

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた
新技術の創出」

平成19年度採択研究代表者

H23 年度 実績報告

貝淵 弘三

名古屋大学大学院医学系研究科・教授

神経発達関連因子を標的とした統合失調症の分子病態解明

§1. 研究実施体制

(1)「名古屋大学」グループ

①研究代表者: 貝淵 弘三 (名古屋大学大学院医学系研究科、教授)

②研究項目

(研究項目) 統合失調症発症脆弱性因子の同定と機能解析

概要: 統合失調症発症脆弱性因子の結合蛋白質の生理機能や病態への関与を、生化学、分子生物学、細胞生物学、マウス発生工学の手法を用いて解析する。

(研究項目) 脆弱性因子とその結合分子を候補遺伝子とした関連解析

概要: 神経発達への機能的関与と位置情報から選択した候補遺伝子によるゲノム解析を行う。藤田保健衛生大の岩田らと共同して、全ゲノム領域を対象とした関連解析を行う。

(研究項目) 中間表現型の解析

概要: モデル動物においても共通の表現型として検討可能な認知機能、リンパ球を用いた遺伝発現及び蛋白質発現といった中間表現型の解析を行う。研究には大阪大学の橋本も参加する。

(研究項目) 死後脳の解析

概要: 死後脳サンプルを用いて、脳形態変化の検討を行い、病態メカニズムの解明を試みる。

(研究項目) 脆弱性遺伝子のモデルマウスの作成

概要: 統合失調症発症脆弱性因子、またはその関連が示唆された遺伝子のトランスジェニックマウスあるいはノックアウトマウスを作成する。研究には早稲田大学の尾崎美和子も参加する。

(研究項目) 統合失調症発症脆弱性遺伝子変異マウスの行動解析

概要: 統合失調症発症脆弱性遺伝子変異マウスの行動を系統的に解析し、統合失調症様行

動異常あるいは認知機能障害の有無を検討する。研究には早稲田大学の尾崎美和子も参加する。

(研究項目)統合失調症の分子病態の解明・診断治療法の開発

概要:既知の統合失調症発症脆弱性因子から結合分子・関連分子を網羅的に同定・解析することで分子間ネットワークを構築し、新しい統合失調症の疾患概念や病型分類を提案する。遺伝子診断により発症リスクや予後を予測するシステムを構築する。

(2)「藤田保健衛生大学」グループ

①主たる共同研究者:岩田 仲生(藤田保健衛生大学・医学部、教授)

②研究項目

(研究項目)統合失調症脆弱性因子とその結合分子を候補遺伝子とした関連解析

概要:全ゲノム領域を対象とした関連解析を行う。新たな脆弱性遺伝子座位を事前の仮説なく検出する。

(3)「富山大学」グループ

①主たる共同研究者:高橋 努(富山大学大学院医学薬学研究部、助教)

②研究項目

(研究項目)統合失調症患者の MRI 画像と事象関連電位による中間表現型の解析

概要:統合失調症患者と健常者において、MRI 撮像データにより関心領域法およびボクセル単位形態計測により体積を測定し、聴覚性 odd-ball 課題遂行時の事象関連電位の振幅や潜時の測定および電流源分布の機能画像による解析をおこない、SNP による影響を検討する。

(4)「大阪大学」グループ

①主たる共同研究者:橋本 亮太(大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、准教授)

②研究項目

(研究項目)統合失調症発症脆弱性因子 Dysbindin の機能解析

概要:Dysbindin の生理機能や病態への関与を、細胞生物学、マウス発生工学の手法を用いて解析する。

(研究項目)中間表現型の解析

概要:モデル動物においても確認可能な表現型である認知機能との関連を検討する。

(研究項目)脆弱性遺伝子のモデルマウスの作成

概要:統合失調症発症脆弱性遺伝子モデルマウスを作成する

(研究項目)統合失調症発症脆弱性遺伝子変異マウスの行動解析

概要:既存の統合失調症発症脆弱性遺伝子モデルマウスについて、生化学的、免疫組織学的、行動学的解析を行う。

§ 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

(研究項目)統合失調症発症脆弱性因子の同定と機能解析

担当:貝淵(名古屋大 G)、橋本(大阪大 G)

1. DISC1 (担当:貝淵)

DISC1 とその結合蛋白質の生理機能や病態への関与を、生化学、分子生物学、細胞生物学の手法を用いて解析した。

未熟神経における DISC1 機能に関する研究グループ

① DISC1 による神経細胞の移動制御機構

Girdin は貝淵(研究代表者)らが名古屋大学の榎本(名古屋大 G)らと共に、シグナル伝達因子 Akt のリン酸化基質として発見した Actin 結合タンパク質であり、Akt の下流で細胞移動を制御する(Enomoto et al., Dev Cell 2005)。H21 年度、貝淵らは DISC1 が Girdin と結合することを見だし、DISC1-Girdin 相互作用が海馬神経の細胞移動や樹状突起形成に必須であり、海馬機能に関与していることを明らかにした(Enomoto et al., Neuron 2009)。本年度は、Girdin がどのようなメカニズムで神経形態を制御するのかを明らかにするため、Girdin と結合する蛋白の検索により興味ある遺伝子のスクリーニングを行った。現在は細胞内での分子間相互作用を検討している^{1,2}。

② DISC1 と細胞内膜輸送

貝淵らは DISC1 相互作用分子として、低分子量 G タンパク質 ARF ファミリーのグアニンヌクレオチド交換因子(ARFGEF)の1つである ARFGEF2 を同定している(Taya et al., J. Neurosci., 2007)。ARFGEF は、GDP 型の不活性型の ARF ファミリーを GTP 型の活性型に変換する因子である。ARF は、AP-1 や AP-3 (タンパク質輸送を制御するアダプター分子)をゴルジ膜に引き寄せるアンカー蛋白質として、輸送小胞の出芽を制御する。H22 年度までに貝淵らは、DISC1 が ARFGEF2 と生体内において複合体を形成することを見出した。この事は DISC1 が ARF の機能制御を介して膜輸送に関与していることを示唆している。本年度は、神経細胞において DISC1 がトランスゴルジネットワーク(TGN)領域に強く濃縮していることを明らかにした。従って、DISC1 はこれらの蛋白質と相互作用することによって、TGN や late endosome で輸送小胞の出芽や輸送を制御していると考えている。また、DISC1 は神経栄養因子である Neuregulin-1 (NRG1)の細胞質領域に直接結合することを見出し、その輸送調節にはたらいっていることを示唆するデータを得た。ARFGEF2 が DISC1 を介して NRG1 の細胞内局在を制御しているかについて検討を行っている。

2. DISC1 以外の脆弱性因子

担当: 貝淵(名古屋大 G)、橋本(大阪大 G)

DISC1 以外の脆弱性因子の結合タンパク質を同定するとともに、その生理機能及び、病態における役割について解析した。

① Neuregulin-1

H22 年度までに、NRG1 全長をリガンドとしたアフィニティーカラムクロマトグラフィー解析において、ERBB 受容体(NRG1 受容体)、AP アダプター(小胞輸送を制御する蛋白質群: AP-1^{~4})やその他の膜輸送制御因子を NRG1 相互作用分子として同定した。これらの結果は、NRG1 が細胞内トラフィックにより動的に制御されることを示唆する。本年度は、NRG1 の詳細なトラフィック機構を解析するため、NRG1 の細胞内領域フラグメントを用いたアフィニティーカラムクロマトグラフィー解析により NRG1 の輸送制御因子を検索した。その結果、ARF ファミリーや AP ファミリーなどの小胞輸送制御に関与する分子を多数同定した。

② Dysbindin

H22 年度までに貝淵・橋本らは、Dysbindin と AP-3 複合体、及び Munc18-1 との結合様式を明らかにした。Dysbindin は AP-3 複合体及び Munc18-1 との結合を介してグルタミン酸やドーパミンなどの神経伝達物質の輸送を制御している可能性がでてきた。本年度は、Dysbindin による神経伝達物質の輸送制御機構を解析するために、Dysbindin-KO 及び TG マウスを用いて神経伝達への Dysbindin の関与を詳細に解析した³。

(研究項目)脆弱性因子とその結合分子を候補遺伝子とした関連解析

担当: 貝淵・尾崎紀夫(名古屋大G)、岩田(藤田保健衛生大G)、橋本(大阪大G)

1. *PTPRA*に着目した病態研究

昨年度までに実施した日本人統合失調症を対象とした全ゲノム関連解析(GWAS)から、本年度は、タンパク質チロシン脱リン酸化酵素をコードする protein tyrosine phosphatase, receptor type, alpha (*PTPRA*) 遺伝子を発症脆弱性遺伝子として同定した。GWASの陽性所見について、サンプル数を拡大したゲノム解析で確認をえた。また、リスクアレルを有する個体はスプライシングバリエーションの形成が生じることを芽球化リンパ球により確認した。さらに、*PTPRA*が統合失調症の病態生理に果たす役割を以下の点から検討した。

- 1) *Ptpra*欠損マウスを用いた行動解析
- 2) *Ptpra*欠損マウスを用いた中枢神経系での遺伝子発現解析
- 3) 患者死後脳を用いた *PTPRA* の発現解析

*Ptpra*欠損マウスは統合失調症の表現型と類似の行動特性(メタンフェタミン誘発性過活動、感覚運動ゲート機構の障害、驚愕反応の馴化欠如)を示した。さらに *Ptpra*欠損マウスは、死後脳研究で報告されたミエリン遺伝子の発現低下を示した。最後に患者死後脳を

用いた解析では背外側前頭前野でPTPRA mRNAの発現低下を認めた。以上から、Ptptra欠損マウスは統合失調症のモデルマウスとしての妥当性が確認された⁴。今後はこのモデルマウスを用いて、統合失調症で認められる白質異常と神経伝達系機能障害の因果関係の解明が進むものと期待される。

2. 統合失調症の発症リスクとなる稀なCNVの探索

近年の遺伝解析から本疾患の発症に稀なゲノムコピー数変異 (CNV) が関与していることが明らかになりつつある。本年度、我々は、統合失調症患者800名を対象にcomparative genomic hybridization (CGH) 法を用いてゲノムワイドに発症リスクとなるCNVの探索を行った。その結果、本疾患との関連が報告されている大規模CNVだけでなく、神経発達関連遺伝子に機能的影響を与える小規模の新規CNVを数多く同定した。前者の例として、22q11.21、3q29、2p16.3 (NRXN1)、1q21.1の欠失、16p11.2、16p13.11の重複を同定した。後者の例として、RELN、NPAS3、FBXO45、NEUROD1、GRID2、PARK2、PCM1、HOMER2、NLGN4X、MBD5の欠失を同定した。さらに以前からX染色体数異常 (Klinefelter's syndrome、triple X syndromeなど) と統合失調症の関連が指摘されていたが、本解析ではそのような異常を有する患者を4名同定した。以上の稀なCNVの解析から、既知の大規模CNVが日本人統合失調の発症にも関与すること、数多くの神経発達関連遺伝子やX染色体数異常が本疾患の発症に関与することが明らかになった⁵。

3. 既知の脆弱性因子結合分子・関連分子のSNP解析

H22年度には日本人統合失調症 566名と健常コントロール 549名の全ゲノム関連研究及びそのトップ 150の追試を完了した。しかし、サンプル数不足により、確定的と言えるリスクの同定には至っていない。本年度は、サンプル数拡大を企図し、統合失調症 198名と健常コントロール 325名の全ゲノム関連研究を完了させた。

本年度サンプルのトップは、rs2955949で、ABTB2 (ankyrin repeat and BTB (POZ) domain containing2)のイントロンに位置するSNPであった($P=9.0 \times 10^{-6}$)。しかし、このSNPは、過去に行ったGWASでは、有意ではなかった($P=0.67$)。その他のトップに関しても、過去に行ったGWASでのトップに共通するものではなかった。両GWASのメタ解析の結果は、H22年度のGWASでのtop2であったrs11895771であった。しかし、このSNPは独立した大規模サンプルを用いた追試の結果、関連は否定的であったため、リスク遺伝子の可能性は低いと考えられる。その他、H22年度のGWASで挙がってこなかったSNPとしては、top10の中に6個存在した。そのうち、2個が遺伝子に位置するSNP (rs12647155 (FAM190A)とrs4083986 (FAM150A))であったが、過去に統合失調症との関連は報告されていない。今後は、これらSNPsを追試するとともに、GWASの更なるサンプル数拡大を図る。またH22年度GWASで、有望なリスクとして報告したNOTCH4のSNP、rs2071287の追試を継続した。総サンプル数が、5071名統合失調症と5559名の正常対照者のメタ解析の結果、P値は 4.3×10^{-6} と有意性が上昇してきた。今後もサンプル拡大を企図し、確定的有意水準に到達するかどうかを検討する。

4. Dysbindin

H21年度までにDysbindin関連シグナルの制御転写因子であるTATA Box-Binding Protein (TBP) 遺伝子が統合失調症と関連し、しかも神経生理学的な中間表現型の一つであるNIRSによる前頭葉課題時の賦活とも関連することを見出した。H22年度は免疫系の保護的因子であるChitinase 3-Like 1 (CH3L1) 遺伝子が統合失調症と関連することを見出した。一方、統合失調症のリスク遺伝子として報告されているG72遺伝子、アポトーシスに関与するBcl2-interacting killer (BIK) 遺伝子と統合失調症との関連を検討したが、否定的であった。本年度は、免疫系の主要な転写因子でありかつ神経可塑性に関与するNF κ Bの構成分子であるRELA遺伝子が統合失調症と関連することを見出した⁶。一方、統合失調症のリスク遺伝子として報告されているPCM1遺伝子と統合失調症との関連を検討したが、否定的であった⁷。

(研究項目) 中間表現型の解析

担当: 貝淵・山田・尾崎紀夫(名古屋大G)、岩田(藤田保健衛生大G)、高橋(富山大G)

1. 脳形態の中間表現型としての妥当性の検討

昨年度に引き続き、本年度も統合失調症患者を対象に頭部MRI撮像およびSNP解析のための採血を行い症例蓄積中である。また脳形態の中間表現型としての妥当性を検討するため、疾患経過中の脳形態変化の特徴を検討中であり、統合失調症の初回エピソード中に紡錘状回に進行性の体積減少が生じることや⁸、下垂体の進行性体積変化が病初期に特異的であること^{9,10}、また脳形態が統合失調症の診断にある程度有用であること^{11,12,13}などを見出した。

2. 事象関連電位

現在は症例蓄積中であり、また中間表現型としての妥当性を確立するため、統合失調症圏における事象関連電位の特徴およびそれに影響する臨床的要因に関する予備的検討を行っている。

3. 統合失調症の記憶障害モデルマウスの同定

プレパルスインヒビション(PPI)の障害は、統合失調症の神経生理学的な中間表現型として知られ、モデル動物でも汎用されている重要な表現型である。本年度は、本邦における統合失調症のPPI障害を検出する系の確立を行った。免疫系の主要な転写因子でありかつ神経可塑性に関与するNF κ Bの構成分子であるRELA遺伝子の統合失調症のリスク多型が、統合失調症におけるPPI障害と関連することを見出した⁶。さらに、光トポグラフィー(NIRS)による前頭葉依存性課題時の前頭葉賦活を測定する神経生理学的な中間表現型について検討を行い、前頭葉賦活障害を検出する系の確立を行った^{14,15,16,17}。前述の脆弱性因子とその結合分子を候補遺伝子とした関連解析において統合失調症との関連を見出したTBP遺伝子において、NIRSを用いて測定した前頭葉実行機能課題であるハノイの塔課題時の前頭葉賦活との関連を見出した。記憶に関連することが白人サンプルで報告され

ている KIBRA 遺伝子において、日本人サンプルにおいても記憶と関連することを報告した。統合失調症の最初の GWAS で報告された ZNF804A 遺伝子が、統合失調症の視覚記憶障害や健常者における統合失調症型パーソナリティ障害と関連することを見出した¹⁸。Dysbindin の遺伝子多型が、認知機能の中でも記憶と関連することを見出した¹⁹。この所見は後に述べる Dysbindin-KO マウスにおいて記憶障害が認められることと合わせて考えると非常に興味深いと思われる。

(研究項目) 死後脳の解析

担当: 貝淵・山田・尾崎紀夫(名古屋大G)、岩田(藤田保健衛生大G)

昨年度までに引き続き、本年度も統合失調症死後脳病理標本を用い、関心領域の一つであるHeschl回、上側頭回の灰白質の断面積を測定し、加齢による脳形態変化について正常対照と比較検討した。症例検討数を増やし、服薬内容や精神症状など臨床情報を追加検討した。対象はDSM-IV-TRにより統合失調症と診断された死亡時年齢、30-54歳(younger group)及び、65-84歳(older group)患者の脳標本を使用。正常対照例は統合失調症例と年齢、性別を一致させた精神神経疾患の既往のない脳標本を用いた。海馬一視床下核を通る冠状断のKB染色、HE染色組織標本を用い、左側のHeschl回、上側頭回の灰白質の断面積を計測、同標本上の脳表長にて標準化し、加齢における変化を評価・検討した。左側上側頭回では灰白質と白質の断面積比に関しても評価を行った。その結果、灰白質断面積に対する加齢による影響は認められなかった。一方、灰白質と白質の断面積比に対して、加齢による影響に対照と有意な差が認められた。治療薬の影響や、疾病の重症度などを考慮しても有意な差が認められた。統合失調症脳では白質において、加齢による影響が強いことがしめされ、その脆弱性があることが示された²⁰。

今後、上記の白質における現象に関し、顕微鏡的組織学的な変化を検証予定である。すなわちオリゴデンドロ細胞の発現密度/分布、発現様式、ミエリン関連タンパクの発現状況、形態学的変化について顕微鏡的組織観察をおこなう予定である。

また、統合失調症脳における神経ネットワークの形成障害を検証するため、すでにモデル動物で検証したドーパミン神経の指標であるTH(Tyrosine hydroxylase:チロシン水酸化酵素)の発現、およびCalbindinD28k(抑制性神経細胞の一部とそのシナプスに発現するタンパク質でありかつ成熟神経細胞のマーカー)の解析を開始している²¹。

(研究項目) 脆弱性遺伝子のモデルマウスの作成

担当: 貝淵・山田・尾崎紀夫(名古屋大G)、橋本(大阪大G)

H22 年度までに貝淵らは、DISC1 の病態生理機能を明らかにするため DISC1 遺伝子の KO マウスを作製した。そして本年度は、作製した DISC1-KO マウスはサザンブロット、RT-PCR によって DISC1 遺伝子の欠損が確認された。DISC1-KO マウスをコントロールとして DISC1 の組織及び細胞内局在の検討を行ったところ、海馬や大脳皮質、小脳などさまざまな

種類の細胞で発現していることがわかった。また DISC1 はゴルジ体で非常に強い発現を示すことを明らかにした²²。DISC1 が ARFGEF2 や Neuregulin-1 と結合する知見と合わせて考えると、Neuregulin-1 などの成長因子の分泌における DISC1 の関与が示唆される。さらに、別の統合失調症脆弱性因子である CRMP2 ノックアウトマウスは作製が完了し、現在解析中である。Dysbindin-TG マウスを2ライン作成することに成功し、戻し交配を10回行い、行動実験等を開始できる状態となった。

(研究項目)統合失調症発症脆弱性遺伝子変異マウスの行動解析

担当: 貝淵・山田・尾崎紀夫(名古屋大 G)、橋本(大阪大 G)

1. DISC1-KO マウスの解析(貝淵、山田、橋本)

DISC1 の機能を *in vivo* 解析するために、DISC1 遺伝子 exon2 および 3 欠失マウス (DISC1-KO マウス) の精神機能を行動薬理的に解析した²²。統合失調症は主に10代後半以降に発症することから、行動解析は4週齢と12週齢のマウスを用いて行った。4週齢において DISC1-KO マウスは顕著な行動変化を示さなかった(表 1)。一方、12週齢の DISC1-KO マウスでは、高架式十字迷路におけるオープンアームにおける滞在時間の増加およびエントリ回数の増加、断崖回避試験における飛び降り回数の増加、ソーシャルインタラクション試験における社会性行動の増加、恐怖条件付け試験における文脈依存的記憶の増強が認められた(表 1)。さらに、プレパルス抑制の障害およびメタンフェタミンに対する感受性の亢進が雌性 DISC1-KO マウスに認められた(表 1)。高架式十字迷路や断崖回避試験の結果から、DISC1-KO マウスでは不安の低下、あるいは衝動性の亢進が示唆された。高架式十字迷路におけるオープンアームにおける滞在時間の増加の増加は非定型抗精神病薬である clozapine の投与により有意に改善した。記憶について、一部の試験で増強するという結果が得られたが、その他全ての試験で記憶関連行動に変化はなく、DISC1 と学習記憶との関連は少ないと考えられる。また、一部の行動変化に雌雄差が認められ、高次脳機能における DISC1 の役割には性差があることが示唆された。一方、DISC1-KO マウスの脳内モノアミン含量を測定した結果、有意な変化は認められなかった。また、マイクロダイアリシス法を用いてメタンフェタミン誘発性ドーパミン遊離についても解析を行い、雌性 DISC1-KO マウスではドーパミン遊離が野生型マウスに比べて増加する傾向が認められた。

表1. DISC1-KOマウスの行動解析

試験名	精神機能	4週齢	12週齢
		雌雄(雄、雌)	雌雄(雄、雌)
運動量	運動機能	=	=
MK801誘発性運動亢進	薬物反応性	ND	=
メタンフェタミン誘発性運動亢進	薬物反応性	ND	=(=、増加)
オープンフィールド試験	情動性	=	=
高架式十時迷路試験	不安	ND	低下(低下、低下)
断崖回避試験	衝動性、不安	ND	増加(=、増加)
強制水泳試験		ND	=
ソーシャルインタラクション試験	社会性	=	増加(増加傾向、増加傾向)
プレパルス抑制試験	感覚情報処理機構	ND	低下(=、低下)
潜在抑止試験	潜在抑制	ND	=
Y字型迷路試験	短期記憶	=	=
放射状迷路試験	空間記憶の獲得	ND	=
	作業記憶	ND	=
恐怖条件付け試験	海馬依存性記憶	ND	増強(亢進傾向、亢進傾向)
	海馬非依存性記憶	ND	=
物体認知記憶試験	認知記憶	=	=

=: no difference, ND: not determined.

2. 14-3-3 ε -KOマウスの解析(貝淵、尾崎)

昨年度までに、我々は14-3-3 ε -KOマウスの行動解析ならびに組織病理学的解析を実施してきた。本年度は、組織病理学的解析をすすめ、検討個体数を増やしwild typeとの比較した結果、TH免疫陽性線維の発現の有意な減少を確認した。すなわち、陽性線維の長さは統計学的に有意に短く断片化傾向があり、spine様の突起も減少していた。さらに、ドーパミン起始核(VTA(腹側被蓋野)およびLC(青斑核))での、陽性細胞の発現を検討した結果、細胞密度や形態学的に変化はみとめなかった。すなわち、14-3-3 ε タンパクは、TH陽性神経線維の伸長やネットワーク形成に重要な役割を担っていることが明らかになった²¹。

また本年度、CalbindinD28kタンパク(抑制性神経細胞の一部とそのシナプ스에発現するタンパク質でありかつ成熟神経細胞のマーカー)の海馬領域での発現を検討した。その結果、陽性細胞の発現は減少している傾向があった。現在、個体数をふやし検討を進めている。

3. PCP投与モデルマウスの解析(貝淵、山田)

本年度、貝淵らは統合失調症のモデル動物であるNMDAレセプターアンタゴニストであるフェンサイクルジン(PCP)投与マウスに関して、海馬領域での膜タンパクであるVMAT2(vesicular monoamine transporter 2: 小胞モノアミン輸送体 2)の発現を検討した。その結果、PCP投与モデルマウスではVMAT2の発現が有意に減少していた²³。

(研究項目)統合失調症の分子病態の解明・診断治療法の開発

担当: 貝淵・山田・尾崎紀夫(名古屋大G)

昨年度に引き続き、本年度も、蛋白の発現解析には、末梢血液から採取したリンパ球を不死化してリンパ芽球様細胞株を樹立し、検体として使用することで治療薬や併発する身体疾患な

どによる状態依存性因子の影響を最小化したサンプルを用いた。患者群と健常者群のリンパ芽球様細胞から抽出したタンパク質について、2D-DIGE法による二次元電気泳動の後、パリアブルイメージアナライザーにより可視化し、患者群と健常者群のタンパク質スポットの発現量を解析ソフトで網羅的に発現比較解析を実施した。発現の差異が認められたタンパク質スポットを切り出し、質量分析装置を用いてタンパク質を同定した。その結果、本年度、一部のタンパク質については、Western Blotting法により統合失調症に関連する候補タンパク質としての再現性を確認することが出来た。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. Wang, Y., Kaneko, N., Asai, N., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Kato, T., Asai, M., Murakumo, Y., Ota, H., Hikita, T., Namba, T., Kuroda, K., Kaibuchi, K., Ming, G.L., Song, H., Sawamoto, K., and Takahashi, M. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J Neurosci* 31:8109-8122. 2011. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.1130-11.2011)
2. Namba, T., Ming, G.L., Song, H., Waga, C., Enomoto, A., Kaibuchi, K., Kohsaka, S., and Uchino, S. NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). *J Neurochem* 118:34-44. 2011. (doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07282.x)
3. Yamamori, H., Hashimoto, R., Verrall, L., Yasuda, Y., Ohi, K., Fukumoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., and Takeda, M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. *J Hum Genet* 56:478-483. 2011. (doi: 10.1038/jhg.2011.40)
4. Takahashi, N., Nielsen, K.S., Aleksic, B., Petersen, S., Ikeda, M., Kushima, I., Vacaresse, N., Ujike, H., Iwata, N., Dubreuil, V., Mirza, N., Sakurai, T., Ozaki, N., Buxbaum, J.D., and Sap, J. Loss of function studies in mice and genetic association link receptor protein tyrosine phosphatase alpha to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70:626-635. 2011. (doi: 10.1016/j.biopsych.2011.06.016)
5. 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., and Arinami, T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B:30-37. 2012. (doi: 10.1002/ajmg.b.31249)
6. 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., and Takeda, M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology* 36:1921-1931. 2011. (doi: 10.1038/npp.2011.78)
7. 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., and Takeda, M. No association between the PCM1 gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophr Res* 129:80-84. 2011. (doi: 10.1016/j.schres.2011.03.024)
8. Takahashi, T., Zhou, S.Y., Nakamura, K., Tanino, R., Furuichi, A., Kido, M., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., Kurachi, M., and Suzuki, M. A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:1957-1964. 2011. (doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.009)
 9. Takahashi, T., Zhou, S.Y., Nakamura, K., Tanino, R., Furuichi, A., Kido, M., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., Kurachi, M., and Suzuki, M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:177-183. 2011. (doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.023)
 10. Takahashi, T., Kido, M., Nakamura, K., Furuichi, A., Zhou, S.Y., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., Kurachi, M., and Suzuki, M. Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Res Neuroimaging* (in press). (doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.008)
 11. Takayanagi, Y., Takahashi, T., Orikabe, L., Mozue, Y., Kawasaki, Y., Nakamura, K., Sato, Y., Itokawa, M., Yamasue, H., Kasai, K., Kurachi, M., Okazaki, Y., and Suzuki, M. Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One* 6:e21047. 2011. (doi: 10.1371/journal.pone.0021047)
 12. Ikezawa, K., Ishii, R., Iwase, M., Kurimoto, R., Canuet, L., Takahashi, H., Nakahachi, T., Azechi, M., Ohi, K., Fukumoto, M., Yasuda, Y., Iike, N., Takaya, M., Yamamori, H., Kazui, H., Hashimoto, R., Yoshimine, T., and Takeda, M. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res* 71:235-243. 2011. (doi: 10.1016/j.neures.2011.07.1819)
 13. Aleksic, B., Kushima, I., Hashimoto, R., Ohi, K., Ikeda, M., Yoshimi, A., Nakamura, Y., Ito, Y., Okochi, T., Fukuo, Y., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Yamamori, H., Ujike, H., Suzuki, M., Inada, T., Takeda, M., Kaibuchi, K., Iwata, N., and Ozaki, N. Analysis of the VAV3 as Candidate Gene for Schizophrenia: Evidences From Voxel-Based Morphometry and Mutation Screening. *Schizophr Bull* 2012. . (doi: 10.1093/schbul/sbs038)
 14. Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Yamamori, H., Umeda-Yano, S., Kamino, K., Ikezawa, K., Azechi, M., Iwase, M., Kazui, H., Kasai, K., and Takeda,

- M. The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:1309-1315. 2011. (doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.04.008)
15. Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Nemoto, K., Ohnishi, T., Yamamori, H., Takahashi, H., Iike, N., Kamino, K., Yoshida, T., Azechi, M., Ikezawa, K., Tanimukai, H., Tagami, S., Morihara, T., Okochi, M., Tanaka, T., Kudo, T., Iwase, M., Kazui, H., and Takeda, M. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011. (doi: 10.3109/15622975.2011.591826)
 16. Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Nemoto, K., Ohnishi, T., Fukumoto, M., Yamamori, H., Umeda-Yano, S., Okada, T., Iwase, M., Kazui, H., and Takeda, M. Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. *PLoS One* 7:e29780. 2012. (doi: 10.1371/journal.pone.0029780)
 17. Ota, M., Fujii, T., Nemoto, K., Tatsumi, M., Moriguchi, Y., Hashimoto, R., Sato, N., Iwata, N., and Kunugi, H. A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:1877-1883. 2011. (doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.012)
 18. Yasuda, Y., Hashimoto, R., Ohi, K., Fukumoto, M., Umeda-Yano, S., Yamamori, H., Okochi, T., Iwase, M., Kazui, H., Iwata, N., and Takeda, M. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene. *Neurosci Lett* 495:216-220. 2011. (doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.069)
 19. Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Yamamori, H., Iwase, M., Kazui, H., and Takeda, M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2012. (doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.018)
 20. Torii, Y., Iritani, S., Sekiguchi, H., Habuchi, C., Hagikura, M., Arai, T., Ikeda, K., Akiyama, H., and Ozaki, N. Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia: A postmortem study. *Schizophr Res* 2011. (doi: 10.1016/j.schres.2011.10.024)
 21. Sekiguchi, H., Iritani, S., Habuchi, C., Torii, Y., Kuroda, K., Kaibuchi, K., and Ozaki, N. Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia. *Brain Res* 1392:47-53. 2011. (doi: 10.1016/j.brainres.2011.03.058)
 22. Kuroda, K., Yamada, S., Tanaka, M., Iizuka, M., Yano, H., Mori, D., Tsuboi, D.,

Nishioka, T., Namba, T., Iizuka, Y., Kubota, S., Nagai, T., Ibi, D., Wang, R., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Asai, N., Kimura, K., Kiyonari, H., Abe, T., Mizoguchi, A., Sokabe, M., Takahashi, M., Yamada, K., and Kaibuchi, K. Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the *Discl* gene in the mouse. *Hum Mol Genet* 20:4666-4683. 2011. (doi: 10.1093/hmg/ddr400)

23. 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., and Fukumaki, Y. Positive association of phencyclidine-responsive genes, *PDE4A* and *PLAT*, with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:850-858. 2011. (doi: 10.1002/ajmg.b.31233)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 1件)