

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. 研究実施の概要

統合失調症は人口の約1%が思春期・青年期に発症し、現在でも多くの難治例が存在する精神障害である。統合失調症の発症には、中枢神経系の発達障害が関与していると考えられている。遺伝疫学的研究により、多因子疾患であるが発症には遺伝子の関与が比較的強いと推測されている。本研究では、統合失調症の発症脆弱性因子の結合分子を生化学的手法により同定し、機能解析を行う。また、遺伝学的にも全ゲノム領域対象の関連解析を進める。そして、機能面と全ゲノム解析による位置情報を勘案して候補遺伝子を絞り込み、統合失調症患者から得たゲノムを用いて、診断的表現型に抗精神病薬治療反応性、認知機能、神経画像、リンパ球における遺伝子・蛋白発現といった中間表現型も加味して関連解析を行う。その上で、遺伝統計学的に抽出された統合失調症発症脆弱性候補遺伝子の変異マウスを作成し、病理学的、生理学的、行動学的解析を行い、統合的に分子病態解明を進め、新たな予防法・治療法へと繋げる。

2. 研究実施内容 (文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

(1) 統合失調症発症脆弱性因子の同定と機能解析 (担当: 貝淵、橋本、尾崎美和子)

1) DISC1 (担当: 貝淵)

DISC1 結合蛋白質を網羅的に解析し、Kinesin-1、Nudel 複合体、Grb2 以外に 100 種以上の結合蛋白質をすでに同定している。これら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(培養神経細胞、分子イメージング)、マウス発生工学(子宮内遺伝子導入)の手法を用いて解析する(H19-21 年度)。

mRNA 蛋白質複合体(mRNP 複合体)構成蛋白質グループ——DISC1 結合蛋白質として mRNP 複合体構成蛋白質を多数同定している。CaMKII などの蛋白質の mRNA が、mRNP 複合体を介して樹状突起のポストシナプス領域に輸送され、局所的に蛋白質合成されることがシナプス可塑性発現に必須と考えられている。H20 年度は、DISC1 が mRNP 複合体蛋白質の中でも、IP3 受容体の mRNA 局在に関与する Hzf と直接結合することを明らかにした。さらに、DISC1

が IP3 受容体の mRNA と直接結合することも見出した。DISC1 が IP3 受容体 mRNA の樹状突起への輸送に関与することを示唆する予備的な結果を得た。

樹状突起のスパイン形成に関与するグループ——研究代表者らは、DISC1 が軸索の遠位側だけでなく、樹状突起のスパインに濃縮し、スパイン形成に関与していることを見出している。H20 年度は、DISC1 が複数の Rho family のグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)と複合体を形成することを見出した。Rho family は細胞骨格を制御することで^(1, 2)、スパイン形成に関与している。DISC1 と結合する GEF もスパイン形成に関与することが知られており、DISC1 が DISC1 と結合する GEF を介してスパイン形成に関与している可能性が出てきた。

DISC1 の活性制御機構——DISC1 は積み荷受容体あるいは scaffold 蛋白質として多種類の蛋白質の局在化や機能を制御すると推定されるが、その活性制御機構は全く不明である。研究代表者らは、DISC1 がリン酸化によってその機能が制御されることを見出した。H20 年度は、DISC1 を直接リン酸化する酵素として PKA、ERK などを同定した。さらに、DISC1 のリン酸化部位を同定して、リン酸化状態を認識する抗リン酸化抗体を作製した。

2) DISC1 以外の脆弱性因子 (担当: 貝淵、橋本、尾崎美和子)

DISC1 以外の脆弱性因子について結合蛋白質を同定すると共に、その生理機能について解析する。

Dysbindin——H19 年度、高性能の質量分析器を用いて、Dysbindin 結合蛋白質を網羅的に同定した。その結果、Dysbindin が AP-3 複合体(小胞輸送を制御する蛋白質群)と Munc18-1 (神経伝達物質の放出に関与する蛋白質)に生理的に結合することを見出した。H20 年度は Dysbindin と AP-3 複合体および Munc18-1 との結合様式を明らかにした。Dysbindin は AP-3 複合体および 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出てきた(in press 1)。

Neuregulin-1——H19 年度、新規 Neuregulin-1 結合蛋白質を網羅的に同定した。Neuregulin-1 は前駆体として細胞膜に輸送されプロセッシングされて成長因子として分泌される。輸送・プロセッシングによって Neuregulin-1 の分泌量はコントロールされる。Neuregulin-1 の過剰産生あるいは減少が統合失調症の発症に関わっていると推定されている。H20 年度は Neuregulin-1 結合蛋白質の中でも Neuregulin-1 の細胞膜への輸送・プロセッシングに関与する分子を同定し、その機能解析に着手した。

14-3-3 ε——H19 年度は、新規 14-3-3 ε 結合蛋白質を網羅的に同定した。H20 年度は 14-3-3 ε 結合蛋白質の中でも脳の層構造形成に関与する分子(Doublecortin)を同定し、その機能解析に着手した。

CRMP-2 (DRP-2)——日本人の妄想型統合失調症発症に関与する遺伝子として報告されている CRMP-2 が神経栄養因子の受容体である TrkB の軸索への輸送分子メカニズムを明らかにした(in press 2)。

3) 結合蛋白質のマウス生体脳での機能解析 (担当: 貝淵)

In vitro の解析で得られた結果が、in vivo で反映されるか検討する。具体的には、発生初期段階ではエレクトロポレーションによる子宮内遺伝子導入、発生後期段階では Gene Gun による遺伝子導入する技術を用いて解析する。H19年度は、実験系の確立に着手した。H20 年度は、

上記の統合失調症関連分子のマウス生体脳での機能解析を始めている。

(2) 全ゲノム領域対象の関連解析 (担当: 岩田、尾崎紀夫)

1) 日本人統合失調症 600 名と健常コントロール 600 名の一次解析を終了した。頻度 10% 以上の SNPs のうち 133 個の有意な関連を示す SNPs を同定した⁽³⁾。現在独立した 1500:1500 サンプルを用いて二次解析をすすめている。また DNA チップ解析からヒトゲノムコピー数多型 (Copy Number Variation: CNV) をもつ統合失調症患者を数名発見した。欠失領域は 100kbp 以上に亘るものもあり、またこれらの CNV の相対リスクは 16-20 倍となることが判明した。

2) Cardiff University の Michel Owen 及び Michael O' Donovan らのグループとの共同研究として英国白人の全ゲノム解析から見いだされた 12 個の SNPs について日本人サンプルで追試を行いすべての民族で共通して関連を示す遺伝子変異 3 つを同定した⁽⁴⁾。引き続き候補遺伝子解析を行い fibroblast growth factor receptor 2 の SNP が統合失調症と関連を示すことを見いだした⁽⁴⁾。

3) 従来から行っている候補遺伝子アプローチに基づく関連解析を報告した⁽⁵⁻⁸⁾。

また抗精神病薬反応性を予測する SNPs を同定した⁽⁹⁾。統合失調症と同様の精神病性障害を呈する覚醒剤関連障害についても検討を行い報告した⁽¹⁰⁻¹³⁾。

(3) 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: 尾崎紀夫)

(H19-23 年度)

神経発達に関与する遺伝子を候補遺伝子として、関連解析を実行した。その結果、DARPP-32 gene⁽¹⁴⁾、tachykinin receptor 3 gene⁽¹⁵⁾、FXFD domain containing ion transport regulator 6 (FXFD6) gene⁽¹⁶⁾、HTR3A, HTR2A, HTR4⁽¹⁷⁾、protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 gene (in press 3)、PLP1 (in press 4) の各遺伝子は日本人の統合失調症との関連は否定的であった。GABA 受容体のシグナル伝達に関与する遺伝子群は遅発性ジスキネジアに抵抗性を示す可能性が示唆された⁽¹⁸⁾。

(4) 中間表現型との関連解析 (担当: 貝淵、尾崎紀夫、川崎、橋本)

(H19-24 年度)

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、MRI によって計測した脳構造、リンパ球を用いた遺伝発現及び蛋白発現、抗精神病薬反応性といった中間表現型が確立されている。これまでに、14-3-3 ε の発現が低下していると考えられる遺伝子型の統合失調症患者で海馬の萎縮が観察されるという予備的な結果が得られた。また、統合失調症患者で脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子多型と海馬傍回⁽¹⁹⁾、BDNF 遺伝子多型とドーパミン D3 受容体遺伝子多型の組み合わせと視床間橋や海馬⁽²⁰⁾などの脳形態変化に関連がみられた。中間表現型としてより洗練させるために、事象関連電位所見を画像化する技術や、脳形態特徴を数値化する技術の開発と応用をおこなった。

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⁽²¹⁾。H20 年度は DISC1 遺伝子多型と脳形態の間には患者と健常

者で異なった

genotype effectsが認められた。またMRI解析法としてこれまでの関心領域法に加えてボクセル単位全脳解析を導入した⁽²²⁻²⁵⁾。

(5) モデルマウス(KO, TG)の作成(担当: 貝淵、尾崎美和子)

(H19-23年度)

DISC1のKOマウス、Neuregulin-1のTGマウスを作成に着手した。DISC1のKOマウスは目的のエクソンを欠失していることを確認した。Neuregulin-1(NRG-1)のTGマウスに関しては、NRG-1cDNA全長を過剰発現させたTGマウスがDBA/2を用い作成され、C57/BL6に5世代以上バッククロスされた。C57/BL6を遺伝的バックグラウンドにもつ純系マウスが確立され、NRG-1蛋白が過剰発現していることを確認した。MRIを用いた脳の解剖学的解析の結果から、TGマウスは、正常マウスに比べ優位差をもって、海馬の体積が増加していること、脳室が拡大していること、前頭前野部位の体積が増加していることが明らかになった。

(6) モデルマウスの神経病理学的解析および行動解析(担当: 貝淵、山田)

(H19-24年度)

モデルマウスの認知機能を含む行動解析を行い、統合失調症様の認知機能障害および行動障害の有無を検討する。H20年度は、14-3-3εノックアウトマウスの行動解析を行い、統合失調症に関連する異常が認められるという結果を得た⁽²⁶⁾。また、Dysbindinのノックアウトマウスの行動解析を行い、新奇環境における探索意欲の減退や、不安の増強、社会的行動の異常を見出し、これらの異常行動には、ノックアウトマウスの大脳皮質、海馬、視床下部におけるドーパミン含量が関連しているという結果が得られた⁽²⁷⁾。CaMKIIのヘテロノックアウトマウスの海馬歯状回の発達が未成熟であることを見出した⁽²⁸⁾。さらに、薬物誘発性統合失調症モデルマウスにおける記憶障害はGABA_B受容体作動薬により改善するという結果を得た⁽²⁹⁾。

3. 研究実施体制

(1) 「名古屋大学」グループ

① 研究分担グループ長: 貝淵 弘三 (名古屋大学、教授)

② 研究項目

(1) 統合失調症発症脆弱性因子の機能解析

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。

(2) 脆弱性遺伝子とその結合分子を候補遺伝子とした関連解析

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。

また、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。

(3) 中間表現型の解析

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。

(4) 脆弱性遺伝子のモデルマウスの作成

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。

(5) 統合失調症発症脆弱性遺伝子変異マウスの行動解析

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。

(2) 「藤田保健衛生大学」グループ

① 研究分担グループ長: 岩田 仲生 (藤田保健衛生大学、教授)

② 研究項目

(1) 統合失調症発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

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 研究分担グループ長: 川崎 康弘 (富山大学、講師)

② 研究項目

(1) 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解析

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 研究分担グループ長: 橋本 亮太 (大阪大学、特任准教授)

② 研究項目

(1) 統合失調症発症脆弱性因子Dysbindinの機能解析

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。

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

1. Watanabe T, Wang S, Kakeno M, Usukura J, Kaibuchi K. Ultrastructural study of Rac1 and its effectors beneath the substratum-facing membrane. *Cell Struct. Funct.* 33, 101–107, 2008
2. Mori K, Amano M, Takefuji M, Kato K, Morita Y, Nishioka T, Matsuura Y, Murohara T, Kaibuchi K. Rho-kinase contributes to sustained RhoA activation through phosphorylation of p190A RhoGAP. *J. Biol. Chem.* 284, 5067–5076, 2009
3. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration, Gejman PV, Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 40, 1053–1055, 2008
4. O'Donovan MC, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Adolfsson R, Osby U, Terenius L, Jönsson EG, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin AP, Rujescu D, Gejman PV, Kirov G, Craddock N, Williams NM, Owen MJ. Analysis of 10 independent samples provides evidence for association between schizophrenia and a SNP flanking fibroblast growth factor receptor 2. *Mol. Psychiatry.* 14, 30–36, 2009
5. 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.* 101, 1–8, 2008
6. Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Saito S, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. No association between tagging SNPs of SNARE complex genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and schizophrenia in a Japanese population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 47B, 1327–1331, 2008
7. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Genetic association analysis of tagging SNPs in alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA4 and

- CHRNA2) with schizophrenia in the Japanese population. *J. Neural. Transm.* 115, 1457–1461, 2008
8. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci. Res.* 62, 211–215, 2008
 9. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S, O'Donovan MC, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 9, 1437–1443, 2008
 10. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Prostate apoptosis response 4 gene is not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1139, 83–88, 2008
 11. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1139, 70–82, 2008
 12. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Iyo M, Sora I, Sekine Y, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1139, 63–69, 2008
 13. Kinoshita Y, Ikeda M, Ujike H, Kitajima T, Yamanouchi Y, Aleksic B, Kishi T, Kawashima K, Ohkouchi T, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Iwata N. Association study of the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) and methamphetamine-use disorder in a Japanese population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1139, 57–62, 2008
 14. 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, 334–341, 2008
 15. 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, 471–473, 2008
 16. Ito Y, Nakamura Y, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Iwata N, Inada T, Ozaki N. A genetic association study of the FXYD domain containing ion transport regulator 6 (FXYD6) gene, encoding phosphohippolin, in susceptibility to schizophrenia in a

- Japanese population. *Neurosci. Lett.* 438, 70–75, 2008
17. Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neurosci. Lett.* 435, 95–98, 2008
 18. 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, 317–323, 2008
 19. 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, 34–39, 2008
 20. Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N. The association of genotypic combination of the DRD3 and BDNF polymorphisms on the adhesio interthalamica and medial temporal lobe structures. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1236–1242, 2008
 21. Takahashi H, Iwase M, Ishii R, Ohi K, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Canuet L, Nakahachi T, Iike N, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Yoshida T, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Asian patients with schizophrenia. *Neuroscience. Res.* 62, 187–197, 2008
 22. Takahashi T, Suzuki M, Nakamura K, Tanino R, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M. Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 162, 101–111, 2008
 23. Murata M, Tsunoda M, Sumiyoshi T, Sumiyoshi C, Matsuoka T, Suzuki M, Ito M, Kurachi M. Calcineurin A gamma and B gene expressions in the whole blood in Japanese patients with schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry,* 32, 1000–1004, 2008.
 24. Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Nakamura K, Tanino R, Kawasaki Y, Seal ML, Seto H, Kurachi M. Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 164, 90–94, 2008
 25. Matsui M, Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, Kawasaki Y, Yuuki H, Kato K, Kurachi M. Prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 32, 1854–1862, 2008
 26. Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uruguchi-Asaki J, Toyo-oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H,

- Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 17, 3212-3222, 2008
27. Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R. Behavioral abnormalities and dopamine reductions in *sdyl* mutant mice with a deletion in *Dtnbp1*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373, 298-302, 2008
28. Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Sahara T, Yuasa S, Miyakawa T: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol. Brain.* 1-6, 1-21, 2008
29. Arai S, Takuma K, Mizoguchi H, Ibi D, Nagai T, Kamei H, Kim HC, Yamada K. GABAB receptor agonist baclofen improves methamphetamine-induced cognitive deficit in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 602, 101-104, 2009

(In press 1)

30. Taneichi-Kuroda S, Taya S, Hikita T, Fujino Y, Kaibuchi K. Direct interaction of Dysbindin with the AP-3 complex via its μ subunit. *Neurochemi. Int.* in press

(In press 2)

31. Arimura N, Kimura T, Nakamura S, Taya S, Funahashi Y, Hattori A, Shimada A, Ménager C, Kawabata S, Fujii K, Iwamoto A, Segal RA, Fukuda M, Kaibuchi K. Anterograde Transport of TrkB in Axons is Mediated by Direct Interaction with Slp1 and Rab27. *Dev. Cell.* in press

(In press 3)

32. Ito Y, Yamada S, Takahashi N, Saito S, Yoshimi A, Inada T, Noda Y, Ozaki N. No association between the protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) gene and schizophrenia in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* in press

(In press 4)

33. Aleksic B, Ikeda M, Ishihara R, Saito S, Inada T, Iwata N, Ozaki N. No association between the oligodendrocyte-related gene PLP1 and schizophrenia in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* in press

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数 : 0 件 (CREST 研究期間累積件数 : 0 件)