方、世代間で受け継がれている染色体の構造異常を持つもののみが統合失調症や躁うつ病を発症する家系が見出され、その染色体の構造異常により影響を受ける遺伝子の解明が統合失調症や躁うつ病発症の分子学的病態生理の解明に寄与している。このように精神疾患患者に特徴的な染色体構造異常を検出すれば、分子レベルでの病態解明につながる情報が得られる可能性がある。

以上より、本研究では統合失調症患者に特異的な CNV をマイクロアレイ法を用いて検出し、統合失調症の分子生物学的な病態解明のための情報を得ることを目的とした。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

DSM-IV 診断による統合失調症患者を対象にアフィメトリックス社の GeneChip Human Mapping 50K Array Xba 240 (以下「ジーンチップ」) を用いて遺伝子の 1 塩基多型を検出する際に生じる多型に関する情報とシグナル情報を用い、コンピューターソフト CNAT4.0 にて CNV の検出を行った。対象者は下記のとおり。

統合失調症 205 人

(男性: 118 人 女性: 87 人)

健常被験者 187 人

(男性: 102 人 女性: 85 人)

CNV の解析は下記の二つの方法で行った。

1. シグナル強度を基にした解析

今回使用したジーンチップは、本来、ヒトで存在する 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) のどの型を持っているかを個人ごとに決定するためのものである。このジーンチップ表面上にはゲノム DNA を断片化した配列を含む核酸配列が並べられている。この DNA 断片は人によく見られる SNP の両方の型と相補的な配列を含んでおり、5 万箇所 of 遺伝子多型が各個人でどのようにになっているか

を検出することができる。実際には対象者のゲノム DNA 断片に蛍光プローブを付けたものをこのジーンチップ上に流し、ジーンチップ表面上に各々のゲノム DNA 断片と相補的な DNA 配列があると、それと結合し、ジーンチップ上のその領域が蛍光を発する原理となっている。もしこのとき、もともと遺伝子の数が少ない（コピー数が普通は2個だが、1個である場合）、その領域の DNA 量が減るわけであるから、シグナル強度が弱まる。また逆に遺伝子の重複でコピー数が3以上である場合、通常よりも強いシグナルを発することになる。この原理を応用して CNV の存在を検出する。このシグナルの違いを検出、解析するコンピュータソフトが今回使用した CNA4.0 である。

2. ヘテロ接合性の消失 (Loss of Heterozygosity: LOH) を利用した CNV の解析

今回使用したジーンチップで SNP を検出すると、各々の SNP は一組の遺伝子間で同一であったり、違っていたりして、自然な状態では同一のものや違うものがランダムにゲノム上に並んでいる。しかし、もしコピー数がひとつであれば、その部分は遺伝子が1コピーしかないため、その部分に含まれる SNP は全て一方の遺伝子形しか検出されず、不自然な状態となる、これをヘテロ接合性の消失 (LOH) という。この方法を利用すればコピー数が減少している箇所を推測できるようになる。ただしこの手法ではコピー数の増加を検出することはできない。

C. 研究結果

コピー数の減少に関してはシグナル強度の減少と LOH の両面で検討し、統合失調症患者でのみ見られる CNV を取り出した。またさらに、世界的な CNV データベース (<http://projects.tcag.ca/variation> カナダ The Center of Applied Genomics 作成) を比較し、一般に見られないような CNV のみを取り出した。結果を次の表 1 に示す。

表 1. 統合失調症患者特異的にコピー数が減少していると予測された箇所

位置	人数	長さ(Mb)
1q32.1	1	1
4p12	1	1
4q25	1	2
16q23.1	1	1
21q21.2	1	1

前述の理由により、コピー数の増加はシグナル強度のみを利用して検出した。検出されたものから、統合失調症患者のみで見られるもの、データベースで見られないものを抜き出したものを表 2 に示す。

表 2. 統合失調症患者特異的にコピー数が増加していると予想された箇所

位置	人数	長さ(Mb)
1p36.13	1	3.3
7q11.21	1	1.8
8q11.21	1	2
12q23.3	2	1.5
18q22.1	1	2.2
19q12	1	1

具体的にコピー数が減少している可能性がある遺伝子のうち、これまで統合失調症との関係が示唆されている遺伝子を表 3 に示す (括弧内はその論文の情報)。

表 3. コピー数が減少している可能性があり、統合失調症に関連すると報告されている遺伝子

plexin A2 1q32.1
(Wray NR et al *Mol Psychiatry*. 2006 11:471-8)

EGF 4q25
(Anttila S et al *Neuroreport* 2004 15:1215-8)

コピー数が増加していると考えられる箇所では、統合失調症と関連があることがこれまでに指摘されている遺伝子はみられなかった。中枢神経に発現し、今後統合失調症との関連を検討すべき候補遺伝子を表 4 に挙げる。

表 4 コピー数が増加しており、統合失調との関連を検討すべき可能性のある遺伝子

8q11.21	PXDNL	(胎児脳で発現)
	ST18	(成人脳で発現)
12q23.3	NT5DC3	(胎児脳で発現)
	NFYB	(成人側頭葉で発現)
18q22.1	PI13	(成人側頭葉で発現)

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

D. 考察

今回の検討から、統合失調症患者で遺伝子数の減少もしくは重複している可能性が示唆される箇所をいくつか検出した。これらの結果は今後、統合失調症の分子生物学的なレベルでの病態生理を検討してゆくうえで重要な情報をもたらすものと考えられる。ただし、今回用いた方法はゲノム遺伝子が欠失もしくは増加していることを直接調べたものではないために、今後、定量的PCR方など他の方法を用いて、直接的に遺伝子のコピー数に変動していることを証明する必要がある。また、今回用いたジーンチップよりも解像度が10倍以上高いものも開発されており、こうしたものを用いた検討では、さらに短い遺伝子の欠失や重複が検出される可能性があり、今後こうした検討を行ってゆく必要もあると考えられる。

E. 結論

今回の検討は統合失調症の分子病態を解明する上で重要な遺伝情報を提供したが、その確実性に関しては更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuji Ozeki, Takashi Mizuguchi, Naotsugu Hirabayashi, Masafumi Ogawa, Naomi Ohmura, Miyuki Moriuchi, Naoki Harada, Naomichi Matsumoto, Hiroshi Kunugi.
A case of schizophrenia with chromosomal microdeletion of 17p11.2 containing a myelin-related gene PMP22
The Open Psychiatry Journal, 1-4 2008

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Okabe S, Saitoh O, Kunugi H	IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia.	Psychiatry Research		in press	
Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray R.M., Okabe S, Kunugi H	Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI).	Psychiatry Research		in press	
Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K	Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test.	Psychiatry Research		in press	
Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T	Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging.	World J Biol Psychiatry		in press	
Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T	Large-scale case-control study and meta-analysis of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci		in press	
Numata S, Ueno SI, Iga JI, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T	TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia.	Journal of Psychiatric Research	42(6)	425-32	2008
Ozeki Y, Mizuguchi T, Hirabayashi N, Ogawa M, Ohmura N, Moriuchie M, Harada N, Matsumoto N, Kunugi H	A case of schizophrenia with chromosomal microdeletion of 17p11.2 containing a myelin-related gene PMP22.	Open Psychiatry Journal	2	1-4	2008
Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia.	Mol Psychiatry	12 (11)	1026-1032	2007
Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, Hohjoh H.	Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders.	Mol Psychiatry	12(6)	519, 593-600	2007
Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N	Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia.	Neurosci Res	59(1)	23-28	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H.	Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	31(4)	873-7	2007
功刀浩	統合失調症の認知障害と分子生物学.	Schizophrenia Frontier	8 (4)	292-296	2008
功刀浩	脳由来神経栄養因子遺伝子多型とストレス脆弱性.	精神神経学雑誌	109 (8)	771-776	2007
Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S	The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	147 (1)	54-8	2008
Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S	The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis.	Biol Psychiatry	63 (2)	191-196	2008
Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N	An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population.	Neuroreport	19 (4)	471-473	2008
Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M	Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet			2008
Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H	Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions.	J Biosci Bioeng	103 (4)	303-10	2007
Tohmi M. 他 9 名	The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy	Neuroscience	150(1)	234-250	2007
Mizuno M 他 7 名	A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor.	J Neurosci.	27(38)	10116-10127	2007
Tsuda N 他 5 名	Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates.	Brain Dev.	Feb 27;	E-pub	2008
Mizuno M 他 3 名	The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia.	J Neural Transm	Feb 26;	E pub	2008