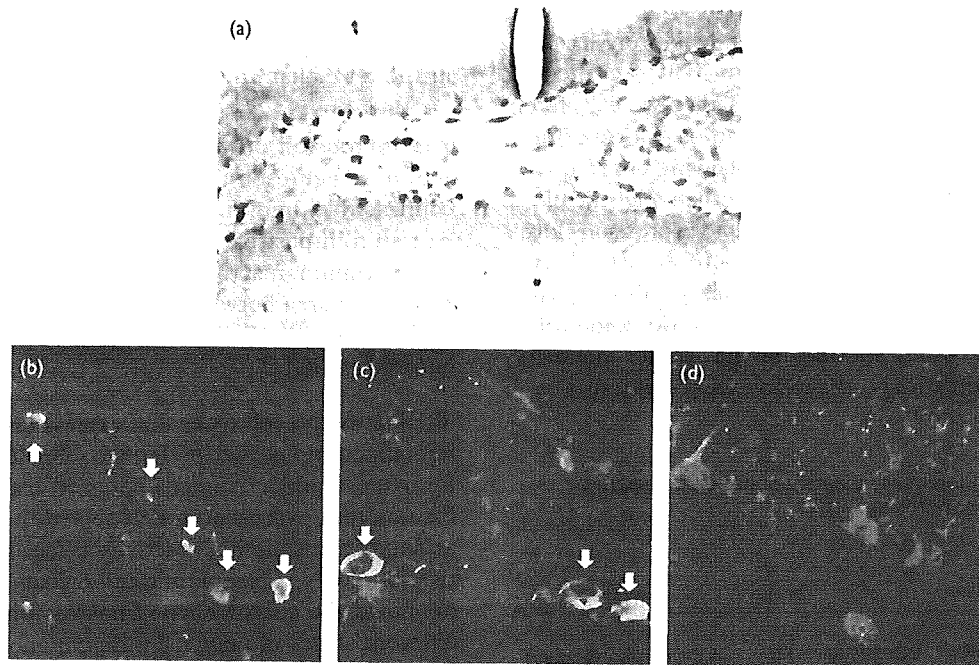


Fig. 2



Neuroserpin immunoreactive cells in the adult rat dentate gyrus. (a) Neuroserpin-positive cells were mostly observed in the subgranular zone (SGZ), hilus, and in the area between the hilus and SGZ. (b–d) Sections double immunostained with antineuroserpin antibody (green) and antibodies against the neuronal markers (red) NeuN (b, postmitotic cells), Tuj1 (c, immature neurons), and calbindin (d, mature neurons). The arrows indicate the cells colocalized with neuroserpin and marker proteins.

During neural development, neuroserpin expression occurs in most areas of the nervous system. In chicks, the first neuroserpin transcripts appear at stage 28 (staged according to Hamburger and Hamilton [19]) in spinal motoneurons [20], when they have already extended their axons to their target region and have begun to form synapses. In retinal ganglion cells, neuroserpin expression starts at stage 38 and peaks around hatching (stage 43 to P5) [20]. At stage 36, retinal projections have already reached their destination in the optic tectum [20]. These observations indicate that neuroserpin is expressed during the late stage of neuronal development as a regulator of synaptogenesis and of subsequent remodeling processes, including synapse elimination [16].

By contrast, during adulthood, neuroserpin mRNA transcripts are restricted to relatively few areas of the nervous system. The most prominent expression of neuroserpin mRNA in the adult mouse is found in neocortex, hippocampus, olfactory bulb, and amygdala [17]. In this study, we observed that neuroserpin was expressed in NeuN-positive and Tuj1-positive cells in adult rat SGZ. The pattern of neuroserpin expression, however, did not overlap with that of calbindin (Fig. 2b–d). These results suggest that the function of neuroserpin during adulthood may be different from that during development. Neuroserpin may also be involved in differentiation and neurite outgrowth during early stage of adult rat hippocampal neurogenesis.

Several reports implicate hippocampal neurogenesis as being involved in the mechanisms for therapeutic action of depression treatments. In experimental models, several different classes of antidepressants and ECT upregulate adult hippocampal neurogenesis [7,9]. The blockade of neurogenesis blocks the effects of antidepressant treatment in behavioral models of depression [8]. In a previous study, we observed a significant increase of neuroserpin mRNA expression in rat frontal cortex after chronic treatment with antidepressants and ECT [14]. However, the expression of neuroserpin in rat hippocampus and hypothalamus was not affected by chronic administration of antidepressant and ECT. As the brain is a heterogeneous structure, it may be necessary to quantify gene expression in specific regions or cells. Further experiments are necessary for the quantification of neuroserpin expression in specific areas of hippocampus after either chronic antidepressant treatment or ECT.

### Conclusion

Although neuroserpin is expressed during late stage of neurogenesis in development, our results suggest that neuroserpin may play some roles in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus.

### Acknowledgements

This study was in part supported by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of

Japan; the Ministry of Education, Culture, Sport, Science and Technology of Japan; and the Japan Society for the Promotion of Science.

## References

- 1 Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; **16**:2027–2033.
- 2 Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999; **2**:894–897.
- 3 Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997; **17**:2492–2498.
- 4 Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; **386**:493–495.
- 5 Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 2000; **1**:191–198.
- 6 Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999; **2**:260–265.
- 7 Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; **20**:9104–9110.
- 8 Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; **301**:805–809.
- 9 Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000; **47**:1043–1049.
- 10 Yamada M, Yamada M, Yamazaki S, Takahashi K, Nishioka G, Kudo K, *et al.* Identification of a novel gene with RING-H2 finger motif induced after chronic antidepressant treatment in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **278**:150–157.
- 11 Nishioka G, Yamada M, Kudo K, Takahashi K, Kiuchi Y, Higuchi T, *et al.* Induction of kf-1 after repeated electroconvulsive treatment and chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm* 2003; **110**:277–285.
- 12 Yamada M, Takahashi K, Tsunoda M, Nishioka G, Kudo K, Ohata H, *et al.* Differential expression of VAMP2/synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex. *Pharmacogenomics J* 2002; **2**:377–382.
- 13 Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Momose K, Higuchi T, Honda K, *et al.* Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; **8**:381–389.
- 14 Tanaka S, Yamada M, Kitahara S, Higuchi T, Honda K, Kamijima K, *et al.* Induction of neuroserpin expression in rat frontal cortex after chronic antidepressant treatment and electroconvulsive treatment. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; **26**:51–56.
- 15 Ploski JE, Newton SS, Duman RS. Electroconvulsive seizure-induced gene expression profile of the hippocampus dentate gyrus granule cell layer. *J Neurochem* 2006; **99**:1122–1132.
- 16 Osterwalder T, Contartese J, Stoeckli ET, Kuhn TB, Sonderegger P. Neuroserpin, an axonally secreted serine protease inhibitor. *Embo J* 1996; **15**:2944–2953.
- 17 Krueger SR, Ghisu GP, Cinelli P, Gschwend TP, Osterwalder T, Wolfer DP, *et al.* Expression of neuroserpin, an inhibitor of tissue plasminogen activator, in the developing and adult nervous system of the mouse. *J Neurosci* 1997; **17**:8984–8996.
- 18 Madani R, Kozlov S, Akhmedov A, Cinelli P, Kinter J, Lipp HP, *et al.* Impaired explorative behavior and neophobia in genetically modified mice lacking or overexpressing the extracellular serine protease inhibitor neuroserpin. *Mol Cell Neurosci* 2003; **23**:473–494.
- 19 Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol* 1951; **88**:49–92.
- 20 Mey J, Thanos S. Development of the visual system of the chick – a review. *J Hirnforsch* 1992; **33**:673–702.



れている。

この頃までは、厚生労働省による取り組みが中心であったが、その後、行政全体で取り組むべきとする立場へと推移していく。2005年7月に、参議院厚生労働委員会において「自殺に関する総合対策の緊急かつ効果的な推進を求める決議」がなされた。自殺問題を「個人の問題」としてではなく、「個人を取り巻く社会の問題」として認識し、国全体として、自殺対策に取り組む必要性を訴えた。この決議の後、自殺対策関係省庁連絡会議が発足し、2005年12月には「自殺予防に向けての政府の総合的な対策について」<sup>4)</sup>が発表された。

その後、自殺対策は社会全体で取り組むという理念が様々なところで謳われ始める。各省庁が連携した自殺対策の体制を取りつつあったこの時期に、議員立法として提出された「自殺対策基本法」<sup>11)</sup>が国会で成立した(2006年6月)。自殺対策基本法の理念は「自殺が個人的な問題としてのみとらえられるべきものではなく、その背景に様々な社会的な要因があることを踏まえ、社会的な取り組みとして実施されなければならない」となっており、社会的取り組みの必要性を示している。

自殺対策基本法の成立を受け、政府の内閣府に「自殺総合対策のあり方検討会」が設置された(<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/sougou/taisaku/index.html>)。検討会の委員は各領域のエキスパートから構成され、全8回の検討会が開催された。各検討会での議事録は、その後すべての委員により再度検討され、その上で、次の会の検討会が開催される、という手順が踏まれた。いわば、エキスパートコンセンサスの集約に近い形でとりまとめられている。この報告書「総合的な自殺対策の推進に関する提言」<sup>7)</sup>を踏まえ、2007年6月に「自殺総合対策大綱」<sup>12)</sup>が閣議決定された。

このように、当初は厚生労働省によるうつ病対策から開始された取り組みではあるが、基本法の成立、大綱の閣議決定を経て、厚生労働省だけの取り組みではなく、関係省庁の連携の上での対策の必要性が認識されてきた。現在では、うつ病対策だけでなく、社会的要因に対して総合的に社会全体で取り組むべき問題と認識され、様々な対策が実施されている。

### 3. 自殺総合対策大綱の基本的考え方、特徴、当面の重点施策

自殺総合対策大綱は、自殺対策の基本的な考え方、世代別の自殺の特徴と自殺対策の方向性、当面の重点施策、自殺対策の数値目標、推進体制等で構成されている。大綱には、「現在の日本人の働き方を見直したり、失敗しても何度でも再チャレンジすることができる社会を作り上げていくなど社会的要因の背景にある制度・慣行そのもの見直しを進めることが重要」と謳われており、社会的要因も含めた総合的な自殺対策の必要性が強調されている。

当面の重点施策として、自殺対策基本法に示された基本的施策に基づく9領域が記述されている。その領域は非常に幅広く、各領域の中に記載された活動内容も多岐にわたる。何らかのクリティカルな問題に集約した形ではなく、社会的な広い領域にわたる現在の問題点とそれに対する活動を「総合的に」記述した内容となっている。

### 4. 他国の自殺予防対策との比較から見えてくるもの

ここまで、わが国の自殺対策の経緯を、特に国の取り組みを中心に述べてきた。ここからは、他国の自殺対策の例と比較することで、わが国の取り組みの特徴を明らかにしてみる。

近年、自殺予防戦略(2006年)を策定したニュージーランドの例を挙げる。ニュージーランドでは、青少年をターゲットとした自殺予防計画が実施されていたが、その後2000年頃から、対象を拡大し、すべての世代を対象とした新たな自殺予防戦略の必要性が言われ始めた。そこで、新たな自殺予防戦略の作成に当たり、まず、国内外の科学的根拠(エビデンス)のレビューが行われた。そのレビューの結果、「広範な要因が自殺行動と関連するが、精神保健、特に気分障害、自殺行動の既往、精神疾患の既往と治療歴が大きな寄与となっており、精神疾患有病率を減らし、これら疾患の危険因子や経路を特定することに焦点を向けるべきだ」との結論が導き出された。この結果に基づき、精神保健とその背景にある要因に焦点を当てた、自殺予防戦略2006-2016が作成された<sup>9)</sup>。さ

らには、この自殺予防戦略と、再度のエビデンスレビューに基づき、2008年に自殺予防活動計画2008-2012エビデンス集<sup>6)</sup>と、活動計画2008-2012サマリー集<sup>5)</sup>が発表されている。

多くの要因が複雑に関与する自殺に対して、限りある資源を無駄にせず、効率的な対策を実施するためにはエビデンスに基づく活動計画の作成と実施が重要である。また、多職種、多部門が共同して対策を実施するためには、優先して対策を実施すべき領域とそれに対する活動計画を皆が共有することが重要となる。活動計画の決定根拠を十分に説明できるようにするために、エビデンスの吟味が必要なことはわが国の自殺対策でも同様のはずで、参考とすべき点であろう。わが国の自殺対策大綱は、エキスパートコンセンサスという形でエビデンスの集約が行われているが、その背景となる研究調査結果について具体的には言及していない。今後、各自治体が大綱に基づき自殺対策を実施する場合には、その背景のエビデンスについて再度検討することが重要であろう。

わが国の自殺対策は「社会全体で取り組むべき」との視点に推移してきたが、これは社会的な様々な活動を広範にわたって実施することを意味するものではない。限られた資源でより効果が得られるようにするためには、「戦略」が重要となる。例えば、ニュージーランドでは、エビデンスに基づき、精神保健を中心として社会的要因を含めたその背景にある要因に対して取り組むとしており、精神保健に焦点を定めた対策を取るという戦略を掲げている。

また、わが国においてその地域特性に合った対策を検討する場合には、米国の国家的自殺予防戦略<sup>8)</sup>の内容が参考となるだろう。国土の広い米国では地域ごとの特性が大きく異なっており、これらを考慮して、地域の特性に応じた自殺対策活動を計画する際に必要な概念や手法が記述されている。実施可能性を高め、より大きな効果が得られるよう、いわゆるパブリックヘルスの手法を用いた対策活動が勧められている。その中でも特筆すべき特徴として、活動を計画している時点でその活動の評価方法を取り決める必要性を強調した点にある。評価が困難な活動を行うと、その活動が

成功したのか、失敗したのか、はたまた継続すべきか中止すべきか否かについての判断ができない。活動を実施する前に、アウトカム評価であれプロセス評価であれ、数値で表せる評価方法を取り決め、どのぐらいの数値であれば成功で、どのぐらいの数値であれば修正が必要か、と定義付けることで、多職種、多部門の間での解釈の不一致が避けられるとされている。わが国の自殺対策大綱では、当面の重点施策の中に記述された活動それぞれについて、具体的な数値による評価方法にまで言及されていない。今後、これら項目に従った活動を計画する際に、特に考慮すべき点であろう。

自殺対策活動がさらに展開していくにつれて、国としての対策から、各都道府県・指定都市、地域の民間団体などによる活動に重点がシフトしていくであろう。その時には、地域の実情に沿って自殺対策を計画する必要性がますます高まる。自殺総合対策大綱は国を挙げて重点的に取り組むべき対策活動が「総合的に」列記されたリストとなっているため、実際の対策活動を各都道府県・指定都市が計画、実施する際には、大綱に謳われた重点領域のどの活動が、その地区で最も重要か、という問題を認識した上で、長期的な実施可能性や効果を高めるための戦略を策定し、適切にモニタリングを行うことなどが重要となる。

##### 5. 自殺対策がなかなか自殺者数の減少に結びつかない(ように見える)理由

1998年以降、様々な自殺対策のための政策、活動が始まったが、これまでに、自殺者数は3万人を超えたままで推移しており、減少していない。

各年齢階級別の人口をみると、自殺率は中高年、高齢者で高い。この自殺率が高い危険な年代の人口が高齢化社会に向かって増えていくことを考慮すると、今後しばらくは自殺者数が自然に増加すると推測される。本来であれば、最終的な理念は別として、直近の対策効果を現す指標には、自然増に対してどのぐらい抑制効果が発揮できたか、という形で評価すべきであり、自殺者数が3万人から減らないからといって効果がない、というのは短絡的すぎる。

また、対策の効果を評価するためには自殺者数ではなく年齢で標準化した自殺率で評価すべきであろう。1998年の自殺の急増は大都市圏の中年男性を中心に起こったと解釈されている。その後の自殺率を年齢階級別にみると、中高年と高齢者では徐々に低下している一方で、若年青少年の自殺率は徐々に高くなっている。この高齢者における自殺率の低下傾向は対策の効果かもしれない。

フィンランドは国家的自殺予防戦略を立て、実態分析に取り組み、その結果をもとに対策を実施したことが自殺予防という成果につながったと高く評価されているが、当初の数年間では自殺率が高くなっている。自殺対策の中には、大切な対策ではあるが、効果発現に数年数十年を要すると推測されるものが多く存在する。例えば、学校教育における精神疾患の正しい理解、問題解決技能の習得、コミュニケーション能力の習得などは、自殺につながる様々な困難に適切に対処するために必須の知識や技術であるが、これらの効果は、対象者がその後、社会に羽ばたき、様々な事態に適切に対処することが求められるようになる数年後に、その真価を発揮するものかもしれない。昨今、毎月のように自殺者数が報告されており、自殺者数の増減に一喜一憂してしまう状況があることを危惧している。10万人あたり年間25人程度の自殺者数を毎月割り振ると、月当たり2名程度となる。このような値では、月ごとの増減は単なる偶然変動なのか、何らかの影響による数値、さらには対策の効果なのかかわからない。自殺対策を効果的なものにするためには、長期的な戦略に基づいた対策とそのモニタリングが必須であろう。

#### 6. 今後に向けて

厚生労働省を中心とした対策から始まり、自殺対策基本法の成立、自殺予防総合対策大綱の閣議決定に至り、国としての自殺対策の重要性についての認識は高まってきた。自殺予防総合対策大綱は、国および地方自治体の様々な自殺対策活動を推進してきた。この意味において、大綱は大いにその役割を果たしてきた。今後は、「自殺対策」の重要性を訴えるという方法で対策を推進させる

のではなく、自殺の背景にある問題への対応に焦点を当てる重要性が増してくる。

わが国は、地域の特性が異なる自治体の集合体である。自殺総合対策大綱にリストされたすべての活動をすべての地域が行う必要があるわけではなく、各地域が、その地域の特性にあった活動を行っていくのが一番効率の良い自殺対策活動につながる。そのためには、先に述べた、戦略の策定に始まりモニタリングに基づく活動計画の修正に至るまで、各自治体が主体となって実施していく必要がある。国レベルでの対策の必要性が共通して認識された現在、その次には、各自治体の力が試される時期が来つつある。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省地域におけるうつ病対策検討会：うつ病対策推進方策マニュアル—都道府県・市町村職員のために—, 2004. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0126-5.html#1>) (2009年7月アクセス)
- 2) 厚生労働省地域におけるうつ病対策検討会：うつ病対応マニュアル—保健医療従事者のために—, 2004. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0126-5f.html>) (2009年7月アクセス)
- 3) 厚生労働省自殺防止対策有識者懇談会：自殺防止対策有識者懇談会報告「自殺予防に向けての提言」, 2002. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/12/h1218-3.html>) (2009年7月アクセス)
- 4) 自殺対策関係省庁連絡会議：自殺予防に向けての政府の総合的な対策について, 2005. ([http://ikiru.ncnp.go.jp/ikiru-hp/measures/051226\\_03-1.pdf](http://ikiru.ncnp.go.jp/ikiru-hp/measures/051226_03-1.pdf)) (2009年7月アクセス)
- 5) Ministry of Health, New Zealand : New Zealand Suicide Prevention Action Plan 2008-2012 : The Summary for Action, 2008. ([http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/7524/\\$File/nz-suicide-prevention-summary-mar08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/7524/$File/nz-suicide-prevention-summary-mar08.pdf)) (2009年7月アクセス)
- 6) Ministry of Health, New Zealand : New Zealand Suicide Prevention Action Plan 2008-2012 : The Evidence for Action, 2008. ([http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/7524/\\$File/nz-suicide-prevention-evidence-mar08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/7524/$File/nz-suicide-prevention-evidence-mar08.pdf)) (2009年7月アクセス)
- 7) 内閣府自殺総合対策のあり方検討会：総合的な自殺対策の推進に関する提言, 2007. (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/pdf/teigen.pdf>)

- 〈2009年7月アクセス〉
- 8) U.S. Department of Health and Human Services: National Strategy for Suicide Prevention: Goals and Objectives for Action, 2001. (<http://www.sprc.org/library/nssp.pdf>) 〈2009年7月アクセス〉
- 9) ニュージーランド政府保健省: ニュージーランド自殺予防戦略2006-2016, 2006. (<http://ikiru.ncnp.gov.jp/ikiru-hp/kankoubutsu.html>) (<http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/nz-suicide-prevention-strategy-2006-2016>) 〈2009年7月アクセス〉
- 10) 財団法人健康・体力作り事業財団: 健康日本21, 2000. (<http://www.kenkounippon21.gr.jp/index.html>) 〈2009年7月アクセス〉
- 11) 自殺対策基本法 ([http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/bsc\\_law/index.html](http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/bsc_law/index.html)) 2006. 〈2009年7月アクセス〉
- 12) 自殺総合対策大綱 (<http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/sougou/taisaku/pdf/t.pdf>) 2007. 〈2009年7月アクセス〉

---

■ 会 告 ■

---

第5回日本統合失調症学会

会期: 2010年3月26日(金), 27日(土)

場所: 九州大学医学部百年講堂

会長: 神庭重信 (九州大学大学院)

学会 URL: <http://www.jssr5.org>

大会テーマ: 統合失調症の多面的理解とケア

主なプログラム: 特別講演1 「統合失調症の進化精神医学: 精神病理の起源」 Martin Brüne (University of Bochum) / 2 「ICD-11 and DSM-V に向けて: Psychosis の診断・分類の将来像」 Wolfgang Göbel (Heinrich-Heine-University)

会長講演「統合失調症の神経免疫仮説」 神庭重信 (九州大学)

教育講演1 「Dopamine Modulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Interaction: Relevance to Schizophrenia(仮)」 Yukiori Goto (McGill University) / 2 「つながる脳からみる統合失調症」 藤井直敬 (理化学研究所) / 3 「統合失調症の心性とスピリチュアリティ」 内海 健 (東京芸術大学) / 4 「統合失調症のCBT(仮)」 Max Birchwood (University of Birmingham)

ワークショップ1 「SST の応用と発展」 コーディネータ: 皿田洋子 (福岡大学) / 2 「J-ACT の実際」 コーディネータ: 伊藤順一郎 (国立精神・神経センター精神保健研究所)

シンポジウム1 「社会認知障害の神経基盤」 コーディネータ: 笠井清登 (東京大学), 鬼塚俊明 (九州大学) / 2 「統合失調症と双極性障害~共通点と差異から見えてくるもの」 コーディネータ: 酒井明夫 (岩手医科大学), 加藤忠史 (理化学研究所) / 3 「アジア各国の統合失調症臨床の現状」 (未定) コーディネータ: 神庭重信 (九州大学), 新福尚隆 (西南学院大学)

募集期間: 2009年10月1日(木)~11月11日(水) ※詳細は学会 URL をご覧ください。

お問い合わせ: 第5回日本統合失調症学会 運営事務局

(株)ICS コンベンションデザイン 九州支局

〒810-0072 福岡市中央区長浜1-1-35 新 KBC ビル9F

TEL: 092-751-3244 / FAX: 092-751-3250 / E-mail: [jssr5@ics-inc.co.jp](mailto:jssr5@ics-inc.co.jp)

---

特集：国の自殺予防総合対策センターの取り組み

## Ⅱ. 精神疾患対策モデルからのアプローチ

国立精神・神経センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター適応障害研究室 稲垣 正俊  
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 三島 和夫  
国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部 山田 光彦

### 1. はじめに

わが国では1998年に年間自殺者が前年度比130%以上という、他国に類のない激増をみた。現在でも、実に交通事故による死者数の約4～5倍もの人が毎年自殺によって命を落としている。このような中で、自殺防止対策有識者懇談会は「自殺予防に向けての提言」を2002年に報告しており、社会全体として自殺に取り組むことが提言された。このように、わが国の社会において自殺問題は極めて深刻な問題でありその対策は急務である。実際、我が国では年間自殺者数が3万人を超えている。さらに、自殺未遂はその10倍以上ともいわれており、自殺や自殺未遂によって家族や友人など周囲の人々が受ける心理的影響を考慮すると、毎年、百数十万人の人々が自殺問題に苦しんでいることになる。一方、近年の自殺死亡者数増加の背景には、健康問題（精神疾患・身体疾患）、経済・生活問題、家庭問題の他、人生観・価値観や地域・職場・学校教育のあり方の変化等、様々な社会的要因が複雑に関係しており、予防対策の実施に当たっては多角的な検討と包括的な対策が必要になる。

平成18年10月1日に国立精神・神経センター精神保健研究所自殺予防総合対策センターが開設された(<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>)。同センターに設置された適応障害研究室では、適応障害に限らず、うつ病や統合失調症、物質関連障害を含めた広い範囲での精神疾患対策モ

デルからの自殺予防対策アプローチを行っている。現在は、(1)一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援のためのプログラムの開発、(2)自殺対策のための戦略研究の支援、を2つの柱として活動を行っている。本稿では、これらの研究プログラムが開始された背景とその具体例について紹介することを試みる。

### 2. 一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援のためのプログラム

これまでに我が国で行われた地域介入研究は地方郡部の自殺多発地帯を対象としていたため、近年の自殺死亡急増が観察された都市部においても同様の地域介入方法が有効に機能するかは不明である。そのため、都市部などの人口密集地域で効果的な自殺予防対策を開発することは緊急の課題である。

諸外国では、自殺した人の80～100%が生前に精神障害に罹患していたことが報告されている(WHO資料, 2000)。逆に、自殺の生涯危険率は、うつ病に代表される気分障害で6～12%、アルコール依存症で7～15%、統合失調症で4～10%である。一方、警察庁の発表によると、我が国の自殺の原因・動機の第1位は健康問題である。また、罹病疾患数に比例して不眠頻度が増大すること、不眠(特に悪夢を伴う)を合併するうつ病では自殺率が高いことなどがコホ



ート研究等で示されている。これらの事実は、不眠や他の愁訴がうつ病や自殺リスク者の早期発見、早期介入のための有用な臨床指標となる可能性を示唆している。実際、自殺した人の40～60%は自殺する以前の1ヶ月間に医師のもとを受診していたことが報告されているが、その多くは精神科医ではなく、一般診療科を受診していたことが明らかになっている。また、うつ病患者等の自殺ハイリスク者は、不眠や他の様々な愁訴の対症療法としてベンゾジアゼピン系薬物を中心とした抗不安薬/睡眠導入薬が処方されることも少なくない。その結果、適切な精神医学的介入の機会を失っている症例があるものと推測される。したがって、プライマリケアの場において一般診療科の医師がうつ病患者等の自殺ハイリスク者を早期に発見し、専門医等に紹介し、適切な治療・サポートを早期に提供することは、自殺予防の重要な第一歩となる。我が国では、「自殺予防マニュアル：一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応」を日本医師会が作成し、普及啓発活動が進められている。欧州では、European Alliance Against Depression (EAAD; <http://www.eaad.net/>)が18の地域に於いて、一般診療科医師との連携によるうつ病/自殺予防を目的とした評価研究を2003年に開始している。

こうした背景を受けて、適応障害研究室では、適応障害に限らず、うつ病や統合失調症、物質関連障害を含めた広範囲な精神疾患対策を対象とした自殺予防対策アプローチを行っている。本プログラム「一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援のためのプログラムの開発」では、うつ病患者等の自殺ハイリスク者に適切なサポートを早期に提供することを目的とし、精神科医師のみならず一般診療科医師の意見を十分に反映した、「実践的な地域医療連携モデル」を提案す

ることを目指す。具体的には、全国各地で進められている先行的取り組みをモデルに、実現可能な一般診療科-精神科の連携強化のためのシステムを開発する計画である。

さらに、うつ症状や不眠などの様々な愁訴に対して一般診療科医師のもとで実際に行われている医学的対処とその問題点を抽出し、「地域医療連携モデル」で実際に利用するためのリーフレット、評価シート、紹介状などの資材をあわせて開発する。これらの調査を通じて、うつ病の早期兆候として不眠や他の愁訴をチェックすることの有用性を検証し、それを可能にするための評価リストを作成する。様々な愁訴から気分障害/自殺リスクを予測するための評価項目を抽出することを目指す。

一方、現実的には、スクリーニング陽性者(うつ病患者等の自殺ハイリスク者)が適切な医学的介入を受けられるような仕組みが必要であり、一般診療科医師が精神科を紹介しても患者のニーズとマッチしない不十分な対応(3分診療等)となってしまえば逆効果である。そのため、本プログラムでは地域における適切な精神科医療の提供方法についても検討を加える(表1)。

表1 一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援のためのプログラム

- ・実践的な地域医療連携モデルの提案
- ・リーフレット、評価シート、紹介状などの資材開発と評価研究
- ・地域における適切な精神科医療の提供方法について検討

### 3. 自殺対策のための戦略研究の支援

自殺対策のための実証的根拠を得ることを目的として、厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業により「自殺対策のための戦略研究 (Japanese Multimodal Intervention

Trials for Suicide Prevention, J-MISP)」が2005年に開始された。本戦略研究では、「自殺対策」を最終目標とし、医療モデルを超えた複合的な対策の立案を目指している。

戦略研究とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質改善介入など、国民の健康を守る政策に関連する「実証的根拠（エビデンス）」を生み出すために実施される大型の臨床研究である。2005年度より創設された戦略研究は、「厚生労働省が、あらかじめ国民のニーズにもとづいて策定された行政の方針に従って具体的な政策目標を定めた上で、成果（アウトカム）指標と研究計画の骨子を定める」という点で成果指標、研究計画をすべて研究者に一任してきたこれまでの厚生労働科学研究の一般公募研究あるいは班研究とは一線を画すものである。戦略研究の成果指標および研究計画の骨子は、その研究成果を「政策」として全国に均てん化することを前提として作成されなければならない。つまり、戦略研究はその成果が「現実的な問題解決」のために利用されることを前提として実施される研究なのである。このような背景のもとに2005年度より開始される2つの戦略研究課題として、「糖尿病予防のための戦略研究」とともに「自殺対策のための戦略研究」が選定された。

本戦略研究の実施主体は、主任研究者（高橋清久）が理事長を務める財団法人精神・神経科学振興財団であり、国立精神・神経センターが高度先進的な研究機関として平常的かつ専門的な研究支援を行っている。

具体的には、2005年度から2つの試験研究、「複合的自殺対策プログラムの自殺企図予防効果に関する地域介入研究（NOCOMIT-J）」および「自殺企図の再発防止に対する複合的ケー

ス・マネージメントの効果：多施設共同による無作為化比較研究（ACTION-J）」の準備を進めて、2006年度よりすでに開始している（表2）。以下に、2つの試験研究プロジェクトについて順に紹介する。

表2 自殺対策のための戦略研究

統括責任者（厚生労働科学研究費補助金主任研究者） 財団法人 精神・神経科学振興財団 理事長 高橋 清久
(1) 複合的自殺対策プログラムの自殺企図予防効果に関する地域介入研究（A community intervention trial of multimodal suicide prevention program in Japan: A novel multimodal community intervention program to prevent suicide and suicide attempt in Japan, NOCOMIT-J） 研究リーダー：大野 裕 慶應義塾大学教授（精神医学） サブリーダー：酒井 明夫 岩手医科大学教授（精神医学） 事務局長：大塚耕太郎 岩手医科大学講師（精神医学）
(2) 自殺企図の再発防止に対する複合的ケース・マネージメントの効果～多施設共同による無作為化比較研究（A randomized, controlled, multicenter trial of post-suicide attempt case management for the prevention of further attempts in Japan, ACTION-J） 研究リーダー：平安 良雄 横浜市立大学教授（精神医学） 研究顧問：有賀 徹 昭和大学教授（救急医学） 事務局長：河西 千秋 横浜市立大学准教授（精神医学）

複合的自殺対策プログラムの自殺企図予防効果に関する地域介入研究（NOCOMIT-J）の主たる研究目的は、自殺死亡率が長年にわたって高率な地域において、1次、2次予防、遺族支援までのさまざまな自殺予防対策を組み合わせた新しい複合的自殺予防対策プログラム（以下自殺対策プログラムと略）を介入地区で実施し、通常の自殺予防対策を行う対照地区と比較して、自殺企図（自殺死亡および自殺未遂）の

発生に効果があるかどうかを検討することである。さらに、近年急激に自殺者数が増加した大都市圏において有効な自殺予防対策を確立するため、人口が密集している都市部地域において新しい自殺対策プログラムを実施し、自殺企図（自殺死亡および自殺未遂）の発生に効果があるかどうかを並行して副次的に検討することである。2次予防対策においてスクリーニングされたうつ病/自殺ハイリスク者には適切な精神医学的対応が不可欠である。また、遺族支援（自殺予防対策では3次予防とも呼ばれる）として、自死遺族が近親者の自殺を自らの責任であるかのように捉えたり、隣人や地域との交流を閉ざしてしまわないように配慮し、グリーフワーク（喪の作業）を支えるケアを提供することを指す。このプロジェクトは、様々な行政機関・医療機関・教育機関やNPO等の組織、そして、地域住民のみなさんの理解と協力なしには研究を進めることができない大規模な地域介入研究である。

自殺企図の再発防止に対する複合的ケース・マネジメントの効果：多施設共同による無作為化比較研究（ACTION-J）の主たる研究目的は、救急医療施設に搬送された自殺未遂者に対して、精神科的評価および心理教育を行い、その後に試験介入としてケース・マネジメントを行い、試験介入が通常介入と比較して自殺企図再発の防止に効果があるかどうかを検証することである。主要評価項目は自殺企図（自殺既遂および未遂）の再発としている。このプロジェクトは、救急医療施設に搬送された自殺未遂者にたいする現実的で効果的な支援法の開発を目指した、目標対象者数が1000名を超える大規模多施設共同研究である。

#### 4. おわりに

平成18年6月15日に「自殺対策基本法」が

成立した。この法律の目的は、自殺対策を総合的に推進して、自殺の防止を図り、あわせて自殺者の親族等に対する支援の充実を図り、もって国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現に寄与することとされている。我々は、自殺予防に携わる全ての個人や組織がそれぞれの立場で考え、実際に行動し、つながりあい、そして学ぶことが全ての自殺対策の出発点だと考えている。「自殺対策基本法」により「自殺対策のための戦略研究」実施のための基盤がより明確なものとなった。

「本人が自殺しようとしているのだから止めることはできない」という意見を聞く機会も少なくない。しかし、これは大きな誤解である。多くの場合、自殺は避けることのできる死なのである。確かに、全ての自殺を防止することは不可能な試みであるかもしれない。しかし、世の中に「あっても良い自殺」など無いのである。我々が真に伝えるべきは、「自殺は避けることができる」というメッセージである。この理念があればこそ、自殺対策が「持続性をもった当たり前前の行政施策」として根をおろしていくものであると考えている。

#### 5. 参考資料

- ・WHO資料、自殺対策基本法、自殺防止対策有識者懇談会「自殺予防に向けての提言」などの資料は自殺予防対策支援ページ「いきる」より入手可能

<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>

- ・自殺予防マニュアル 一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応 日本医師会/編集 西島英利/監修 明石書店 2004
- ・自殺対策のための戦略研究ホームページ <http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>

いながき まさとし：

国立精神・神経センター 精神保健研究所

自殺予防総合対策センター 適応障害研究室

みしま かずお：

国立精神・神経センター 精神保健研究所

精神生理部

やまだ みつひろ：

国立精神・神経センター 精神保健研究所

老人精神保健部

Full Paper

## Gene Expression Profiling Reveals Complex Changes in the Olfactory Bulbectomy Model of Depression After Chronic Treatment With Antidepressants

Kou Takahashi<sup>1</sup>, Akiyoshi Saitoh<sup>2</sup>, Misa Yamada<sup>1</sup>, Yoshiaki Maruyama<sup>1</sup>, Noritaka Hirose<sup>2</sup>, Junzo Kamei<sup>2</sup>, and Mitsuhiko Yamada<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashimachi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology and Therapeutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, Tokyo 142-8501, Japan

Received June 13, 2008; Accepted September 24, 2008

**Abstract.** We investigated the effects of antidepressants on the gene expression profile and behavior of olfactory-bulbectomized (OBX) rats. Removal of the main olfactory bulbs in rats alters neuronal function in brain areas involved in emotional regulation, resulting in maladaptive behavioral patterns similar to the symptoms of patients with depression. Previously, we found that OBX-induced behavioral and neuronal abnormalities were completely rescued by chronic treatment with SNC80, an opioid delta agonist, as well as with classical monoaminergic antidepressants. Thus, to determine the basis for this effect, we analyzed gene expression in OBX rat frontal cortex using a GeneChip<sup>®</sup> rat Genome oligonucleotide array after imipramine or SNC80 treatment. We found that imipramine and SNC80 induced the following systematic changes in OBX rats: zinc ion binding; hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides; protein serine/threonine kinase activity; N-acetyltransferase activity; protein modification process; regulation of cellular process; and regulation of neurotransmitter levels. Defining the roles of candidate neuronal systems in antidepressant-induced neural changes are likely to transform the course of research on the biological basis of mood disorders.

**Keywords:** antidepressant, delta opioid receptor, olfactory bulbectomy, gene expression, model animal

### Introduction

Antidepressants are very effective agents for preventing and treating depression and have been used clinically for more than 50 years. Typical antidepressants significantly increase the synaptic concentration of norepinephrine and/or serotonin. However, a latency period of several weeks generally elapses before therapeutic effects of antidepressants are observed. This delayed action could be due to either the indirect regulation of other neuronal signal transduction systems or the

regulation of gene transcription following chronic treatment. Indeed, antidepressants have been shown to affect the expression of immediate early genes and transcription factors, including c-fos, FosB, junB, NGF1-A, and CREB (1). These regulatory proteins activate or repress genes that encode specific proteins and may be involved in antidepressant-induced alterations of central nervous system (CNS) function.

Pharmacogenomics is a powerful tool that can be used to identify neuronal systems affected by antidepressants. GeneChip<sup>®</sup> technology, which is one of the most useful tools of pharmacogenomics, can determine the expression of several tens of thousands of genes and can help us understand the state of the brain after chronic antidepressant treatments. GeneChip<sup>®</sup> analysis has been

\*Corresponding author. mitsu@ncnp.go.jp  
Published online in J-STAGE  
doi: 10.1254/jphs.08149FP

used to study the effects of chronic antidepressant treatment in normal animals (2, 3), and some candidate genes and hypotheses about antidepressant actions have been indicated. However, the effect of antidepressants on gene expression in animal depression models is not well understood. Hence, comprehensive gene expression analysis in a valid animal model of depression in which antidepressants are applied is much needed.

The olfactory bulbectomized (OBX) rat is considered to be one of the important animal models of depression in terms of face and predictive validity. Olfactory bulbectomy results in a complex constellation of behavioral, neurochemical, neuroendocrine, and neuro-immune alterations, many of which reflect symptoms reported in patients with major depression (4). These changes typically require 1–2 weeks to develop, and they occur independent of sensory deprivation (4, 5). Many investigators have demonstrated that the behavioral effects of olfactory bulbectomy include an abnormal, stress-induced increase in locomotor activity and increases in various measures of irritability and hyperemotionality (6–11). Such behaviors resemble psychomotor agitation, a diagnostic criterion for depression. In addition, olfactory bulbectomy has been reported to alter adrenergic, serotonergic, and excitatory amino acid receptors in cortical and limbic areas in a fashion similar to the receptor alterations observed in suicide victims, and immune functions are suppressed in a manner consistent with the immunosuppression seen in clinical depression (5, 7, 9, 12). Other models of depression such as learned helplessness and chronic mild stress (13, 14) react to acute antidepressant treatment. By contrast, OBX rats are unique in their sensitivity to chronic but not acute administration of clinically efficacious antidepressants (15–20).

We have recently reported that the nonpeptidic delta-opioid agonist SNC80 displays naltrindole-sensitive antidepressant-like properties in OBX rats (21). The delta-opioid receptor system is sometimes associated with symptoms of depression as well as with antidepressant effects. Delta-opioid receptor knockout mice exhibit depressive-like responses in the forced swim test and anxiogenic-like responses in the elevated plus-maze test (22). In addition, activation of the delta-opioid receptor has antidepressant-like properties in many animal models. BUBU, a selective delta-opioid agonist, showed antidepressant-like effects in the learned helplessness model of depression (23). Increasing levels of endogenous delta-opioid peptides with enkephalinase inhibitors such as RB101 result in antidepressant-like effects in the forced swim test and the learned helplessness model of depression (23, 24).

In the present study, we used GeneChip® technology

to carry out the first ever comprehensive gene expression analysis of OBX rats treated with imipramine and SNC80, two drugs with different mechanisms of action. We sought to identify the functional class of genes affected by drug treatments and aimed to advance our hypothesis on the mechanism underlying antidepressant action. It is reasonable to assume that interactions exist among neuronal systems involved in the mechanism of antidepressant action; we tried to identify neuronal systems in OBX rats affected by imipramine and/or SNC80.

## Materials and Methods

### Drugs

The drugs used in the present study were imipramine (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) and (+)-4-[(alphaR)-alpha-((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide (SNC80) (Toray Industries, Inc., Tokyo). All drugs were dissolved in physiological saline. Rats were injected s.c. at a drug dose of 1.0 ml/kg body weight.

### Animals

Sixteen male 8-week-old (200–240 g) Wistar rats (Tokyo Laboratory Animals Science, Tokyo) were used. They had free access to food and water in an animal room that was maintained at  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  with a 12-h light-dark cycle (lights on automatically at 8:00 a.m.). This study was carried out in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of Hoshi University, which is accredited by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sport, Science, and Technology.

### Olfactory bulbectomy-induced hyperemotionality in rats

Animals were anesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg, i.p.) and placed in a stereotactic apparatus (ASI Instruments, Inc., Warren, MI, USA). The olfactory bulbs were removed by suction. Postoperatively, animals were housed in single cages. At 14 days post-surgery, hyperemotionality was measured using a modified procedure (25, 26). Rats' responses were scored to the following stimuli: i) The "attack response" was scored by presenting a rod 4–5 cm in front of the rat's snout; ii) the "startle response" was scored by blowing air onto the rat's dorsum (air was delivered through a 5-ml syringe); iii) the "struggle response" was scored by handling the rat with a gloved hand; and iv) the "fight response" was scored by pinching the rat's tail with a mosquito forceps. A trained researcher performed these operations. The responses were graded as follows: 0, no response; 1, slight response; 2, moderate

response; 3, marked response; and 4, extreme response. For each emotional response, vocalization during the test was also scored and graded as follows: 0, no vocalization; 1, occasional vocalization; and 2, marked vocalization. The vocal score was added to each emotional response score.

We measured the emotional response score of each animal within 5 min in one day. Only rats that exhibited hyperemotionality (score: >14) were selected for further study in the drug administration experiments. Imipramine (10 mg/kg) or SNC80 (10 mg/kg) was administered once daily for a total of 7 days. On the 8th day after the 14-day post-surgical period, emotional responses were measured 24 h after drug administration. The observers were kept unaware of the drug treatment. We determined the effective dose of imipramine and SNC80 according to our previous experiments (21, 27)

Data are expressed as means  $\pm$  S.E.M. Statistically significant differences between groups were assessed with one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey-Kramer test. Analyses were made using StatView statistical software SAS system Ver. 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

#### *Sample preparation for GeneChip<sup>®</sup>*

After the emotional response measurements, total RNA was extracted from rat frontal cortex using the Isogen reagent (Nippon Gene Co., Tokyo). Microarray analysis was performed according to the manufacturer's protocol (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA). Briefly, 5  $\mu$ g of total RNA was used for cDNA synthesis by oligo-dT and SuperScript II reverse transcriptase, followed by in vitro transcription and biotin labeling. Biotinylated cRNA was fragmented, and 15  $\mu$ g of the fragmented cRNA was hybridized to a GeneChip<sup>®</sup> Rat Genome 230 2.0 array (Affymetrix), which contains probes for about 30,000 genes. The quality of total RNA and cRNA was analyzed on a BioAnalyzer (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA). Each sample from an individual rat was hybridized to an array. The samples were hybridized at 45°C for 16 h under constant rotation (60 rpm) using a GeneChip<sup>®</sup> Hybridization Oven 640 (Affymetrix). After hybridization, microarrays were washed, stained with streptavidin phycoerythrin in a GeneChip<sup>®</sup> Fluidics Station 450 (Affymetrix), and scanned in a GeneChip<sup>®</sup> Scanner 3000 (Affymetrix).

#### *Quality control criteria*

Tissue preparations and RNA extractions were performed on a single batch by the same investigator in order to minimize experimental variability. All samples yielded equal amounts of biotinylated RNA. An average

of  $91.8 \pm 13.3 \mu$ g (mean  $\pm$  S.D.) of biotinylated RNA was obtained from the frontal cortex for in vitro transcription. All quality control criteria defined by Affymetrix were met by the samples, and no differences between the experimental groups were observed. The average percent "present" call across all arrays was  $66.0 \pm 2.4\%$ , and 3'/5' glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was  $1.3 \pm 0.1$  (averages  $\pm$  S.D.). Background and noise were  $65.6 \pm 11.1$  and  $3.8 \pm 1.3$ , respectively (average  $\pm$  S.D.).

#### *Data analyses*

The raw microarray data were processed with Affymetrix MicroArray Suite software, version 5.0 (28). To normalize the probe intensity across different chips, the top 2% and bottom 2% of signal intensities were excluded, and then the means were calculated. The data were then imported into GeneSpring 7.2 software (Silicon-Genetics, Redwood, CA, USA). Genes that were "present" calls across all arrays were used in the hierarchical clustering analysis. Finally, 16,342 genes were analyzed. Each sample was categorized according to gene expression pattern. The functional clustering analysis and the gene expression pattern analysis used genes that were filtered by two processes: i) all "present" called genes in OBX group; ii) the difference in OBX group was within 0.5 SD. A total of 18,509 genes passed these filtering procedures. Differentially expressed genes compared with the OBX group were defined according to the following criteria: i) 1.2-fold change in each imipramine and SNC80 treatments group; ii)  $P < 0.05$  in the two-tailed Student's *t*-test in each imipramine and SNC80 treatments group. The common genes of passed criteria between imipramine and SNC80 treatments group were analyzed. For the functional clustering analysis, the resulting 577 genes were analyzed using The Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID 2.0) (released 6/2007) based on Gene Ontology (GO) annotations. DAVID is a web-based application that allows users to access relational databases for functional annotations (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/home.jsp>) (29). The Fisher's exact test was applied to evaluate the statistical significance of the association between the 577 genes and GO database ( $P < 0.01$ ). GO terms were described according to the GO database (<http://www.geneontology.org/>).

## **Results**

### *Emotional and behavioral changes after imipramine or SNC80 treatment*

In the present study, we determined emotional and

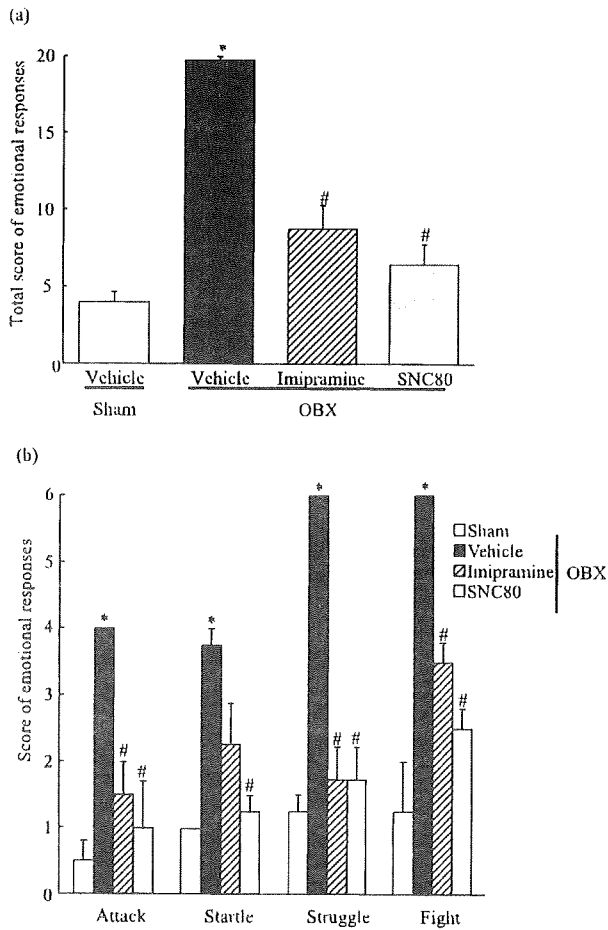


Fig. 1. Effects of chronic imipramine or SNC80 treatment on hyperemotionality of OBX rats. Drugs (10 mg/kg, s.c.) were administered once daily for 7 days. Emotional responses were measured 24 h after the last drug administration. a) Total emotional response scores and b) response scores by category. The total emotional response score represents the sum of each response score (attack, startle, struggle, and fight responses). Data are means  $\pm$  S.E.M. from 4 rats. \* $P$ <0.05 vs vehicle-treated sham rats. # $P$ <0.05 vs vehicle-treated OBX rats.

behavioral changes after imipramine or SNC80 treatment in OBX rats (Fig. 1). The total emotional response scores of OBX rats were significantly higher than those of sham-operated rats 14 days post-surgery. The emotional responses of OBX rats were not significantly affected by vehicle after chronic administration for 7 days (Fig. 1a). Chronic administration of imipramine or SNC80 at a dose of 10 mg/kg (i.p.), however, significantly reduced hyperemotionality in OBX rats (Fig. 1a).

The attack, startle, struggle, and fight response scores of OBX rats are shown in Fig. 1b. Vehicle-treated OBX rats clearly had significantly higher attack, startle, struggle, and fight responses than sham rats. Chronic imipramine administration (10 mg/kg, i.p.) significantly

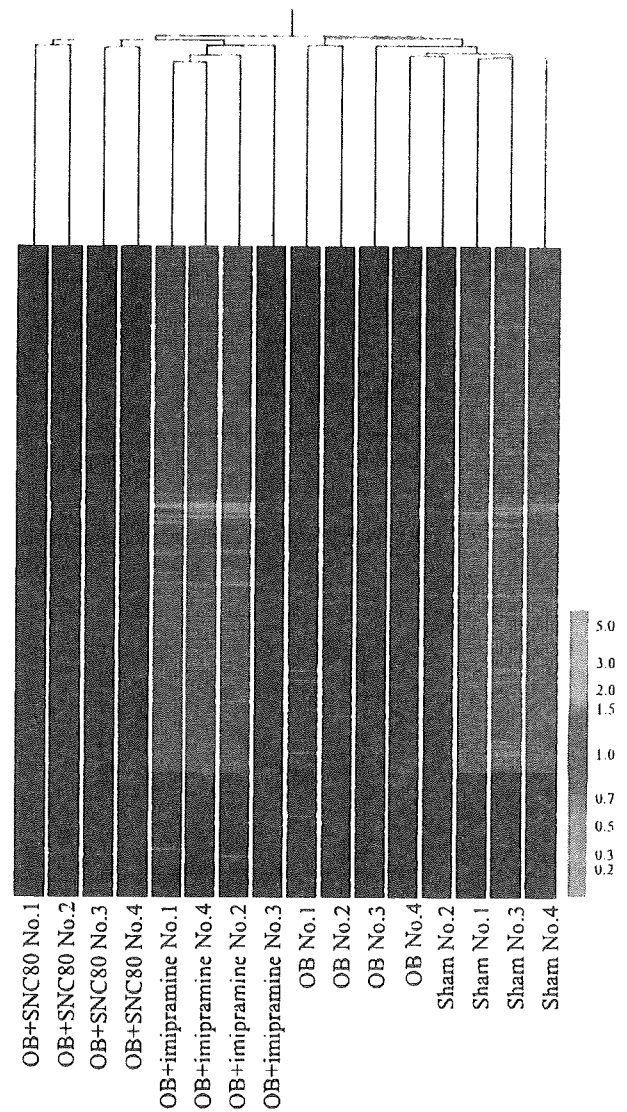


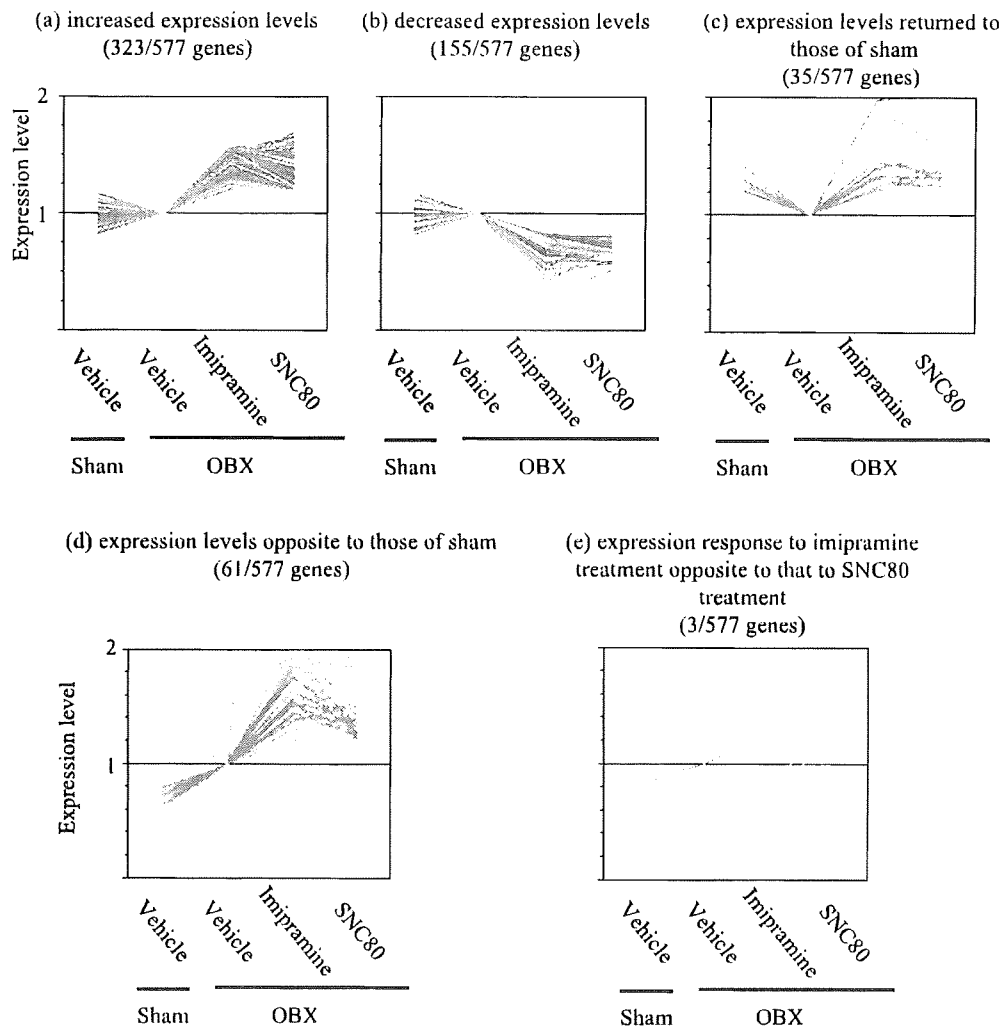
Fig. 2. Unsupervised, hierarchical clustering of all samples. We performed clustering experiments using 16,342 genes, all "present" calls across all arrays. Each column represents one sample. Upregulated genes are red and downregulated genes are green; gene expression is relative to the average gene expression across all conditions. The clustering dendrogram is displayed above the image. The organization and length of the branches in the dendrogram reflects the similarity in gene expression profiles between samples.

reduced the attack, fight, and struggle response scores of vehicle-treated OBX rats (Fig. 1b). Chronic SNC80 administration (10 mg/kg, i.p.) completely abolished all hyperemotionality responses in OBX rats (Fig. 1b).

*Gene expression pattern after imipramine or SNC80 treatment*

To address whether variations in gene expression levels can explain the effects of imipramine and SNC80





**Fig. 3.** Classification of imipramine- and SNC80-responding genes based on gene expression patterns. A total of 577 genes displayed significant differential expression following treatment with imipramine and SNC80. These genes were assigned to five classes based on their response to drug treatment: a: increased expression levels, b: decreased expression levels, c: expression levels returned to those of sham, d: expression levels opposite to those of sham, e: expression response to imipramine treatment opposite to that to SNC80 treatment. Up or down thresholds are set to an observed difference of 1.2-fold. The number of differentially expressed genes is listed in parentheses.

on emotional response, we performed unsupervised hierarchical clustering analysis. Samples assigned to the same cluster had similar gene expression levels, whereas samples assigned to different clusters had dissimilar gene expression levels. In this analysis, samples of the same group were assigned as a single cluster (Fig. 2).

To confirm the expression patterns, we assigned the 577 genes that showed significant differential expression to five classes (Fig. 3). Drug treatment was correlated with expression levels of 35 genes returning back to that of sham levels (Fig. 3c). Interestingly, we identified only 3 genes that responded oppositely to imipramine and SNC80 treatment (Fig. 3e).

#### *Functional clustering after imipramine or SNC80 treatment*

To determine whether the 577 genes affected by imipramine and SNC80 treatment correspond to specific functional classifications, we used supervised queries of the GO database. GO classifies genes into three main categories according to i) biological process, ii) molecular function, and iii) cellular component. Biological /functional classifications are then organized according to GO pathways, which are linked as hierarchical clusters, with the most general function positioned at a primary node and more specific functions positioned at subsequent nodes. Table 1 lists the functional classifica-

**Table 1.** Functional classification of genes differentially expressed in response to antidepressant treatments

Category	Term	Number of genes	P-value
Molecular function	Binding (GO: 0005488)	238	3.7E-09
	ion binding (GO: 0043167)	73	7.1E-05
	cation binding (GO: 0043169)	67	9.9E-06
	transition metal ion binding (GO: 0046914)	44	3.9E-05
	zinc ion binding (GO: 0008270)	38	2.7E-06
	metal ion binding (GO: 0046872)	73	7.1E-05
	transition metal ion binding (GO: 0046914)	44	3.9E-05
	zinc ion binding (GO: 0008270)	38	2.7E-06
	nucleotide binding (GO: 0000166)	54	9.3E-05
	protein binding (GO: 0005515)	129	2.7E-04
nucleic acid binding (GO: 0003676)	70	3.2E-03	
Molecular function	Catalytic activity (GO:0003824)	—	>0.01
	hydrolase activity (GO:0016787)	—	>0.01
	hydrolase activity, acting on acid anhydrides (GO: 0016817)	22	7.6E-03
	hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides (GO: 0016818)	22	6.8E-03
	transferase activity (GO:0016740)	—	>0.01
	transferase activity, transferring phosphorus-containing groups (GO:0016772)	—	>0.01
	kinase activity (GO: 0016301)	29	9.9E-03
	protein kinase activity (GO:0004672)	—	>0.01
	protein serine/threonine kinase activity (GO: 0004674)	19	8.9E-03
	transferase activity, transferring acyl groups (GO:0016746)	—	>0.01
	transferase activity, transferring groups other than amino-acyl groups (GO:0016747)	—	>0.01
	acyltransferase activity (GO:0008415)	—	>0.01
	acetyltransferase activity (GO:0016407)	—	>0.01
	N-acetyltransferase activity (GO:0008080)	5	5.1E-03
	N-acyltransferase activity (GO:0016410)	—	>0.01
N-acetyltransferase activity (GO:0008080)	5	5.1E-03	
Biological process	Metabolic process (GO: 0008152)	177	8.4E-04
	macromolecule metabolic process (GO: 0043170)	114	1.3E-04
	biopolymer metabolic process (GO: 0043283)	81	1.4E-05
	biopolymer modification (GO: 0043412)	47	1.6E-03
	protein modification process (GO: 0006464)	46	1.2E-03
	protein metabolic process (GO: 0019538)	87	2.6E-04
	cellular protein metabolic process (GO: 0044267)	80	4.5E-04
	protein modification process (GO: 0006464)	46	1.2E-03
	cellular macromolecule metabolic process (GO: 0044260)	80	7.7E-04
	cellular protein metabolic process (GO: 0044267)	80	4.5E-04
	protein modification process (GO: 0006464)	46	1.2E-03
	cellular metabolic process (GO: 0044237)	169	2.7E-04
	cellular macromolecule metabolic process (GO: 0044260)	80	7.7E-04
	cellular protein metabolic process (GO: 0044267)	80	4.5E-04
	protein modification process (GO: 0006464)	46	1.2E-03
	primary metabolic process (GO: 0044238)	161	8.1E-04
	protein metabolic process (GO: 0019538)	87	2.6E-04
	cellular protein metabolic process (GO: 0044267)	80	4.5E-04
	protein modification process (GO: 0006464)	46	1.2E-03

Biological process	Biological regulation (GO:0065007)	—	>0.01
	└regulation of biological process (GO: 0050789)	109	8.4E-06
	└regulation of cellular process (GO: 0050794)	91	6.7E-04
	└regulation of neurotransmitter levels (GO: 0001505)	9	9.0E-03
Biological process	Cellular process (GO:0009987)	—	>0.01
	└cellular component organization and biogenesis (GO: 0016043)	61	5.2E-04

Gene ontology terms are organized hierarchically, with categories of a more general nature being situated at primary, top-level branches and categories of a more specific nature situated at secondary, lower-level branches.

**Table 2.** Differentially expressed genes identified according to selected enriched gene ontology terms

Zinc ion binding

Symbol	Description	Accession No.	Sham		OBX + Imipramine		OBX + SNC80		Probe
			Fold change	P-value	Fold change	P-value	Fold change	P-value	
Araf	V-raf murine sarcoma 3611 viral oncogene homolog	AI169278	1.06	0.212	1.23	0.001	1.26	0.019	1372550 at
Arts1	Type 1 tumor necrosis factor receptor shedding aminopeptidase regulator	NM 030836	0.85	0.287	1.99	0.026	1.50	0.026	1368356 a at
Egr1	Early growth response 1	NM 012551	1.19	0.162	0.80	0.035	0.68	0.004	1368321 at
Egr4	Early growth response 4	NM 019137	1.54	0.001	0.78	0.035	0.71	0.011	1387442 at
Folh1	Folate hydrolase	NM 057185	0.88	0.138	1.35	0.003	1.25	0.021	1387363 at
Gs3	Putative regulation protein GS3	NM 138856	1.19	0.107	0.62	0.012	0.70	0.028	1369543 s at
Ingl1	Inhibitor of growth family, member 1	AI170649	0.99	0.020	0.83	0.023	0.83	0.006	1373457 at
Lap3	Leucine aminopeptidase 3	AA945172	0.68	0.012	1.85	0.008	1.59	0.018	1376579 at
Limd1 predicted	LIM domains containing 1 (predicted)	BI289676	0.92	0.673	1.46	0.001	1.26	0.020	1372668 at
LOC498265	Similar to hypothetical protein FLJ10706	AI105450	0.81	0.175	1.63	0.007	1.59	0.024	1374767 at
LOC499094	Similar to zinc finger protein 61	AI030120	0.90	0.534	1.22	0.012	1.33	0.030	1398663 at
LOC499900	Similar to Zinc finger protein 133	AI146063	1.25	0.076	1.25	0.001	1.41	0.035	1389709 at
LOC687633	Similar to ubiquitin protein ligase E3B	BF281133	0.95	0.195	0.71	0.002	0.81	0.000	1371728 at
Matr3	Matrin 3	AI169689	0.89	0.540	1.45	0.007	1.49	0.022	1382522 at
Mbd1	Methyl-CpG binding domain protein 1	BF281957	0.99	0.386	0.80	0.005	0.82	0.022	1392885 at
Mmp14	Matrix metalloproteinase 14 (membrane-inserted)	X83537	0.55	0.051	3.32	0.006	1.65	0.011	1367860 a at
Myt1 predicted	Myelin transcription factor 1 (predicted)	AI070390	1.20	0.331	1.41	0.004	1.53	0.029	1392332 at
Nqo2	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 2	AA945624	0.86	0.573	2.29	0.000	1.87	0.011	1374959 at
Pdc42	Programmed cell death 2	AI704628	1.30	0.150	1.52	0.001	1.29	0.012	1371002 at
Pias4	Protein inhibitor of activated STAT, 4	AI412927	0.96	0.467	0.71	0.007	0.81	0.015	1398352 at
Prkch	Protein kinase C-eta	AA799981	1.18	0.126	1.47	0.002	1.62	0.004	1388836 at
Pts	6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase	NM 017220	0.93	0.171	1.55	0.030	1.45	0.038	1369304 at
Rbx1	Ring-box 1	AI179646	0.83	0.092	1.43	0.012	1.35	0.016	1388538 at
Rnf138	Ring finger protein 138	AW529177	1.23	0.223	1.45	0.009	1.35	0.033	1382379 at
Rock1	Rho-associated coiled-coil forming kinase 1	NM 031098	0.96	0.729	1.76	0.017	1.52	0.002	1368932 at
Rock2	Rho-associated coiled-coil forming kinase 2	NM 013022	0.74	0.042	0.53	0.004	0.69	0.004	1387379 at
Tcfep212	Transcription factor CP2-like 2	AI716050	0.94	0.233	1.55	0.009	1.42	0.001	1379914 at
Trim2	Tripartite motif protein 2	H31511	1.01	0.987	1.31	0.009	1.20	0.023	1397596 at
Trim34 predicted	Tripartite motif protein 34 (predicted)	BI280655	0.73	0.042	1.55	0.025	1.35	0.015	1385252 at
Unc13c	Unc-13 homolog C ( <i>C. elegans</i> )	U75361	0.85	0.121	0.71	0.045	0.70	0.017	1370546 at
Usp40	Ubiquitin specific protease 40	BM391750	0.87	0.048	1.34	0.002	1.31	0.014	1390492 a at
Yme11	YME1 ( <i>S. cerevisiae</i> )-like 1	AA849923	1.21	0.252	1.98	0.022	2.07	0.000	1385999 at
Zcchc11 predicted	Zinc finger, CCHC domain containing 11 (predicted)	BE108198	0.97	0.754	1.46	0.007	1.47	0.003	1390820 at
Zfx1b	Zinc finger hemeobox 1b	AW529031	0.84	0.487	1.36	0.016	1.26	0.014	1390940 at
Zfx1b	Zinc finger hemeobox 1b	BG377397	0.79	0.778	1.43	0.005	1.91	0.004	1393795 at
Zfp131	Zinc finger protein 131	AA924380	0.99	0.520	1.67	0.008	1.51	0.012	1393780 at
Zfp347	Zinc finger protein 347	AB047638	0.94	0.519	1.66	0.047	1.26	0.027	1368726 a at
Zfp446 predicted	Zinc finger protein 446 (predicted)	BM389392	1.03	0.569	1.35	0.030	1.22	0.009	1391702 at
ZnB86	Zinc finger protein 386 (Kruppel-like)	NM 019620	0.82	0.066	1.43	0.014	1.25	0.044	1368712 at

Hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides

Symbol	Description	Accession No.	Sham		OBX + Imipramine		OBX + SNC80		Probe
			Fold change	P-value	Fold change	P-value	Fold change	P-value	
Abca8b predicted	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8b (predicted)	BF386852	1.08	0.661	1.40	0.005	1.62	0.019	1395644 at
Abcb6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6	NM 080582	1.09	0.459	0.65	0.005	0.78	0.024	1368159 at
Abcc6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6	NM 031013	1.01	0.778	1.41	0.046	1.35	0.011	1368452 at
Abcg3	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 3	BF282804	0.78	0.048	1.76	0.003	1.36	0.017	1393217 at
Chd6 predicted	Chromodomain helicase DNA binding protein 6 (predicted)	BF398050	0.87	0.302	1.37	0.048	1.36	0.025	1379580 at
Ddx21a	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 21a	H32543	0.99	0.721	1.42	0.000	1.28	0.015	1395316 at *3
Ddx5	ddx5 gene	AA851926	0.91	0.052	1.31	0.004	1.23	0.027	1371837 at
Ddx58 predicted	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58 (predicted)	AI575264	0.54	0.007	1.74	0.009	1.43	0.014	1391463 at
Dnch2	Dyzein, cytoplasmic, heavy polypeptide 2	NM 023024	1.15	0.121	1.37	0.000	1.23	0.018	1368676 at
Dnm11	Dynammin 1-like	AI237251	0.82	0.091	1.56	0.006	1.62	0.022	1386460 x at
Eatp46	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 6	NM 053498	1.28	0.060	0.78	0.017	0.80	0.044	1368315 at
Gnai1	Guanine nucleotide binding protein, alpha 11	NM 031033	0.91	0.060	0.81	0.025	0.80	0.042	1387822 at
Gnai3	Guanine nucleotide binding protein, alpha inhibiting 3	J03219	1.13	0.303	1.64	0.007	1.20	0.042	1368030 at
Igfbp2	Immunoglobulin mu binding protein 2	NM 031586	0.88	0.112	0.79	0.009	0.81	0.048	1368855 at
*1	Similar to macrophage migration inhibitory factor	AI170755	0.88	0.209	2.05	0.004	1.85	0.021	1388689 at *2

Pcyox1	Prenylcysteine oxidase 1	AF332142	1.01	0.788	1.42	0.005	1.33	0.018	1370407 at
Pex6	Peroxisomal biogenesis factor 6	NM_057125	0.91	0.674	0.67	0.016	0.80	0.002	1368264 at
RGD1306100 predicted	Similar to RRP22 (predicted)	AI412866	0.84	0.021	0.75	0.010	0.78	0.029	1376909 at
Rhoj	Ras homolog gene family, member J	BM389644	0.91	0.289	1.54	0.018	1.27	0.035	1372835 at
Sept5	Septin 5	NM_053931	0.99	0.404	0.67	0.009	0.78	0.038	1367852 s at
Teirg1	T-cell, immune regulator 1, ATPase, H <sup>+</sup> transporting, lysosomal V0 protein a isoform 3	BM392376	0.89	0.031	1.57	0.014	1.24	0.003	1380019 at
Yme111	YME1 ( <i>S. cerevisiae</i> )-like 1	AA849923	1.21	0.252	1.98	0.022	2.07	0.000	1385999 at

## Protein serine/threonine kinase activity

Name	Description	Accession No.	Sham		OBX + Imipramine		OBX + SNC80		Probe
			Fold change	P-value	Fold change	P-value	Fold change	P-value	
Acvr2a	Activin receptor IIA	BM383968	1.12	0.186	1.48	0.013	1.24	0.009	1381220 at
Adrbk1	Adrenergic receptor kinase, beta 1	NM_012776	0.85	0.149	0.74	0.024	0.83	0.037	1387429 at
Camk2b	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II beta subunit	NM_021739	1.04	0.264	0.63	0.001	0.80	0.006	1398251 a at
Cerk predicted	Ceramide kinase (predicted)	AW525194	0.92	0.040	0.81	0.011	0.73	0.002	1375987 at
Clk1	CDC-like kinase 1	AI177513	0.99	0.815	1.29	0.010	1.19	0.019	1399022 at
Csnk2a2 predicted	Casein kinase II, alpha 2, polypeptide (predicted)	BI290750	1.30	0.021	0.71	0.019	0.82	0.039	1378282 at
Dyrk3	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3	BI291080	0.96	0.396	1.28	0.049	1.43	0.028	1383650 at *2
EphA7	Eph receptor A7	NM_134331	1.19	0.186	1.34	0.035	1.45	0.006	1369096 at
Ephb3 predicted	Eph receptor B3 (predicted)	AW534949	1.13	0.729	0.71	0.007	0.80	0.032	1385788 at
Hspb8	Heat shock 22kDa protein 8	NM_053612	1.01	0.992	1.46	0.005	1.25	0.047	1387282 at
Kalrn	Kalirin, RhoGEF kinase	NM_032062	0.91	0.186	0.71	0.024	0.83	0.005	1368979 at
Map4k3	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 3	BG664160	1.06	0.754	1.33	0.014	1.28	0.045	1371042 at
Pck1	PCTAIRE-motif protein kinase 1	U36444	0.98	0.927	0.76	0.000	0.83	0.049	1370326 at
Prkch	Protein kinase C-eta	AA799981	1.18	0.126	1.47	0.002	1.62	0.004	1388836 at
Ripk1 predicted	Receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1 (predicted)	BF289001	0.80	0.180	1.45	0.012	1.24	0.039	1371529 at
Rock1	Rho-associated coiled-coil forming kinase 1	NM_031098	0.96	0.729	1.76	0.017	1.52	0.002	1368932 at
Rock2	Rho-associated coiled-coil forming kinase 2	NM_013022	0.74	0.042	0.53	0.004	0.69	0.004	1387379 at
Stk3	Serine/threonine kinase 3	NM_031735	0.86	0.010	1.52	0.004	1.22	0.005	1369712 at
Ttk1 predicted	Tousled-like kinase 1 (predicted)	BG379991	1.04	0.496	1.31	0.004	1.31	0.001	1382114 at

## N-Acetyltransferase activity

Symbol	Description	Accession No.	Sham		OBX + Imipramine		OBX + SNC80		Probe
			Fold change	P-value	Fold change	P-value	Fold change	P-value	
Cml1	Camello-like 1	NM_133558	0.88	0.036	1.44	0.014	1.41	0.001	1368208 at
Cml2	Camello-like 2	NM_021668	1.45	0.087	0.69	0.013	0.59	0.019	1368366 at
Cml3	Camello-like 3	AF187814	1.44	0.061	0.54	0.016	0.49	0.007	1370991 at
Crebbp	CREB binding protein	BF566908	0.88	0.245	0.46	0.008	0.73	0.008	1385852 at
Ogt	O-linked N-acetylglucosamine (GlcNAc) transferase (UDP-N-acetylglucosamine:polypeptide-N-acetylglucosaminyl transferase)	U76557	1.10	0.339	1.35	0.004	1.23	0.013	1370543 at

## Protein modification process

Symbol	Description	Accession No.	Sham		OBX + Imipramine		OBX + SNC80		Probe
			Fold change	P-value	Fold change	P-value	Fold change	P-value	
Acvr2a	Activin receptor IIA	BM383968	1.12	0.186	1.48	0.013	1.24	0.009	1381220 at
Adrbk1	Adrenergic receptor kinase, beta 1	NM_012776	0.85	0.149	0.74	0.024	0.83	0.037	1387429 at
Asphd2	Aspartate beta-hydroxylase domain containing 2	BF412025	0.92	0.087	0.75	0.002	0.80	0.027	1395637 at
Ate1 predicted	Arginine-RNA-protein transferase 1 (predicted)	BI276525	1.10	0.046	1.31	0.012	1.22	0.019	1377820 a at
Cacybp	Calycylin binding protein	BG664561	1.05	0.062	1.36	0.002	1.39	0.006	1392912 at
Cacybp	Calycylin binding protein	AW918443	1.11	0.235	1.31	0.004	1.29	0.028	1392979 at
Camk2b	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II beta subunit	NM_021739	1.04	0.264	0.63	0.001	0.80	0.006	1398251 a at
Commf7	COMM domain containing 7	BG375350	1.04	0.318	0.76	0.003	0.82	0.003	1388400 at
Csnk2a2 predicted	Casein kinase II, alpha 2, polypeptide (predicted)	BI290750	1.30	0.021	0.71	0.019	0.82	0.039	1378282 at
Gna11	Guanine nucleotide binding protein, alpha 11	NM_031033	0.91	0.060	0.81	0.025	0.80	0.042	1387822 at
Herc4	Hect domain and RLD 4	AI236889	1.02	0.431	1.32	0.018	1.27	0.015	1373381 at
Jak3	Janus kinase 3	NM_012855	0.68	0.122	1.89	0.002	1.34	0.017	1368251 at
Kalrn	Kalirin, RhoGEF kinase	NM_032062	0.91	0.186	0.71	0.024	0.83	0.005	1368979 at
Kitl	Kit ligand	BG374178	0.87	0.133	0.76	0.022	0.75	0.004	1388856 at
Kitl	Kit ligand	BF562720	0.88	0.420	1.19	0.038	0.77	0.028	1396214 at
LOC687633	Similar to ubiquitin protein ligase E3B	BF281133	0.95	0.195	0.71	0.002	0.81	0.000	1371728 at
Man1a predicted	Mannosidase 1, alpha (predicted)	AA892549	1.05	0.227	1.42	0.007	1.24	0.005	1371988 at
Man1c1 predicted	Mannosidase, alpha, class 1C, member 1 (predicted)	AI179443	1.03	0.925	1.54	0.011	1.25	0.010	1393053 at
Map4k3	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 3	BG664160	1.06	0.754	1.33	0.014	1.28	0.045	1371042 at
Mgat2	Mannoside acetylglucosaminyltransferase 2	NM_053604	1.06	0.242	1.55	0.000	1.40	0.003	1386982 at
MsrA	Methionine sulfoxide reductase A	NM_053307	1.24	0.018	0.63	0.036	0.70	0.016	1387531 at
Mvk	Mevalonate kinase	AW433971	1.01	0.886	0.63	0.029	0.78	0.006	1387119 at
Ogt	O-linked N-acetylglucosamine (GlcNAc) transferase (UDP-N-acetylglucosamine:polypeptide-N-acetylglucosaminyl transferase)	U76557	1.10	0.339	1.35	0.004	1.23	0.013	1370543 at
Pcmtd2 predicted	Protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 2 (predicted)	BM388557	0.96	0.378	1.43	0.010	1.38	0.000	1374454 at
Pck1	PCTAIRE-motif protein kinase 1	U36444	0.98	0.927	0.76	0.000	0.83	0.049	1370326 at
Pias4	Protein inhibitor of activated STAT, 4	AI412927	0.96	0.467	0.71	0.007	0.81	0.015	1398352 at
Pigq	Phosphatidylinositol glycan, class Q	BF288309	1.03	0.837	0.75	0.017	0.77	0.014	1392687 at
Pik3ca	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide	AA964375	0.89	0.321	1.55	0.002	1.48	0.001	1393499 at
Ppm1b	Protein phosphatase 1B, magnesium dependent, beta isoform	AI501282	0.73	0.013	1.29	0.017	1.27	0.042	1378124 at
Ppp1cb	Protein phosphatase 1, catalytic subunit, beta isoform	NM_013065	0.89	0.496	1.57	0.000	1.55	0.002	1386950 at
Prkch	Protein kinase C-eta	AA799981	1.18	0.126	1.47	0.002	1.62	0.004	1388836 at