

「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

平成 21 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因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。

§ 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(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RNA結合タンパク質を多数同定している。CaMKII α 、PSD-95 などの 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 年度までに、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。H21 年度は DISC1 が Kinesin-1 モーター複合体を介して IP3 受容体 mRNA を輸送制御していることを見出した。そして更に、DISC1 の IP3R1 mRNA への結合は局所タンパク質翻訳制御に関与していることを見出した。

神経細胞の移動に関与するグループ——脳内において海馬は記憶や学習に重要な役割を果たしている。海馬は出生以後でも盛んに組織発生が起こる脳領域であり、成熟脳においても、海馬歯状回において神経細胞の新生が行われ、記憶の形成などに重要な役割を果たすと考えられている。近年、Song らにより歯状回の新生神経細胞の移動を DISC1 が制御することが報告された。H21 年度、当研究代表者らは DISC1 が Girdin と結合することを見出した¹⁾。Girdin は当研究代表者が名古屋大学の榎本らと共に、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。本研究において、Girdin が海馬形成に必須であり、海馬神経の細胞移動や樹状突起形成に DISC1-Girdin 相互作用が必要であることを明らかにした¹⁾。

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、スパイン形成に関与している。H21 年度は DISC1 が多くの GEF の中でも、Kalirin と強く結合することを見出した。Kalirin は成熟神経において高く発現している RhoGEF であり、統合失調症患者にも認められる認知機能障害が Kalirin-KO mice についても類似の表現型を示すことから、統合失調症病態に深く関係している分子であると示唆される。今後は DISC1-Kalirin 相互作用について機能解析を行う。

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 年度までに研究代表者らは、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。H21 年度は *in vitro* kinase 解析により作製した数種類のリン酸化抗体がリン酸化状態を特異的に認識することを確認した。今後はこのリン酸化抗体を用いて *in vivo* 解析を行う。

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——H20 年度までに、研究代表者らは 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。そして、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²⁾ また、Dysbindin が c-Jun N-terminal kinase の活性化に関与することを見出した³⁾。

Neuregulin-1——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⁴⁾。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。H21 年度は Neuregulin-1 結合蛋白質として 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、Neuregulin の膜移行を制御することを示唆した。

14-3-3 ϵ ——研究代表者らは 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) を同定している。H21 年度は Doublecortin の機能解析を行うにあたり、リン酸化状態を認識する抗リン酸化抗体を作製した⁵⁾。今後は Doublecortin と 14-3-3 ϵ の結合様式及び意義について解析を行う。

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。H20 年度までに、研究代表者ら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システムを確立させた。H21 年度は DISC1 および 14-3-3 ϵ の遺伝子ノックダウンによりスパイン形成が阻害されることを見出した。

(2) 全ゲノム領域対象の関連解析 (担当: 岩田、尾崎紀夫)

H20 年度までに全ゲノム関連解析 (GWAS) を 550:550 のケース・コントロールサンプルで行い (stage1)、関連を示した 133 個の SNPs について、1500:1500 の独立サンプルで追試を行った (stage2)。追試の結果、同方向の関連を示すものが多かったが、stage1 と stage2 を合わせた解析で、さらに強い関連を示したものはなかった。H21 年度では、全ゲノムを対象に imputation を行い、新たな関連領域を検索するとともに、スコア解析を用いて統合失調症の polygenic model

の妥当性を検証中である。さらに GWAS の結果と遺伝子の生物学的機能を考慮して、4 つの遺伝子 (*KALRN*, *EPHB1*, *VAV3*, *PCNT*) を候補遺伝子として選択⁶⁾、300 名のケースサンプルでエクソン領域のシーケンスを行った。今後、発症に大きな影響を及ぼす稀な変異の同定が期待される。全ゲノムコピー数多型解析では GWAS と同じ DNA チップからのデータを用いた。統合失調症との関連がすでに報告されていた 16p13.1, 1q21.1, *NRXN1* の 3 領域でケースに比較的特異的なコピー数多型を同定した⁷⁾。これらは相対リスクが高く、日本人の統合失調症患者で再現性を確認できたことは意義深い。

抗精神病薬反応性の全ゲノム解析

108 人の初発統合失調症患者の初診時における症状重症度と代表的抗精神病薬であるリスペリドンによる 8 週間の治療改善率を予測する SNPs を全ゲノム上の約 10 万について検討を行った。同時にマウスにリスペリドンを投与した群と対照群での、脳の特定部位における遺伝子の発現の差を DNA マイクロアレイにより抽出、薬理遺伝学的研究の結果と比較し上記の結果を絞り込んだ。結果として 1) と 2) の結果が重複する 14 個の遺伝子 (*ATP2B2*, *HS3ST2*, *UNC5C*, *BAG3*, *PDE7B*, *PAICS*, *PTGFRN*, *NR3C2*, *ZBTB20*, *ST6GAL2*, *PIP5K1B*, *EPHA6*, *KCNH5*, *AJAP1*) を予測因子として同定した。引き続きこれら 14 個の遺伝子について統合失調症疾患感受性かどうを日本人および英国白人サンプルを用いて検討を行ったところ、*PDE7B* が、2 つの日本人を用いたサンプルセット・英国人を用いたサンプルセットのメタ解析で関連する可能性を認めた⁸⁾。

(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, 橋本)

(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、H20 年度までに *DARPP-32* gene, *tachykinin receptor 3* gene, *FXYP* domain containing ion transport regulator 6 (*FXYP6*) gene, *protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z* Polypeptide 1 gene, *PLP1* の各遺伝子は統合失調症との関連は否定的であった。H21 年度では G72 遺伝子、*BIK* 遺伝子と統合失調症との関連解析を行ったが、関連性は否定的であった^{9,10)}。また、染色体 22q13 は複数の連鎖解析で統合失調症発症脆弱性遺伝子の存在する部位の可能性が示唆されている。この座位に存在する *bromodomain-containing 1* gene (*BRD1*) は脳に発現しており、スコットランドから統合失調症との関連が報告された。そこで、日本人において *BRD1* と統合失調症との関連を検討した (統合失調症例 626 と健常者 770 人)。結果として *BRD1* と日本人統合失調症には有意な関連は見られなかった¹¹⁾。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¹²⁾。

(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、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。H21 年度では光トポグラフィー(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¹³⁾。前述したように統合失調症と関連する TBP 遺伝子多型が、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¹²⁾。Dysbindin についてはその遺伝子多型が、認知機能の中でも記憶と関連することを見出した^{14,15)}。

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。H21年度に公表した研究では、健常者と患者を対象としたDISC1 Ser704Cys 遺伝子多型と関心領域法による脳体積の関連の検討している。その結果、健常者ではSer homozygotesよりもCys carriersで内側前頭葉や島回が大きかった。患者ではSer homozygotesで縁上回が大きい傾向がみられ、Ser homozygotesの上前頭回は抗精神病薬投与量と正の相関を示した¹⁶⁾。上側頭回などにおける脳形態変化が進行性である可能性が見出され¹⁶⁾、事象関連電位の予備的検討では投薬による脳の活動部位の変化を観察した¹⁷⁾。

(5) モデルマウス(KO, TG)の作成(担当: 貝淵、尾崎美和子、橋本)

(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。H21 年度では、ディスバインジンのTGマウスの作成に成功し、現在バッククロスを 8 回行った。今後、ディスバインジンTGマウスの行動解析を行う。

(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)

これまでに、当研究代表者らは様々なアプローチからモデルマウスの確立、及びマウスの認

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している。H21年度では、突然変異によりディスバインジンが欠損した sandy マウスでは前頭前皮質の高カリウム誘発性ドーパミン遊離およびメタンフェタミン連続投与により生じる逆耐性の程度が野生型マウスに比べて低下していることを明らかにした¹⁸⁾。また、薬物誘発性統合失調症モデルマウスにおける記憶障害が GABA_B 受容体作動薬およびニコチン性アセチルコリン受容体作動薬により改善するという結果を得た^{19,20)}および擬似ウイルス感染ストレスなどの環境因子により行動異常が認められることを示した²¹⁾。特に、新生仔期に合成二本鎖 RNA アナログである polyI:C を投与して擬似ウイルス感染を惹起させたモデルマウスでは、統合失調症様の異常行動およびグルタミン酸作動性神経系の機能障害が認められることを明らかにした²²⁾。さらに、遺伝因子および環境因子を加味した新規統合失調症モデルマウスを作製した²³⁾。新生仔期のヒト変異型 DISC1 トランスジェニックマウスに polyI:C を投与したマウスでは統合失調症様の行動異常およびパルブアルブミン陽性細胞の減少が認められた²³⁾。

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

- (1) Enomoto A, Asai N, Namba T, Wang Y, Kato T, Tanaka M, Tatsumi H, Taya S, Tsuboi D, Kuroda K, Kaneko N, Sawamoto K, Miyamoto R, Jijiwa M, Murakumo Y, Sokabe M, Seki T, Kaibuchi K, Takahashi M. Roles of disrupted-in-schizophrenia 1-interacting protein girdin in postnatal development of the dentate gyrus. *Neuron*. 63(6), 774-87, 2009 doi:10.1016/j.neuron.2009.08.015
- (2) Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, Takeda M, Kunugi H. Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes. *Neurosci Res*. 65(1), 113-5., 2009 doi: 10.1016/j.neures.2009.05.008
- (3) 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. *J. Neurochem*. 110, 496-508, 2009 doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06099.x
- (4) Chou C, Ozaki M: In silico analysis of neuregulin-1 evolution in vertebrates, *Biosci. Rep*, 30(4):267-75, 2010 doi:10.1042/BSR20090097
- (5) Amano M, Tsumura Y, Taki K, Harada H, Mori K, Nishioka T, Kato K, Suzuki T, Nishioka Y, Iwamatsu A, Kaibuchi K: A proteomic approach for comprehensively screening substrates of protein kinases such as Rho-kinase, *PLoS ONE* 5(1): e8704.

- 2010 doi:10.1371/journal.pone.0008704
- (6)Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia. *NeuroMolecular Medicine*. November 24, doi: 10.1007/s12017-009-8106-x
- (7)Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, Kinoshita Y, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Kishi T, Zaharieva I, Owen MJ, O'Donovan MC, Ozaki N, Iwata N: Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population. *Biol Psychiatry* 67 (3):283-6, 2010 doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.034
- (8)Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Hashimoto R, Williams H, Takeda M, Nakamura J, Nabeshima T, Owen M, O'Donovan M, Honda H, Arinami T, Ozaki N, Iwata N. Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression and genetic case-control association approaches. *Biol. Psychiatry*. 67 (3):263-9, 2010 doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.030
- (9)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. *Schizophr Res*. 109, 80-85, 2009 doi: 10.1016/j.schres.2009.01.019
- (10)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. *Neuroscience Lett*. 463, 60-3, 2009 doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.063
- (11)Kushima I, Aleksic B, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ito Y, Nakamura Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N: Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B(3):786-91, 2010 doi: 10.1002/ajmg.b.31048
- (12)Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Kiribayashi M, Iike N, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Takahashi H, Morihara T, Ishi R, Tagami S, Iwase M, Okochi M, Kamino K, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. TATA Box-Binding Protein gene is associated with risk for schizophrenia, age at onset and prefrontal function.

- Genes, Brain and Behavior. 8, 473-80, 2009 doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01985.x
- (13) Ikezawa, K, Iwase, M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 108, 93-103, 2009 doi: 10.1016/j.schres.2008.12.010
- (14) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 7, 1-8, 2009 doi: 10.1080/15622970902736503
- (15) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. Association between the dysbindin gene (DTNBP1) and cognitive functions in Japanese subjects. *Psychiatry Clin Neurosci.* 63, 550-6, 2009 doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01985.x
- (16) 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. *Psychiatr Res.*, 172:128-135, 2009. doi: .1016/j.psychresns.2009.01.005
- (17) Sumiyoshi T, Higuchi Y, Itoh T, Matsui M, Arai H, Suzuki M, Kurachi M, Sumiyoshi C, Kawasaki Y.: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: a three-dimensional analysis with slorreta. *Psychiatr Res.* 172:180-183, 2009. doi:10.1016/j.psychresns.2008.07.005
- (18) Nagai T, Kitahara Y, Shiraki A, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Yamada K. Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett.* 470: 134-138, 2010. doi:10.1016/j.neulet.2009.12.071
- (19) Arai S, Takuma K, Mizoguchi H, Ibi D, Nagai T, Kamei H, Kim HC, Yamada K. GABA_B receptor agonist baclofen improves methamphetamine-induced cognitive deficit in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 602, 101-104, 2009 doi:10.1016/j.ejphar.2008.10.065
- (20) Mizoguchi H, Arai S, Koike H, Ibi D, Kamei H, Nabeshima T, Kim HC, Takuma K and Yamada K: Therapeutic potential of nicotine for methamphetamine-induced

- impairment of sensorimotor gating: involvement of pallidotegmental neurons. *Psychopharmacology*, 207: 235-243, 2009. doi:10.1007/s00213-009-1651-z
- (21) Ibi D, Nagai T, Kitahara Y, Mizoguchi H, Koike H, Shiraki A, Takuma K, Kamei H, Noda Y, Nitta A, Nabeshima T, Yoneda Y, Yamada K. Neonatal polyI:C treatment in mice results in schizophrenia-like behavioral and neurochemical abnormalities in adulthood. *Neurosci Res.* 64, 297-305, 2009. doi:10.1016/j.neures.2009.03.015
- (22) Ibi D, Nagai T, Koike H, Kitahara Y, Mizoguchi H, Niwa M, Jaaro-Peled H, Nitta A, Yoneda Y, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K. Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. *Behav Brain Res.* 206(1), 32-7, 2009 doi:10.1016/j.bbr.2009.08.027
- (23) Koike H, Ibi D, Mizoguchi H, Nagai T, Nitta A, Takuma K, Nabeshima T, Yoneda Y and Yamada K: Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behav Brain Res.* 202, 114-121, 2009. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.028