

「テラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成 15 年度採択研究代表者

有波 忠雄

筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索

1. 研究実施の概要

統合失調症の罹患リスクには遺伝因子が強く関与しており、リスク遺伝子の同定により病態の解明、有効な治療法・予防法の開発、テラーメイド医療の実現が期待されている。しかし、統合失調症に対する個々のゲノム変異の影響力は小さく、遺伝解析には大規模なサンプルが必要である。日本では 1997 年より統合失調症の連鎖解析のためのサンプル収集を目的にオールジャパン体制の JSSLG が活動してきた。本研究は、JSSLG サンプルを対象とした連鎖解析を中心に据え、さらに全ゲノム関連解析、脳の発現解析、プロテオーム解析のデータを補足して日本人における統合失調症の関連遺伝子の同定をめざした。これを補うものとしてゲノムワイド連鎖解析、死後脳を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。また、統合失調症のテラーメイド医療の実現を目指して、治療反応性、副作用予測に利用可能な関連多型の同定と多型セットを作成することを目的として、ゲノムワイド関連解析を行った。

JSSLG の連鎖研究の結果、第 1 染色体短腕(1p)、第 14 染色体長腕(14q)、第 20 染色体短腕(20p)に日本人の統合失調症の連鎖領域が同定され、1920 人ずつの症例・対照解析により 1p 領域の神経伝達物質トランスポーター遺伝子の発現調節に関わる遺伝子が関連遺伝子であることを同定した。カルシウムシグナル、グルタミン酸トランスポーター、エピジェネティックな機序に関わるタンパク質をコードしている遺伝子が関連遺伝子であった。脳の発現解析から同定された関連遺伝子については統合失調症の病態との関係をノックアウトマウスの解析により確認した。統合失調症の治療薬であるリスペリドンによる治療反応性および抗精神病薬の重篤な副作用である遅発性ジスキネジアの関連遺伝子同定のためゲノムワイド関連解析を実施し、別の集団での関連の確認を終了した。遅発性ジスキネジアのゲノムワイド関連解析によりギャバシグナルに関わるタンパク質をコードしている遺伝子の多型が複数関連していることを同定した。

平成 20 年度では連鎖解析、ゲノムワイド関連解析、遺伝子発現解析で同定された関連遺伝子の統合失調症における分子病態への関与を遺伝子改変マウスの解析により解明する。これにより

ヒト、マウス双方からの証拠を固めて関連遺伝子であることを確かなものにする。また、抗精神病薬による治療反応性の候補遺伝子の選択も終了し、テーラーメイド医療に役立つ遺伝情報のリストを作成する。

2. 研究実施内容

【研究目的と方法】

1. 連鎖解析とそれに続く連鎖領域内の関連遺伝子の同定

平成 18 年度までで日本人の統合失調症の連鎖解析を行い、同定された連鎖領域を 3,072 の SNPs で 160 家系 480 人を対象に伝達連鎖不平衡解析 (TDT) を行い、関連 SNPs の候補を選択し、さらに 576 人ずつの症例・対照解析で確認し、確認された SNPs をさらに 1344 人ずつの症例・対照解析で確認する、という 3 段階の独立したサンプルを用いた replication 法により関連遺伝子を絞った。平成 19 年度では絞られた遺伝子について tag SNPs によるハプロタイプ解析、リシークエンシングを行い、責任多型を同定し、機能解析を行い、死後脳での該当遺伝子の解析を行った。

2. ゲノムワイド関連解析による統合失調症関連遺伝子の同定

Sentrix® Human-1 Genotyping BeadChip (Illumina)を用いた 200 人の患者と 135 人の対照に対する解析に続いて、HumanHap370 (Illumina)を用いた患者 324 人のタイピングを行い、JSNP データベースとの比較により関連多型を検出し、576 人ずつの症例・対照解析で確認し、確認された SNPs をさらに 1344 人ずつの症例・対照解析で確認する、という 3 段階の独立したサンプルを用いた replication 法により関連遺伝子を絞った。同定された遺伝子について、死後脳解析などにより機能解析を行うとともに、一部は遺伝子改変マウスを作製した。

3. マイクロサテライトマーカーによる統合失調と関連する領域の同定と関連遺伝子の同定

全ゲノムをカバーする約 32,000 のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドスクリーニングを行い、さらに、3 段階で関連を確認した。関連が見られたマイクロサテライトマーカーの近傍の SNPs を用いて関連遺伝子を絞った。

4. トランスクリプトーム解析に基づく統合失調症脳の遺伝子発現変化を伴う遺伝子の同定

トランスクリプトーム解析により非統合失調症患者脳と比較して患者脳で遺伝子発現の変化のあった遺伝子から、プロモーター領域の遺伝子多型と関連が見られる遺伝子を同定し、遺伝子改変マウスを作製し、統合失調症の病因に遺伝子発現変化が関わっていることを確認した。

5. 抗精神病薬反応性及び副作用脆弱性

抗精神病薬リスペリドンによる治療反応性、及び、定型抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを中心とした錐体外路症状脆弱性について約10万のSNPsチップによるゲノムワイド関連スクリーニングを行い、さらに別の独立した集団で確認して、関連遺伝子を同定する方法をとった。遅発性ジスキネジアの関連遺伝子で1つの遺伝子について遺伝子改変マウスでの解析を行った。

【結論】

1. 連鎖解析とそれに続く連鎖領域内の関連遺伝子の同定

連鎖領域の1pでの関連遺伝子は*NTNG1*であり、論文として報告した。この他に1pに存在する神経伝達物質のトランスポーターをコードする遺伝子のプロモーター領域が関連多型であった。

2. ゲノムワイド関連解析による統合失調症関連遺伝子の同定

ゲノムワイド関連解析から3遺伝子が関連していることが明らかとなった。そのうちの1遺伝子は*PPP3CC*遺伝子であり、論文として報告した。その他にグルタミン酸トランスポーターをコードしている遺伝子、エピジェネティックな機序に関わるタンパク質をコードしている遺伝子*SMARC2*が関連遺伝子であった。死後脳の解析から前者は遺伝子発現と関係し、後者はミスセンス多型の機能喪失型変異が関連していた。細胞実験によりこの遺伝子の発現の上下は統合失調症脳での発現の上下と有意に相関しており、複数の遺伝子発現変化が関与する統合失調症の病態の鍵になる分子である可能性が示された。

3. マイクロサテライトマーカーによる統合失調と関連する領域の同定と関連遺伝子の同定

1遺伝子が関連遺伝子である可能性が高い結果となったため、tag SNPsなどでさらに解析を進めている。

4. トランスクリプトーム解析に基づく統合失調症脳の遺伝子発現変化を伴う遺伝子の同定

同定された*PDLIM5*遺伝子は統合失調症モデルの状態では人で見られた遺伝子発現と同様の発現変化を示したため、ノックアウトマウスを作製した。統合失調症モデル状態では統合失調症の指標となる行動で変化が見られ、人から予測された方向と同じであった。これはこの遺伝子の変化が統合失調症の病因に関与していることを支持していた。

5. 抗精神病薬反応性及び副作用脆弱性

抗精神病薬原性遅発性ジスキネジアのゲノムワイド関連解析を行い、*HSPG2*, *GABRG3*, *KCNB2*が関連遺伝子であることを同定した。さらにパスウェイ解析を行い、他の集団で確認解析を行ったところギャバシグナルに関与するタンパク質をコードしている遺伝子に有意に関連多型が多いことを報告した。

3. 研究実施体制

(1) 「連鎖・SNP 解析」グループ

①研究者名：有波忠雄（筑波大学）

②研究項目

- ・研究全体の統括、全ゲノム SNPs タイピング法決定及び実践、遺伝子発現に基づく候補遺伝子の関連解析

(2) 「家系収集統括」グループ

①研究者名：岡崎祐士（東京都立松沢病院）

②研究項目

- ・日本人統合失調症遺伝子研究の大規模共同研究グループ JSSLG のサンプル収集の統括

(3) 「マイクロサテライト解析」グループ

①研究者名：服巻保幸（九州大学）

②研究項目

- ・マイクロサテライトマーカーを用いた統合失調症の全ゲノム連鎖不平衡解析

(4) 「抗精神病薬反応性解析」グループ

①研究者名：尾崎紀夫（名古屋大学）

②研究項目

- ・統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性および副作用に関するサンプルの収集と全ゲノム関連解析

(5) 「脳サンプル収集、変異探索」グループ

①研究者名：糸川昌成（東京都精神医学総合研究所）

②研究項目

- ・統合失調症患者の死後脳の mRNA およびタンパク質解析用サンプルの調整と症候性統合失調症症例の変異の探索

(6) 「プロテオーム解析」グループ

①研究者名：朝田隆（筑波大学）

②研究項目

- ・統合失調症患者の髄液サンプルの収集、プロテオーム解析

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- 藤田俊之、高橋美佐子、新井誠、安田一郎、林直樹、糸川昌成 5-MeO-DIPT により急性再燃をきたした覚醒剤精神病の1例 精神医学 49(1):59-61, 2007
- Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 6(1):107-112, 2007
- Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* 91(1-3):22-26, 2007
- Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 144(3):271-278, 2007
- Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett* 414 (3):209-212, 2007
- Iwasaki S, Ishiguro H, Higuchi S, Onaivi ES, Arinami T. Association study between alcoholism and endocannabinoid metabolic enzyme genes encoding fatty acid amide hydrolase and monoglyceride lipase in a Japanese population. *Psychiatr Genet.* 17(4):215-220, 2007.
- Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Branko A, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the transferrin gene and schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 18 (5):517-20, 2007
- Aleksic B, Ishihara R, Takahashi N, Maeno N, Ji X, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap junction coding genes and schizophrenia: a genetic association study. *J Hum Genet* 52 (6):498-501, 2007
- Kaneko N, Muratake T, Kuwabara H, Kurosaki T, Takei M, Ohtsuki T, Arinami T, Tsuji S, Someya T. Autosomal linkage analysis of a Japanese single multiplex schizophrenia pedigree reveals two candidate loci on chromosomes 4q and 3q. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 144(6):735-742, 2007.
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am J*

Psychiatry. 164(7):1105-1114, 2007

- Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Carroll L, Peirce T, Moskvina V, Segurado R, Nikolov I, Williams NM, Ikeda M, Iwata N, Owen MJ, O'donovan MC. Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophr Res.* 93(1-3):58-65m 2007
- Nunokawa, A., Watanabe, Y., Muratake, T., Kaneko, N., Koizumi, M., Someya, T.: No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neuroscience Research*, 58(3): 291–296, 2007
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Someya, T.: Meta-analysis of case-control association studies between the C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 95(1-3): 250-252, 2007.
- Ishiguro H, Walther D, Arinami T, Uhl GR. Variation in a bicarbonate co-transporter gene family member SLC4A7 is associated with propensity to addictions: a study using fine-mapping and three samples. *Addiction*. 102(8):1320-1325, 2007
- Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada T, Ozaki N. Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet.* 17(4):227-231, 2007
- Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T. A Promoter Haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology*. 32(8):1727-1737, 2007
- Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H. Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng.* 103(4):303-310, 2007
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Muratake, T., Koizumi, M., Someya, T.: Lack of association between the interleukin 1 gene complex and schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61(4): 364-369, 2007.
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Someya, T.: The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene and risk of schizophrenia: a moderate-scale case-control study and meta-analysis. *Neuroscience Research*, 59(3): 322-326, 2007.
- Watanabe, Y., Muratake, T., Kaneko, N., Fukui, N., Nara, Y., Someya, T.: No association between the tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms and schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry Research* 153(1): 1-6, 2007.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Kishimoto M, Morio A, Kotaka T, Okahisa Y, Matsushita M, Morikawa A, Hamase K, Zaitu K, Kuroda S. A genetic variant of the serine

racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 61(10):1200-1203, 2007

- Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 12(11):1026-1032, 2007
- Arai M, Obata N, Kockelkorn TJP, Yamada K, Toyota T, Haga S, Yoshida Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T, Itokawa M: Lack of association between polymorphisms in the 5' upstream region of the DISC1 gene and mood disorders. *Psychiat Genet* 17 (6): 357 2007
- Nakayama H, Kitaichi K, Ito Y, Hashimoto K, Takagi K, Yokoi T, Ozaki N, Yamamoto T, Hasegawa T: The role of organic cation transporter-3 in methamphetamine disposition and its behavioral response in rats. *Brain Res* 1184:260-9, 2007
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32(1):204-208, 2008
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 147(1):54-58, 2008
- Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry*. 63(2):191-196, 2008
- Miura H, Ozaki N, Shirokawa T, Isobe K: Changes in brain tryptophan metabolism elicited by ageing, social environment, and psychological stress in mice. *Stress* 11 (2):160-169, 2008
- Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, Perchuk A, Mora Z, Tagliaferro PA, Gardner E, Brusco A, Akinshola BE, Hope B, Lujilde J, Inada T, Iwasaki S, Macharia D, Teasenfitz L, Arinami T, Uhl GR. Brain Neuronal CB2 Cannabinoid Receptors in Drug Abuse and Depression: From Mice to Human Subjects. *PLoS ONE*. 3(2):e1640, 2008
- Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. *Hum Psychopharmacol* 23 (2):121-128, 2008
- Nitta M, Narita T, Umeda K, Hattori M, Naitoh H, Iwata N. Influence of negative cognition on the parental bonding instrument (PBI) in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis*.

196(3):244-246, 2008

- Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147(3):392-396, 2008
- Ohtsuki T, Horiuchi Y, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. *Neurosci Lett* 435(3):194-197, 2008
- Otani K, Ujike H, Sakai A, Okahisa Y, Kotaka T, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett.* 434(1):88-92, 2008
- Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry.* 65(3):345-55, 2008
- Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N. Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res.* 100(1-3): 334-341, 2008
- Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T: Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics* 18(4):317-323, 2008
- Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry.* 13(4):429-441, 2008
- Saito S, Takahashi N, Maeno N, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Iidaka T, Inada T, Ozaki N: An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 19(4):471-473, 2008
- Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Tsuneki H, Kawasaki Y, Zhou SY, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. *Neurosci Lett* 435(1): 34-39, 2008
- Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N,

Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* in press

- Ikeda M, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Watanabe Y, Nunokawa A, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kinoshita Y, Kishi T, Kawashima K, Hashimoto R, Ujike H, Inada T, Someya T, Takeda M, Ozaki N, Iwata N. Failure to replicate the association between NRG1 and schizophrenia using Japanese large sample. *Schizophr Res.* in press
- Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* in press
- Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N. No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* in press
- Nunokawa, A., Watanabe, Y., Kitamura, H., Kaneko, N., Arinami, T., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Kunugi, H., Itokawa, M., Ozaki, N., Someya, T.: Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* in press
- Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T. A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* in press
- Watanabe, Y., Nunokawa, A., Shibuya, M., Kaneko, N., Nawa, H., Someya, T.: Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* in press
- Ishiguro H, Gong JP, Hall FS, Arinami T, Uhl GR. Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* in press

(2) 特許出願

平成 19 年度 国内特許出願件数：2件（CREST 研究期間累積件数：2件）