

- 20) 藤井崇(Takashi Fujii), 福本典子(Noriko Fukumoto), 後藤雄一(Yu-ichi Goto), 朝田隆(Takashi Asada), 中村俊(Shun Nakamura), 功刀浩(Hiroshi Kunugi): BDNF 遺伝子の Val66Met 多型とアルツハイマー病発症との女性特異的関連 (Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease). 第 32 回日本神経科学会, 名古屋, 9 月 16 日, 2009.
- 21) 古田都, 二宮碧, 千葉秀一, 梶山優, 柴田重信, 明間立雄, 功刀浩: 離乳後の母ラットにおけるエストロジェンレセプター α の不安様ならびにうつ様行動への関与. (Furuta M, Ninomiya M, Chiba S, Kajiyama Y, Shibata S, Akema T, Kunugi H: Estrogen receptor α , but not β , alters anxiety- and depressive-like behaviors in postpartum rats after weaning pups.). 第 32 回日本神経科学会, 名古屋, 9 月 18 日, 2009.
- 22) Chiba S, Ninomiya M, Richards M, Kajiyama Y, Izumi A, Kunugi H: Antidepressive Properties of Dopamine Receptor Agonist Cabergoline The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) 第 39 回日本神経精神薬理学会 年会, 2009 年 11 月 13 日, 京都
- 23) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 泉愛子, 功刀浩: 幼若期ニューロンのグルココルチコイド暴露は BDNF で増強されるシナプス成熟を抑制する. (Glucocorticoid inhibits the BDNF-mediated synaptic maturation in developing neurons via prevention of MAPK pathway) 第 52 回日本神経化学会, 伊香保 6 月 23 日, 2009. (一般口演)
- 24) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 仙波りつ子, トルグントルスン, 功刀浩: フェンサイクリジンによる大脳皮質ニューロンのシナプス減少に, BDNF の分泌阻害が関与する. (Impairment of BDNF secretion is involved in the phencyclidine-induced synaptic loss in cortical neurons.) 第 52 回日本神経化学会, 伊香保 6 月 24 日, 2009. (一般口演)
- 25) トルグントルスン, 沼川忠広, 安達直樹, 熊丸絵美, 工藤玄恵, 功刀浩: シグマレセプターアゴニスト SA4503 は培養大脳皮質ニューロンにおいて生存維持効果を発揮する. (SA4503, a sigma receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from cell death.) 第 52 回日本神経化学会, 伊香保 6 月 22,23 日, 2009. (ポスター)
- 26) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 泉愛子, 功刀浩: グルココルチコイド受容体および BDNF 受容体の相互作用に制御される

BDNF 依存的グルタミン酸放出. (Glucocorticoid receptor promotes BDNF-stimulated PLCg/Ca²⁺ signaling for glutamate release via interacting with BDNF receptor TrkB.) 第 52 回日本神経化学会、伊香保 6 月 22, 23 日, 2009. (ポスター)

28) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 沼田周助, 古郡規雄, 橋本直樹, 佐久間寛之, 大下隆司, 船橋英樹, 功刀浩, 原田俊樹, 田中恒彦, 上岡義典, 伊東徹, 樋口悠子, 池澤聰, 長田泉美, 加藤淳一, 吉田悟己, 羽下路子, 芳賀大輔, 小林清香, 中谷真樹, 宮本聖也, 松本香子, 中田謙二, 松尾淳子, 鈴木道雄, 久住一郎, 石郷岡純, 大森哲郎: 統合失調症認知機能簡易評価尺度-日本語版 (BACS-J) による統合失調症の認知機能評価. 第 105 回日本精神神経学会総会, 神戸, 5. 24, 2009.

29) 松尾淳子, 木下裕紀子, 須藤志保, 橋倉都, 堀弘明, 寺石俊也, 尾関祐二, 有馬邦正, 石川正憲, 樋口輝彦, 兼田康宏, 功刀浩: 日本語版統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS-J) の有用性, 妥当性に関する検討. 第 105 回日本精神神経学会総会, 神戸, 5. 22, 2009.

30) 橋本亮太, 高雄啓三, 服部聡子, 室谷知孝, 遠山桂子, 中西和男, 松崎伸介, 石塚智子, 熊本奈都子, 高村明孝, 大井一高, 福本素由巳, 山森英長, 安田由華, 遠山正彌, 大和谷厚, 功刀浩,

宮川剛, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレイエンジンと記憶との関連. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009

31) 二宮碧, 古田都, 千葉秀一, 梶山優, 泉愛子, 柴田重信, 功刀浩: 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.25, 2009

32) 堀弘明, 橋倉都, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 功刀浩: 健常者と外来うつ病患者における視床下部-下垂体-副腎系機能: DEX/CRH テストによる検討. 第31回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.25, 2009

33) 松田太郎, 野田隆政, 川崎真護, 穴見公隆, 沼知陽太郎, 岡本長久, 大森まゆ, 橋倉都, 功刀浩, 樋口輝彦: 近赤外線光トポグラフィーを用いた気分障害の抑うつ状態の検討. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 25, 2009.

34) 堀之内和広, 泉愛子, 藤井崇, 遠山正彌, 塩坂貞夫, 有馬邦正, 功刀浩: 精神疾患患者脳における細胞接着分子 L1 の発現解析. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 24, 2009.

35) 金子尚史, 渡部雄一郎, 布川綾子, 村竹辰之, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生,

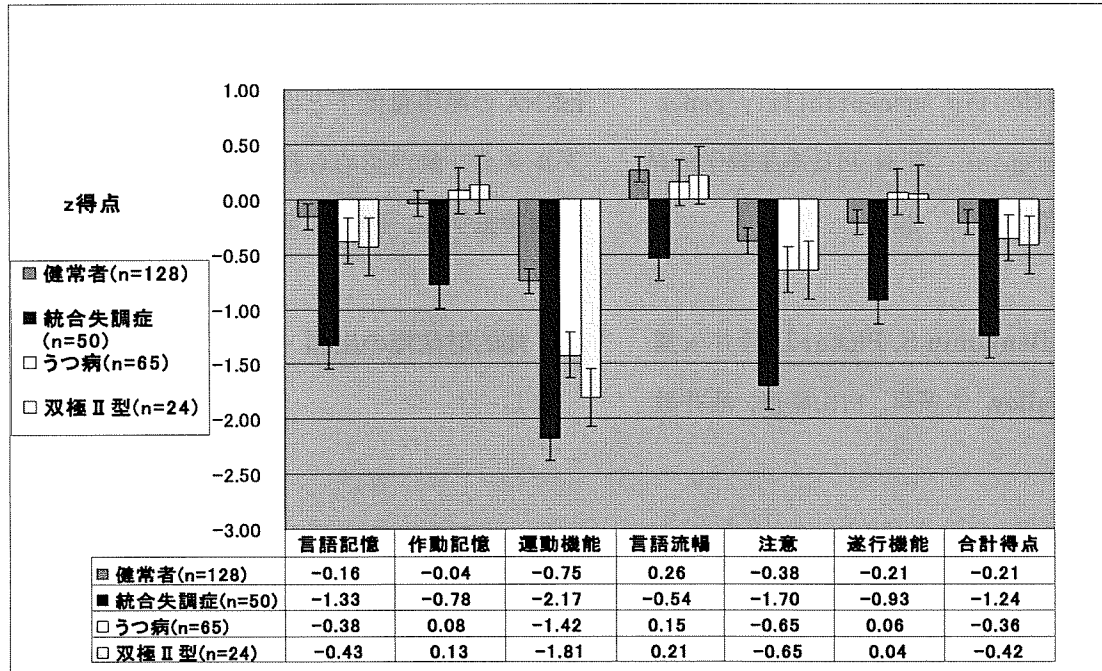
功刀浩, 糸川昌成, 音羽健司, 尾崎紀夫, 染矢
俊幸: 二段階サンプルによる関節リウマチ感受
性遺伝子と統合失調症との関連研究
(Case-control study of polymorphisms in
rheumatoid arthritis susceptibility genes
with schizophrenia). 第31回日本生物学的精
神医学会、京都、4.25, 2009

36) 尾関祐二, Benjamin S. Pickard, 藤井久彌
子, Mary P. Malloy, 本多真, 白山幸彦, 涌井敬

子, 福島義光, 功刀浩, Walter J. Muir, 橋本謙
二, Douglas H. Blackwood, 澤明 :
t(3;9)(q13.12;q21.2)染色体転座を持つ統合失調症
患者とその子ではリンパ芽球における PSAT1
mRNA の発現量低下と血清低L-セリンおよび低
グルタミン酸が認められた. 第31回日本生物学
的精神医学会、平成21年4月24日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

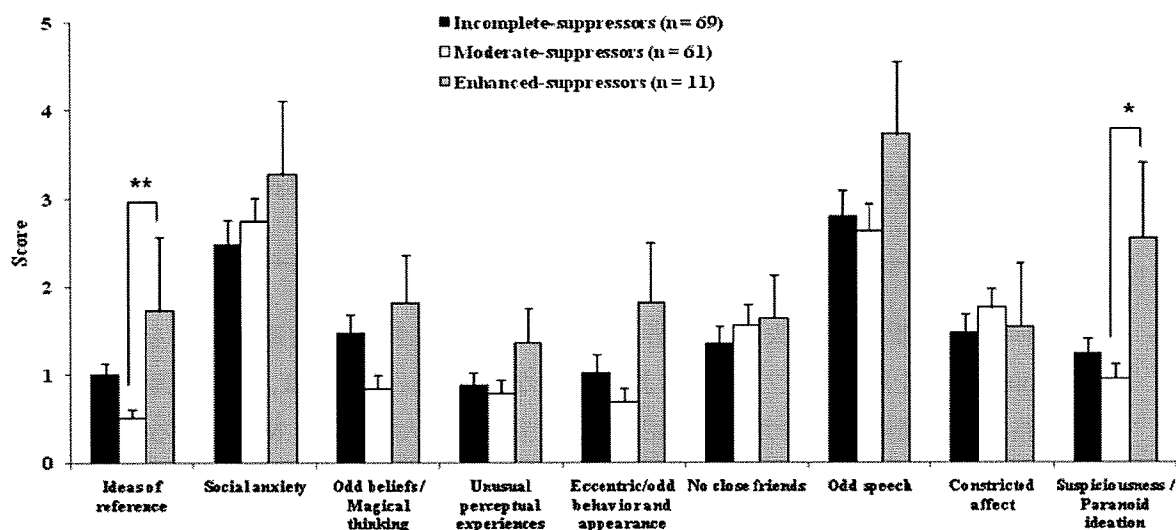
図表1 BACS-J スコアの疾患間の比較



図表2 BACS-J の合計得点 $Z = -1$ をカットオフポイントにした場合の感受性、特異性

	統合失調症	うつ病	健常者
陽性 ($z < -1$)	29	10	21
陰性 ($z \geq -1$)	21	55	107
合計	50	65	128
	感受性	特異性	特異性
	29/50=58%	55/65=85%	107/128=84%

図表3 統合失調症型人格傾向とDEX/CRHテストとの関連



図表4 統合失調症とセマフォリン3D (*SEMA3d*)遺伝子上のSNPとの関連

Table 2
Associations with schizophrenia of the 9 SNPs and haplotypes in *SEMA3D*.

SNP No.	dbSNP ID	Allele model	Haplotype p^a								
		p value	2 Locus	3 Locus	4 Locus	5 Locus	6 Locus	7 Locus	8 Locus	9 Locus	
SNP1	rs2190208	0.59	0.019								
SNP2	rs1029564	0.011	0.029	0.30	0.00001						
SNP3	rs17459614	0.96	0.0004	0.00002	0.0003	0.00005	0.00007				
SNP4	rs12176601	0.021	0.035	0.0019	0.0006	0.001	0.0016	0.0003	0.0007		
SNP5	rs696472	0.0075	0.023	0.053	0.098	0.0004	0.0001	0.0001	0.0001	0.0007	
SNP6	rs1759978	0.025	0.030	0.022	0.025	0.051	0.076	0.0004			
SNP7	rs17459577	0.60	0.042	0.054	0.051	0.024					
SNP8	rs17459336	0.012	0.028	0.028							
SNP9	rs7800072	0.0069									

^a global p value.

MRI による統合失調症の画像診断

分担研究者 佐藤典子

国立精神・神経センター病院 放射線診療部・部長

研究要旨

本研究では重症統合失調症患者に対する最適な生物学的治療の検討を、**Neuroimaging** を用いたアプローチによっておこなっている。今年度は、統合失調症型人格障害質問票(SPQ)を用いて測定した統合失調症型人格特性と MRI による拡散テンソル画像、MRS 所見との関連をみた。その結果、SPQ の Cognitive-Perceptual factor と左上縦束の Fractional anisotropy (FA) との間に統計学的に有意な相関を認めた。このことは、この線維束の障害が統合失調症の知覚・認知障害の脆弱性と関連することを示唆する。

- | | |
|---|--|
| <p>A. 研究目的</p> <p>先行のNeuroimagingを用いた研究から統合失調症における局所の受け変化がすでに行われている。現在では統合失調症前駆症状群から発症に至る群の予測や、脳形態初期変化からの重症度予測などにも言及が及んでいる。特に、これまでの研究から前頭-側頭系らのneural networkを中心とした大脳白質障害が統合失調症の病態生理上重要であろうと推測されている。そこでこのたび拡散強調画像 (DTI) や magnetic resonance spectroscopy(MRS)を組み合わせて用い、前頭領域を含む神経束を中心とした白質領域の神経線維の微細行動やその分子の種類・</p> | <p>成分の変化などを複合的に検討することを目的とする。</p> <p>B. 研究方法</p> <p>初年度は画像解析手段の確立を目的に、健常人を対象とした検討を中心に行った。Schizotypal personality disorder (SPD)では統合失調症と同様の脳形態変化をきたすことが知られている。そこで、SPDの症状分類に用いられる質問紙、Schizotypal Personality Questionnaire(SPQ)を健常女性27人を対象として施行、その性格傾向に特徴的な脳形態をDTI,MRSを用いて検討した。MRS、DTIは統合失調症にて障害が指摘されている左</p> |
|---|--|

上縦束と、左前視床放線を中心とした左前頭葉白質にregion of interest (ROI)を設置した。

(倫理面への配慮)

対象者には検査に関する説明を文書を用いて行い、文書にて同意を得た。なお本研究は国立精神神経センター倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 結論

健常群の左上縦束のFractional anisotropy (FA)は、統合失調症の陽性症状と関連があるCognitive-Perceptual factorというSPQの下位項目と統計学的に有意な相関を認めた。今回の検討ではMRSから得られた脳代謝物質と性格傾向との相関は得られなかった。

D. 考察

統合失調症や、その前駆症状であるAt Risk Mental Stateの状態でもperceptual disturbanceと関連して上縦束部分に障害が認められることはしばしば指摘されてきた。今回、健常女性においてCognitive-Perceptual factorと左上縦束領域の障害が認められたという結果は先行論文の結果に合致したものであり、その形態変化が健常状態ですでに確認されることが明らかとなった。今回の結果より、統合失調症の陽性症状に関連して

いるとみなされているCognitive-Perceptual factorの早期発見が精神病症状の早期発見や予見につながることを期待された。

E. 結論

今回の研究から、健常女性において、SPDで見られる特定の性格傾向と脳形態との関連が明らかとなった。この結果は、今後の統合失調症の早期診断という面で貴重なlandmarkと考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

G. 研究発表

現在投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

MRS を用いたバイオマーカーの開発

分担研究者 石川正憲
国立精神・神経センター病院精神科医長

研究要旨

統合失調症における前頭白質領域の神経線維の微細構造や生化学的変化を計測するため、diffusion tensor imaging (DTI) および magnetic resonance spectroscopy (MRS) を用いた検討を行った。本年度は、研究手法確立のため、書面にて研究の趣旨に対し同意を得た健常群 24 人（男性 6 人、女性 18 人）を対象にこれらの検査を施行した。MRS の結果は $\%SD < 20\%$ であり、LCM model を用いた定量解析の結果として信頼できる値であった。MRS で計測した同領域を DTI で測定したところ、fractional anisotropy (FA) と n-acetyl-aspartate (NAA) , NAA/ creatinine (Cre) との値に正の相関が、Mean Diffusivity (MD) と NAA, NAA/Cre との間に負の相関が各々認められた。白質に限定した ROI を用いることで MRS と DTI の parameter を有意義に関連付けることが可能になることが示唆され、今後は統合失調症を対象に同手法を用いることで、疾患研究を行っていくことが可能と考えられた。

A. 研究目的

近年の Neuroimaging を用いた研究により、統合失調症における脳形態変化を対象にした研究が広く行われ、前頭 - 側頭系の neural network を中心とした大脳白質障害が病態生理上重要であるとする知見が集積されつつある。そこで統合失調症に対し神経線維の変化を鋭敏に検出できる diffusion tensor imaging (DTI) や白質領域の分子の種類・成分などを非侵襲的に調べることができる magnetic resonance spectroscopy (MRS) を用い、前頭領域を含む神経束を中心とした白質領域の神経

線維の微細構造やその分子の種類・成分の変化などを検討することとした。また、MRS を用いた先行研究は n-acetyl-aspartate (NAA) を用いて神経細胞密度の変化を検討していたが、様々な評価方法が用いられてきたため、一致した結果が得られていない。このため今回は MRS の定量解析ソフト LCM model を導入することで MRS indices を定量化し、精密な白質領域の分子の種類・成分検討なども行うこととした。初年度は解析手段の確立を目的に、健常人を対象とした検討を中心に行った。

B. 研究方法

対象は Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)を用いた構造化面接によって精神疾患を除外された健常群 24 人を対象とした。平均年齢は 43.3 ± 11.4 歳、男性 6 人、女性 18 人であった。頭部画像は Siemens 社製 1.5T Magnetom Vision を用い DTI および MRS などを施行した。MRS は統合失調症にて障害が指摘されている左上縦束と、左前視床放線を中心とした左前頭葉白質領域に region of interest (ROI) を設置した。

(倫理面への配慮)

対象者に対し研究の目的、方法を十分に説明したうえで書面にて同意を得た。なお本研究は当センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

健常群の左上縦束では mean NAA = 5.5 ± 0.6 mM, Glx = 6.9 ± 1.6 mM、左前頭葉白質では mean NAA = 7.0 ± 1.0 mM, Glx = 6.1 ± 1.2 mM であり、各々について年齢との相関は認めなかった。これらの値は %SD < 20% であり、LCM model を用いた定量解析の結果として信頼できる値であった。

各領域の DTI metrics を MRS で ROI を設置した同じ領域で測定し、NAA との相関を検討したところ fractional anisotropy (FA) と NAA, NAA/ creatinine (Cre) との値に正の相関が、Mean Diffusivity (MD) と NAA, NAA/Cre との間に負の相関が各々認められた。

D. 考察

今回得られた MRS における NAA の定量値は 3T の MRI をもちいた先行研究の数値とも合致するものであり、今回の 1.5T の MRI を用いた手法は MRS 解析の手法として有効と考えられた。また今回、FA や MD の値と NAA の定性及び定量値との間に有意な相関が認められた。先行研究では FA, MD と NAA の有意な関連が認められないケースが多かった。これは従来の MRS の研究方法の大半が、ROI が皮質にまたがっていることが原因であると推測された。

E. 結論

白質に限定した ROI を用いることで MRS と DTI の parameter を有意義に関連付けることが可能になることが示唆された。今後は統合失調症を対象に同手法を用いることで、疾患研究を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記入。

G. 研究発表

1. 論文発表
現在投稿中
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

細胞生物学的遺伝子機能解析

分担研究者 沼川忠広
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

幻覚作用をもち、統合失調症様症状（陽性・陰性症状）を誘発するフェンサイクリジン（PCP）の作用機序を培養ニューロンを用いて解析した。培養大脳皮質ニューロンにおいて、PCPはNMDA型グルタミン酸受容体を介したカルシウムの流入を阻害することによって脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌を抑制、その結果シナプスを減少させることを見いだした。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子は統合失調症のリスク遺伝子である可能性が示唆されている。そこで人や動物において統合失調症様症状を誘発するフェンサイクリジン（PCP）の作用メカニズムにおけるBDNFの役割を細胞レベルで明らかにすることを目的にする。

B. 研究方法

ラット脳から培養大脳皮質ニューロンを用意し、PCPを投与して、主にBDNFの発現や機能変化の解析を行った。また、細胞の構造やシナプス機能の変化にも注目した。

（倫理面への配慮）

動物実験にあたり動物の苦痛が最小限になるように配慮した（所属委員会の承認済み）。

C. 研究結果

PCP(3時間)により、培養ニューロンにおいて病的なBDNFの発現上昇を観察した。PCPには、NMDA型グルタミン酸受容体の阻害剤としての薬理効果が報告されている。そこでカルシウムの流入を測定したところ、PCPによる阻害効果がみられた。さらに、BDNFの細胞外への分泌も阻害された。PCP投与48時間後では、シナプスの形成が阻害されていた。

D. 考察

PCPによるBDNF上昇は、NMDA型受容体の阻害によるBDNFのカルシウム依存的な分泌の抑制の結果であると考えられる。細胞外BDNF量の低下がシナプス減少の原因である可能性がある。

E. 結論

PCPは、BDNFの分泌を阻害し、中枢神経細胞の

シナプス機能を抑制する可能性がある。

F. 健康危険情報

総括報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitazawa H, Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Tuerxun T, Kudo M, and Kunugi H. Cyclophosphamide promotes the cell survival via activation of intracellular signaling in cultured cortical neurons. *Neurosci Lett.* (2010) 470, 139-144.
2. Tuerxun T, Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Kitazawa H, Kudo M, and Kunugi H. SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression. *Neurosci Lett.* (2010) 469, 303-308.
3. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, and Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol.* (2010) 25, 237-258. Review
4. Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H, and Hashido K. Glucocorticoid prevents BDNF-dependent up-regulation of glutamate

receptors via the suppression of microRNA mir-132 expression. *Neuroscience* (2010) 165, 1301-1311.

2. 学会発表

1. 沼川忠広、熊丸絵美、安達直樹、矢ヶ崎有希、泉愛子、功刀浩:グルココルチコイド受容体およびBDNF受容体の相互作用に制御されるBDNF依存的グルタミン酸放出。第52回日本神経化学会(伊香保)大会、2009
2. 安達直樹、沼川忠広、熊丸絵美、伊丹千晶、仙波りつ子、トルグントルスン、功刀浩:フェンサイクリジンによる大脳皮質ニューロンのシナプス減少に、BDNFの分泌阻害が関与する。第52回日本神経化学会(伊香保)大会、2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

統合失調症の候補遺伝子研究による治療標的分子の解明
分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨

統合失調症の連鎖解析によって 22q13 に脆弱性遺伝子が存在する可能性が示されてきた。この連鎖領域に位置する遺伝子の中で、脳での発現や脳の発達への関与が示された遺伝子は統合失調症の有望な候補遺伝子といえる。スコットランド人を対象に行われた最近の関連研究で 22q13 に位置する bromodomain-containing 1 (*BRDI*) 遺伝子が統合失調症と関連することが報告された。*BRDI* の詳細な機能は不明だが、哺乳類動物の脳で広く発現し、転写制御に関与するとの報告がある。本研究では、日本人の統合失調症患者群 626 名、健常対照群 770 名を用いて *BRDI* と統合失調症の関連を遺伝統計学的に検討した。10 個の tagging SNP に加え、imputation で遺伝子型を推定した 20 個の SNP を解析した。さらにリンパ芽球様細胞株を用いて *BRDI* mRNA の発現レベルを患者群 29 名、健常群 30 名の間で比較した。結果、先行研究で関連が報告された rs138880 は本研究でも同様の trend を示したが、*BRDI* と統合失調症の間に有意な関連は見出されなかった。*BRDI* mRNA の発現解析では患者-健常者間で有意差を認めなかった。以上から、日本人において *BRDI* 上に位置する common SNP が統合失調症の発症に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

A. 研究目的

統合失調症は幻覚・妄想、思考障害、感情や社会行動の障害などによって特徴づけられる重篤な精神疾患である。発症には遺伝因子が大きく関与するとされ、双生児研究では遺伝率が 80%程度と算出されている。しかし、本疾患の遺伝形式は複雑で、数多くの遺伝子の関与が示唆されている。

これまでに行われた複数の連鎖解析で本疾患の脆弱性遺伝子が 22q に存在する可能性が報告されてきた。例えば、メリーランドの家族サンプルを用いた研究で 22q13.1 が統合失調症と連鎖することが最初に報告された。続いて緊張病型の統合失調症家系を対象にした連鎖解析で 22q13 が統合失調症と連鎖することが示された。最近の多施設共同研究で行われた連鎖解析でも 22q13.2 の連鎖が報告されている。以上の連鎖解析に加え、2006 年に Severinsen らの行った関連解析で 22q13 に位置

する bromodomain-containing 1 (*BRDI*) 遺伝子が統合失調症と有意に関連することが報告された。*BRDI* の詳細な機能は不明であるが、転写制御に関与すると予想されることや哺乳類動物の脳発達の時期に広く発現することを考慮すると、本遺伝子が中枢神経系の発達に重要な役割を果たす可能性が示唆される。

以上を踏まえ、本研究では日本人を対象として *BRDI* と統合失調症の関連を遺伝統計学的に検討した。さらにリンパ芽球様細胞株を用いて、*BRDI* mRNA の発現レベルを患者-健常者間で比較検討した。

B. 研究方法

1. 被験者

関連研究では 626 名の統合失調症患者、770 名の健常者を対象とした。発現解析では 29 名の統合失調症患者、30 名の健常者を対象とした。全ての被

験者は日本人で本州在住である。診断は2名以上の精神科医がDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)に基づいて行った。健常者は非構造化面接を用いて、中枢神経系疾患や精神病症状を有する者を除外した。本研究は名古屋大学および藤田保健衛生大学の倫理委員会の承認を受け、全ての対象者には研究に関しての十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2. tagging SNP の選出、遺伝子型解析、データのクオリティー・コントロール

Hap Map データベースおよび ABI SNP browser を用いて *BRD1* の遺伝子領域全体、上下流 5000bp 以内に存在する SNP に関して連鎖不平衡解析を行った。Tagging SNP を選出する条件は、1) 日本人において minor allele frequency > 5%、2) 2つの SNP 間の相関係数が 0.9 以上のときは1つのみ選出、とした。結局、10個の SNP が tagging SNP として選出された。この中には先行研究で統合失調症との関連が報告された rs138880 も含まれた。さらに先行研究で関連が示された rs4468 も tagging SNP として加えたため、最終的に11個の SNP を tagging SNP として選出した。全ての SNP は TaqMan assay (Applied Biosystems Japan Ltd, Tokyo, Japan) で遺伝子型を決定した。遺伝子型データのクオリティー・コントロールを三つの方法で行った。1) ハーディ-ワインベルグ平衡からの逸脱を確認、2) 無作為に選んだ20名の duplicated sample で遺伝子型の一致率を確認、3) 健常者群におけるそれぞれの SNP の minor allele frequency と HapMap データベースの日本人データの比較。

3. Imputation

MACH プログラムを用いて imputation を行い、直接遺伝子型決定を行わなかった20個の SNP の遺伝子型を10個の tagging SNP の遺伝子型情報を用いて予測した。Imputation を併用することで標的領域の common variant のカバー率が向上し、統計的な検出力が向上した。

4. 統計学的解析

ハーディ-ワインベルグ平衡からの逸脱は χ^2 検定を用いた。各々の SNP の関連解析も χ^2 検定を用いて解析し、有意水準は 0.05 とした。ハプロタイプ解析では対数尤度比検定を用いてハプロタイプと統合失調症との関連を解析した。

5. メタアナリシス

先行研究で統合失調症との関連が示された rs138880 のメタアナリシスを行った。rs4468 は本研究では多型性が確認できなかったため、メタアナリシスは行わなかった。メタアナリシスには Severinsen らのデータと本研究のデータを用いた。Comprehensive Meta-Analysis software を用いて、fixed effect モデルで解析を行った。

6. リンパ芽球様細胞株の樹立とリアルタイム PCR を用いた定量解析

被験者の末梢血からリンパ球を標準的なプロトコルで分離し、20%ウシ胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシンを含んだ RPMI-1460 medium で培養した。その後、Epstein-Barr virus に感染させ、不死化させた。コロニーが形成された後、細胞株は週3回継代された。樹立されたリンパ芽球様細胞株から RNeasy Plus Mini kit を用いて total RNA を抽出した。High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kits を用いて、total RNA から cDNA を合成した。TaqMan 遺伝子発現アッセイにてリアルタイム定量的 PCR を行った。*BRD1* の相対的な発現量は modified $\Delta\Delta$ cycle threshold method で算出した。Normalization factor は *YWHAZ*, *B2M*, *UBC* の3つの遺伝子の幾何平均とした。発現比の95%信頼区間を算出するために bootstrapping 法を用いた。

C. 研究結果

1. 関連解析

クオリティー・コントロールでは、ハーディ-ワインベルグ平衡からの逸脱を認めた SNP はなく、duplicated sample の遺伝子型は100%一致した。それぞれの SNP の健常者群における minor allele frequency は HapMap データベースのそれとおおむね等しかった。本研究の統計学的検出力は統合失調症の有病率を1%、genotype relative risk を 1.24-1.55 としたときに80%以上の検出力が得られた。11個の tagging SNP のうち、rs4468 は本研究では多型性を確認できなかったため、その後の解析から除外した。残り10個の SNP の関連解析では、アレル頻度、遺伝子型頻度、ハプロタイプ頻度で統合失調症との関連を示すものはなかった。しかし、先行研究で関連が示された rs138880 は本研究でも同様の trend を示した。

2. Imputation

Imputation で遺伝子型が決定された 20 個の SNP に関しても統合失調症との関連を示すものはなかった。

3. メタアナリシス

先行研究と本研究での rs138880 のオッズ比はそれぞれ 1.73、1.14 であった。Fixed model でメタアナリシスを行った結果、有意に統合失調症と関連した。(pooled OR=1.25, 95%CI=1.03-1.52, P=0.02)

4. 発現解析

29 名の統合失調症患者、30 名の健常者から樹立したリンパ芽球様細胞株を用いて *BRDI* mRNA の発現量を比較した。患者群と健常者群の間に発現量の有意な差は認めなかった (P=0.46)。

D. 考察

日本人を対象にした統合失調症の関連解析で *BRDI* が統合失調症と強く関連する証拠が得られなかった理由として、本遺伝子が民族特異的なリスク因子である可能性、本研究の統計学的な検出力が十分でなかった可能性が挙げられる。また、本研究では比較的頻度の高い common variant で検討したが、頻度の低い rare variant が関与している可能性は否定できない。Population stratification が結果に影響を与えた可能性はあるが、本研究で用いたサンプルは本州の比較的狭い地域で収集されておりその影響は限定的と考えられる。コケージアンと日本人の間で *BRDI* 座位の連鎖不平衡構造に違いがあることも結果に影響を与えた可能性がある。これに関連して、コケージアンのみで *BRDI* に正の選択圧がかかったとの報告があり、選択圧の民族間の違いが *BRDI* における連鎖不平衡構造の違いを生んだ可能性が考えられる。発現解析では *BRDI* mRNA の発現量に患者-健常者間で差が認められなかった。これは関連解析の結果と矛盾しない。中枢神経系の疾患の遺伝子発現を解析する際に入手しやすい末梢組織由来のサンプルを用いることには議論がある。しかし、ヒトの様々な組織の転写プロファイル調べた研究で、末梢組織が脳組織の転写プロファイリングを反映することが示され、脳組織の代わりにリンパ芽球様細胞株を使用したことは一定の妥当性があるといえる。

E. 結論

日本人において *BRDI* 上に位置する common SNP が統合失調症の発症に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。しかし、先行研究で関連が報告された rs138880 はメタアナリシスで統合失調症と有意な関連を示したことから、最終的な結論を得るにはさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: A three-stage case-control association study. *Schizophr Res*. 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]
- Ohnuma T, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Okochi T, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H: No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. *Schizophr Res*. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]
- Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T, Tsunoka T,

- Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. *Neuropharmacology*. 2010 Feb 21. [Epub ahead of print]
- Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*. 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]
 - Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]
 - Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Mizukami K, Hori T, Shimoda K, Ujike H, Ozaki N, Iijima K, Takemura K, Aoshima H, Someya T: Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophr Res*. 2010 Jan 16. [Epub ahead of print]
 - Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Itokawa M, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, Arinami T: Association of the HSPG2 Gene with Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Apr;35(5):1155-64.
 - Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Takamura H, Yamamori H, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Yamada K, Numata S, Ikeda M, Tanaka T, Kudo T, Ueno S, Yoshikawa T, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M: The chitinase 3-like 1 gene and schizophrenia: evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010 Feb;116(2-3):126-32.
 - Okumura T, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of functional polymorphisms in neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. *Neuropsychobiology*. 2010;61(2):57-63.
 - Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, Kimura H, Iidaka T, Ozaki N: Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
 - Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: HTR2A is Associated with SSRI Response in Major Depressive Disorder in a Japanese Cohort. *Neuromolecular Med*. 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

- Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009 Nov 20. [Epub ahead of print]
 - Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Baba A, Takeda M, Kunugi H: Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2010 Jan 14;468(3):300-2.
 - Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Nov 11. [Epub ahead of print]
 - Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T: The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010 Jan;116(1):61-7.
 - Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, Kinoshita Y, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Kishi T, Zaharieva I, Owen MJ, O'Donovan MC, Ozaki N, Iwata N: Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 1;67(3):283-6.
 - Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams HJ, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen MJ, O'Donovan MC, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N: Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression, and genetic case-control association approaches. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 1;67(3):263-9.
2. 学会発表
- Ito Y, Shinnosuke Yamada BA, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Akira Yoshimi, Taku Nagai, Yukihiko Noda, Kinji Ohno, Norio Ozaki: ANALYSES OF GENE EXPRESSION PROFILE AND ABERRANT SPLICING IN SCHIZOPHRENIA USING EXON ARRAY, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, California, USA, 2009
 - Yoshimi A, Nagai T, Yamada S, Ishihara R, Ohashi M, Ito Y, Noda Y, Yamada K, Ozaki N: PROTEOMIC ANALYSIS OF THE LYMPHOBLASTOID CELL LINE IN THE JAPANESE SCHIZOPHRENIC PATIENTS, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, California, USA, 2009
 - Shinnosuke Yamada YI, Branko Aleksic, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Akira Yoshimi, Taku Nagai, Yukihiko Noda, Kinji Ohno, Norio Ozaki: Genome-wide Analysis of Gene Expression Profile and Transcript Isoform Variation in Schizophrenia, in The 1st Meeting of the Asian College on Neuropsychopharmacology. Kyoto, 2009
 - Ozaki N: DISC1-interacting molecule and schizophrenia, in 9th World Congress of Biological Psychiatry: Symposium Genetic strategies in the search for genes in schizophrenia. Paris, France, 2009

Nakamura Y, Ito Y, Aleksic B, Kushima I, Yasui-Furukori N, Inada T, Ono Y, Ozaki N: Influence of HTR2A polymorphisms and parental rearing on the personality traits in healthy Japanese, in XVIIIth World Congress on Psychiatric Genetics. San Diego, 2009

Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Association Study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population, in The 54th annual meeting of the Japan society of human genetics. Tokyo, 2009

Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Iwata N, Ozaki N: FURTHER EVIDENCE FOR ASSOCIATION OF WNT PATHWAY RELATED GENES WITH SCHIZOPHRENIA, in WCPG 2009. San Diego, 2009

Koide T, Kushima I, Ito Y, Aleksic B, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Dense association mapping of dihydropyrimidinase-like 2 (DPYSL2) gene in susceptibility to schizophrenia in the Japanese population, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG) 2009. San Diego, California, USA, 2009

Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: An association study of tagging SNPs of RAB23 and schizophrenia in Japanese population, in XVII World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG). San Diego, US, 2009

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。

全ゲノム情報を用いた統合失調症診断法の開発

分担研究者 岩田 仲生 藤田保健衛生大学医学部 教授

研究要旨

統合失調症の病態生理は、遺伝的要因が大きく寄与すると考えられている。近年のゲノム科学の進展により、全ゲノムを対象とした解析が可能となってきたが、SNPを用いた関連解析では、確定的な遺伝子多型の同定には至っていない。一方で、遺伝子数の変異（Copy Number Variant: CNV）は、稀ではあるが、疾患に対して大きなリスクを持つ CNV が複数の領域報告されており、他の民族を用いた追試が必要とされている。本研究では、DNA チップを用いた CNV 解析を日本人を対象に行い、既報の領域（1q21.1、NRXN の欠失、16p13.1 の重複）に CNV を確認した。これらを持つ患者は、統合失調症を発症するリスクが高いと予想され、この領域の CNV が持つ機能的意義を解析することで、統合失調症の病態生理解明につながる可能性が高い。さらに、これらの患者を新たな疾患カテゴリーに診断しなおし、旧来の「統合失調症」と別に扱うことで、より均一性の高い診断が可能となる。

A. 研究目的

統合失調症は、思春期以後に発症し、幻覚・妄想といった陽性症状、感情鈍麻・意欲の減退・社会的引きこもりなどの陰性症状、さらには認知機能障害などを特徴とする疾患である。その有病率は100人に1人といわれており、決して稀な疾患ではない。双生児・家系研究などの結果から、発症には、遺伝的要因がかなりの割合で関与することがわかっているが、詳細な原因は未だ不明のままである。

現在までに、この遺伝的リスクを検討するべく、多くの研究がなされてきた。最近では、ゲノム科学の進展により、各個人に存在する全ゲノム上の多数の遺伝子変異（例えば一塩基多型）を用いて、個々の変異がどの程度疾患に関連するかを検討する全ゲノム関連解析が盛んに行われている。この方法論の基盤となるのは、統合失調症のような「ありふれた疾患（common disease）」は、個々

の遺伝子変異が寄与するリスクは低い、頻度の高い多型（common variant）が複数関係することによって引き起こされる」という仮説（common disease-common variant 仮説）のもとに行われる。しかし、他の「ありふれた疾患」、例えば糖尿病などは、この仮説に合致する確度の高いリスク遺伝子変異が発見されてきているが、統合失調症の場合は確定的といえる遺伝子変異は今のところ見つかっていない。

一方で、「稀ではあるが、遺伝子頻度が寄与するリスクが高い変異がある」とする仮説も存在する。その原因として、近年注目されているのがコピー数多型（CNV）があげられる。複数の領域でリスクとなる CNV の報告がなされており、異なる民族を用いたサンプルでの確認が必要である。もし、確定的な CNV を同定できれば、その領域の機能を確認することで、統合失調症の病態生理解明の足がかりとなりうる。さらに、これらの患者を新た

な疾患カテゴリーに診断しなおし、旧来の診断基準からなる「統合失調症」と別の疾患として扱うことで、ヘテロな診断と考えられる「統合失調症」をより均一性の高いものに絞り込むことが可能となる。

本研究は、全ゲノムの DNA チップを用いることで、稀な CNV を同定し、これらが日本人統合失調症に関連するかどうかを検討することを目的に遂行された。

B. 研究方法

1) 対象

DSM-VI-TR によって診断された日本人統合失調症 575 名と、日本人正常対照者 564 名を対象とした。

2) DNA チップと CNV call

470K の SNPs と 420K の copy number プローベを持つ Affymetrix 5.0 chip を用い、各プローベのシグナルを抽出した。この際、CNV の call は Birdsuite を用いた。

3) Quality control (QC)

Initial QC として、a) quality call rate (>86%, by genotyping console)、b) SNP call rate (>95%)、c) 主成分分析を用いた集団の構造化を示すサンプル (7 名) をまず除外した。引き続き、d) 信頼度の低い CNV (LOD<10)、e) 100kb 以下の CNV、f) probe coverage の低い CNV、g) サンプルごとに計測されるノイズの指標の高いサンプル、h) 20 個以上の CNV を持つサンプルを除外した。最後に頻度の高い CNV (1%以上) を除外し、最終的に 1052 個の CNV が解析対象となった。

4) 統計解析

症例対照間で、個々の持つ CNV の総数の差異を検討する CNV burden の関連は片側の Fisher's exact test 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年度以降、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ている。

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。

研究結果

CNV burden では、統合失調症患者が多く CNV を持つ傾向が見られたが、統計的有意差は確認できなかった ($P=0.087$: 統合失調症:正常対照者 = 1.1:0.95)。

下位解析として、CNV のタイプ

{deletion(del)+duplication(dup)、del、dup}、大きさ (100-200kb、200-500kb、500-1Mb、1Mb以上) に分け、関連を検討した。唯一、del+dup の 100-200kb のカテゴリーで有意差が認められた ($P=0.046$)。

次に、領域ごとの CNV を個別に確認した。多くの領域で統合失調症にのみ見られる CNV が認められたが、特に、複数の報告がなされている 1q21.1 と NRXN1 の del、16p13.1 の dup を日本人でも追試することが出来た。

特記すべきことなし。

C. 考察

本年度の解析においては、統合失調症患者に CNV を持つ割合が高いという仮説を、統計的有意差で示すことはできなかったが、同じ方向性で、その傾向を示すことは出来た。この理由としては、少ないサンプル数による検出力不足が挙げられる。対象とした CNV は、稀なものであるために、より多くのサンプル数を用いた検討が必要である。

一方で、既報のうち、有望とされる領域のいくつかを日本人サンプルで確認できた。特に 1q21.1 と NRXN1 の del、16p13.1 の dup は白人を対象とした報告が複数なされており、日本人でも確認できたことは興味深い。この領域をノックダウンした動物モデルなどを作成し、この CNVs の機能解析を行うことで、統合失調症の病態生理の解明につながることを期待される。また、我々のサンプルでは、これらの CNV を持つ患者に、特異的な症候論的特徴は現在のところ認められていないが、臨床的にフォローアップを続けていく予定である。特に、治療反応性、予後などを確認することで、現状の「統合失調症」の診断を再定義し、稀ではあるがこの CNV 特異的な、新たな疾患カテゴリーを提唱できる可能性を持つと考える。

D. 結論

日本人統合失調症患者は、正常対照者に比較し、CNV の数を持つ割合が高い傾向が認められた。また、複数の領域で、疾患感受性に影響することが想定される CNV を同定できた。今後はより検出力を上げるために、さらなるサンプルを検討することが必要であり、現在準備中である。

E. 健康危険情報

F. 研究発表

1. 論文発表 (2009-2010)

1. Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. HTR2A is Associated with SSRI Response in Major Depressive Disorder in a Japanese Cohort. *Neuromolecular Med.* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
2. Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, Kinoshita Y, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Kishi T, Zaharieva I, Owen MJ, O'Donovan MC, Ozaki N, Iwata N. Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population. *Biol Psychiatry.* 2009 Oct 31. [Epub ahead of print]
3. Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams HJ, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen MJ, O'Donovan MC, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N. Identification of Novel Candidate Genes for Treatment Response to Risperidone and Susceptibility for Schizophrenia: Integrated Analysis Among Pharmacogenomics, Mouse Expression, and Genetic Case-Control Association Approaches. *Biol Psychiatry.* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print]
4. Okuda A, Kishi T, Okochi T, Ikeda M, Kitajima T, Tsunoka T, Okumukura T, Fukuo Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Translin-Associated Factor X Gene (TSNAX) may be Associated with Female major Depressive Disorder in the Japanese