

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)

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 *BRD1* 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)。

2) MTHFR

統合失調症患者 (696人) と健常者 (747人) における *MTHFR* との遺伝子関連解析では、アレル、ジェノタイプに関して有意な関連は認められなかったが、ハプロタイプ (rs1801133、rs17421511、rs17037396、rs9651118) に関して弱い関連が認められた ($p < 0.05$)。

Imputation 解析の結果、*MTHFR* の遺伝子領域に1. 関連のあるSNPsが認められた (rs17421511: $p = 0.014$, rs11121832: $p = 0.041$, rs2066471: $p = 0.016$, rs7533315: $p = 0.016$)。

有意な関連が認められた4つのSNPs (rs1801133、rs17421511、rs17037396、rs9651118) について、独立したサンプル [統合失調症患者 (797人)、健常者 (1025人)] を用いて再確認した結果、有意な関連は認められなかった。

2つの機能的多形 [rs1801133 (C677T)、rs1801131 (A1298C)] に関して、既報18研究の結果と統合したメタ解析を行った結果、rs1801133と統合失調症との間に有意な関連が認められた ($p = 0.000833$)。

3) NETO1

統合失調症患者 (575人) と健常者 (564人) における *NETO1* との遺伝子関連解析では、アレル、ジェノタイプ、ハプロタイプに関して有意な関連は認められなかったが、メタアナリシスでは弱い3シグナル (rs17795324: $p = 0.028$, rs8098760: $p = 0.017$, rs17086492: $p = 0.003$) が認められた ($p < 0.05$)。

これらの3シグナルは、認知機能 (CPT・WCST) との関連を示さなかった。

D. 考察と結論

今回、CD-CV 仮説に則り、BRD1, CRMP2, MTHFR, NETO1 上の common variant と統合失調症との関連は検出されなかった。NETO1 において meta-analysis (JGWAS と今回の sample 間で実施) において、3SNPs において有意が示唆されたので、認知機能である CPT, WCST との関連も調べたが、有意には至らなかった。

CD-CV 仮説に則った関連解析では有意な所見が得られず、今後、統合失調症の missing heritability の解決には Common Disease Rare Variant (CD-RV) も考慮に入れた検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

論文発表

- Schizophr Res: Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki N: Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia: A postmortem study. 134 (2-3):137-42, 2012
- Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet: Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. 159B (1):30-7, 2012
- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Yoshimura T, Usui H, Takahashi N, Yoshimi A, Saito S, Aleksic B, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N: Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population. 35 (5):1268-72, 2011
- Curr Neuropharmacol: Yokobayashi E, Ujike H, Kotaka T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association study of serine racemase gene with methamphetamine psychosis. 9

(1):169-75, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. 9 (1):163-8, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No Association Between GRM3 and Japanese Methamphetamine-Induced Psychosis. 9 (1):160-2, 2011

• *Psychogeriatrics*: Tsunoda A, Iritani S, Ozaki N: Presenile dementia diagnosed as posterior cortical atrophy. 11 (3):171-6, 2011

• *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*: Takata A, Kim SH, Ozaki N, Iwata N, Kunugi H, Inada T, Ujike H, Nakamura K, Mori N, Ahn YM, Joo EJ, Song JY, Kanba S, Yoshikawa T, Kim YS, Kato T: Association of ANK3 with bipolar disorder confirmed in East Asia. 156 (3):312-5, 2011

• *Biol Psychiatry*: Takahashi N, Nielsen KS, Aleksic B, Petersen S, Ikeda M, Kushima I, Vacaresse N, Ujike H, Iwata N, Dubreuil V, Mirza N, Sakurai T, Ozaki N, Buxbaum JD, Sap J: Loss of Function Studies in Mice and Genetic Association Link Receptor Protein Tyrosine Phosphatase alpha to Schizophrenia. 70 (7):626-35, 2011

• *Brain Res*: Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N: Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia. 1392 47-53, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. 9 (1):155-9, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata

N: Genetic Association Analysis of NOS3 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. 9 (1):151-4, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H: Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence. 9 (1):183-9, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H: Association between the Regulator of G-protein Signaling 9 Gene and Patients with Methamphetamine Use Disorder and Schizophrenia. 9 (1):190-4, 2011

• *J Affect Disord*: Ogasawara K, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshida K, Ando K, Iwata N, Kayukawa Y, Ozaki N: Depression associated with alcohol intake and younger age in Japanese office workers: a case-control and a cohort study. 128 (1-2):33-40, 2011

• *Int J Neuropsychopharmacol*: Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A, Ozaki N, Nabeshima T: Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. 14 (4):459-77, 2011

• *Stress*: Miura H, Ando Y, Noda Y, Isobe K, Ozaki N: Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice. 14 (3):262-72, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. 9 (1):137-42, 2011

• *Curr Neuropharmacol*: Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. 9 (1):176-82, 2011

• *Chronobiol Int*: Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Matsunaga S, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Serretti A, Correll CU, Iwata

N: The CLOCK Gene and Mood Disorders: A Case-Control Study and Meta-analysis. 28 (9):825-33, 2011

• Psychiatry Res: Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Kitajima T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Naitoh H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta-analysis. 185 (1-2):20-6, 2011

• Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Correll CU, Iwata N: Lack of association between translin-associated factor X gene (TSNAX) and methamphetamine dependence in the Japanese population. 35 (7):1618-22, 2011

• Curr Neuropharmacol: Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Lack of association between prokineticin 2 gene and Japanese methamphetamine dependence. 9 (1):133-6, 2011

• Curr Neuropharmacol: Kishi T, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association Analysis of Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Japanese Methamphetamine Dependence. 9 (1):129-32, 2011

• Drug Alcohol Depend: Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. 113 (1):1-7, 2011

• Genes Brain Behav: Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N: SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. 10 (3):257-263, 2011

• J Psychosom Res: Ishikawa N, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Usui H, Ozaki N:

Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. 71 (4):264-9, 2011

• Biol Psychiatry: Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Kishi T, Okumura T, Fukuo Y, Williams HJ, Hamshere ML, Ivanov D, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Ujike H, Takeda M, Craddock N, Kaibuchi K, Owen MJ, Ozaki N, O'Donovan MC, Iwata N: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. 69 (5):472-8, 2011

• Psychiatry Clin Neurosci: Iijima Y, Aleksic B, Ozaki N: Necessity for ethical consideration of research in the aftermath of disaster. 65 (5):535-6, 2011

• J Obstet Gynaecol Res: Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, Tanaka S, Ozaki N, Tamakoshi K, Kikkawa F: Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. 37 (10):1283-9, 2011

• Neuropsychopharmacology: Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 36 (9):1921-31, 2011

• Schizophr Res: Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M: No association between the PCM1 gene and schizophrenia: A multi-center case-control study and a meta-analysis. 129 (1):80-4, 2011

• J Neurol Sci: Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Akiyama H, Shibayama H, Ozaki N: Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. 301 (1-2):77-85, 2011

• J Affect Disord: Fukuo Y, Kishi T, Kushima I, Yoshimura R, Okochi T, Kitajima T, Matsunaga S, Kawashima K, Umene-Nakano W, Naitoh H, Inada T,

Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Possible association between ubiquitin-specific peptidase 46 gene and major depressive disorders in the Japanese population. 133 (1-2):150-7, 2011

- PLoS One: Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T: DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. 6 (8):e23881, 2011

- Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet: Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y: Positive association of Phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. 156 (7):850-8, 2011

- PLoS One: Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Ikeda M, Inada T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N: A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and toll-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. 6 (12):e28929, 2011

- Schizophr Res: Yoshimi A, Aleksic B, Kawamura Y, Takahashi N, Yamada S, Usui H, Saito S, Ito Y, Iwata N, Inada T, Noda Y, Yamada K, Ozaki N: Gene-wide association study between the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and schizophrenia in the Japanese population, with an updated meta-analysis on currently available data. 124 (1-3):216-22, 2010

- J Hum Genet: Yazaki S, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Otowa T, Watanabe Y, Someya T, Iwata N, Kunugi H, Ozaki N, Arinami T: An association study between the dymeclin gene and schizophrenia in the Japanese population. 55 (9):631-4, 2010

- Psychogeriatrics: Ukai K, Matsuo K, Nakamura R, Sobue G, Kosaka K, Shibayama H, Iritani S, Ishihara R, Ozaki N: A case of dementia with Lewy bodies that temporarily showed symptoms similar to Creutzfeldt-Jakob disease. 10 (4):201-5, 2010

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry:

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. 34 (4):639-44, 2010

- Psychiatry Clin Neurosci: 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. 64 (1):62-9, 2010

- Hum Psychopharmacol: Takahashi M, Iwamoto K, Kawamura Y, Nakamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N: The effects of acute treatment with tandospirone, diazepam, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. 25 (3):260-7, 2010

- Neurosci Lett: Takahashi M, Iwamoto K, Fukatsu H, Naganawa S, Iidaka T, Ozaki N: White matter microstructure of the cingulum and cerebellar peduncle is related to sustained attention and working memory: a diffusion tensor imaging study. 477 (2):72-6, 2010

- Schizophr Res: 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. 119 (1-3):210-218, 2010

- Neuropsychopharmacology: 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. 35 (5):1155-64, 2010

- Neuropsychobiology: Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardu R, Bui ET, Chillotti C, Cichon S, Czerski P, Del Zompo M, Detera-Wadleigh SD, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Hoban R, Iwata

- N, Kassem L, Kato T, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, Kelsoe JR, Kusumi I, Laje G, Leckband SG, Manchia M, Macqueen G, Masui T, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Piccardi P, Richardson S, Rouleau G, Reif A, Rybakowski JK, Sasse J, Schumacher J, Severino G, Smoller JW, Squassina A, Turecki G, Young LT, Yoshikawa T, Bauer M, McMahon FJ: The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An Initiative by the NIMH and IGLI to Study the Genetic Basis of Response to Lithium Treatment. 62 (1):72-78, 2010
- Psychiatry Clin Neurosci: Okuda A, Suzuki T, Kishi T, Yamanouchi Y, Umeda K, Haitoh H, Hashimoto S, Ozaki N, Iwata N: Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. 64 (3):268-73, 2010
 - Neuromolecular Med: 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 population. 12 (1):78-85, 2010
 - Schizophr Res: 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. 118 (1-3):300-2, 2010
 - Schizophr Res: 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. 116 (2-3):126-32, 2010
 - Schizophr Res: 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. 116 (1):61-7, 2010
 - Int J Neuropsychopharmacol: Noda Y, Mouri A, Ando Y, Waki Y, Yamada SN, Yoshimi A, Yamada K, Ozaki N, Wang D, Nabeshima T: Galantamine ameliorates the impairment of recognition memory in mice repeatedly treated with methamphetamine: involvement of allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors and dopaminergic-ERK1/2 systems. 13 (10):1343-54, 2010
 - Qual Life Res: Nishiyama T, Ozaki N: Measurement limit of quality-of-life questionnaires in psychiatric settings. 19 (1):25-30, 2010
 - J Hum Genet: 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 personality traits in healthy Japanese subjects. 55 (12):838-41, 2010
 - Neurochem Int: Morikawa T, Manabe T, Ito Y, Yamada S, Yoshimi A, Nagai T, Ozaki N, Mayeda A: The expression of HMGA1a is increased in lymphoblastoid cell lines from schizophrenia patients. 56 (6-7):736-9, 2010
 - Neurosci Lett: Miyata S, Noda A, Ozaki N, Hara Y, Minoshima M, Iwamoto K, Takahashi M, Iidaka T, Koike Y: Insufficient sleep impairs driving performance and cognitive function. 469 (2):229-33, 2010
 - J Hum Genet: 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. 55 (3):133-6, 2010
 - Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet: 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. 153B (3):786-91, 2010
 - J Hum Genet: Koide T, Aleksic B, Ito Y, Usui H, Yoshimi A, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2

gene (DPYSL2) with schizophrenia in Japanese subjects. 55 (7):469-72, 2010

• Behav Brain Funct: Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. 6 (1):50, 2010

• Neuropharmacology: 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. 58 (7):1168-73, 2010

• Neuromolecular Med: 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. 12 (3):237-42, 2010

• J Affect Disord: Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Fukuo Y, Naitoh H, Umene-Nakano W, Inada T, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. 126 (1-2):167-173, 2010

• Neuropharmacology: Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. 58 (2):452-6, 2010

• Hum Psychopharmacol: Kishi T, Fukuo Y, Yoshimura R, Okochi T, Kitajima T, Naitoh H, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Pharmacogenetic study of serotonin 6 receptor gene with antidepressant response in major depressive disorder in the Japanese population. 25 (6):481-6, 2010

• Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet: Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara

G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T: Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. 153B (2):484-493, 2010

• Clin Neuropharmacol: Ito M, Kimura H, Yoshida K, Kimura Y, Ozaki N, Kurita K: Effectiveness of milnacipran for the treatment of chronic pain in the orofacial region. 33 (2):79-83, 2010

• Schizophr Bull: Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. 36 (4):756-65, 2010

• Biol Psychiatry: 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. 67 (10):974-82, 2010

• Neurosci Res: Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Yamada S, Waki Y, Noda Y, Furukawa H, Nabeshima T, Ozaki N: Immunohistochemical study of vesicle monoamine transporter 2 in the hippocampal formation of PCP-treated mice. 68 (2):125-30, 2010

• Synapse: Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Ozaki N: Immunohistochemical study of vesicle monoamine transporter 2 in the hippocampal region of genetic animal model of schizophrenia. 64 (12):948-53, 2010

• Biol Psychiatry: 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. 67 (3):263-9, 2010

• Biol Psychiatry: 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. 67 (3):283-6, 2010

• J Cogn Neurosci: Iidaka T, Saito DN, Komeda H, Mano Y, Kanayama N, Osumi T, Ozaki N, Sadato N: Transient neural activation in human amygdala involved in aversive conditioning of face and voice. 22 (9):2074-85, 2010

• World J Biol Psychiatry: Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H: A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. 11 (2 Pt 2):431-8, 2010

• Neurosci Lett: 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. 468 (3):300-2, 2010

• Neurosci Res: Fukuo Y, Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Umene-Nakano W, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 6 receptor gene and mood disorders: case-control study and meta-analysis. 67 (3):250-5, 2010

• Neuromolecular Med: Fukuo Y, Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumukura T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Umene-Nakano W, Naitoh H, Inada T, Yoshimura R, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Lack of Association Between MAGEL2 and Schizophrenia and Mood Disorders in the Japanese Population. 12 (3):285-91, 2010

• Schizophr Res: 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. 118 (1-3):106-12, 2010

• Schizophr Res: 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. 118 (1-3):113-7, 2010

• Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics: Adachi Y, Aleksic B, Ozaki N: Comparison of pharmacological profiles of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. 1 10-15, 2010

• J Hum Genet: Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T: Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. 54 (1):62-5, 2009

• J Hum Genet: Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T: A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. 54 (7):430-2, 2009

• Psychiatry Clin Neurosci: Ukai K, Shibayama H, Ishihara R, Ozaki N: Distribution of neurofibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. 63 (5):646-51, 2009

• Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. 33 (4):625-9, 2009

• Mitochondrion: Ueno H, Nishigaki Y, Kong QP, Fuku N, Kojima S, Iwata N, Ozaki N, Tanaka M: Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. 9 (6):385-93, 2009

• Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T,

- Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of Group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. 33 (5):875-9, 2009
- Psychiatry Res: Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. 172 (2):128-35, 2009
 - Psychiatry Res: Shibata H, Tani A, Chikuhara T, Kikuta R, Sakai M, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the group III metabotropic glutamate receptor genes, GRM4 and GRM7, with schizophrenia. 167 (1-2):88-96, 2009
 - Neuromolecular Med: Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: No association between polymorphisms of neuronal oxide synthase 1 gene (NOS1) and schizophrenia in a Japanese population. 11 (2):123-7, 2009
 - Neuropsychobiology: 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. 61 (2):57-63, 2009
 - Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. 33 (5):903-5, 2009
 - Schizophr Res: Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. 110 (1-3):140-8, 2009
 - Psychiatry Clin Neurosci: Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. 63 (3):417-22, 2009
 - Schizophr Res: Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, Tokunaga H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Ueno S, Fukunaga T, Tanaka T, Kudo T, Arai H, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M: Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. 109 (1-3):80-5, 2009
 - Neurosci Lett: Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. 463 (1):60-3, 2009
 - Psychiatry Clin Neurosci: Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N: Practice-based depression screening for psychiatry outpatients: feasibility comparison of two-types of Center for Epidemiologic Studies Depression Scales. 63 (5):632-8, 2009
 - Psychiatry Clin Neurosci: Nishiyama T, Ozaki N, Iwata N: Use of questionnaire infeasibility in order to detect cognitive disorders: example of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in psychiatry settings. 63 (1):23-9, 2009
 - Neurosci Lett: Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. 455 (2):120-3, 2009
 - Stress: Miura H, Shirokawa T, Isobe K, Ozaki N: Shifting the balance of brain tryptophan metabolism elicited by isolation housing and systemic administration of lipopolysaccharide in mice. 12 (3):206-14, 2009
 - J Neurochem: Kubota K, Inoue K, Hashimoto R,

- Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M: Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. 2009
- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. 33 (6):1046-9, 2009
 - Hum Mol Genet: Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T: Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. 18 (13):2483-94, 2009
 - J Hum Genet: Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kawashima K, Okochi T, Kitajima T, Kinoshita Y, Okumura T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. 54 (11):629-33, 2009
 - Neuromolecular Med: Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Ozaki N, Iwata N: Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. 11 (2):114-22, 2009
 - Neurosci Res: Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population. 64 (2):231-4, 2009
 - Neuropsychobiology: Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N: Orphan Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Fluvoxamine Response in Major Depressive Disorder in the Japanese Population. 59 (4):234-238, 2009
 - Neuromolecular Med: Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Ozaki N, Iwata N: CLOCK may predict the response to fluvoxamine treatment in Japanese major depressive disorder patients. 11 (2):53-7, 2009
 - Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. 259 (5):293-7, 2009
 - Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry: Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. 33 (5):895-8, 2009
 - Psychiatr Genet: Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N: Association analysis of functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene with schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. 19 (4):217-8, 2009
 - Schizophr Res: Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N: BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. 112 (1-3):72-9, 2009
 - Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet: Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T: Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population.

150B (8):1110-7, 2009

・ Psychiatry Res: Hakamata Y, Iwase M, Iwata H, Kobayashi T, Tamaki T, Nishio M, Matsuda H, Ozaki N, Inada T: Gender difference in relationship between anxiety-related personality traits and cerebral brain glucose metabolism. 173 (3):206-11, 2009

・ Psychiatr Genet: Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. 19 (1):6-13, 2009

2. 学会発表

・ Hagikura M, Sekiguchi H, Iritani S, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki, N: Immunohistochemical study of GABAergic neurons in the hippocampal formation of genetically modified animal model of schizophrenia, in 8th IBRO World Congress of Neuroeience. Florence, 2011

・ Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Nabeshima T, Kaibuchi K, Ozaki, N: Immunohistochemical study of VMAT 2 in the hippocampal formation of animal models of schizophrenia, in 8th IBRO World Congress of Neuroeience. Florence, 2011

・ Koide T, Aleksic B, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki, N: Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia, in WFSBP 2011: world congress of biological psychiatry. Prague, Czech Republic, 2011

・ Koide T, Aleksic B, Yoshimi A, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki, N: Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia, in WCPG 2011, world congress of psychiatric genetics. Omni Shoreham Hotel, Washintong, DC, United States, 2011

・ Kunimoto S, Takahashi K, Adachi K, Matsuzaki M, Takeda K, Wakita H, Kalaria NR, Maruyama W, Watanabe A: Development of mouse model for CADASIL using mutated Notch3 gene-chronic stress

interaction, in 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011

・ Masahiro Banno BA, Takayoshi Koide, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Itaru Kushima, Masashi Ikeda, Toshiya Inada, Nakao Iwata, Norio Ozaki: A case control association study and cognitive function analysis of the neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in Japanese Population, in WCPG 2011. Washington, USA, 2011

・ Masahiro Banno TK, Branko Aleksic, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki: 統合失調症患者において Wisconsin Card Sorting Test score に関連する臨床因子の解析, in 第 33 回日本生物学的精神医学会. Tokyo, 2011

・ Ozaki, N: Genome study of Japanese schizophrenia: GWAS, CNV and Rare variants: Symposium: Neuroscience and neurochemistry in Japan, in WFSBP Congress 2011. Prague, 2011

・ Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki, N: Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically-modified mouse model of schizophrenia, in 8th IBRO World Congress of Neuroeience. Florence, 2011

・ Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki, N: Aging effects on morphologies of the superior temporal gyrus and its sub-region in schizophrenia: a postmortem study, in 8th IBRO World Congress of Neuroeience. Florence, 2011

・ 中村由嘉子, 國本正子, 尾崎紀夫: 妊産婦に生じるうつ病を対象としたゲノムコホート研究, in 第 33 回 日本生物学的精神医学会 東京, 2011

・ 久島周: Wnt シグナリングを標的とした統合失調症の分子遺伝学的解析, in 第 7 回統合失調症学会. 東京, 2011

・ 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. , in 第 34 回日本神経科学大会: シンポジウムー精神・神経疾患における神経細胞機能不全の本態を明らかにする. 横浜, 2011

・尾崎紀夫: 精神科日常臨床で必要な遺伝カウンセリング, in 精神神経学会山陰地方会, 2011, p 117

・橋本亮太, 大井一高, 安田由華, 福本素由己, 山森英長, 高橋秀俊, 岩瀬真生, 大河内智, 数井裕光, 斉藤治, 巽雅彦, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 上島国利, 功刀浩, 武田雅俊: RELA Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition, in 日本臨床精神神経薬理学会・日本精神神経薬理学会合同年会, 2011, p 175

・橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 山森英長, 梅田知美, 岡田武也, 高雄啓三, 小林克典, 楯林義孝, 宮川剛, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 武田雅俊: The latest frontiers of schizophrenia research: from gene to environment Neurobiology of candidate genes of schizophrenia, in 神経化学会, 2011, p 140

・臼井比奈子, 吉村智子, 氏家寛, 稲田俊也, 山田光彦, 内村直尚, 岩田仲生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫: GDNF 遺伝子とメタンフェタミン使用障害との関連解析, in 日本アルコール・薬物医学会, 2011, p 202

中村由嘉子, Aleksic B, 久島周, 稲田俊也, 池田匡志, 木下葉子, 岩田仲生, 加藤忠史, 尾崎紀夫: Association study of YWHAE gene with Mood disorder in Japanese population 第32回日本生物学的精神医学会 小倉, 2010

・Tomoko Shiino BA, Itaru Kushima, Yoshihito Ito, Yukako Nakamura, Hiroshi Ujike, Michio Suzuki, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Nakao Iwata and Norio Ozaki: Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. 第32回日本生物学的精神医学会 2010.10.7-9 小倉, 2010

・Koide T, Kushima I, Ito Y, Aleksic B, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene with schizophrenia in the Japanese population.

統合失調症学会 Hakata, Fukuoka Pref., Japan, 2010

・Itaru Kushima YN, Branko Aleksic, Masashi Ikeda, Yoshihito Ito, Tomoko Shiino, Tomo Okochi, Yasuhisa Fukuo, Hiroshi Ujike, Michio Suzuki, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Masatoshi Takeda, Kozo Kaibuchi, Nakao Iwata, Norio Ozaki: Resequencing analyses of four candidate genes (KALRN, VAV3, EPHB1, PCNT) of schizophrenia. WCPG 2010 Athens, Greece, 2010

・Branko Aleksic MI, Yoko Kinoshita, Tomo Okochi, Nick Craddock, Kozo Kaibuchi, Michael Owen, Norio Ozaki, Michael O'Donovan, Nakao Iwata: Overview of the single SNP analysis of Japanese genome wide association study of schizophrenia, in XVIIIth World Congress on Psychiatric Genetics. Athens, Greece, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

・尾崎紀夫, 永井拓, 吉見陽, 山田真之亮: 統合失調症マーカー及びその利用. 国立大学法人名古屋大学 特願 2010-147017 2010.6.29

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

精神疾患の診断は、現在も症候論を基盤として行われおり、診断の補助となる生物学的なマーカーとなるものは同定出来ていない。また、近年の統合失調症を対象とした全ゲノム関連研究(GWAS)でも、少数個のリスク遺伝子同定にとどまっており、診断にいかせる情報は未だ見つかっていない。この理由は、各遺伝子多型の効果量が小さいため、偽陰性を示していることが推測される。従って、いかに見逃しを少なく、真のリスク遺伝子を拾い上げて行くかという新たな方法論の確立が必須である。

本研究では、1) Polygenic component 解析、2) eQTL 解析、を用いることで、統合失調症のリスクは確実に GWAS で用いている DNA chip に存在していることを確認した。さらに、発現に関与する SNP が、疾患感受性のリスクとして重複することを示した。

サンプル数を無限に拡大できない現状では、上述のような手法を用いることにより、数多くの SNPs の中から、優先順位をつけて行くことが重要であり、さらなる方法との組み合わせで、効率的な診断法や、病態生理解明が望まれる。

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。この統合失調症の診断は、主に症候論をもとに現在も行われている。その理由は、他の身体疾患のように、生物学的指標 (biomarker) となりうるものが同定されていないことがあげられる。従って、この数十年間、多くの精神科医や研究者が、biomarker を同定するべく研究を行ってきたが、今のところ目立った成果はあげられていない。

その一つの方向性として、遺伝子からアプローチする方法が研究されている。その基盤には、遺伝疫学研究から、「統合失調症の発症には、遺伝的要因がかなりの割合で関与する」という証左が確実であることが理由としてあげられる。しかし、最近の全ゲノム関連研究 (Genome-Wide Association Study: GWAS。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; SNP 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方法論)でさえ、確定的なリスク遺伝子は少数個しか同定されていない。さらに、その効果の大きさは非常に小さく、Odds ratio にして 1.2 以下というものであり、それを利用したとしても、

到底診断には利用できない。

古くから、統合失調症をはじめとした複雑疾患は、多くの遺伝子の寄与が相加的に集まり、発症に至るといふ仮説が存在する(Polygene モデル)。この仮説を検証するべく、International Schizophrenia Consortium (ISC)は、GWAS 情報を利用し、興味深い結果を得た。ISCは、一般的には統計的有意でない水準(例えば $P < 0.5$)以下の SNP を、「リスク」SNP として定義し、その「リスク」アレルの総数(Polygenic score)を統合失調症と正常対照者で比較した(Polygenic Component 解析)。その結果、統合失調症で有意に高い score を示し、その診断に対する寄与は、約 3%であることを報告した。また、シミュレーション解析の結果、ここで用いたような頻度の高い SNP は、診断の約 1/3 を説明することを示した。このことは、polygenic score を応用することで、将来的な統合失調症診断の改善が少なからず期待できる。また、機能的な SNP が疾患に影響するので、「機能的な」側面から、SNP の優先順位をつけたり、それらの重複性を検討する手法も開発されている。一つの可能性としては、機能に影響ある SNPs が疾患と関連するかどうかを検討する方法論が挙げられる。例えば、発現に関連する SNPs がその一例として考えられ、expression QTL (eQTL) 解析として知られる。本研究では、上述のコンセプトに従い、1) Polygenic component 解析を行い、リスク SNP が、疾患に多く含まれるかを、また、2) 遺伝子多型と末梢血での遺伝子発現を組み合わせる eQTL の手法を用い、発現を規定する可能性のある一塩基多型(SNP)が疾患感受性と重複するかを検討した。

B. 研究方法

1) 対象

GWAS: 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 (Ikeda et al, 2011, Biol Psychiatry)。Affymetrix Genome-Wide SNP 5.0 chip を用いて遺伝子型を決定した。

eQTL: DSM-VI-TR によって診断された日本人統合失調症 27 名と、日本人正常対照者 28 名のリンパ芽球から抽出した mRNA の発現量を Affymetrix U133 plus2 chip、さらに SNPs を Affymetrix 5.0 chip で決定した。

2) Polygenic Component 解析

この解析では、2 個の独立した GWAS データセットを用いる。まず、一つの GWAS サンプル (discovery set という) で普通の関連解析を行い、非常に緩い有意水準(例えば $P < 0.5$: この場合の P を P_T と表す)を設定、そこで“リスクアレル”を定義する。次に、異なる GWAS データセット (Target set という) で各 SNP の genotype 分布を決定、“リスクアレル”の総数を Target set すべてのサンプルでカウントし、case と control でその総数の平均に差があるかを検討する。ただし、日本人 GWAS データは、一つしかないため、ランダムに 2 群にわけ、一つを discovery set、もう一方を target set とすることを 1000 回繰り返すことで、この解析を追試した。

Discovery set におけるリスクアレルの設定は、通常の χ^2 乗検定を、target set における polygenic score の比較には、logistic regression 解析を用いた。

3) eQTL 解析

発現に関連する SNP(eSNP)を linear regression 解析で決定した(性別、実験した際の batch、症例対照を独立変数とする)。その際、遺伝子と SNPs の距離が annotation の観点から重要であるが、本研究では $\pm 100\text{kb}$ を boundary とした。さらに SNP が複数の遺伝子に annotate される場合は、その中で最も良い P 値を示すものを選択した。

eQTL の結果と、GWAS の結果の相関を検討するため、有意な eSNP 全体が、疾患感受性 GWAS に over-represent しているかを検討する set-based 解析を行った。

(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。

C. 研究結果

1) Polygenic component解析

ISCとの結果と同様に、 $P_T < 0.5$ のところで最も有意($P=0.05$)かつ大きな寄与率(約2%)を示した(図1)。

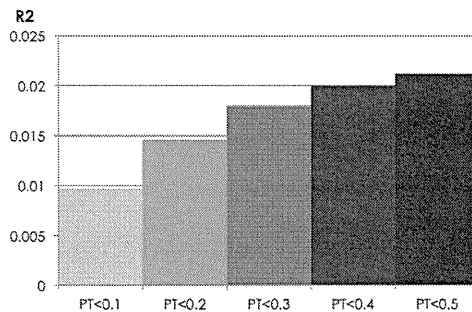


図1

2) eQTL 解析

eSNPs が連鎖不平衡にある場合は、chip の probe の密度に影響されるため(特定の場所には密に probe が設定してあり、そこに有意な eSNP が密集していればその後の疾患との重複を見誤ってしまうため)、連鎖平衡にある SNPs のみを抽出する($r^2 < 0.25$, 34886 SNPs)。次に、eQTL で、関連する SNPs の有意水準を $P < 0.01$ と 0.05 と 2 個で設定した。そして、これらの基準で選出した SNPs の集まりが、統合失調症 GWAS で over-represent するかどうかを検討する。その場合にも、何個の SNPs が基準値以下で有意となるかをカウントする必要がある、その際の閾値を再び $P < 0.01$ と 0.05 と設定した。最期に表現型を 1000 回 permute し、empirical P 値として、over-representaion を評価する。eQTL の選出基準が $P < 0.01$ の場合に、eSNPs が有意に疾患感受性と重複することが示された(表1)。さらに、negative control として、eQTL の下位 5%の SNPs を用いて重複性を検討したが、疾患感受性との共通性は同定できなかった。

表 1

SET based on eQTL	P<0.05			P<0.01	
	N of SNPs	N of Sig SNPs	EMP P	N of Sig SNPs	EMP P
P<0.05	5999	336	0.0789	78	0.0779
P<0.01	2176	119	0.0421	31	0.0433

D. 考察

本解析では、少数の日本人から定義された「リスクアレル」が、独立した日本人統合失調症の中で有意に多く含まれる結果を得た。その score の診断に対する寄与としては、2%程度と低いものではあったが、ISC で検討された大規模サンプル（6000 名以上）で得られた寄与率 3%と大きく異なるものではなかったことは着目に値する。この一因としては、日本人サンプルが民族的に均一であることが考えられる。また、発現に関連する SNPs が、疾患感受性として統計的に多く含まれていることを示唆している。しかし、サンプル数の少なさから、個々の SNP レベルでの重複性は同定できていないが、サンプルを拡大することで、より効率的な絞り込みが期待される。

eQTL 解析は、他の疾患でも同様に疾患感受性因子と重複することが知られている。特に、頻度の高いありふれた遺伝子多型では、effect size が小さいことがすでに知られており、その odds ratio は、1.1-1.2 程度である。この程度のリスクが影響する要因は、おそらくアミノ酸置換をとまなうタンパク質の機能変化では大きすぎ、むしろ、発現が少し増減する、という機能的影響が想像しやすい。従って、eQTL の結果の正確性が最も重要であり、そのサンプル数がクリティカルな意味を持つ。

E. 結論

日本人統合失調症患者でも、polygenic component が白人と同様に、発症の原因となっ

ている可能性が示唆された。すなわち、リスクとしては非常に小さいものが集合することで、発症を誘発する polygene モデルを支持する。

しかし、現状では、この解析を用いて産出された寄与率は極めて低く、診断に応用することは出来ない。今後、「リスクアレル」の精度を上昇させることや、その他の要因（例えば環境要因など）を加えることで、分離能を上昇させていくことが重要である。

日本人統合失調症患者でも、発現に関与する SNP が、疾患感受性に多く含まれる可能性が示唆された。しかし、その有意性はさほど大きくなく、今後、サンプル数を拡大した解析が必須である。

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（2010-2012）

1. Kushima, I., Y. Nakamura, B. Aleksic, M. Ikeda, Y. Ito, T. Shiino, T. Okochi, Y. Fukuo, H. Ujike, M. Suzuki, T. Inada, R. Hashimoto, M. Takeda, K. Kaibuchi, N. Iwata, and N. Ozaki *Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility*. Schizophr Bull, 2011 in press
2. Ikeda, M., B. Aleksic, Y. Kinoshita, T. Okochi, K. Kawashima, I. Kushima, Y. Ito, N. Nakamura, T. Kishi, T. Okumura, Y. Fukuo, H.J. Williams, M. Hamshere, D. Ivanov, T. Inada, M. Suzuki, R. Hashimoto, H. Ujike, M. Takeda, N. Craddock, K. Kaibuchi, M. Owen, J., N. Ozaki, C. O'Donovan M, and N. Iwata *Genome-wide*

association study of schizophrenia in a Japanese population. Biol Psychiatry, 2011. **69**(5): p. 472-8.

3. Ikeda, M., B. Aleksic, G. Kirov, Y. Kinoshita, Y. Yamanouchi, T. Kitajima, K. Kawashima, T. Okochi, T. Kishi, I. Zaharieva, M.J. Owen, M.C. O'Donovan, N. Ozaki, and N. Iwata *Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population.* Biol Psychiatry, 2010. **67**(3): p. 283-6.
4. Ikeda, M., Y. Tomita, A. Mouri, M. Koga, T. Okochi, R. Yoshimura, Y. Yamanouchi, Y. Kinoshita, R. Hashimoto, H.J. Williams, M. Takeda, J. Nakamura, T. Nabeshima, M.J. Owen, M.C. O'Donovan, H. Honda, T. Arinami, N. Ozaki, and N. Iwata *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. **67**(3): p. 263-9.

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。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

分担研究報告書(H21～23年度)

神経発達障害関連分子に着目したバイオマーカー・治療薬の開発

分担研究者；那波 宏之 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

統合失調症におけるドーパミン仮説は、治療薬や覚せい剤中毒の作用メカニズムに合致した有力な仮説であるが、なかなかその確証が得られてはいない。分担者らが注目する上皮成長因子やニューレグリン1は、共に ErbB 受容体を介してドーパミン神経に作用するサイトカインである。これら因子の新生児ネズミ投与モデルを用い、その回路発達の変化、認知行動変化との対応、抗精神病薬の作用機序、神経活動の変動など、その病態機序の解明を試みた。上皮成長因子投与モデルは淡蒼球への永続的な過剰支配とプレパルス障害に代表される機能亢進を呈した。ニューレグリン1投与モデルでは、前頭葉内側部への永続的なドーパミン神経支配を示すとともに、社会行動において顕著な認知行動異常を示した。いずれの因子投与モデルにおいても、中脳ドーパミン神経の自発発火頻度、もしくはその頻度分布、反応性に異常が観察された。これらの事実は、統合失調症の関連認知行動変化にドーパミンが確かに関与していることを実証するもので、ドーパミン仮説の再検証と関連薬物の再評価を促すものである。

A. 研究目的

統合失調症のリスク因子として、出産障害や妊娠母体ウイルス感染が取りざたされている。これらの現象は、未熟な時期での全身性炎症が、サイトカインを介して脳神経発達を傷害するものと理解されている。数あるサイトカインの中でも、上皮成長因子(EGF)とニューレグリン1(NRG1)とその受容体である ErbB1 と ErbB4 は統合失調症の感受性遺伝子として知られ、この疾患の病因・病態に深く関わっていると考えられている。しかし、これらサイトカインに関する神経科学的な病態メカニズムは未だに不明である。

「神経発達障害仮説」は現在もっとも注目されている統合失調症の原因仮説の

一つである。この仮説に従うと EGF や NRG1 の遺伝子多型や胎児の環境因子は共に脳内の発現を調節していると考えられ、その破綻は脳発達を障害し統合失調症のリスクを上昇させていると仮想される。また、EGF はヒト胎児の羊水中に数十から数百マイクログラム・L の高濃度で含まれており、周産期障害との関連性も取りざたされている。ともに統合失調症の患者死後脳において、蛋白有量、その受容体 (ErbB1、ErbB4) 発現レベルに異常が見出されている。しかし、これらサイトカイン異常シグナルと統合失調症の病態との関係を調べた研究はない。

最近、我々は中脳ドーパミン神経が EGF の受容体 ErbB1、ならびに NRG の

受容体 ErbB4 を強く発現していることを報告した。また、これらサイトカインはともに *In vivo* においてドーパミン神経の生後発達、軸索伸張を促す神経栄養因子であることが判明している。これらの知見から本研究では、これらサイトカインを新生児ネズミ末梢に投与したモデルを用い、その黒質と腹側被蓋野ドーパミン神経の回路発達、ドーパミン放出変化、認知行動異常との関連性、自発的神経活動、ならびに入力シナプス可塑性などを、総合的に分析・評価することで、これら動物モデルの呈する統合失調症関連病態メカニズムを明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

①新生児サイトカイン投与モデルの作製

動物は、C57BL/6N マウス（日本チャールズリバー）もしくは SD ラット（SLC）の生後 2 日齢を使用した。NRG1 蛋白は、大腸菌内で組み替え蛋白として作製した。リフォールディングの後ニッケルカラムとイオン交換カラムで精製した。EGF 蛋白は、大腸菌内で組み替え蛋白として精製されたヒゲタ醤油社のものを使用した。これらサイトカインを生理食塩水に溶解させ、生後 2 日目より毎日計 9 回（生後 10 日目まで）、頸部に体重 1g 当たり 1.0 マイクログラム皮下投与した。

②モノアミン測定

脳組織は解剖後、すぐに 0.1M の過塩素酸溶液中でホモジナイズとソニケーションにより、総モノアミンを抽出した。祖抽出液は、電気化学検出器（EICOM、モデル 300）を装着した HPLC（島津製作所）により ODS カラム（4.6 x 150mm）で分離、検出した。移動層は 45mM のク

エン酸—50mM 酢酸ナトリウム pH3.6 に 285mg/L のオクタンスルホン酸ナトリウムと 13%メタノールよりなる。市販のドーパミン代謝物とセロトニン代謝物の標準品ドーパミン（DA）、水酸化フェニル酢酸（DOPAC）、ホモヴァレリン酸（HVA）、水酸化インドール酢酸（HIAA）、セロトニン（5-HT）をスタンダードとした。

③メタアンフェタミン投与

ドーパミン放出促進剤（メタンフェタミン：MAP）を用いた薬理学的実験を行った。2ヶ月齢の NRG1 投与マウスを下記、運動量測定装置に 1 時間放置後、探索性運動が低下したころ、MAP を 0.5 ~ 3.0mg/kg の用量で腹腔内投与をし、その後の運動量亢進を 1 時間にわたって計測した。

④音驚愕反応の測定

小動物驚愕反応測定装置（San Diego Instruments）にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビション（PPI）を測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激としては、音刺激（120 dB）を用い、プレパルス刺激として環境騒音レベルより 3-15 デシベル高い音圧の刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比の減少分をプレパルスインヒビション（PPI）とした。

⑤運動量の測定と社会行動の測定

赤外線によるマウス、もしくはラット用の自動運動量測定装置（Med Associates）にて水平・垂直運動量を測定した。1 時間後の新規環境になれた時点で、異なるケージ育った同性の標的眞数を測定装置中に入れ、モデル動物の標的動物に対する社会行動（匂いかぎ、追尾、マウンティング）を計測した。

⑥脳内薬物投与

麻酔したラット（生後56-70日）の頭蓋のブレグマ0.9mm前、3mm横、4.5mm下にガイドカニューレ先端を挿入・固定し、10日間飼育して、手術からの回復を待った。ガイドカニューレを用いてハミルトンシリンジから0.5μLのドーパミン関連薬物を淡蒼球に注入した。5-15分後に行動実験を実施した。

⑦中脳スライス作製

各投与動物におけるドーパミン神経の電気生理特性、シナプス入力、自発発火活動を計測するため、中脳腹側部を含む水平段スライスを氷冷人口脳脊髄液中で作製した。スライスパッチクランプ記録には、厚さ250-300μm、ユニット活動記録には厚さ400μmのスライス標本作製した。各個体より1枚のスライスを採取し、半切したスライスを34°Cで30分、室温で30分インキュベーションすることで回復させた後、電気生理学的計測を行った。

⑧スライスパッチクランプ記録

赤外光照射微分干渉顕微鏡下で細胞体を可視化し、ホールセルパッチクランプ法により記録を行った。ドーパミン神経は、著明な過分極活性型カチオン電流 I_h を保有することより生理的に同定された。さらに記録細胞をビオチン染色により可視化し、ドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の抗体反応性の有無により確認した。

シナプス入力は、興奮性・抑制性微小シナプス電流（それぞれ mEPSC あるいは mIPSC）を TTX 及び GABA_A あるいはグルタミン酸受容体阻害剤存在下で単離し、

その頻度並びに振幅を解析することで検討された。その他、ドーパミン神経の生理特性として、発火頻度を決定するチャネルである過分極活性型カチオン電流 I_h 、並びに、発火特性を決定する活動電位発生後の after-hyperpolarization (AHP) 成分を検討した。

⑩ユニット記録

ドーパミン神経の自発発火活動の計測には、ガラス微小電極（10-25MΩ）をドーパミン核に刺入することで、細胞外からのスパイクユニットを記録した。ドーパミン神経由来のユニット活動は、確立されたクライテリアに基づき同定した。即ち、スパイク持続時間が比較的長く（2msec以上）、1-5Hzの低頻度かつ規則性のある活動を示すものをドーパミン神経とみなし解析に用いた。各スライスにつき黒質、腹側被蓋野各々の領域より5細胞程度のドーパミン神経を記録し、その平均発火頻度を解析した。

（倫理面への配慮）

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

C. 実験結果

①新生児マウスへの NRG1 末梢投与の急性効果

新生児マウスへの NRG1 蛋白の末梢投与により中脳 NRG1 受容体 (ErbB4) のリン酸化が亢進した。さらにビオチン化 NRG1 投与によって、末梢 NRG1 蛋白が中脳領域に到達していることも確認した。この脳領域では、ドーパミン神経が ErbB4 の主要な発現細胞であるので、末

梢投与された NRG1 はこれらドーパミン神経に到達したと推察された。投与直後の脳内ではドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現・リン酸化に上昇が見られた。同時にこのマウス脳内のドーパミン含量に有意な増加が観察された。

②新生児マウスへの NRG1 末梢投与の慢性効果

成長後の NRG1 投与マウスのウェスタンブロットによると、前頭前野内側部で TH 発現量が持続的に上昇していた。TH の免疫染色でも NRG1 投与マウスの同部位において過剰なドーパミン神経終末が観察されるとともにドーパミン放出能も対照群と比較して上昇していることが明らかとなった。この事実を裏付けるように、この NRG1 投与マウスはドーパミンの遊離促進剤である MAP に対して高感受性を示すことが、MAP 誘発運動量測定並びに c-fos 免疫染色によって明らかとなった。

③新生児マウスへの NRG1 末梢投与の認知行動学的影響

成熟した NRG1 投与マウスを統合失調症に関連する行動テストバッテリーにかけた。NRG1 投与マウスは PPI、潜在学習、社会性行動といった統合失調症患者で障害が見られる脳機能に選択的に障害を示した。また、これらの認知行動異常は抗精神病薬、リスペリドンの慢性投与によって改善した。なお、運動量試験、学習試験及び病理学的解析も平行して実施したが、一般行動や学習に異常はなく、脳構造にも問題が見られないことが確認された。

④新生児ラットへの EGF 末梢投与のドーパミン神経発達への効果

新生児ラットへの EGF 蛋白の末梢連続投与により、生後 10 日齢時点ではドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現量が、線条体、側座核、淡蒼球において上昇した。しかし、生後 60 日齢にいたると、その TH の上昇は淡蒼球に限局し、また同時に同部位におけるドーパミン含量の上昇も観察された。

⑤EGF 投与モデル動物の淡蒼球でのマイクロダイアリシス

成長後の EGF 投与マウスの淡蒼球において、実際にドーパミン放出量が、合成量と含量の上昇に伴って上がっているかどうかを、マイクロダイアリシスと微量ドーパミン計測によって検討した。EGF 投与動物の淡蒼球では定常状態でドーパミン放出量が 2 倍近く亢進していた。また脱分極刺激を負荷しても、その亢進は維持されていた。各動物のドーパミン放出量を、当該動物のプレパルスインヒビションスコアと対比させたところ、強い負の相関が観察された。

⑥淡蒼球のドーパミン活性と認知行動異常 実際に淡蒼球でのドーパミン放出が認知行動異常の発現に関連しているかどうか、淡蒼球にモノアミンを枯渇させるレセルピンやドーパミン受容体のアゴニスト、アンタゴニストを注入して、EGF 投与動物の行動変化を観察した。レセルピンの投与は、淡蒼球のドーパミン含量を低下させるとともに、プレパルスインヒビション障害を著しく改善した。代わって D1 受容体アンタゴニスト (SCH23390) や D2 (raclopride) 受容体アンタゴニスト (raclopride) を局所注入すると、raclopride の場合にのみ、用