

- “Changes in expression level of synaptic-function related molecules in the hippocampus of mouse depression model” 第85回日本生理学会大会、東京、2008年3月25日～27日（口演）
40. 白尾智明 「樹状突起スパインの蛋白集積メカニズム」第一回微小領域の形づくり研究会、渋川、2008年4月24日
41. 水井利幸、山崎博幸、児島伸彦、白尾智明 “神経突起伸長におけるアクチン結合蛋白質ドレブリンの役割” 神経組織の成長・再生・移植研究会 第23回学術集会、千葉、2008年5月17日
42. 児島伸彦、竹田麗子、白尾智明 “Deficit of the conversion of drebrin isoforms aggravates hyper locomotion in the olfactory bulbectomized mice” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
43. 山崎博幸、白尾智明 “C-terminal region of Spikar facilitate the dendritic spine formation” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
44. 花村健次、柳川右千夫、白尾智明 “Actin cytoskeletal organization of postsynaptic site on GABAergic neurons” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
45. 白尾智明、笹川快夫、山崎博幸、児島伸彦 “Type II calcium/calmodulin dependent protein kinase interacts with drebrin” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
46. 水井俊幸、山崎博幸、白尾智明 「Regulation of axonal outgrowth by drebrin-mediated F-actin reorganization」第51回日本神経化学大会、富山、2008年9月11日～13日（口演）
47. 白尾智明、山崎博幸 「Spine formation induced by Spikar is negatively regulated with drebrin」第51回日本神経化学大会、富山、2008年9月11日～13日（口演）
48. 水上喜久、花村健次、勝又信哉、星野弘毅、児島伸彦、吉田由香里、鈴木義行、中野隆史、白尾智明 「成体ラット脳内新生ニューロンの放射線感受性の検討」第55回北関東医学会総会9月25日～26日
49. Takamatsu Y, Han W, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. “Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization: a study in ICER knockout and ICER I overexpressing mice” 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2008年10月1日～3日
50. 花村健次、竹田麗子、柳川右千夫、白尾智明 「海馬 GABA 作動性ニューロンの興奮性シナプス後部におけるドレブリンの局在」第17回『海馬と高次脳機能学会、金沢、2008年11月22日～23日
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
特に無し
  2. 実用新案登録  
特に無し
  3. その他  
特に無し

大脳皮質における GABA 神経亜型、錐体細胞の機能的結合に関する神経生理学的研究

分担研究者 川口 泰雄

自然科学研究機構・生理学研究所 教授

**研究要旨：**うつ病などに関与する前頭皮質回路を大脳システムの中での機能的モジュールとして捉え、その局所回路を錐体・GABA ニューロンのサブタイプレベルから理解することを目指して、以下の知見を得た。(1) GABA 細胞の複数のサブタイプが視床からスパインへの興奮性入力の一部を選択的に抑える。(2) アセチルコリン一過性投与で、CCK バスケット細胞がムスカリン性過分極し、VIP 細胞がニコチン性脱分極する。(3) アセチルコリン投与で新皮質 5 層錐体細胞と海馬 CA1 領域錐体細胞が過分極する。(4) 出力先が異なる錐体細胞は形態的・生理的性質が異なるだけでなく、シナプス結合に方向・領域選択性がある。(5) GABA 細胞の樹状突起分枝・スパイン形成パターンもその生理的・化学的サブタイプと相関する。(6) GABA 細胞の約 9 割が 6 種類の分子マーカーの内、少なくとも一つを発現する。(7) FS 細胞ごとに徐波 Up 状態での発火パターンに特異性がある。

## A. 研究目的

大脳皮質、特に前頭皮質は、それが投射する大脳基底核の線条体とともに精神活動や運動・行動にとって非常に重要な場所であり、これらの異常は躁鬱病や統合失調症などの精神疾患を引き起こす。近年、皮質や基底核における異常脳部位の同定が進むと同時に、各疾患における遺伝子異常も捉えられるようになってきた。特に、大脳皮質の GABA 細胞は多様なニューロン群からできているが、鬱病や統合失調症において、その中のサブタイプが選択的に変化している可能性が出てきている。しかし、精神疾患における分子レベルでの病的変化と、正常と異なる活動をする脳部位に関する知見を結びつけて病態解明していくのは容易ではない。その理由の一つは、前頭皮質や、それに密接に関連する前脳領域での構成細胞の種類やシナプス結合ルールが殆どわかっていなかったことによる。最近になり電気・形態・分子的性質や軸索投射パターンを組み合わせることで、ようやく前頭皮質の機能的ニューロンタイプが明らかにされつつある。本研究ではこれまでに同定してきた錐体細胞・GABA 作動性細胞サブタイプの知見をもとに、前頭皮質局所回路を大脳システムの中での機能的モジュールとして捉え、うつ病などを引き起こす皮質局所回路をニューロンタイプのレベルから理解することを目指した。

## B. 研究方法

### (I) 電気生理学

ラット前頭皮質から脳切片を作成し、直視下に皮質細胞からホールセル記録を行った。

麻酔下ラットの脳皮質から局所電場電位を記録しながら、FS 細胞とみられるニューロンから細胞外ユニット記録し、傍細胞外通電で記録細胞を染色した。

### (II) 免疫組織化学

GABA 細胞の化学的マーカーの蛍光免疫組織化学でサブタイプを同定した。シナプス小胞グルタミン酸トランスポーターの包埋前免疫組織化学を行い、電顕観察を行った。

### (II) 形態学

皮質ニューロンの細胞体・樹状突起をニューロロシダで再構築し、形態的パラメーターを求めた。

### (倫理面への配慮)

本研究ではラットを実験動物として用いたが、生理学研究所・動物実験委員会に研究計画書を提出し審査を受け、研究所長から承認されている。

## C. 研究結果

### (I) 前頭皮質 5 層の錐体細胞サブタイプと神経結合特異性

生理学的・形態学的解析から以下のことが

わかった。

(1) CCS細胞とCPn細胞は共に5層にあるが、全く異なる錐体細胞グループであった。

(2) 通電に対する発火パターンをみると、CCS細胞の多くがfast adaptingであるのに対して、CPn細胞はslow adaptingであった。CPn細胞では、最初に二発発射(doublet firing)するものがあつた。

(3) 先端樹状突起のタフトは、CCS細胞よりCPn細胞で発達していた。

(4) CCS細胞の樹状突起形態は、細胞体の5層内での位置に依存して分化していた。浅いものの方が、先端樹状突起タフトが長く、基底樹状突起の分岐間隔、終末水平距離が長かった。

(5) CCS細胞からCCS細胞やCPn細胞への結合は、約10%のペアで見られたのに対して、CPn細胞からCCS細胞への結合はほとんど見られなかった。

(6) シナプス前細胞の軸索と後細胞の樹状突起を顕微鏡で再構成して、コンタクト数・部位を調べた。コンタクト数と興奮性シナプス電流(EPSC)の変動係数・欠失率は逆相関していた。

(7) EPSCの大きさはコンタクト部位とは独立で、コンタクト数に依存していた。

(8) CCS/CPn結合の方がCCS/CCS結合より、コンタクト数は多く、単一コンタクトあたりのシナプス電流は小さかった。

(9) コンタクト部位は、CCS/CCS結合では主に基底樹状突起であったのに対して、CCS/CPn結合では先端樹状突起にもみられた。

(10) 二細胞間のシナプス結合可能性を見積もるために、軸索と樹状突起間が近接距離(スパイン平均長)にある樹状突起の場所(近接点)を求めた。シナプス結合がみられないペアでも近接点があり、結合があつた場合は、そのうち約2割がコンタクトしていることがわかった。

(11) 先端樹状突起への近接点は、CCS/CCS結合、CCS/CPn結合の両方で見られたのに対して、その中でコンタクト頻度はCCS/CPn結合で大きかった。

(12) 結合していたCCS細胞では、タフト、基底樹状突起形態に相同性がみられた。

(13) 空間配置をみると、CPn細胞の集まっているところがみられ、5層内で緩いクラスターを作っていると考えられた。

#### (II) 皮質GABA細胞の樹状突起分枝とスパイン形成パターン

樹状突起分岐間隔、スパイン間隔、終末分枝長は、指数分布していた。多くのスパインで、電子顕微鏡でシナプス入力があることを確認できた。スパインは、細胞体から50ミクロンまでは少なく、それより遠位では一様に分布していた。終末分枝長は、平均で樹状突起分岐間隔より長く、特にFSバスケット細胞で顕著であった。細胞体から出る樹状突起数(一次突起)、その伸長方向、平均分岐間隔、平均スパイン密度を使って、非錐体細胞をわけると、樹状突起パターンが大きく3つあることがわかった。第1群(FSバスケット、LSニューログリア細胞を含む)は、一次突起は数が多くあらゆる方向に伸び、分岐間隔が短い。第3群(ダブルブーケ、小型バスケット、CCK大型バスケット細胞を含む)は、一次突起は数が少なく垂直方向に伸びる傾向があり、分岐間隔が長い。第2群(マルチノッティ細胞)は、中間的であるが、スパイン密度が高い。

#### (III) 前頭皮質棘突起への興奮性入力と抑制性入力の二重支配

生理的・化学的・形態的に同定した非錐体細胞軸索のシナプス標的構造を超薄切片像から3次元的に再構築して調べたところ、複数のGABA細胞サブタイプの軸索がスパインにシナプスを作り、その同じスパインに興奮性終末がみられた。視床と皮質からの終末をそれぞれの特異的な抗体で同定し、そのシナプス後構造を超薄切片像から再構築すると、視床入力を受けるスパインの一部に同時にGABA作働性入力があることがわかった。非錐体細胞の複数のサブタイプが、視床からのスパインへの興奮性入力の一部を選択的に抑えることを明らかにできた。

#### (IV) アセチルコリンの前頭皮質GABA作働性ニューロンに対する作用

ムスカリン性過分極は5層錐体細胞と、GABA細胞ではCCK陽性の大型バスケット細胞でみられた。しかし、過分極に関わる受容体は錐体細胞ではm1型であったのに対して、CCKバスケット細胞ではm2型であり、その誘発機構は異なると考えられた。ニコチン性脱分極は、VIP細胞やニューログリア様細胞で起こすことができた。FS細胞、ソマトスタチン細胞では、他のグループによる報告とは異なり、一過性応答は殆ど観察できなかった。これらと私たちの以前の持続的投与結果と合わせると、アセチルコリンの抑制性ニューロンに対する作用はニコチン受容体による脱分

極・ムスカリン受容体による過分極・ムスカリン受容体による緩徐な持続的脱分極がサブタイプごとに異なる組み合わせで発現していることが明らかになった。

#### (V) アセチルコリン作用からみた新皮質層構造と海馬領域の層同位性

アセチルコリンの錐体細胞への作用を、新皮質の層ごとに、海馬内の領域ごとに比較した。新皮質では領野によらず、一過性のアセチルコリン投与に対して5層のものは著明に過分極するのに対して、2・3層のものでは電位変化はみられなかった。アセチルコリンを海馬錐体細胞の細胞体付近に一過性に与えたところ、CA3 領域では過分極が見られなかったが、CA1 領域では、M1 型ムスカリン受容体、細胞内カルシウム上昇を介したSKチャネルによる過分極が起きた。

#### (VI) 大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの構成

大脳皮質 GABA 細胞が選択的に蛍光標識され、それらを錐体細胞から容易に区別できるラットを用いて脳切片標本で GABA 細胞から記録し、特異的発現分子が知られていないニューログリアフォーム細胞の解析を行った。ニューログリアフォーム細胞の特有な発火様式を確認した上で、化学的マーカーを検索した。その結果、これらがアクチン結合蛋白質であるアルファ-アクチニン-2 を選択的に発現することがわかった。そこで、GABA 細胞蛍光標識の利点を生かして、バルブアルブミン、ソマトスタチン、VIP、コレシストキニン、カルレチニン、アルファ-アクチニン-2 という、GABA 細胞の細胞体に発現する6種類のペプチド・蛋白質の発現様式を定量的に調べた。GABA 細胞の中での各物質の発現割合をみると、1層、2/3層、5層では9割以上、6層では9割近くの GABA 細胞が6つのマーカーの内、少なくとも一つを持っていることがわかった。

#### (VII) 大脳皮質 FS 細胞の徐波状態における発火様式

大脳新皮質ニューロンは睡眠中に脱分極の Up 状態と過分極の Down 状態を繰り返し、1ヘルツ以下の徐波と呼ばれるリズムで振動している。さらに UP 状態には、視床由来の7から14ヘルツのスピンドル波と、皮質自身が作る30から80ヘルツのガンマ波がのっている。これらのリズム制御には皮質の抑制性介在ニューロンが重要な働きをされると考えられている。そこで、抑制性ニューロンで最も数が多い FS 細胞で、徐波時に現れる3種類のリズムでの発火パターンを調べた。Up での発

火時期をみると、前半と後半のどちらかで発火しやすい FS 細胞があることがわかった (Early と Late FS 細胞)。Early FS 細胞は脳波が徐波から脱同期化すると発火頻度が下がり、逆に Late FS 細胞は脱同期化すると発火頻度が上がった。これから Late FS 細胞は覚醒時の認知機能に重要な働きをするのではないかと考えられる。この二種類の FS 細胞は Up 上のスピンドル・ガンマ波の異なる位相で発火した。Early FS 細胞は Late FS 細胞よりスピンドル波に強くカップリングし、これら振動の早い位相で発火した。スピンドルとガンマでの発火しやすい位相の間には相関が見られた。

#### D. 考察

研究期間内で、前頭皮質の錐体細胞・GABA 細胞サブタイプの更なる同定、ニューロンサブタイプ間の結合選択性、アセチルコリンやセロトニンによる神経活動修飾に関して研究を進めてきた。近年、GABA 細胞サブタイプの異常が精神疾患の発症に深く関与することが示唆されている。この病因理解には、GABA 細胞サブタイプばかりでなく、それから抑制性制御をうける錐体細胞との関係を調べる必要がある。今回の研究でわかったように、錐体細胞も大脳投射システムの多様性に対応して分化していることがわかってきた。前頭皮質内の神経結合選択性を、ニューロンサブタイプを考慮して解析していくことが極めて重要だと考えられる。

#### E. 結論

- (1) 出力先が異なる錐体細胞は形態的・生理的性質が異なるだけでなく、シナプス結合に方向・領域選択性があることがわかり、皮質下構造多様性に対応した錐体細胞の機能分化が明らかになった。
- (2) 樹状突起分枝・スパイン形成パターンも GABA 細胞の生理的・化学的サブタイプと相関することがわかり、サブタイプごとに固有の樹状突起入力様式を備えていると考えられた。
- (3) 大脳皮質の局所回路には GABA やアセチルコリンによる、起始・投射部位依存的に入出力を抑制するサブシステムがあることがわかった。これは新皮質や海馬に共通のメカニズムであると考えられる。皮質 GABA 細胞やアセチルコリン、またはその受容体の変異によって、皮質局所回路の入出力スイッチングが上手く働かなくなると考えられる。

(4) 大脳皮質 GABA 細胞は多様であると考えられているが、比較的少数の分子マーカーで、基本的サブタイプを同定できることがわかった。最近、統合失調症では、ガンマ波の異常がみられることが分かってきた。また、統合失調症では、バルブアルブミン陽性細胞の異常も見られている。FS 細胞がガンマ波とよく同期し、発火位相で分化していることは、FS 細胞が認知記憶で重要な役割をしており、その異常が統合失調症に関与するという考えを支持する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kawaguchi Y, Karube F., Kubota Y. (2006) Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells. *Cereb Cortex* 16: 696-711.
2. Morishima M, Kawaguchi Y (2006) Recurrent connection patterns of corticostriatal pyramidal cells in frontal cortex. *J Neurosci* 26: 4394-4405.
3. Kubota Y, Hatada S, Kondo S, Karube F, Kawaguchi Y (2007) Neocortical inhibitory terminals innervate dendritic spines targeted by thalamocortical afferents. *J Neurosci* 27:1139-1150.
4. Gullledge AT, Park SB, Kawaguchi Y, Stuart G (2007) Heterogeneity of phasic cholinergic signalling in neocortical neurons. *J Neurophysiol* 97: 2215-2229.
5. Gullledge AT, Kawaguchi Y (2007) Phasic cholinergic signaling in the hippocampus: functional homology with the neocortex? *Hippocampus* 17: 327-332.
6. Uematsu M, Hirai Y, Karube F, Ebihara S, Kato M, Abe K, Obata K, Yoshida S, Hirabayashi M, Yanagawa Y, Kawaguchi Y (2008) Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic

Venus-expressing rats. *Cereb Cortex* 18:315-330.

7. Puig MV, Ushimaru M, Kawaguchi Y (2008) Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP-states. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 8428-8433.
8. Otsuka T, Kawaguchi Y (2008) Firing-pattern dependent specificity of cortical excitatory feed-forward subnetworks. *J Neurosci* 28:11186-11195.
9. Kawaguchi Y, Karube F (2008) Structures and Circuits: Cerebral Cortex, Inhibitory cells. "The New Encyclopedia of Neuroscience" (Ed. Squire L), Elsevier, Amsterdam.

### 2. 学会発表

1. Otsuka T, Morishima M, Kawaguchi Y: Target dependent diversity of intrinsic membrane properties in rat frontal layer 5 pyramidal cells. 第29回日本神経学会科学大会, 平成18年7月19-21日, 京都
2. Gullledge A, Park S, Stuart G, Kawaguchi Y: Regional cell type, and layer-specific differences in cholinergic modulation of neocortical neurons. 第29回日本神経学会科学大会, 平成18年7月19-21日, 京都
3. Kubota Y, Hatada S, Kondo S, Karube F, Kawaguchi Y: Cortical GABAergic neurons preferentially innervate spines contacted by thalamocortical afferents. Society For Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, 10.14-18, 2006
4. Gullledge A, Kawaguchi Y: Heterogeneous actions of acetylcholine in neocortical interneurons. Society For Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, 10.14-18, 2006

5. Puig M, Ushimaru M, Kubota Y, Watakabe A, Yamamori T, Yanagawa Y, Kawaguchi Y: Corticostriatal, cortico-raphe, and fast-spiking cell activity in the rat frontal cortex during cortical oscillations in vivo: Modulation by serotonin. Society For Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, 10.14-18, 2006
6. Kawaguchi Y: Distinct excitatory and inhibitory subnetworks of the cortical microcircuit. 第30回日本神経学会科学大会, 平成19年9月10-12日, 横浜
7. Kubota Y, Karube F, Nomura M, Aoyagi T, Mochizuki A, Kawaguchi Y: Dendritic dimensions of cortical nonpyramidal cells. 第30回日本神経学会科学大会, 平成19年9月10-12日, 横浜
8. Otsuka T, Morishima M. Kawaguchi Y: Firing pattern dependent specificity of cortical feed-forward subnetworks. 第30回日本神経学会科学大会, 平成19年9月10-12日, 横浜
9. Sekigawa A, Kubota Y, Hatada S, Kawaguchi Y: An excitatory and inhibitory synapse ratio on cortical nonpyramidal cell subtypes of the rat. 第30回日本神経学会科学大会, 平成19年9月10-12日, 横浜
10. Shino M, Yanagawa Y, Kawaguchi Y, Ozawa S, Saito Y: Membrane properties of prepositus inhibitory neurons in VGAT-Venus transgenic rats. 第30回日本神経学会科学大会, 平成19年9月10-12日, 横浜
11. Gullledge A, Kawaguchi Y: Phasic cholinergic signaling in the hippocampus: functional homology with the neocortex? Society For Neuroscience 37th Annual Meeting, San Diego, 11.3-7, 2007
12. Kubota Y, Karube F, Sekigawa A, Nomura M, Aoyagi T, Mochizuki A, Kawaguchi Y: Dendritic dimensions of cortical nonpyramidal cells. Society For Neuroscience 37th Annual Meeting, San Diego, 11.3-7, 2007
13. Shino M, Yanagawa Y, Kawaguchi Y, Ozawa S, Saito Y: Electrophysiological membrane properties of inhibitory neurons in the prepositus hypoglossi nucleus in transgenic Venus-expressing rats. Society For Neuroscience 37th Annual Meeting, San Diego, 11.3-7, 2007
14. 川口 泰雄, 大塚 岳, 森島 美絵子, 平井 康治, 重松 直樹 大脳皮質錐体細胞の多様性と結合特異性. 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会, 平成20年3月27-29日, 大分
15. Mieko Morishima, Yasuo Kawaguchi: Excitatory and inhibitory recurrent connections dependent on pyramidal cell subtypes in layer 5 of frontal cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
16. Yasuharu Hirai, Mieko Morishima, Yasuo Kawaguchi: Pyramidal neuron subtypes of rat frontal cortex projecting to the perirhinal cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
17. Takeshi Otsuka, Yasuo Kawaguchi: Specificity of excitatory connections from layer 2/3 to layer 5 cortical cells. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
18. Yasuyo Tanaka, Yasuhiro Tanaka, Takahiro Furuta, Yuchio Yanagawa, Yasuo Kawaguchi, Takeshi Kaneko: Connections of GABAergic interneurons to corticospinal neurons in the cerebral cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
19. 川口泰雄: 大脳皮質のニューロン多様性と特異的振動. 第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 平成20年11月

8-9 日, 名古屋

20. Yoshiyuki Kubota, Sayuri Hatada, Akio Sekigawa, Naoki Shigematsu, Yasuo Kawaguchi: The excitatory and inhibitory synapse densities on various GABAergic nonpyramidal cells in the rat cerebral cortex. 38th Annual Meeting Society For Neuroscience. Washington D.C., 11.15-19, 2008

6. 知的所有権の取得情報

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

躁うつ病の動物病態モデルの作成と新規気分安定薬のスクリーニング法の確立

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 チームリーダー

（研究要旨）本研究の目的は、躁うつ病の動物モデルを作成すると共に、その病態を解析し、新規気分安定薬のスクリーニング法を確立することである。そのため、我々の作成したミトコンドリア遺伝子変異が蓄積するトランスジェニックマウスと双極性障害患者の遺伝子発現パターンの類似性について検討を進めることにより、モデルマウスとしての妥当性を検証すると共に、治療標的分子をシクロフィリン D に絞り込んだ。このトランスジェニックマウスの脳より単離したミトコンドリアを用いた薬理的検討を行い、この *in vitro* 評価系を用いて、候補薬剤の影響について検討した。また、気分障害をしばしば伴うウォルフラム病の原因遺伝子である *Wfs1* のノックアウトマウスについても、躁うつ病モデルマウスとしての妥当性を検証した。これらの実験系は、気分安定薬の評価に有用であると考えられた。

#### A. 研究目的

躁うつ病（双極性障害）は、躁状態、うつ状態の再発を繰り返すことにより社会生活障害を来す疾患であるが、既存の気分安定薬は作用は十分でなく、再発を繰り返す患者が多い。そのため、新規気分安定薬の開発が望まれているが、双極性障害の動物モデルが存在せず、スクリーニング法も存在しないため、創薬研究はほとんど行われていなかった。

我々は、双極性障害で脳内エネルギー代謝障害を来すこと、ミトコンドリア病の一つである慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）で気分障害を合併すること、双極性障害患者の死後脳で mtDNA 欠失が見られたことなどに着目し、ミトコンドリア合成酵素ポリメラーゼ $\gamma$ （POLG）に点変異を導入し、神経細胞特異的なプロモーターを連結したモデルマウスを作成し、双極性障害類似の表現型を呈することを見出した。

一方、劣性遺伝病であるウォルフラム病は、うつ病、精神病、自殺を高頻度に伴い、双極性障害を伴う場合もある。その保因者においても自殺やうつ病が多く見られること、原因遺伝子 *Wfs1* が 4p16 という双極性障害との連鎖が指摘されている部位にあることとあわせ、双極性障害の候補遺伝子と考えられてきた。

また我々は、双極性障害に関して不一致な一卵性双生児間で発現量が異なる遺伝子を網羅的に探索した結果、小胞体ストレス反応関連遺伝子 XBP1 の発現低下に注目していたが、神経芽細胞腫細胞において XBP1 の標的遺伝

子を探索した結果、WFS1 が XBP1 により誘導されることを見出した。これらのことから、*Wfs1* ノックアウトマウスは、双極性障害のモデル動物になる可能性がある。そこで、*Wfs1* ノックアウトマウスが、双極性障害モデルマウスになりうるかどうかについても検討した。

更に、変異 POLG トランスジェニックマウスにおける遺伝子発現パターンを双極性障害患者と比較することにより、モデルとしての妥当性を検証すると共に、トランスジェニックマウス由来の単離ミトコンドリアを用いて、薬剤の影響について検討した。

#### B. 研究方法

##### 単離ミトコンドリア実験

マウスを断頭後、脳を摘出し、ミトコンドリアを単離した。蛍光色素カルシウムグリーンにより、ミトコンドリア外のカルシウム濃度を測定し、ミトコンドリアのカルシウム取り込み能を測定すると共に、細胞外から与えた種々の薬物の影響を観察した。また、マウス海馬および大脳皮質より RNA を抽出し、遺伝子発現解析を行った。

##### DNA マイクロアレイ実験

POLG 変異マウスの海馬および前頭葉より RNA を抽出し、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析を行った。以前双極性障害患者死後脳において施行し報告した、DNA マイクロアレイのデータと照合し、共通の変化



を示す遺伝子をリストアップした。

#### 行動実験

WFS1 ノックアウトマウスの網羅的行動解析は、理化学研究所脳科学総合センターリサーチリソースセンターにて行った。行動テストバッテリーは、12 週齢のマウスで行った。バッテリーの内容は、オープンフィールド、高架式十字迷路、驚愕反応、プレパルス抑制テスト、モリス水迷路、受動回避学習、積極回避学習、強制水泳試験、社会的相互作用試験である。

また、行動リズムについては、動物実験施設の輪回し行動量測定装置を用いて測定した。

#### (倫理面への配慮)

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動物実験施設の倫理規程に従い、理化学研究所和光動物実験審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

#### 単離ミトコンドリア実験

本トランスジェニックマウスでは、単離ミトコンドリアにおいてカルシウム取り込みが亢進していることが判明した。

遺伝子発現解析の結果から、その原因として、シクロフィリン D の低下の関与が考えられた。シクロフィリン D 阻害薬であるシクロスポリン A が、トランスジェニックマウスに見られるカルシウム取り込み亢進と同様の変化を起こさせた。

#### 行動実験

Wfs1-KO マウスでは、以前我々が変異 Polg-TG マウスで見出したような、朝になっても輪回しを続ける等の日内行動リズム変化や周期的行動変化は見られなかった。

一方、行動テストバッテリーでは、オープンフィールド、高架式十字迷路、驚愕反応、プレパルス抑制テスト、モリス水迷路では、空間学習には問題ないと考えられたが、プラットフォームにたどり着くまでの時間がかかる特徴がみられた。また、受動回避学習、積極回避学習において、有意な差が見られた。2 日間連続して施行した強制水泳試験では、野生型で見られる 2 日目の無動時間延長が見られなかった。また、社会的相互作用の低下が見られた。

#### 遺伝子発現

また、変異 Polg トランスジェニックマウス

と双極性障害患者に共通の遺伝子発現変化を探索した結果、Ppif (シクロフィリン D)、および SFPQ の両遺伝子の変化が共通であった。モデルマウスにおいて見られたカルシウムシグナル変化の原因と目されたシクロフィリン D の変化が双極性障害患者死後脳でも見られたことから、本モデルマウスの妥当性が確認された。

また、本モデルマウスのカルシウムシグナリング異常に対するシクロスポリン A およびシクロフィリン D 特異的阻害薬の影響を調べ、*in vitro* では同様の影響を示すことがわかった。

### D. 考察

変異ポリメラーゼ $\gamma$ のトランスジェニックマウスは、これまでの検討から、双極性障害モデル動物となりうることを示されている。今回の検討から、トランスジェニックマウス由来の単離ミトコンドリアのカルシウムシグナリング変化が明らかとなったことから、今後単離ミトコンドリアを用いて、気分安定薬候補物質の効果を確認することが可能となった。

WFS1 ノックアウトマウスは、いくつかの行動試験(受動回避学習、積極回避学習、モリス水迷路)で、動作が遅いという特徴が見られた。その他の試験では運動面に異常が見られず、これらの情動に基づく運動のみが遅いことから、これらの所見はうつ病患者に見られる「制止」に類似の変化と考えた。今回の所見から、WFS1 ノックアウトマウスは、創薬研究などにおいて、うつ病のモデルマウスとして用いることができる可能性が示唆された。

また、遺伝子発現の面からも、変異 Polg トランスジェニックマウスの双極性障害モデルマウスとしての妥当性が示された。

### E. 結論

我々の作成した、躁うつ病の遺伝的モデルマウスを用いて、単離ミトコンドリアにおけるカルシウム取り込み変化と、薬剤の影響を確認した。

Wfs1 ノックアウトマウスは、躁うつ病モデルマウスとして有用と考えられ、創薬研究における評価系として用いることができると考えられた。

単離ミトコンドリアにおけるカルシウム取り込み変化を指標とし、気分安定薬候補物質の特性を調べた上、躁うつ病モデルマウスを

用いて、個体レベルでの効果を検証することにより、気分安定薬を開発するという、一連の創薬の流れを確立することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kubota M, Kasahara T, Nakamura T, Ishiwata M, Miyauchi T, Kato T: Abnormal  $Ca^{2+}$  dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *J Neurosci.* 26(47):12314-12324., 2006
2. Kazuno AA, Munakata K, Nagai T, Shimozono S, Tanaka M, Yoneda M, Kato N, Miyawaki A, Kato T: Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics. *PLoS Genet.* 2(8):1167-1176, 2006
3. Kato T: The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Drug News Perspect.* 19(10):597-602, 2006
4. Kato T, Kubota M, Kasahara T. Animal models of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 31(6):832-42, 2007
5. Kato T: Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 21(1):1-11, 2007
6. Kazuno AA, Munakata K, Kato N, Kato T: Mitochondrial DNA-dependent effects of valproate on mitochondrial calcium levels in transmitochondrial cybrids. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11(1):71-78, 2008
7. Kato T: Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell Calcium.* 44(1):92-102, 2008
8. Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y: Behavioral and gene expression analyses of *Wfs1* knockout mice as a

possible animal model of mood disorder. *Neurosci Res* 61(2):143-58, 2008

9. Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Ishiwata M, Kato T: A marked effect of electroconvulsive stimulation on behavioral aberration of mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *PLoS ONE* 3(3):e1877, 2008
10. Kazuno AA, Munakata K, Tanaka M, Kato N, Kato T: Relationships between mitochondrial DNA subhaplogroups and intracellular calcium dynamics. *Mitochondrion* 8(2):164-169, 2008.
11. Kakiuchi C, Ishigaki S, Oslowski CM, Fonseca SG, Kato T, Urano F: Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94. *PLoS ONE.* 4(1):e4134, 2009
12. Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T. Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 12(1):33-43, 2009

### 2. 学会発表

1. Kato T. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: from 31P-MRS to molecular genetics. 2006 Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (25th CINP Biennial Congress), Chicago, U.S.A. July. 13, 2006
2. Kato T, Kasahara T, Kubota M. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: from molecules to behavior. Society of Biological Psychiatry 2006 Annual Meeting, Toronto, Canada, May 18, 2006

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行一覧表

## 研究成果の刊行一覧表

### 三國雅彦

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M	HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates alteration of neural activities in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. <i>Psychiatry Research</i>	<i>Psychiatry Res: Neuroimaging</i>	155	245-256	2007
Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M	Brain metabolic changes associated with predisposition to the onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients. - A preliminary PET study.	<i>J Psychiat Res.</i>	41	591-599	2007
Hanaoka N, Aoyama Y, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M	Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study.	<i>Neuroscience Letters</i>	414	99-104	2007
Ariga M, Uehara T, Takeuchi K, Ishige Y, Nakano R, Mikuni M	Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in delinquent female adolescents.	<i>J Child Psychol Psychiatry.</i>	49 (1)	79-87	2008
Suda M, Sato T, Kameyama M, Ito M, Suto T, Yamagishi Y, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M	Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study.	<i>Neurosci Res.</i>	60 (3)	319-26	2008
Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, Nakazato Y, Mikuni M	Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder.	<i>Neuropathology.</i>	28 (2)	143-50	2008
Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, Amanuma M, Endo K, Mikuni M	Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders.	<i>J Psychiatr Res.</i>	42 (6)	443-50	2008

Takahashi K, Oshima A, Inoue K, Takeyoshi H, Fukuda M, Mikuni M.	Novel Augmentation therapy with cilostazol for the geriatric major depressive disorder patient with deep white matter hyperintensities on T2-Weighted brain MRI: A case report.	Pharmaco- psychiatry	41	37-39	2008
Sato H, Horikawa Y, Iizuka K, Sakurai N, Tanaka T, Shihara N, Oshima A, Takeda J, Mikuni M.	Large-scale analysis of glucocorticoid target genes in rat hypothalamus.	J Neurochem.	106 (2)	805-14	2008
Takei Y, Kumano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M.	Preattentive dysfunction in major depression: A magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity.	Psycho- physiology.	46 (1)	52-61	2009
Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, Suda M, Sato T, Song M, Fukuda M, Mikuni M.	Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: A near- infrared spectroscopy study	Neurosci Res.	63 (1)	47-51	2009
Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, Mikuni M.	Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex.	Brain Res.	3, 1252	152-60	2009
Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue HK, Mikuni M, Shirao T.	Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain; coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration.	Neuroscience.	27; 152 (3)	670-82	2008

### 新井平伊

氏名	タイトル	雑誌／書籍名	巻	頁	年
Nakano Y, Baba H, Maeshima H, Kitajima A, Sakai Y, Baba K, Suzuki T, Mimura M, Arai H	Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression.	J Affect Disord.	111	46-51	2008

## 池田研二

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Iritani S, Tsuchiya K, Arai T, Akiyama H, Ikeda K	An atypical autopsy case of Lewy body disease with clinically diagnosed major depression.	Neuropathology	28	652-659	2008
Oda T, Tsuchiya K, Arai T, Togo T, Uchikado H, de Silva R, Lees A, Akiyama H, Haga C, Ikeda K, Kato M, Kato Y, Hara T, Onaya M, Hori K, Teramoto H, Tominaga I	Pick's disease with Pick bodies: an autopsy case showing degeneration of the pontine nucleus, dentate nucleus, Clarke's column, and lower motor neuron.	Neuropathology	27	81-89	2007
Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T	TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.	Biochem Biophys Res Commun	351	602-611	2006
Iritani S, Tohgi M, Arai T, Ikeda K	Immunohistochemical study of the serotonergic system in animal model of the mood disorder.	Exp Neurol	201	60-65	2006
長谷川成人, 新井哲明, 野中隆, 亀谷富由樹, 秋山治彦, 池田研二	前頭側頭型認知症の生化学.	Dementia Japan	20	36-45	2006

## 渡辺義文

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Watanuki T, Funato H, Uchida S, Matsubara T, Kobayashi A, Wakabayashi Y, Otsuki K, Nishida A, Watanabe Y	Increased expression of splicing factor SRp20 mRNA in bipolar disorder patients.	Journal of Affective Disorders	110 (1-2)	62-69	2008
Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Matsubara T, Fujimoto M, Funato H, Watanabe Y	Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression.	Journal of Psychiatric Research	42 (14)	1145-1153	2008

Wakabayashi Y, Uchida S, Funato H, Matsubara T, Watanuki T, Otsuki K, Fujimoto M, Nishida A, Watanabe Y.	State-dependent changes in the expression levels of NCAM-140 and L1 in the peripheral blood cells of bipolar disorders, but not in the major depressive disorders.	Progress in Neuro- psychopharma- cology and Biological Psychiatry	32 (5)	1199-11205	2008
Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Otsuki K, Matsubara T, Suetsugi M, Funato H, Watanabe Y.	State-dependent changes in the expression levels of NCAM-140 and L1 in the peripheral blood cells of bipolar disorders, but not in the major depressive disorders.	Progress in Neuro- psychopharma- cology and Biological Psychiatry	32 (5)	1199-11205	2008
Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y	Reduced glucocorticoid receptor alpha expression in mood disorder patients and first-degree relatives.	Biological Psychiatry	59	689-695	2006

#### 白尾智明

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Sekino, Y., Tanaka, S., Hanamura, K., Yamazaki, H., Sasagawa, Y., Xue Y., Hayashi, K., and Shirao, T.	"Activation of N-methyl-D-aspartate receptor induces a shift of drebrin distribution: disappearance from dendritic spines and appearance in dendritic shafts"	Mol. Cell. Neurosci.	31	493-504	2006
Takahashi, H., Mizui T. and Shirao, T.	"Downregulation of drebrin A expression suppresses synaptic targeting of NMDA receptors in developing hippocampal neurons"	J. Neurochem	97 (s1)	110-115	2006
Fujisawa, S., Shirao, T., Aoki, C.	"In vivo, competitive blockade of NMDA receptors induces rapid shape change of post-synaptic spines and F-actin reorganization within dendritic spines of adult rat cortex."	Neuroscience	140	1177-1187	2006
Chang EH, Savage MJ, Flood DG, Thomas JM, Levy RB, Mahadomrungskul, V., Shirao, T., Aoki, C., Huerta, P.T.	"AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's pathology in double knock-in mice"	Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)	103	3410-3415	2006



Shirai, K., Mizui, T., Suzuki, Y., Kobayashi, Y., Nakano, T., Shirao, T.	"Differential effects of x-irradiation on immature and mature hippocampal neurons in vitro."	Neurosci. Lett.	399	57-60	2006
Majoul, I., Shirao, T., Sekino, Y., Duden, R.	"Many faces of Drebrin: from building dendritic spines and stabilizing gap junctions to shaping neurite-like cell processes"	Histochem. Cell Biol.	127	355-361	2007
Kojima, N., Shirao, T.	"Synaptic dysfunction and disruption of the postsynaptic drebrin-actin complex: the study of neurological disorders accompanied by cognitive deficits."	Neurosci. Res.	58	1-5	2007
Kato, K., Sekino, Y., Takahashi, H., Yasuda, H., Shirao, T.	"Increase of AMPA receptors-mediated miniature EPSC amplitude after chronic NMDA receptor blockade in cultured hippocampal neurons"	Neurosci. Lett.	418	4-8	2007
Kobayashi, C., Aoki, C., Kojima, N., Yamazaki, H., and Shirao, T.	"Drebrin A content correlates with spine head size in the adult mouse cerebral cortex"	J. Comp. Neurol.	503	618-626	2007
Sekino Y., Kojima N., Shirao T.	"Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis"	Neurochem. Int.	51	92-104	2007
Aoki C, Mahadomrongkul V, Fujisawa S, Habersat R, Shirao T.	"Chemical and morphological alterations of spines within the hippocampus and entorhinal cortex precedes the onset of Alzheimer's disease pathology in double knock-in mice"	J. Comp. Neurol.	505	352-362	2007
Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue KH, Mikuni M, Shirao T	"Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain: coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration"	Neuroscience.	152	670-682	2008
Ivanov A, Esclapez M, Pellegrino I C, Tomoaki Shirao T, and Ferhat L.	"Drebrin A regulates the dendritic spine plasticity and synaptic function in cultured hippocampal neurons"	J. Cell Sci.	122	524-534	2009
Takahashi, T, Yamazaki, H, Hanamura K, Sekino Y and Shirao T	"AMPA receptor inhibition causes abnormal dendritic spines by destabilizing drebrin"	J Cell Sci.			in press

Mizui T., Kojima N., Yamazaki H., Katayama M., Hanamura K., Shirao T.	"Drebrin E is involved in the mechanism regulating axonal growth through actin-myosin interactions."	J Neurochem				in press
関野祐子, 白尾智明	「興奮性シナプスのアクチン結合タンパク-その動態と機能-」	蛋白質・核酸・酵素	51	350-356	2006	
児島伸彦, 白尾智明	「神経疾患とドレブリン」	Clinical Neuroscience	24	1392-1393	2006	
高橋秀人, 白尾智明	「スパイン形成とシナプス後部アクチンの特殊化-ドレブリンの関与」	生体の科学	58	103-107	2007	
高橋秀人, 白尾智明	「スパイン形成過程におけるタンパク質間相互作用」	生体の科学	58 (5)	472-473	2007	
花村健次, 白尾智明	「神経細胞樹状突起スパインのアクチン細胞骨格」	日本薬理学雑誌	130	352-357	2007	
児島伸彦, 関野祐子, 白尾智明	樹状突起スパインの形成と機能制御にかかわるアクチン細胞骨格蛋白質	蛋白質核酸酵素	53	424-429	2008	

#### 川口泰雄

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Kawaguchi Y., Karube F., Kubota Y	Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells.	Cereb Cortex	16	696-711	2006
Morishima M., Kawaguchi Y	Recurrent connection patterns of corticostriatal pyramidal cells in frontal cortex.	J Neurosci	26	4394-4405	2006
Kubota Y, Hatada S, Kondo S, Karube F, Kawaguchi Y	Neocortical inhibitory terminals innervate dendritic spines targeted by thalamocortical afferents.	J Neurosci	27	1139-1150	2007

#### 加藤忠史

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Kubota M, Kasahara T, Nakamura T, Ishiwata M, Miyauchi T, Kato T	Abnormal Ca <sup>2+</sup> dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects.	J Neurosci	26 (47)	12314-12324	2006
Kazuno AA, Munakata K, Nagai T, Shimozono S, Tanaka M, Yoneda M, Kato N, Miyawaki A, Kato T	Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics.	PLoS Genet.	2 (8)	1167-1176	2006

Kato T	The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder.	Drug News Perspect	19 (10)	597-602	2006
Kato T, Kubota M, Kasahara T	Animal models of bipolar disorder.	Neurosci Biobehav Rev.	31 (6)	832-42	2007
Kato T	Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications.	CNS Drugs.	21 (1)	1-11	2007
Kazuno AA, Munakata K, Kato N, Kato T	Mitochondrial DNA-dependent effects of valproate on mitochondrial calcium levels in transmitochondrial cybrids.	Int J Neuropsychopharmacol	11 (1)	71-78	2008
Kato T	Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder.	Cell Calcium.	44 (1)	92-102	2008
Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y	Behavioral and gene expression analyses of Wfs1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder.	Neurosci Res	61 (2)	143-58	2008
Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Ishiwata M, Kato T	A marked effect of electroconvulsive stimulation on behavioral aberration of mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects.	PLoS ONE	3 (3)	e1877	2008
Kazuno AA, Munakata K, Tanaka M, Kato N, Kato T	Relationships between mitochondrial DNA subhaplogroups and intracellular calcium dynamics.	Mitochondrion	8 (2)	164-169	2008
Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T	Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder.	Int J Neuropsychopharmacol.	12 (1)	33-43	2009
Kakiuchi C, Ishigaki S, Osowski CM, Fonseca SG, Kato T, Urano F	Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94.	PLoS ONE	4 (1)	e4134	2009

#### IV. 資 料