

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「統合失調症のシナプス・グリア系病態
の評価・修復法創出」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：西川 徹
（東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科、
教授）

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本課題では、統合失調症の難治性・薬物治療反応性双方の症状に関与する、NMDA 型グルタミン酸 (Glu) 受容体機能不全の病態を解明することにより、本症の生物学的診断法と新規治療法の開発を目指している。このため、本受容体の活性化に不可欠なコアゴニストで、抗統合失調症作用をもつ、D-セリンをシグナル分子とする Glu シナプスグリア系の分子細胞機構と、本症における病態を解析する基礎的な研究を進めた。同時に、NMDA 受容体機能を促進する D-サイクロセリンの本症に対する臨床投与試験と、その反応性の指標を得る目的で、脳画像および生理・心理学的な検査による臨床的研究を行った。

基礎的研究では、西川グループが、D-セリンの貯蔵や細胞外放出に関する多くの新知見をもたらし、D-セリンシグナル調節の分子細胞機構の新たな視点からの理解を進めた。すなわち、ラット・マウスの内側前頭葉皮質(a~c)の灰白質において、NMDA 受容体グリシン結合部位に直接作用する細胞外 D-セリンの濃度が次のような分子による制御を受けることを見出した:(a)カルシウム透過性AMPA型 Glu 受容体による phasic な抑制、(b)Asc-1 中性アミノ酸トランスポーターの取り込み。大脳新皮質内 D-セリンの局在については、選択的な神経細胞体の破壊により組織中・細胞外液中のD-セリンが対照群の30%程度まで著明に減少することが示唆された。福井グループは、D-セリンの分解過程を検討するため、分解活性をもつ D-アミノ酸酸化酵素(DAO)の遺伝子のプロモーター領域を詳細に解析し、Poly (I:C) 並びにインターロイキン1 β (IL-1 β) の強いプロモーター誘導活性を見出した。さらに、本酵素活性について、統合失調症死後脳脈絡叢における上昇、アストログリアにおける変化の細胞生物学的影響や、統合失調症治療薬による阻害と、ウィルス感染モデルとなる Poly (I:C) 投与動物の脳での上昇を明らかにし、統合失調症の治療薬開発や周産期の感染による病態形成における意義を提唱した。また、統合失調症との関連が報告されてきた DAO 活性化因子と DAO の相互作用を評価する実験系を確立した。田中グループは、NMDA 受容体を介した伝達の低下が、GLT1、GLAST 等のグリア Glu 輸送体の障害が引き起こす、シナプスの Glu 濃度上昇に伴う、NMDA 受容体発現細胞の破壊に起因する可能性に注目した研究を行い、(a)GLT1 のノックダウンマウスでは、統合失調症モデルとされる行動変化が出現、(b)本症との相関が報告されているミスセンス変異をもつ GLT1 は Glu 取り込み活性が低下する、等の現象や、グリアの Glu 輸送体機能を促進する、本症の治療薬候補を見出した。さらに、(i)グリア Glu 輸送体とシナプスの NMDA 受容体、および(ii) ニューロンの Glu 輸送体とグリアの Glu 受容体、の相互作用を明らかにした。任意の時期・脳部位に Glu 輸送体を改変可能なマウスの作出に成功し、今後シナプスの Glu 変化と統合失調症発症との関連の解析に有用と考えられる。

さらに、西川グループが、統合失調症患者のサンプルにおいて、Glu シナプスグリアーD-セリンシグナル系の異常を示唆するデータを得た。

本研究で Glu シナプスグリアーD-セリン系との関係が明らかになった分子および細胞は、難治性症状に効果的な新しい治療法の標的、または病態マーカーの候補と考えられる。さらに、脳内 D-セリン濃度の上昇や、統合失調症様症状発現薬に反応して発現が変化する遺伝子の網羅的な解析を行い、治療薬・診断法開発の標的候補分子としてリストした。

臨床的研究は、西川・大森・有馬のグループが連携して行い、統合失調症に対する D-サイクロセリンの二重盲検クロスオーバー投与試験を進め、43名の患者の協力を得て、平成26年12月18日にキーオープンした。さらに、難治性症状とその治療反応に関係するバイオマーカーを検索する目的で、シナプスグリア系の指標を含む種々の検査を行い、本症について、(i)脳の MRI 装置を使った、MRS (magnetic resonance spectroscopy) における Glu 濃度の変化や GABA 濃度への抗精神病薬の影響、(ii)語流暢性課題および錯視課題における障害と遂行時の近赤外線分光鏡 (NIRS) 画像の変化、(iii)血液ゲノムにおける DNA メチル化パターンの変化、(iv)血漿ホモシステイン濃度の上昇が統合失調症の危険因子であること、(v)探索的眼球運動の変化等と、症状評価スコアの全体または特定のカテゴリーとの相関を見出した。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. グリアのグルタミン酸輸送体機能と脳の細胞ネットワーク形成の発見

概要: グリアに発現するグルタミン酸輸送体の遺伝子改変の時間的・空間的操作技術を大きく進歩させた。本マウスの応用により、脳内のグルタミン酸の増加が、NMDA 受容体を介して、大脳新皮質・海馬等において、細胞層や神経結合の変化等の、統合失調症患者の病理所見に似た形成障害をもたらすことを見出した。本症発症を誘導するメカニズムとの関係が考えられ、発症予防法の開発にも繋がる可能性のある重要な知見である。

PLoS One. 7(5):e36853, 2012. (田中グループ)

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. Asc-1 阻害薬の D-セリンシグナル増強作用を検出

概要: D-セリンに高い親和性をもつ Asc-1 中性アミノ酸輸送体を阻害する S-methyl-L-cystein が、in vivo において細胞外 D-セリン濃度を増加させることを初めて見出し、Asc-1 は、NMDA 受容体機能を促進する統合失調症治療薬開発の標的候補であると考えられる。また、細胞外アミノ酸濃度の変化より、ASCT2も本剤で阻害されることが示唆され、治療薬開発の標的となる可能性がある。(西川グループ)

Amino Acids, 44(5):1391-1395, 2013.

2. 統合失調症のバイオマーカー候補の検出

概要: エピジェネティクスは精神疾患の病態形成に重要な役割を担っていると想定されるが、本研究では、統合失調症患者に広汎な遺伝子領域で DNA メチル化修飾変化を見出し、血漿ホモシステイン濃度と関連することや(Epigenetics. 8:584-590, 2013)、慢性期では差異が認められること(Neuromolecular Med. 2014 in press)を明らかにした。これらは、病態またはその進行のマーカーになることが期待される。(大森グループ)

特願 2014-161176 出願日 平成 26 年 8 月 7 日

Epigenetics. 8:584-590, 2013; Neuromolecular Med. 2014 in press

3. D-アミノ酸酸化酵素の統合失調症治療薬開発における標的分子としての意義

概要: 統合失調症治療薬剤リスペリドンが、精製ヒト酵素標品だけでなく、細胞内に存在する D-アミノ酸酸化酵素(DAO)活性を阻害することを明らかにした。DAO は、D-セリン分解能をもつが、統合失調症の脈絡叢で発現が増加し、他に DAO 活性を阻害する本症治療薬があることから、DAO 活性抑制による D-セリンシグナル増加が、統合失調症の治療に寄与する可能性が示唆され、DAO は今後の新しい治療薬開発の標的として注目される。(福井グループ)

J Psychopharmacol. 24:1055-1067, 2010

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「西川徹」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
西川 徹	東京医科歯科大学	教授	H21.10～H27.3
車地暁生	東京医科歯科大学	准教授	H21.10～H27.3
山本直樹	東京医科歯科大学	研究員	H21.10～H27.3
海野麻未	東京医科歯科大学	技術専門職員	H21.10～H27.3
上里彰仁	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H27.3
海野真一	東京医科歯科大学	研究補助員	H21.10～H22.3
窪田哲朗	東京医科歯科大学	准教授	H21.10～H27.3
阿相皓晃	慶応大学 (東京医科歯科大学)	客員教授(非常勤 講師)	H21.10～H27.3
竹内 崇	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H27.3
大島一成	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H22.3
成島健二	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H24.3
西多昌規	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H23.9
行実知昭	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H23.3
熱田英範	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H22.10
藤田宗久	東京医科歯科大学	医員	H21.10～H23.3
瀧口 一夫	東京医科歯科大学・ 針生ヶ丘病院	社会人大学院生 医員	H21.10～H27.3
石渡小百合	東京医科歯科大学	研究支援者	H22.4～H26.3
石渡小百合	東京医科歯科大学	メディカルフェロー	H26.4～H27.3
岡田眞ノ典	東京医科歯科大学	研究支援者	H22.4～H23.3
武田充弘	東京医科歯科大学	助教	H22.4～H25.3
高木俊介	東京医科歯科大学	医員	H23.10～H24.8
治徳大介	東京医科歯科大学	助教	H23.4～H27.3
京野穂集	東京医科歯科大学	助教	H23.4～H25.12
奥住祥子	東京医科歯科大学	医員	H23.4～H23.3
池井大輔	東京医科歯科大学	医員	H23.4～H25.3
甫母瑞枝	東京医科歯科大学	助教	H23.4～H27.3
光定博生	東京医科歯科大学	助教	H24.4～H27.3
玉井眞一郎	東京医科歯科大学	医員	H23.11～H25.10
板坂典郎	東京医科歯科大学	研究支援者	H23.4～H24.3
板坂典郎	東京医科歯科大学	メディカルフェロー	H24.4～H26.3
板坂典郎	東京医科歯科大学	研究支援者	H26.4～H27.3
阿部又一郎	東京医科歯科大学	助教	H26.1～H27.3
小林桃子	東京医科歯科大学	研究支援者	H26.4～H27.3
日野恆平	東京医科歯科大学	助教	H26.4～H27.3
寺澤佑哉	東京医科歯科大学	医員	H26.4～H27.3
武藤仁志	東京医科歯科大学	医員	H26.4～H27.3

研究項目

「シナプスーグリアーD-セリン系の分子機構解明と統合失調症における病態解析および修復法創

出]

(i)基礎的研究

- ・D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構の解明
- ・統合失調症におけるシナプスグリアーD-セリン系の病態の解析
- ・D-セリンシグナル調節物質の探索と統合失調症新規治療法開発への応用

(ii) 臨床的研究

- ・NMDA受容体—D-セリン系に作用する既認可薬を用いた統合失調症の臨床治療試験
- ・統合失調症のシナプスグリア系病態の評価法に関する臨床的検討
- ・統合失調症病態解析のための研究リソース整備

②「福井清」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
福井 清	徳島大学疾患酵素学研究センター	教授	H21.10～H27.3
坂井隆志	徳島大学疾患酵素学研究センター	准教授	H21.10～H26.3
頼田和子	徳島大学疾患酵素学研究センター	助教	H21.10～H27.3
宍戸裕二	徳島大学疾患酵素学研究センター	助教	H21.10～H27.3
鄭 丞弼	徳島大学疾患酵素学研究センター	学術研究員	H21.11～H27.3
Rabab Mohamed Abou El-Magd	徳島大学疾患酵素学研究センター	外国人研究者	H21.12～H22.9
Salah Mohamed El-Sayed	徳島大学大学院医科学教育部プロテオミクス医科学専攻	D2～D4	H21.10～H24.3
Tran Hong Diem	徳島大学疾患酵素学研究センター	学術研究員	H22.10～H27.3
Dan Van Huy	徳島大学大学院医科学教育部医学専攻	D1～	H23.10～H27.3
Pham Anh Tuan	徳島大学大学院医科学教育部医学専攻	D1～	H24.10～H27.3
Trin Thi Thanh Huong	徳島大学大学院医科学教育部医学専攻	D1～	H24.10～H27.3
宋 瑩	徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻	M1～M2	H21.10～H23.3
篠原久美子	徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻	M1～M2	H22.4～H23.11
曾我部浩史	徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻	M1～	H25.4～H27.3
赤穂堯永	徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻	M1～	H26.4～H27.3
張 恩華	徳島大学疾患酵素学研究センター	研究協力者	H23.4～H24.3

研究項目

「D-アミノ酸酸化酵素によるシナプスグリア機能調節と統合失調症における病態の解析」

- ・D-アミノ酸酸化酵素(DAO)関連遺伝子発現解析
- ・D-アミノ酸酸化酵素(DAO)の構造・機能プロテオミクス解析

・病態におけるD-セリン分解系操作の効果の検討

③「田中光一」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
田中 光一	東京医科歯科大学	教授	H21.10～H27.3
相澤 秀紀	東京医科歯科大学	准教授	H23.4～H27.3
相田 知海	東京医科歯科大学	助教	H21.10～H27.3
柳澤 美智子	東京医科歯科大学	D1～特任助教	H21.10～H27.3
白 寧	東京医科歯科大学	D1～特任助教	H22.4～H25.9
樋高 政子	東京医科歯科大学	技術補佐員	H24.4～H27.3
吉田 純一	東京医科歯科大学	M1～D1	H21.10～H24.9
前田 秀一	東京医科歯科大学	D3～4	H21.19～H23.3
安倍 倫太郎	東京医科歯科大学	M2	H21.10～H22.3
川辺 光男	東京医科歯科大学	技術補佐員	H22.4～H23.3
柳澤佐保子	東京医科歯科大学	M1～2	H22.4～H24.3
加藤 さや佳	東京医科歯科大学	M1～2	H21.10～H23.3

研究項目

「シナプスグリア機能連携の分子機構とD-セリンシおよびグルタミン酸シグナルの役割の解明」

- ・シナプスグリア機能連携分子の構造的基盤の解析
- ・シナプスグリア機能連携分子の個体レベルでの機能解析

④「有馬邦正」グループ (H21.9～H26.3)

「岡崎光俊」グループ (H26.4～H27.3)

氏名	所属	役職	参加時期
岡崎 光俊	国立精神・神経医療研究センター病院	第一精神診療部長	H21.10～H26.3 主たる共同研究者: H26.4～H27.3
佐藤 典子	同上	放射線診療部長	H21.10～H27.3
吉田 寿美子	同上	臨床検査部長	H21.10～H27.3
大町 佳永	同上	精神科医師	H23.4～H27.3
中込 和幸	同上	副院長	H26.4～H27.3
吉村 直記	同上	精神科医長	H26.4～H27.3
野田 隆政	同上	精神科医長	H26.4～H27.3
横井 優磨	同上	精神科医師	H26.4～H27.3
太田 深秀	同上	研究室長	H26.4～H27.3
Lin Crystal	同上	研究員	H21.10～H27.3
山下 智子	同上	研究補助員	H22.4～H27.3
有馬 邦正	同上	副院長	主たる共同研究者: H21.10～H26.3
石川 正憲	同上	精神科医長	H21.10～H24.3
中林 哲夫	同上	治験管理室長	H21.10～H24.3
松崎 朝樹	同上	精神科医師	H21.10～H26.3
須合 俊哉	同上	臨床心理士	H22.12～H24.3

研究項目

「シナプスグリア-D-セリン系作用薬の統合失調症治療効果とその生物学的指標の解析」

- ・NMDA 受容体-D-セリン系に作用する既認可薬を用いた統合失調症の臨床治療試験

- ・統合失調症におけるグルタミン酸シナプスグリア系病態の生物学的指標に関する研究
- ・統合失調症病態解析のための研究リソースの整備と活用

⑤「大森哲朗」グループ

氏名	所属	役職	参加時期
大森 哲郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	教授	H21.10～H27.3
住谷さつき	同上	准教授	H21.10～H27.3
伊賀 淳一	同上	講師	H21.10～H27.3
沼田 周助	徳島大学病院 精神科神経科	講師	H24.4～H27.3
中瀧 理仁	徳島大学病院 精神科神経科	助教	H21.10～H26.3
富永 武男	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	助教	H21.10～H27.3
渡部 真也	徳島大学病院 精神科神経科	特任助教	H21.10～H27.3
鎌田亜希子	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	技術補佐員	H21.10～H27.3
渡部 幸奈	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	D3	H22.4～H23.3
山内(中山) 千明	徳島大学大学院保健科学教育部 保健学専攻医用情報科学領域	M1～2→無職	H23.8～H26.3
武田 知也	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	技術補佐員	H24.4～H25.3
濱谷 沙世	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野	技術補佐員	H25.4～H27.3
船越 康宏	徳島大学大学院保健科学教育部 保健学専攻医用情報科学領域	D3	H26.4～H27.3

研究項目

「シナプスグリア-D-セリン系作用薬の統合失調症治療効果とその生物学的指標の解析」

- ・NMDA 受容体-D-セリン系に作用する既認可薬を用いた統合失調症の臨床治療試験
- ・統合失調症におけるグルタミン酸シナプスグリア系病態の生物学的指標に関する研究
- ・統合失調症病態解析のための研究リソースの整備と活用

§ 3 研究実施内容及び成果

本課題における全ての動物実験、ヒトサンプルを解析する研究および薬物投与試験を含む臨床研究は、東京医科歯科大学、徳島大学、および国立精神・神経医療研究センターの参加各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえ、倫理指針を遵守して行われた。

3. 1 シナプスグリア-D-セリン系の分子機構解明と統合失調症における病態解析および修復法創出(東京医科歯科大学 西川グループ)

(1) D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構の解明

① 研究のねらい

NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸 (Glu) 受容体遮断薬や抗NMDA受容体抗体が、統合失調症と区別できない精神病状態を引き起こす事実をもとに、本症では、NMDA受容体を介したGlu伝達不全が、既存薬が奏功する陽性症状だけでなく、陰性症状・認知機能障害等の難治性症状を含む全体の病態に関与すると考えられ、本症の画期的な診断・治療法を旨とし、その分子機構と修復方法の研究が行われている。しかし、診断に結びつく分子・細胞の変化は未発見である。治療法研究も、NMDA受容体のグリシン結合部位の刺激により本受容体機能を促進する物質の臨床試験が試みられ、難治性症状が改善され治療原理は支持されるものの、低力価、非特異性、この調節部位に対する創薬の困難等の問題があり、新たな戦略が求められている。

しかし、NMDA受容体の生理的な活性化に不可欠な細胞外D-セリンの調節メカニズムは、主要な放出細胞、特異的な分子装置、細胞内のD-セリン動態、D-セリン代謝系との相互作用をはじめ、ほとんど明らかにされていない。グリアの密接な関与が指摘され、アストログリアがD-セリンを放出するという報告があるものの、多くの疑問が残されている。本研究項目では、これらの基本的な問題を解決し統合失調症における病態解析ができるよう、D-セリンシグナルの分子細胞機構の解明をめざす。

②実施方法・実施内容・成果に加え、成果の位置づけ

D-セリンの合成・放出・取込に特異的に関与する分子およびその含有細胞の検索

(i) D-セリンの局在

これまで、D-セリンが局在する細胞について、国内外で、主に免疫組織化学的な検討が行われてきたが、一致した結果が得られていない。すなわち、当初は、アストログリアに局在していることが報告され、追認するデータも発表されてきたが、他の種類の細胞が含有する可能性を支持する所見も蓄積されていた。D-セリン合成酵素のセリンラセマーゼ (SRR) が主にニューロンに存在することが指摘されて以降、さらに見直しが行われ、最近Coyleらのグループから、ニューロンが主要な含有細胞であることを示唆している。

(ii) 細胞外D-セリン濃度調節の分子細胞機構

D-セリンは、NMDA受容体の選択的な内在性コアゴニストとして、脳内の本受容体の生理的な活性化に不可欠であり、NMDA受容体機能の亢進や低下は脳の高次機能やニューロンの障害を引き起こすことから、直接NMDA受容体に作用する、細胞外液中D-セリンの濃度は、適切な範囲になるよう精密に制御されていると推測される。本研究では、細胞間関係や神経回路が保持された、生理的条件に近い状態でD-セリンの動態を検討するため、in vivoマイクロダイアリシス法により、自由運動下の動物の内側前頭葉皮質または海馬から細胞外液を回収し、蛍光検出器付高速液体クロマトグラフィー (HPLC-FMD) を用いて、D-セリンを含む各種アミノ酸を分離・定量した。

(ii)-(a) カルシウム透過性 AMPA 型 Glu 受容体による調節

ラット内側前頭葉皮質において、in vivo マイクロダイアリシスのプローブ内を通じて、AMPA 型グルタミン酸(Glu)受容体に立体選択的に作用するS-AMPAを注入すると、その濃度に依存して細胞外 D-セリン濃度の低下が認められた。この低下は、1) AMPA 受容体脱感作抑制剤 cyclothiazide が増強する、2) AMPA/カイニン酸型 Glu 受容体遮断薬 NBQX により完全に消失する、3) カルシウム透過性 AMPA 受容体遮断薬 1-naphthyl acetyl spermine (NASPM) によっても完全に抑制される(図 4)、4) S-AMPA で引き起こされる細胞外タウリン濃度の上昇を、NBQX は抑制するが、NASPM は影響を与えない、等の現象を見出し、ラット内側前頭葉皮質においては、細胞外 D-セリン濃度が、カルシウム透過性 AMPA 型 Glu 受容体により phasic な抑制性調節を受けることを初めて明らかにした。この AMPA 受容体による D-セリンの抑制は、Glu 放出亢進時に、NMDA 受容体

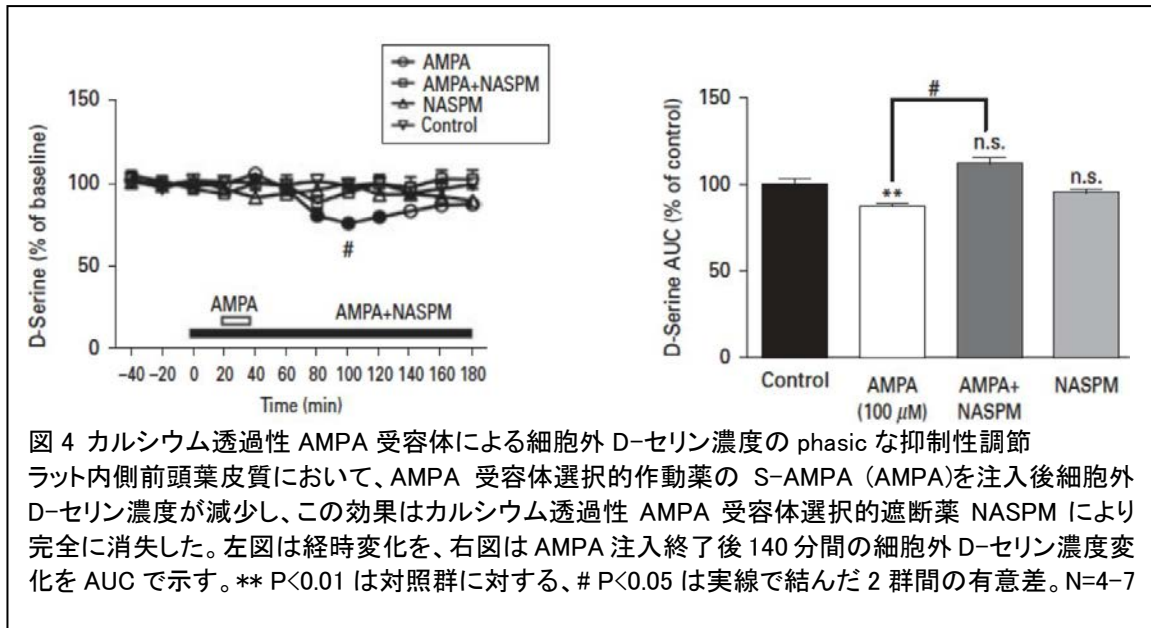


図4 カルシウム透過性 AMPA 受容体による細胞外 D-セリン濃度の phasic な抑制性調節
 ラット内側前頭葉皮質において、AMPA 受容体選択的作動薬の S-AMPA (AMPA)を注入後細胞外 D-セリン濃度が減少し、この効果はカルシウム透過性 AMPA 受容体選択的遮断薬 NASPM により完全に消失した。左図は経時変化を、右図は AMPA 注入終了後 140 分間の細胞外 D-セリン濃度変化を AUC で示す。* $P < 0.01$ は対照群に対する、# $P < 0.05$ は実線で結んだ 2 群間の有意差。N=4-7

の過剰な活性化を、D-セリンシグナル調節を介して防ぐフィードバックシステムの可能性がある。また、AMPA受容体は細胞外タウリンの調節にも関与するが、カルシウム非透過性受容体である点でD-セリンとは異なっており、AMPA受容体刺激によって増加した抑制性伝達物質タウリンの作用により2次的にD-セリンが変化する機序は否定される。したがって、カルシウム透過性AMPA受容体遮断薬は、特定のGluシナプスグリア系の調節障害による細胞外D-セリンシグナル低下を回復させる可能性があり、統合失調症のNMDA受容体受容体機能不全に対する治療薬開発の新たな標的候補としても注目される(後述)。

In vitro の培養細胞や脳スライスを使った実験系では、AMPA受容体の刺激により、今回の結果とは反対に、細胞外D-セリン濃度の増加が報告されている。しかし、AMPA受容体刺激による細胞外タウリン濃度の上昇は双方で一致している。この乖離の要因については、今後の検討が必要であるが、in vitro では上述した生理的な細胞間相互作用や神経回路が遮断されていることにより、in vivo とは異なる結果が得られる可能性がある。

(ii)-(c)中性アミノ酸トランスポーターによる調節

D-セリンに対する特異的トランスポーターは同定されていないが、Asc-1が最も高い親和性を示す。そこで、in vivoダイアリス法を用いて、Asc-1阻害作用が報告されているS-methyl-L-cysteinを、ラット内側前頭葉皮質に局所灌流し、細胞外D-セリンへの影響を観察した。S-Methyl-L-cysteinは濃度依存的に、細胞外D-セリン濃度を上昇させることがわかり(図10)、Asc-1トランスポーター阻害薬が、D-セリンシグナル増強によるNMDA受容体機能促進に役立つ可能性が示唆された。Asc-1はアミノ酸の交換反応を生ずると考えられているが、少なくとも交換基質候補のD-アラニンを高濃度で投与してもD-セリン濃度の変化は見られなかったことから、S-methyl-L-cystein作用はD-セリンの取り込み阻害であることが支持された。一方、本剤注入後増加するアミノ酸の種類から、ASCT2もD-セリン取り込みに関与すると推察された。

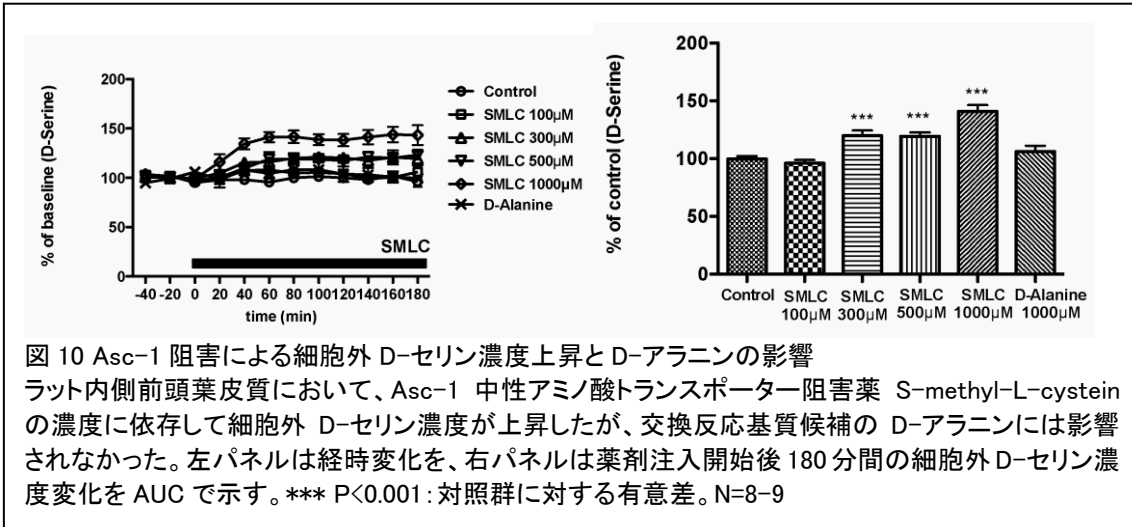


図 10 Asc-1 阻害による細胞外 D-セリン濃度上昇と D-アラニンの影響
ラット内側前頭葉皮質において、Asc-1 中性アミノ酸トランスポーター阻害薬 S-methyl-L-cystein の濃度に依存して細胞外 D-セリン濃度が上昇したが、交換反応基質候補の D-アラニンには影響されなかった。左パネルは経時変化を、右パネルは薬剤注入開始後 180 分間の細胞外 D-セリン濃度変化を AUC で示す。*** P<0.001: 対照群に対する有意差。N=8-9

(ii)-(d)ニューロンのセリンラセマーゼによる調節

D-セリンを合成するセリンラセマーゼ(SRR)は、主にニューロンに存在するがグリアにも発現することが知られている。全体の

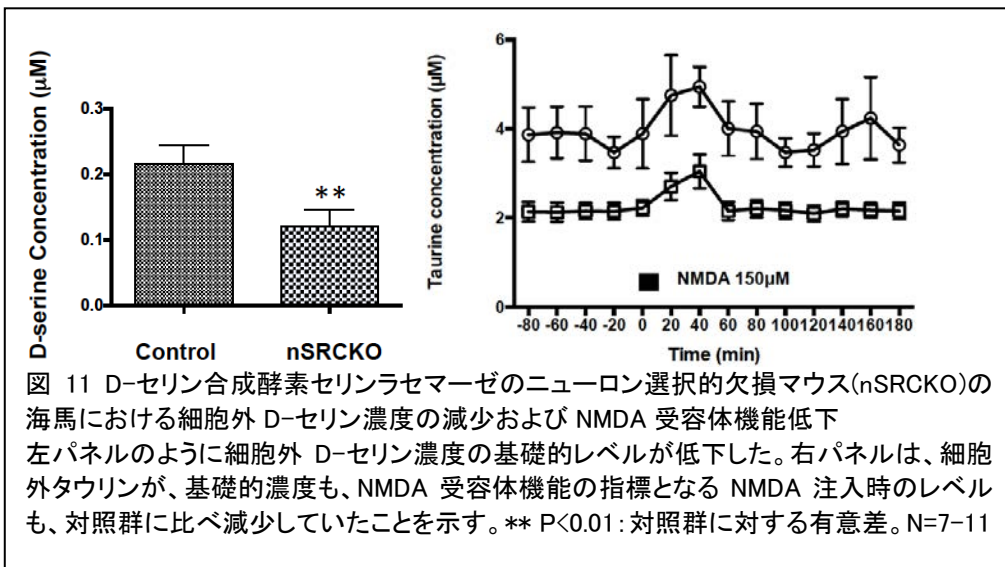


図 11 D-セリン合成酵素セリンラセマーゼのニューロン選択的欠損マウス(nSRCKO)の海馬における細胞外 D-セリン濃度の減少および NMDA 受容体機能低下
左パネルのように細胞外 D-セリン濃度の基礎的レベルが低下した。右パネルは、細胞外タウリンが、基礎的濃度も、NMDA 受容体機能の指標となる NMDA 注入時のレベルも、対照群に比べ減少していたことを示す。* P<0.01: 対照群に対する有意差。N=7-11

SRR を欠失するマウスでは、組織中・細胞外の D-セリンが著明に減少するが、ニューロンとグリアの SRR の細胞外 D-セリンシグナル制御における役割の違いは明らかにされていない。そこで、ハーバード大学 Coyle 教授から、1) 主として前脳部 Glu ニューロンの SRR を欠失したマウス、および 2) 主としてアストログリアで SRR を欠失したマウス、の提供を受け海馬の細胞外 D-セリンを測定した。ニューロンの SRR を欠失したマウスにおいて、海馬の細胞外 D-セリンの基礎的遊離が有意に減少し(図 11)、NMDA 受容体機能の指標となる、NMDA 注入後の細胞外タウリン濃度の上昇が抑制されていることがわかった(図 11)。これに対して、アストログリアで欠失したマウスでは、こうした変化は生じなかった。この結果は、Coyle 教授がニューロンの SRR 欠失動物の海馬で見出した、NMDA 受容体による長期増強(LTP)が減弱する現象と矛盾しない。したがって、海馬のニューロンの SRR は、NMDA 受容体の生理的活性化に必要な D-セリン濃度を維持していると考えられる。

(2)統合失調症におけるシナプスグリアーD-セリン系の病態の解析

①研究のねらい

統合失調症における、Glu 伝達障害の原因を明らかにすることは、本症の生物学的マーカーを見出すことに繋がり、早期発見や難治性症状の治療法開発にも大きく貢献すると考えられる。このためには、統合失調症患者の死後脳、ゲノム等のサンプルにおいて、Glu シナプスグリアーD-セリン系の分子細胞機構の病態解析を行うことが不可欠である。そこで、既知および本研究の進展

によって検出された、Glu シナプスグリアーD-セリン系の代謝・機能発現・調節に関与する遺伝子について、統合失調症患者の死後脳で発現を解析し、血液から採取したゲノム DNA において、一塩基多型 (SNP:single nucleotide polymorphism) を指標とした相関解析を進めた。

②研究実施方法

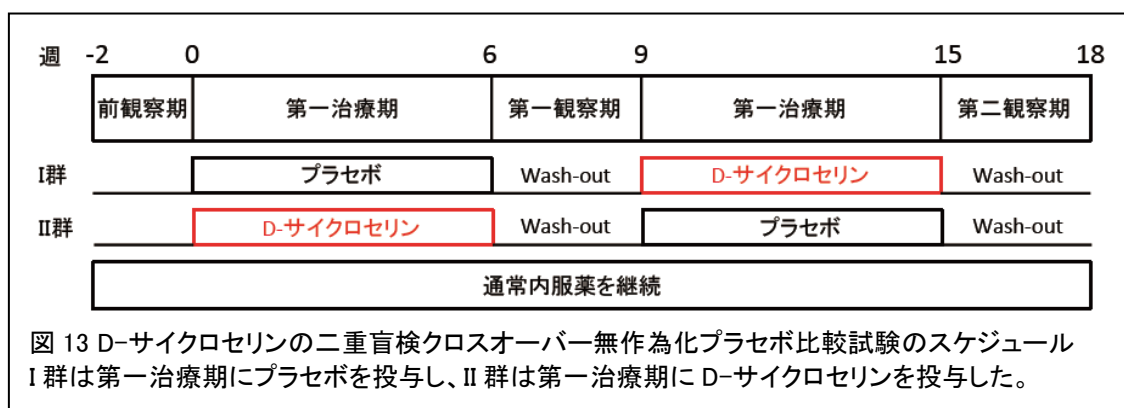
ヒト死後脳は、Stanley Medical Research Institute より Brodmann area 46 (対照群 32 例、統合失調症群 34 例)、Australian Brain Network に所属する Victorian Brain Bank Network より Brodmann area 8 (対照群 94 例、統合失調症群 95 例)の組織の提供をうけ、Glu シナプスグリアーD-セリン系の代謝・機能発現・調節に関与する遺伝子を、RT-PCR (リアルタイムPCR) で解析した。ゲノム解析は、数百例規模の少数サンプルだけでなく、理化学研究所の協力を得て統合失調症・健常対照群各 2000 例以上の大規模サンプルを対象としても進めた。対照群は、原則として健常者または非精神神経疾患患者であるが、一部では双極性障害患者等の疾患対照群も解析した。死後脳で発現変化が見られた遺伝子については、代表的抗精神病薬の haloperidol (decanoate) を 8 週間の長期投与を行ったラットの大脳新皮質で発現解析を行い、薬物の影響を検討した。

(4)シナプスグリア系病態の生物学的指標の検索と D-セリンシグナル系作用薬による治療試験

①研究のねらい

NMDA 受容体遮断薬の精神異常惹起作用に基づいて、統合失調症の陽性・陰性症状と認知機能障害に NMDA 受容体機能不全が関与するという仮説が広く受け入れられている。この仮説に従い、本受容体の機能促進が、既存の治療薬が奏功しない陰性症状と認知機能障害にも効果を及ぼすことが期待されている。実際に、NMDA 受容体機能をそのグリシン調節部位の刺激を介して促進する物質が、動物モデルばかりでなく、統合失調症患者の難治性症状を改善することが二重盲検試験で示されてきた。しかし、国際的にも実施試験数・試験あたりの症例数ともに数少なく、我が国では本課題申請時には未実施であった。しかも、現在利用可能な試験薬は力価が低い点や、統合失調症の異質性を考慮すると、NMDA 受容体促進薬に応答する患者の生物学的特徴を明らかにし治療の最適化をはかる必要がある。そこで、本研究で既に認可されている唯一の NMDA 受容体機能促進薬である、グリシン結合部位の部分作動薬である D-サイクロセリンの統合失調症患者に対する臨床投与試験を行う。同時に、本試験への参加者を含む統合失調症患者、他の精神疾患患者 (疾患対照群) および健常者を対象として、脳画像や生理学的・心理学的検査を行い、統合失調症における変化および D-サイクロセリンへの治療反応性との関連を調べる。

②研究実施方法



D-サイクロセリンの投与は、既存の抗精神病薬の処方固定しており、難治症状が残存している慢性期患者を対象として、二重盲検クロスオーバー試験 (プラセボと実薬を 3 週間の休薬期間をはさんで 6 週間ずつ投与:前観察期間と後 wash-out 期間を含めて 18 週間) を行った (図 13)。臨床効果の判定および患者の特性との関連は、次の検査により検討した:(a)陽性・陰性症状の評価、(b) 認知機能検査、(c)情動機能検査、(d)錐体外路系症状評価、(d)拡散テンソル画像を含む MRI による脳形態学的検査、(e) 語流暢性課題および錯視課題遂行時の近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 検査、(f)探索的眼球運動検査、(g) D-サイクロセリン血液中濃度測定。D-サイクロセリンは、

部分作動薬であり治療用量の範囲が狭いため、血中濃度を測定し、臨床効果との相関を明らかにする。以上の結果より、D-サイクロセリンの高い治療効果の予測因子や有効血液中濃度等を検討する。

試験終了後、薬物への反応性と、諸検査所見との関連を解析するため、D-サイクロセリンの投与試験に参加しない統合失調症患者、および健常者、気分障害患者、その他の精神疾患患者についても、上記(d)、(e)、(f)の検査を行った。最後にエントリーした患者の親権終了後、12月19日にキーオープンし、種々の解析を開始した。

③成果と位置づけ

D-サイクロセリンの臨床試験では、エントリー総数が43名で、完遂した患者は36名となった。重大な副作用が認められた例はなかった。解析は継続中であり、終了次第、平成27年度前半には成果を論文として投稿予定である。平成27年3月27日現在までの解析について以下に報告する。

(1) 臨床症状改善効果

陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、陰性症状評価尺度(SANS)、および統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)においては、全体または下位分類症状群ごとに、プラセボ投与期間終了時とD-サイクロセリン投与期間終了時ではいずれも有意差は認められなかった。

(2) D-サイクロセリンによる症状変化と生物学的指標との関係

統合失調症には、原因は異なるが症状が類似した疾患が含まれる、異質性が存在することが推測されている。したがって、薬物療法に対する反応性も、均一でない可能性が高い。そこで、NMDA受容体機能促進薬により症状が改善するまたは不変・増悪する統合失調症患者群の特徴を見出し、投与対象患者の最適化を図る目的で、統合失調症患者の生物学的特徴とD-サイクロセリンに対する反応性の関連を解析している。

(3) 眼球運動検査

探索的眼球運動検査の結果より、次のように従来の所見が確認された:(a)探索的反応スコアが、統合失調症、うつ病および双極性障害のうち、統合失調症だけで有意に低下する、(b)判別式で「統合失調症型」と判定される患者の割合は、本症で78%で、健常者(27%)やうつ病(37%)で少なく、双極性障害では60%と多かった。

3.2 D-アミノ酸酸化酵素によるシナプスグリア機能調節と統合失調症における病態の解析 (徳島大学 福井グループ)

D-アミノ酸酸化酵素(DAO)は、(a)グルタミン酸シナプスグリア系の主要調節因子の一つと考えられるD-セリンの分解活性を持ち、(b)D-セリンと逆相関する分布を示す。また(c)本酵素の活性化因子として位置づけられ、霊長類等にのみ存在するDAOA遺伝子と協調したD-セリンシステムへの制御作用を介してグルタミン酸シナプスグリア系の生理機能や病態に関する推測される。そこで本研究では、このD-アミノ酸酸化酵素(DAO)に着目し、統合失調症の発症とシナプスグリア系病態の解明および治療法の開発を目指して研究を実施した。

(1) D-アミノ酸酸化酵素(DAO)関連遺伝子発現解析

①研究のねらい

DAO遺伝子はDAO活性化因子をコードする新規遺伝子G72とともに、統合失調症の疾患感受性遺伝子として報告されている。これらは、DAO活性の上昇が、中枢神経におけるD-セリン濃度の低下を招き、NMDA受容体の機能不全に由来する統合失調症の発症とその病態に関係するという仮説を支持するものである。そこでシナプスグリア系におけるDAOの局在という観点からその病態生理学的意義の解明を目指し、脳における遺伝子発現の比較検討を行った。さらに、DAO遺伝子とDAOA遺伝子の共発現系の開発とその相互作用の解析を行なった。

②研究実施方法

ラット脳並びにヒト統合失調症患者の死後脳における遺伝子発現の比較検討を行った。さらに、D-アミノ酸酸化酵素(DAO)高発現細胞における DAO アクチベーター(DAOA/G72)タンパク質の相互作用を検討した。

③得られた成果とその位置づけ

まず、ラット脳における DAO の発現を解析した結果、これまでに発現が報告されている小脳、橋、延髄に加え、新たに大脳皮質および脈絡叢において発現が確認された。また、免疫染色を用いたヒト脳における DAO の発現解析より、小脳、橋、延髄、頸髄および脈絡叢において発現が確認された。さらに、ヒト脈絡叢において検出された DAO 発現をコントロール群と統合失調症患者群で比較したところ、統合失調症患者群の脈絡叢における DAO 発現が有意に上昇していた(図 18)。これらの結果から、統合失調症患者の脳脊髄液における D-セリン濃度低下は、脈絡叢における DAO 発現の上昇によって引き起こされた可能性が示唆された。この D-セリンの減少が NMDA 受容体の機能低下を引き起こし統合失調症の病態に関与していることが想定された。

D-アミノ酸酸化酵素の酵素活性を調節分子として考えられている DAOA(DAO activator)/G72

はゲノムワイドな解析により統合失調症の疾患感受性遺伝子としても報告され、その作用機序を解明する事は極めて重要である。DAO の酵素活性調節機構の解明に資する、DAO および DAOA/G72 の相互作用を研究するツールとして細胞レベルでの実験系の確立に成功した。ヒト DAO 遺伝子を安定的に発現しているラットグリオーマ細胞を用いて、DAOA/G72 との共発現系を確立した。細胞内での DAO 活性を検出する系としては、高濃度のD-セリンの添加による細胞死誘導を指標として測定を行った。その結果、ヒト DAO を安定的に発現している細胞(C6/DAO 細胞)において DAOA/G72 を一過性に発現させたところD-セリンの添加による細胞死がより強く誘導される事が観察された。この結果は、グリア細胞内においてDAOA/G72との相互作用によるDAOの活性上昇が観察されることを示唆するものである。さらに培養液中のアミノ酸濃度の変化による特定の細胞培養条件下ではDAOA/G72との相互作用によるDAOの活性調節機構が存在する可能性が示された。以上の結果から、DAO の発現上昇が観察されている統合失調症病態におけるDAOA/G72 遺伝子の発現の病態生理学的意義の検討を行う実験系が確立された。

本研究成果はDAO 遺伝子がDAO 活性化因子(DAOA)をコードする新規遺伝子 G72 とともに、D-セリンシステムへの制御作用を介してグルタミン酸シナプス-グリア系の生理機能や統合失調症病態に関係することを強く示唆する成果である。

(2) D-アミノ酸酸化酵素の構造・機能プロテオミクス解析

①研究のねらい

統合失調症病態において、DAO の発現上昇が観察されることから、本酵素遺伝子の発現を調節する制御機構の解析と、DAO 酵素タンパクの構造と酵素活性の制御機構の解析を目指した。

②研究実施方法

ヒト DAO 遺伝子のプロモーター領域を含むレポーター発現ベクターを構築して、種々の細胞への遺伝子導入により、プロモーター活性測定系を確立した。また、さらにヒトDAO 酵素タンパク質に1アミノ酸変異(P-219-L)を導入して、本酵素活性の制御機構を考察した。

③得られた成果とその位置づけ

ヒトDAO プロモーター領域(転写開始点の上流 4289bp と exon1-intron1 を含む exon2 まで領域

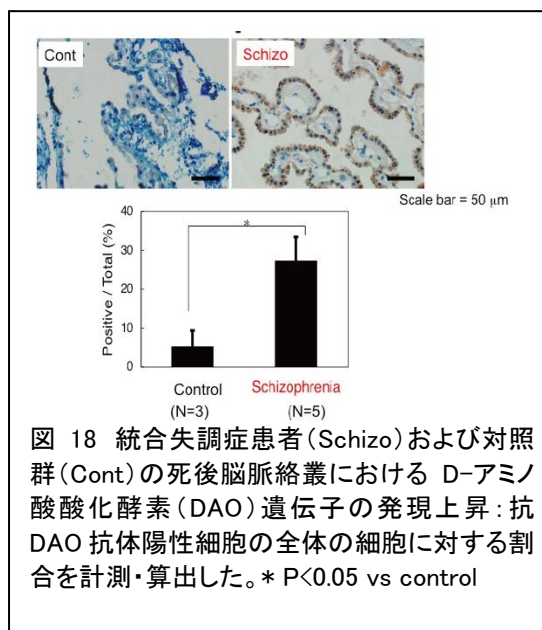


図 18 統合失調症患者(Schizo)および対照群(Cont)の死後脳脈絡叢における D-アミノ酸酸化酵素(DAO)遺伝子の発現上昇:抗DAO 抗体陽性細胞の全体の細胞に対する割合を計測・算出した。* P<0.05 vs control

4917bp の計 9208bp) をサブクローニングし、ヒト DAO プロモーター領域を有する一連のレポーター発現ベクターの構築に成功した。これまで DAO タンパク質の発現誘導が認められている細胞株であるブタ近位尿細管由来 LLC-PK1 では、トリプシン処理後に消失する DAO タンパク質が細胞播種後 12 時間前後でタンパク質量の回復が認められることから、この細胞を用いレポーターアッセイを行なったところ、転写開始点の上流 4289bp までの領域に強い転写活性が存在することが示された。さらに解析を進め、本酵素ヒト遺伝子のプロモーター領域の同定に成功し、遺伝子発現を正に制御する転写因子として、神経系並びに腎臓で機能する転写因子ファミリーを明らかとした。

以上の研究成果から、周産期感染症が統合失調症のリスクファクターの一つであることから、この時期の脳内グリア細胞における DAO 活性上昇に起因する脳内 D-セリン濃度の異常が、統合失調症発症のシナプスグリア系病態に関係している可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、Poly (I:C) 投与動物が統合失調症発症のモデル動物になりうるのか検討を行い、統合失調症胎児期発症起源説の検証と統合失調症の治療への新技術の創出に寄与することが期待される。

さらにヒト DAO 酵素タンパク質の活性中心をカバーする active site lid と呼ばれる配列中の 1 アミノ酸変異を導入した変異型酵素 (P-219-L) を作成して、構造活性相関を解析した。その結果、この変異の導入により、酵素活性の上昇が観察され、active site lid の構造が酵素活性の制御に極めて重要であることが示された。

(3) 病態における D-セリン分解操作の効果の検討

① 研究のねらい

D-アミノ酸酸化酵素の活性制御による D-セリンシステムを介する統合失調症の新しい治療戦略を検討する。

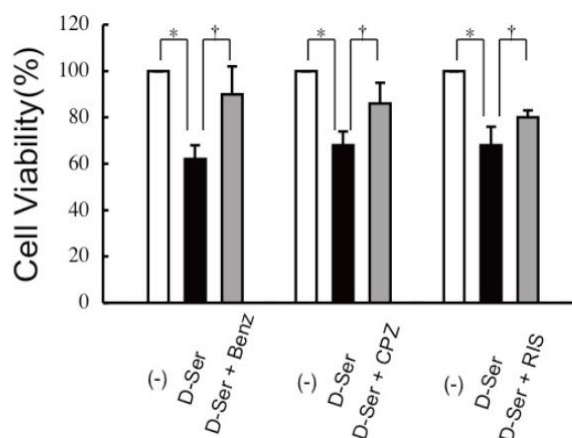
② 研究実施方法

細胞外 D-セリンの代謝作用とその代謝産物である H₂O₂ と beta-hydroxy pyruvate (HPA) のグリア細胞並びにグリオーマ細胞に対する細胞死誘導作用に関する検討を行なった。さらに、既に臨床で投与されている統合失調症治療薬の DAO 活性阻害効果を解析して、DAO 阻害剤の統合失調症の新規治療法開発の標的としての意義を検討した。

③ 得られた成果とその位置づけ

DAO 発現細胞で高濃度の D-セリンの添加による濃度依存的な細胞死誘導が観察された。さらに DAO を強制発現させたアストログリア細胞ではより低い濃度の D-セリンで細胞死が誘導された。そこで、D-セリンの代謝産物の細胞死誘導活性に関して検討を行った結果、H₂O₂ による濃度依存的な細胞死が観察された。また、D-セリン特異的に産生されるもう一つの代謝産物である HPA による細胞死誘導も観察された。以上の結果から、脳内 D-セリンの代謝にグリア細胞に局在する DAO が積極的に関与することが強く示唆された。さらに、D-セリンの過剰投与により惹起される細胞死に H₂O₂ とともに HPA も関与する可能性が示唆された。また D-セリン特異的に産生される代謝産物である HPA による細胞死誘導はグリア細胞に特異的に起こる可能性が示唆された。したがって、D-セリンを統合失調症治療薬として投与する際には、DAO 阻害剤の併用投与により、D-セリン代謝により生じる細胞毒性を抑制することが必要であることが示された。

次に抗精神病薬によるヒト DAO 活性の阻害作用について解析を行った。統合失調症治療薬剤リスペリドンはヒト DAO 精製酵素標品に対して阻害作用を示し、Ki 値 41 μM の部分的非拮抗的阻害様式であることが明らかとなった。さらに、細



D-Serine (10 mM) Benzoate(20 mM) Chlorpromazine(1 μM) Risperidone(400 nM)

図 20 D-アミノ酸酸化酵素を安定して発現するグリオーマ細胞 (C6/DAO) において観察される D-セリン誘導性細胞死をリスペリドン (RIS) はクロルプロマジン (CPZ)、安息香酸 (Benz) と同様に抑制する * P<0.05 vs non-treated cells, + P<0.05 vs D-serine-treated cells

胞レベルでの DAO に対する効果を検討した。DAO が高いレベルで発現される細胞では、高濃度の細胞外 D-アミノ酸存在下で、代謝産物である過酸化水素に起因する細胞死が誘導された。10 mM D-セリン投与により誘導される細胞死は、600 nM リスペリドンの投与により有意に抑制されることが明らかとなった(図 20)。以上の結果は、リスペリドンが精製酵素標品の DAO 活性のみならず、細胞内に存在する DAO も阻害することを示すものである。以上から、リスペリドンが細胞内 DAO 活性の抑制による D-セリンの代謝調節を介して、統合失調症病態改善に寄与する可能性が示唆された。

本研究結果から、リスペリドンがグリア細胞内 DAO 活性の抑制による D-セリンの代謝調節を介して、統合失調症病態改善に寄与する可能性が示唆され、統合失調症治療薬の新しい治療戦略として DAO 活性制御が有力な候補となることが示された。さらに DAO 活性制御は D-セリン投与による細胞障害を抑制する視点からも、治療法として有益であることが示された。

これらの研究成果を踏まえ、新規抗精神病薬のシーズとなる DAO 阻害剤の探索を種々の天然有機物並びに化合物ライブラリーを用いて行ない、スクリーニングの結果、創薬シーズの候補化合物を複数同定している。新規治療法の開発戦略として重要な取り組みであると位置づけている。

3.3 シナプス-グリア機能連携の分子機構と D-セリンシおよびグルタミン酸シグナルの役割の解明 (東京医科歯科大学 田中グループ)

(1) シナプス-グリア機能連携分子の構造的基盤の解析

①研究のねらい

グルタミン酸シナプス伝達の異常が、統合失調症の発症に関与することは多くの研究から示されている。グルタミン酸シナプス伝達に関与する分子の中で、グリアにあるグルタミン酸輸送体 GLT1 と神経細胞にある NMDA 受容体 NR2D(PCP による統合失調症様症状の誘発に不可欠な分子)が、遺伝子・死後脳の解析から注目されている。従って、GLT1 と NR2D の活性を調整する分子は、統合失調症の感受性遺伝子の候補となるだけでなく、シナプス-グリア病態を修復する新しい治療薬の標的となりうる。本研究では、GLT1 及び NR2D の活性を制御する遺伝子の同定を試みる。さらに、統合失調症の患者さんの中からグリア型グルタミン酸輸送体の遺伝子変異を持つ均一集団を抽出するため、GLAST, GLT1 のミスセンス rare variants を同定する。患者で見つかった GLAST, GLT1 のミスセンス変異に関しては、グルタミン酸取り込み活性に対する影響を解析する。新規統合失調症治療薬の候補である GLAST, GLT1 の活性を亢進させる化合物を同定する。

②研究実施方法

まず、GLT1 及び NR2D と相互作用する遺伝子を yeast-two-hybrid 法 (Y2H 法)によりスクリーニングする。候補遺伝子は、免疫沈降法および脳内における共局在を指標に絞り込みを行う。候補遺伝子は、GLT1, NR2D と共発現させ、グルタミン酸取り込み活性あるいは NMDA 受容体電流に及ぼす影響を解明する。統合失調症患者の DNA は、理化学研究所の吉川先生の収集した標本を用いる。GLAST, GLT1 のミスセンス変異は、HEK293 細胞に導入し、³H-glutamate を用い、グルタミン酸取り込み活性を測定する。グルタミン酸輸送体を活性かする薬物の検索は、ヒト GLT1(EAAT2)あるいはヒト GLAST(EAAT1)を発現させた HEK293 細胞を用いて行った。

③実施内容と成果

GLT1 と相互作用する候補遺伝子は Y2H により 17 個同定できた。しかし、17 個とも培養細胞を用いた免疫沈降では、相互作用を確認できなかったため、その後の解析は中止した。NR2D と相互作用する候補遺伝子のうち、培養細胞で相互作用が確認された遺伝子の中から、NR2D の機能に影響を及ぼす遺伝子として Dock3 を同定した。Dock3 を NR2D と共発現することにより、NR2D の細胞膜上での発現を抑制された。Dock3 は、NR2D と共に NR2B とも複合体を形成し、細胞膜上での発現を抑制することを見つけた。NR2D 欠損マウスに PCP を投与しても、統合失調症様行動異常が起らないことから、NR2D は PCP の標的分子であることが報告された。さらに、NR2D は抑制性神経細胞に選択的に発現することが知られており、統合失調症における抑制性ニューロンの機能異常に関与する可能性がある。我々の同定した Dock3 は、NR2D の機能を制御する遺伝子であり、Dock3 および NR2D は、新規統合失調症治療薬の標的候補分子である。また、統合失調症の責任脳部位である海馬における GLT1の詳細な局在を、明らかにした。

④成果の位置づけ

NR2DはNMDA受容体の中でも、NR2A, NR2Bに比べ注目されることが少なかった。しかし、最近、2つのNR2Dの重要な機能が報告された。1つは、NR2Dが統合失調症に似た症状を起こさせるPCPの標的分子であるという報告である (PLoSOne 5: e13722, 2010)。もう一つは、アルツハイマー病の治療薬として認可されているメマンチンの標的がNR2A, BではなくNR2D(あるいはNR2C)であるという報告である (J Neurosci 29: 2774, 2009)。NR2Dの機能障害は、本研究領域にとって重要な統合失調症およびアルツハイマー病の両疾患の病態に関与する可能性が高い。我々が見つけたDock3は、NR2Dの機能を制御する初めての細胞内蛋白質であり、グルタミン酸による神経細胞死を抑制する作用もある。Dock3は、両疾患の治療薬の標的として大きな貢献をすると期待される。GLASTを1コピーしか持たない統合失調症患者が報告されたので、我々はGLAST欠損マウスが統合失調症モデルになることを報告した (Biol Psychiatry 2008, Neuropsychopharmacology 2009)。GLT1についても死後脳での発現減少が報告され、統合失調症との関連が示唆されていたが、詳細は不明であった。最近になり、統合失調症の患者のみにGLT1のミスセンス変異が報告され、我々の研究により、そのミスセンス変異によりグルタミン酸取り込み活性は障害を受けることが明らかになった。以下に述べるように、GLT1ノックダウンマウスは統合失調症様症状(多動・作業記憶障害)を示すことが明らかになり、アストロサイトの重要な機能分子GLT1およびGLASTの障害により統合失調症様行動異常が誘発されことを明らかにした。

(2)シナプスグリア機能連携分子の個体レベルでの機能解析

①研究のねらい

シナプスグリア機能連携分子であるグリア細胞型輸送体GLT1, GLASTおよび神経型グルタミン酸輸送体EAAT4の機能を、欠損マウスや薬理的解析を通じ明らかにし、統合失調症の病態におけるシナプスグリア連関の関与を明らかにする。また、GLT1の脳部位特異的遺伝子欠損マウスを作成し、統合失調症の責任脳部位の同定を行う。さらに、統合失調症のtwo hitモデルを再現するため、可逆的GLT1欠損マウスを作成する。このマウスは、従来のモデル動物と違い、時間軸を考慮にいたしたモデル動物であり、統合失調症の早期介入の効果などを評価できる。

②研究実施方法

GLT1の機能異常と認知障害(統合失調症の主要な症状)を結びつけるため、海馬のシナプス可塑性におけるGLT1の役割をGLT1選択的活性増強薬やGLT1欠損マウスを用い、解明する。また、グリアにはグルタミン酸受容体が発現し、神経細胞とグリアとの相互作用に重要であると考えられている。しかし、グリアのグルタミン酸受容体の活性を制御するメカニズムは不明である。本研究では、神経型グルタミン酸輸送体EAAT4欠損マウスを用い、EAAT4のグリア活性制御における役割を解明する。GLT1及びGLAST欠損マウスで見られる脳の形成障害のメカニズムを、解明する。

Cre-loxP系を用い、脳部位特異的GLT1欠損マウスを作成し、表現型の解析を行う。可逆的GLT1欠損マウスを作成するため、GLT1-tTAマウス(グリアにのみテトラサイクリン依存性転写因子tTAを発現させたマウス)とGLT1-STOP-tetOマウス(GLT1のプロモーター領域にSTOP-tetO配列をノックインしたマウス)の2種類の遺伝子改変動物を作成し、交配し、時期特異的GLT1欠損マウスを作成し、表現型の解析を行う。

③実施内容と成果

今までに、GLT1の機能亢進が、海馬苔状線維-CA3シナプスの長期抑圧減少を障害することを明らかにした。また、EAAT4が、グリアに発現するグルタミン酸受容体の活性制御を通じ、グリアの活性を制御するという新しいシナプスグリア機能連携を見つけた。さらに、GLT1およびGLASTの機能異常により起こる脳形成障害に、NMDA受容体が重要な役割を果たすことを明らかにした。大脳皮質特異的および視床特異的GLT1欠損マウスを作成し、行動解析を行ったが、統合失調症様行動は観察されなかった。しかし、手綱核特異的にGLT1を欠損させると、手綱核の神経活動が亢進し、うつ様行動(尾懸垂試験の無動時間の延長やREM睡眠の増加)が観察された。このマウスは、アストロサイトに発現している遺伝子の機能異常がうつ病の原因に成り得ることを始めて示したモデルであり、難治性うつ病のモデルとして有用である。さらに、この結果は、GLT1が欠損を起こす部位により異なった精神疾患の症状を起こし得ることを示したものであり、多くの精神疾患に

共通して報告されている危険因子の病態生理学的役割を考える上で、興味深い。

④成果の位置づけ

出産前および出産時の障害は、統合失調症の発症を高める可能性が指摘されている。また、周産期における重篤な傷害の場合、胎児の脳が虚血状態になり、脳内に過剰なグルタミン酸が放出されることが知られている。しかし、周産期の障害が脳の形成異常を起こす機序は不明である。我々の研究は、脳内に放出された多量のグルタミン酸が NMDA 受容体を過剰に活性化し、統合失調症で異常が示唆されている大脳新皮質・海馬・扁桃体に形成障害を起こすことを示した。この結果は、周産期の環境要因による脳の形成障害の病態を解明する大きな手がかりとなる。さらに、脳形成障害の新規治療薬の標的として NMDA 受容体が有用であることが示唆された。

3. 4 シナプスグリアーD-セリン系作用薬の統合失調症治療効果とその生物学的指標の解析 (国立精神・神経医療研究センター 有馬-岡崎グループ)

(1) 統合失調症患者に対する D-cycloserine 臨床試験

国立精神・神経医療研究センター病院(NCNP)グループでは、D-サイクロセリンの二重盲検クロスオーバー投与試験を3名の統合失調症患者に対して実施した。

D-サイクロセリンの統合失調症に対してする効果は小さいと予想された。このため、本グループでは主任研究者による“基本プロトコール”に加えて、微細な変化を把握する目的で、認知機能評価尺度に MCCB を、脳機能評価に FDG-PET と MR-ASL を追加し、これらの方法に関して予備的研究を行った。

統合失調症の機能転帰には認知障害が関与していることが知られている。統合失調症の認知機能評価尺度としては、MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)、統合失調症認知機能簡易評価尺度(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS)、CogState 統合失調症バッテリー (CogState Schizophrenia Battery, CSB) の3つが米国などで使われており、日本語版も入手可能である。そこで、臨床心理士による検査実施体制を確立し、この3評価尺度を実際に使用し比較検討した。認知機能評価尺度として、正確であるのは MCCB であるが、所要時間が90分であり、統合失調症患者の注意が持続しない可能性が高い。難治性統合失調症患者を対象とする場合、検査の容易さを考慮すると CSB を採用することが現実的とも考えられる。検査対象の認知機能程度により使い分けることも必要である。

また、D-サイクロセリン非服用の統合失調症患者に対する NIRS (ETG-4000、52チャンネル、日立製)の特徴を検討した。患者36例と、年齢・性をマッチさせた58例の健常ボランティア(全員右利き)を対象として、言語流暢性課題を実施した。

(2) 統合失調症の死後脳におけるシナプスグリアーD-セリン系病態の組織病理学的解析

NCNP病院では、研究期間内には統合失調症の新規剖検例は得られなかった。保存されている統合失調症の死後脳から状態のよい症例を選定し、老年性変化などの基礎的データを集積した。

(3) 統合失調症の病態解析のための研究リソース(剖検脳等)の整備。

NCNP病院では死亡例について遺族の同意を得て病理解剖を行い研究リソースを蓄積している。しかし、本研究開始以降、統合失調症の患者の死亡例がなく剖検例がなかった。

NCNPに保存されている統合失調症例の凍結脳の RNA quality を RNA integrity number (RIN) により検討した。剖検時の脳の凍結方法には、液体窒素で迅速凍結、“イソペンタン加ドライアイス”による迅速凍結、超低温槽内での凍結などがある。超低温槽内で凍結されても7以上の高い RIN を示す検体があることや、採取時の条件によっても RIN が異なることが明らかになり、解析時は注意を要する。NCNPで保存し、遺族から研究使用の同意を得ている統合失調症と気分障害の剖検検体の前頭葉凍結組織を、ゲノム解析研究を含む研究目的で東京医科歯科大学に提供した。

3. 5 シナプスグリアーD-セリン系作用薬の統合失調症治療効果とその生物学的指標の解析 (徳島大学 大森グループ)

(1) NMDA 受容体—D-セリン系シグナルに作用する既認可薬を用いた統合失調症の臨床治療試験

①研究実施方法

研究代表者らと共同して、抗精神病薬を服用中の統合失調症患者を対象として、D-サイクロセリン 50mg/日の上乗せ投与の有効性を、PANSS(陽性・陰性症状評価尺度)および SANS(陰性症状評価尺度)合計点の減少度を指標に、プラセボを対照として検討した。D-サイクロセリン血中濃度、脳の形態(MRI)や脳血流量(NIRS)と治療効果との関連を評価した。徳島大学大森グループでは D-サイクロセリン投与に付随して生じる脳内グルタミン酸と GABA 濃度の変化をはじめとする生物学的指標の変化を検討した。

②実施内容

徳島大学病院の高磁場 MR 装置が平成 23 年度に新機種へ入れ替わったために、実際の臨床試験開始は平成 24 年度になった。9 例が試験を完了している。キーオープンを待って、解析を開始する。これによりシナプス—グリア系薬剤に反応する症例の生物学的特徴を明らかにする。

③成果とその位置づけ

NMDA 受容体グリシン部位作動薬である D-サイクロセリンを用いた統合失調症難治症状を標的とする臨床試験は、国際的にも極めて少数で、しかも本研究のように認知機能の評価を組織的に行っているものはない。かつ脳画像と分子医学的方法を駆使した生物学的指標を測定して反応例の特徴を明らかにする試みは先駆的である。NMDA 受容体—D-セリン系シグナルに作用する薬剤の適応となる臨床特徴を明らかにする点で、臨床的にきわめて有意義なものである。

(2)統合失調症患者の脳画像およびゲノムにおけるシナプス—グリア系病態の解析

①研究実施方法

高磁場 3Tesla の MR 装置を用いて proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS)によって、脳内グルタミン酸や GABA の定量を行い、統合失調症の病態におけるシナプス—グリア系の関与を明らかにし、シナプス—グリア系に作用する薬剤に反応する症例の生物学的特徴を検討することを目的とした。

②実施内容

グルタミン酸濃度は、基底核では性・年齢のマッチした対照群と比較して変化がないが、前部帯状回では男性患者において対照群と比較して低値を示すことが明らかとなった。また、GABA 濃度は、基底核でも前部帯状回でも対照群と比べて変化がないが、前部帯状回においては抗精神病薬の投与量と逆相関し、基底核においては抗コリン薬の投与量と順相関していた(図 26)。これらの結果は、統合失調症の病態や薬物治療におけるアミノ酸の関与を示すものであり、D-サイクロセリンの投与前後での測定が意義あるものであることが明確となった。NIRS 検査からは stroop テスト施行時の前頭前野の活動性が低下していることが明らかとなった。

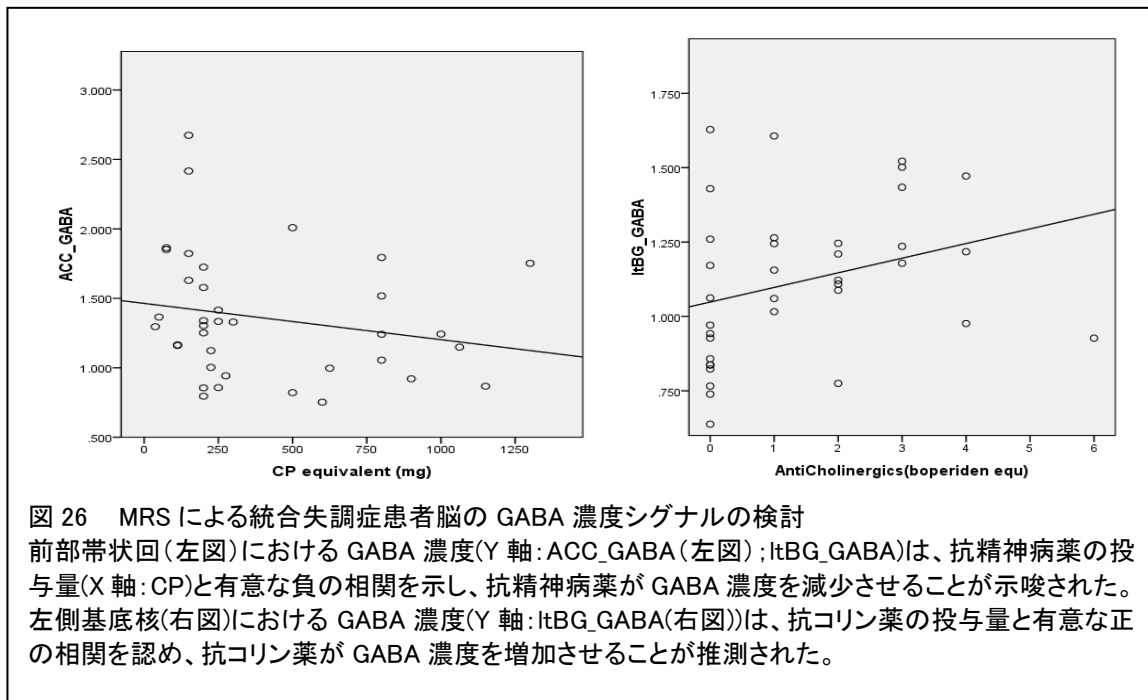


図 26 MRS による統合失調症患者脳 の GABA 濃度シグナルの検討
 前部帯状回(左図)における GABA 濃度(Y 軸:ACC_GABA(左図);ItBG_GABA)は、抗精神病薬の投与量(X 軸:CP)と有意な負の相関を示し、抗精神病薬が GABA 濃度を減少させることが示唆された。左側基底核(右図)における GABA 濃度(Y 軸:ItBG_GABA(右図))は、抗コリン薬の投与量と有意な正の相関を認め、抗コリン薬が GABA 濃度を増加させることが推測された。

③成果とその位置づけ

高磁場(3Tesla)MRI装置によるグルタミン酸とGABAの測定は、統合失調症のアミノ酸仮説の検証において有力な方法となる。徳島大学病院では国際的にもみても最も早くこの測定を確立し、精神疾患への応用をはかってきた。向精神薬の影響を明らかにしたのは世界に先駆けた研究成果である。この測定系が機能的に意味のある変化を検出できることを示すとともに、MRS という機能画像法を精神薬理学的研究に応用した点で意義がある。D-サイクロセリン投与前後における両アミノ酸の測定は、先駆的で独創的な研究企画である。

(3)統合失調症の病態解析のための研究リソースの整備

I. 認知機能の評価方法の検討と臨床への応用

①研究実施方法

外来通院中の薬物維持療法を行っている統合失調症患者を対象として、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)を使用して認知機能の評価し、適宜評価スケールを使用して陽性症状、陰性症状、抑うつ症状、錐体外路症状を評価した(表 3)。さらに観察者評価ならびに自己評価のQOLを評価した。ついで Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia -Consensus Cognitive Battery (MATRICS-CCB)で使用されている10種の検査により認知機能の評価し、Life Skills Profile (LSP) で評価した生活技能との関連を検討した。

②実施内容

認知機能は錐体外路症状の影響を受け、陰性症状との関連があった(表 3)。また観察者評価による客観的 QOL と正の相関があり、その相関は認知機能の中で特に注意と情報処理の領域で顕著であった。しかし、患者自己評価の主観的 QOL とは関連していなかった。これらの結果は認知機能の向上の臨床的意義を示している。および認知機能の一部は生活技能レベルや病識の程度と関連することを明らかにした(表 3)。

	BACS						
	Verbal memory	Working memory	Motor speed	Attention and speed of information processing	Verbal fluency	Executive function	Composite score
PANSS							
Total	-0.342*	-0.252	-0.166	-0.375*	-0.229	-0.153	-0.350*
Positive syndrome	-0.241	-0.091	-0.166	-0.226	-0.006	-0.094	-0.151
Negative syndrome	-0.379*	-0.384*	-0.316	-0.509**	-0.389*	-0.228	-0.541**
General psychopathology	-0.189	-0.142	-0.074	-0.226	-0.195	-0.107	-0.229
CDSS	-0.111	0.106	-0.034	-0.091	0.123	0.072	0.084
DIEPSS	-0.275	-0.318	-0.174	-0.448**	-0.318	-0.293	-0.411*

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, Spearman rank correlations (Bonferroni correction).
 BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; DIEPSS, Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

表 3 統合失調症患者における認知機能と臨床症状との関連
 外来通院統合失調症患者 61 名(男 33 名、女 28 名、平均年齢 40.1 歳)について、BACS による認知機能評価を行い、PANSS による陽性・陰性症状および精神病理学的評価、カルガリーうつ病尺度(CDSS)による抑うつ症状の評価ならびに薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPS)による錐体外路系副作用評価と比較した。

③成果とその位置づけ

認知機能障害は、統合失調症症状のなかでも抗精神病薬に反応が乏しい症状領域であり、しかもQOLや生活技能と関連する。シナプスグリア系薬物の効果が期待される障害である。錐体外路症状の程度と逆相関するという我々の研究結果は、抗精神病薬の高用量使用はむしろ認知機能の増悪に結びつくことを示唆する。

II. DNAメチル化修飾の解析

①研究実施方法

エピジェネティクスは環境要因の影響を受ける遺伝子修飾変化であり、個体内で持続し、かつ流動的でもある。精神疾患の病態形成に重要な役割を担っていると想定される。DNAメチル化修飾はエピジェネティクスの代表的なメカニズムであり、その解析は統合失調症の病態解明に有力視される研究方法論である。我々は白血球で、ゲノムDNAをIllumina HiSeq2000を用いて広範囲の遺伝子 CpG サイトのメチル化修飾状態を調べる方法を確立し、ゲノムワイドな解析に着手した。

②実施内容

服薬していない急性期統合失調症患者において、遺伝子の広範囲領域にわたり性年齢の合致した健常対照者と比較して有意なDNAメチル化修飾変化を認めた。統合失調症においてメチル化が増加している遺伝子が多かった(図 27)。一方、血中ホモシステイン濃度が統合失調症で高いという報告が複数あり、我々はメタ解析を行ってそれを確認した。チレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 C677T 多型を利用してメンデル化無作為解析を行い、血漿ホモシステイン濃度4.8nmol/ml 上昇(1SD)あたり統合失調症の発症リスクが1.15倍に高くなるという結果を得たさらに、ホモシステインはメチオニンを経てS-adenosyl-methionine (SAM)になるとDNAのシトシン塩基に対するメチル基ドナーとなることから、血漿ホモシステイン濃度とDNAメチル化修飾との関連を調べて、その有意な関連を1338サイトにおい

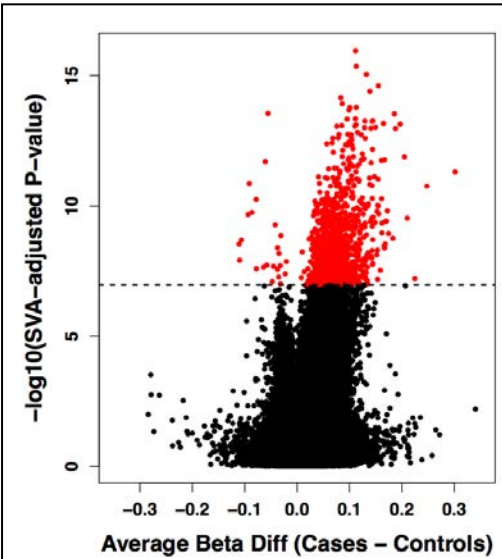


図 27 末梢血 DNA における統合失調症患者のメチル化修飾変化の検討
 Illumina Infinium human methylation 450 Beadchips による網羅的(約 48 万サイト)解析の結果、対照群と比較し 987CpG サイトにおいて Bonferroni 補正後に 5%有意水準で変化を認めた(赤いドット)。変化は増加側(X軸で+の数値側)に多く認めた。

で見出した。SLC18A2 遺伝子やGNAL 遺伝子など、統合失調症にこれまで関連が報告されている遺伝子でも関連を認めた。慢性期統合失調症においても検討を進め、急性期とはやや異なる所見が得られることを明らかにしている。

③成果とその位置づけ

末梢白血球をサンプルとして網羅的に DNA メチル化修飾の変化を検討した研究であり、国際的にも先駆的である。結果は、統合失調症の病態におけるエピジェネティック機構の役割を示唆している。詳細な検討はこれからになるが、NMDA 受容体—D-セリン系シグナル関連遺伝子におけるメチル化修飾変化も含まれている。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 89件)

1. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res.* 108(1-3):69-77, 2009.
2. 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(1-3):80-5, 2009.
3. Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. Positive association of the pericentrin (PCNT) gene with major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatry Neurosci.* 34(3):195-8, 2009.
4. Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T. Gene expression and association analyses of the phosphodiesterase 4B (PDE4B) gene in major depressive disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 150B(4):527-34, 2009.
5. Nakataki M, Numata S, Iga J, Tayoshi S, Tayoshi-Shibuya S, Song H, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. No association between Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase1 gene and schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet.* 19(3):162, 2009.
6. Ono K, Shishido Y, Park H.K, Kawazoe T, Iwana S, Chung S.P, RM abou El-Magd, Yorita K, Okano M, Watanabe T, Sano N, Bando Y, Arima K, Sakai T, Fukui K. "Potential pathophysiological role of D-amino acid oxidase in schizophrenia immunohistochemical and in situ hybridization study of the expression in human and rat brain" *J. Neural Transm.* 116 (10): 1335-1347, 2009.
7. Omrani A, Melone M, Bellesi M, Safiulina V, Aida T, Tanaka K, Cherubini E, Conti F. Up-regulation of GLT-1 severely impairs LTD at mossy fibers-CA3 synapses. *J Physiol.* 587 :4575-4588, 2009.
8. Hiraoka S, Kajii Y, Kuroda Y, Umino A, Nishikawa T. The development- and phencyclidine- regulated induction of synapse-associated protein-97 gene in the rat neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20:176-186, 2010.
9. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T: Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression-Open-label trial comparing ketamine and propofol anesthesia-, *J ECT* 26: 223-227, 2010.
10. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatric Psychiatry* 18: 743-783, 2010.
11. 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. *Schizophr Res.* 116(2-3):126-32, 2010.
12. Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res.* 117:83-91, 2010.
13. Swartling F.J, Grimmer M, Hackett C.S, Northcott P.A, Fan Q-W, Goldenberg D.D, Lau J, Masic S, Nguyen K, Yakovenko S, Zhe X-N, Glimmer H.C.F, Collins R, Nagaoka

- M, Phillips J.J, Jenkins R.B, Tihan T, Vandenberg S.R, James C.D, Tanaka K, Taylor M.D, Weiss W.A, Chesler L. Pleiotropic Role for MYCN in medulloblastoma. *Genes Dev.* 24(10):1059-72, 2010.
14. Woltjer R.L, Duerson K, Fullmer J.M, Mookherjee P, Ryan A.M, Montine T.J, Kaye J.A, Quinn J.F, Silbert L, Erten-Lyons D, Leverenz J.B, Bird T.D, Pow D.V, Tanaka K, Watson S, Cook D.G. Aberrant detergent-insoluble EAAT2 accumulates in Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neur.* 69(7):667-76, 2010.
 15. Numata S, Nakataki M, Iga J.I, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S.I, Ohmori T. Association Study Between the Pericentrin (PCNT) Gene and Schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 12(3):243-7, 2010.
 16. Rabab M. Abou El-Magd, Park H.K, Kawazoe T, Iwana S, Ono K, Chung S.P, Miyano M, Yorita K, Sakai T, Fukui K. The Effect of Risperidone on D-Amino Acid Oxidase Activity as a Hypothesis for a Novel Mechanism of Action in the Treatment of Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology.* 24(7):1055-1067, 2010.
 17. Nam T.H, Sakai T, Kim S.M, Fukui K. NF-kappaB regulates the expression of Nucling, a novel apoptosis regulator, with involvement of proteasome and caspase for its degradation. *Journal of Biochemistry.* 148(5):573-580, 2010.
 18. Rabab M. Abou El-Magd, Sasaki C, Kawazoe T, El-Sayed S.M, Yorita K, Shishido Y, Sakai T, Nakamura Y, Fukui K. Bioprocess development of the production of the mutant P-219-L human D-amino acid oxidase for high soluble fraction expression in recombinant *Escherichia coli*. *Biochemical Engineering Journal.* 52(2-3):236-247, 2010.
 19. Chung S.P, Sogabe K, Park H.K, Song Y, Ono K, Rabab M, Abou El-Magd, Shishido Y, Yorita K, Sakai T, Fukui K. Potential cytotoxic effect of hydroxypyruvate produced from D-serine by astroglial D-amino acid oxidase. *Journal of Biochemistry.* 148(6):743-753, 2010.
 20. Paukert M, Huang Y.H, Tanaka K, Rothstein J.D, Bergles D.E. Zones of enhanced glutamate release from climbing fibers in the mammalian cerebellum. *J Neurosci.* 30:7290-7299, 2010.
 21. 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 Med.* 12(3):243-247, 2010.
 22. Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno SI, Ohmori T. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(1):53-9, 2010.
 23. Sakai T, Liu L, Teng X, Ishimaru N, Mukai-Sakai R, Tran N.H, Kim S, Sano N, Hayashi Y, Kaji R, Fukui K. "Inflammatory disease and cancer with decrease in Kupffer cell numbers in Nucling-knockout mice" *Int. J. Cancer.* 126 (5): 1079-1094, 2010.
 24. Jitoku D, Hattori E, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Kikuchi M, Maekawa M, Nishikawa T, Yoshikawa T. Association study of Nogo-related genes with schizophrenia in a Japanese case-control sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 156:581-592, 2011.
 25. 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. *Schizophr Res.* 129 (1): 80-84, 2011.
 26. Kurumaji A, Umino M, and Nishikawa T. Effects of novelty stress on hippocampal gene expression, corticosterone and motor activity in mice. *Neurosci Res.* 71 (2):161-167, 2011.
 27. Mookherjee P, Green P.S, Watson G.S, Marques M.A, Tanaka K, Meeker K.D, Meabon J.S, Li N, Zhu P, Olson V.G, Cook D.G. GLT-1 loss accelerates cognitive deficits onset in an Alzheimer's disease animal model. *J Alzheimers Dis.* 26: 447-455, 2011.
 28. Nishida M, Nariai T, Hiura M, Ishii K, Nishikawa T. Memory deficits due to brain injury: unique PET findings and dream alterations. *BMJ Case Reports.* 2011.
 29. Kikuchi K, Iga J.I, Tayoshi S, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T. Lithium

- decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol.* 26: 358-363, 2011.
30. Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions* 8: 2, 2012.
 31. Sasaki T, Ito H, Kimura H, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie Saori, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Fujiwara H, Takahashi H, Nakao R, Fukumura T, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with ¹⁸F-FE-PE2I. *J Nuc Med* 53:1065-1073 (Epub 2012 Jun 11).
 32. Hayashi H, Naoi S, Nakagawa T, Nishikawa T, Imajoh-Ohmi S, Kondo A, Kubo K, Yabuki T, Hattori A, Hirouchi M, Sugiyama Y. Sorting nexin 27 interacts with multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) and mediates the internalization of MRP4. *J Biol Chem*, 287:15054-15065, 2012
 33. Numata S, Ye T, Hyde TM, Guitart-Navarro X, Tao R, Wininger M, Colantuoni C, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK. DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. *Am J Hum Genet.* 90(2):260-72,2012.
 34. El Sayed S.M, Abou El-Magd R.M, Shishido Y, Chung S.P, Sakai T, Watanabe H, Kagami S and Fukui K. D-amino acid oxidase gene therapy sensitizes glioma cells to the antiglycolytic effect of 3-bromopyruvate. *Cancer Gene Therapy.* 19(1): 1-18, 2012.
 35. Nakadoi Y, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Yamashita N, Ohmori T. Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 66 (1): 26-33, 2012.
 36. Taniguchi K, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T. Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task. *The Journal of Medical Investigation.* 59 (1,2): 45-52, 2012.
 37. Uezato A, Yamamoto N, Kurumaji A, Toriihara A, Umezaki Y, Toyofuku A, Nishikawa T. Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. *J ECT.* 28: 50-51, 2012.
 38. Tsai M.C, Tanaka K, Overstreet-Wadiche L, Wadiche J.I. Neuronal glutamate transporters regulate glial excitatory transmission. *J Neurosci.* 32: 1528-1535, 2012.
 39. El Sayed S.M, Abou El-Magd R.M, Shishido Y, Chung S.P, Diem T.H, Sakai T, Watanabe H, Kagami S, Fukui K. 3-Bromopyruvate antagonizes effects of lactate and pyruvate, synergizes with citrate and exerts novel anti-glioma effects. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes.* 44(1): 61-79, 2012.
 40. Aida T, Ito Y, Takahashi Y.K, Tanaka K. Overstimulation of NMDA Receptors Impairs Early Brain Development in vivo. *PlosOne.* 7(5): eE36853, 2012.
 41. Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatry.* 18(6):636-8, 2012.
 42. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(4):405-13,2012.
 43. Karlsson R-M, Adwmark L, Molander A, Perreau-Lenz S, Singley E, Solomon M, Holmes A, Tanaka K, Lovinger DM, Spanagel R, Heiling M. Reduced alcohol intake and reward associated with impaired endocannabinoid signaling in mice with a deletion of the glutamate transporter GLAST. *Neuropsychopharmacology.* 63:181-189, 2012.

44. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga J.I, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T. DNA Methylation Signatures of Peripheral Leukocytes in Schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 15(1):95-101, 2012.
45. Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T. Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 66(6):491-8, 2012.
46. El-Sayed S.M, Rabab El Magd Mohamed Abou, Shishido Y, Yorita K, Seongpil Chung, Hong Diem Tran, Sakai T, Watanabe H, Kagami S Fukui K. D-Amino acid oxidase-induced oxidative stress, 3-bromopyruvate and citrate inhibit angiogenesis, exhibiting potent anticancer effects. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes.* 44(5): 513-523, 2012.
47. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* 141(2-3):271-3, 2012.
48. Kurumaji A, Nishikawa T. An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice. *Behav Brain Funct.* 8: 43, 2012.
49. Ozaki A, Nishida M, Koyama K, Ishikawa K, Nishikawa T. Donepezil-induced sleep spindle in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics.* 2: 255-228, 2012.
50. Numata S. A commentary on the gender-specific association of TSNAX/DISC1 locus for schizophrenia and bipolar affective disorder in South Indian population. *J Hum Genet.* 57(8):475-6, 2012.
51. Watanabe S.Y, Iga J.I, Numata S, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Ohmori T. Association study of Fat-mass and obesity-associated (FTO) gene and body mass index in Japanese patients with schizophrenia and healthy subjects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 10(3):185-9, 2012.
52. Kiso K, Ueno S, Fukuda M, Ichi I, Kobayashi K, Sakai T, Fukui K, Kojo S. "The Role of Kupffer Cells in Carbon Tetrachloride Intoxication in Mice" *Biol. Pharm. Bull.* 35 (6): 980-983, 2012.
53. Ishiwata S, Umino A, Umino M, Yorita K, Fukui K, Nishikawa T. Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 16(6):1395-406, 2013.
54. Shibuya N, Koike S, Tanaka M, Ishigami-Yuasa M, Kimura Y, Ogasawara Y, Fukui K, Nagahara N, Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nature Communications.* 4:1366, 2013.
55. Ishiwata S, Ogata S, Umino A, Shiraku H, Ohashi Y, Kaji Y, Nishikawa T. Increasing effects of S-methyl-L-cysteine on the extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex. *Amino Acids.* 44(5):1391-5, 2013.
56. Umezaki Y, Katagiri A, Watanabe M, Takenoshita M. Sakuma T, Sako E, Sato Y. Toriihara A, Uezato A, Shibuya H, Nishikawa T, Motomura H, Toyofuku A. Brain perfusion asymmetries in patients with oral somatic delusions, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience,* 263: 315-323, 2013.
57. Bai N, Hayashi H, Aida T, Namekata K, Harada T, Mishina M, Tanaka K. Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit preprotects neurons from excitotoxicity. *Mol Brain.* 6:22, 2013.
58. Kaneda Y, Ohmori T, Okahisa Y, Sumiyoshi T, Pu S, Ueoka Y, Takaki M, Nakagome K, Sora I. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci.* 67(3): 182-8, 2013.
59. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T. Plasma total

- homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*. 8(6): 584-90, 2013.
60. Hiraoka Y, Komine O, Nagaoka M, Bai N, Hozumi K, Tanaka K. Delta like 1 regulates Bergmann glial differentiation during cerebellar development. *Mol Brain*. 6:25, 2013.
 61. Sasaki T, Kodaka F, Taniguchi G, Nishikawa T, Watanabe M. Experiential auditory hallucinations due to chronic epileptic discharges after radiotherapy for oligoastrocytoma. *Epileptic Disorder*. 15(2):188-192, 2013.
 62. Namekata K, Kimura A, Kawamura K, Guo X, Harada C, Tanaka K, Harada T. Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death Differ*. 20:1250-1256, 2013.
 63. Liu J, Numata S, Ikeda M, Watanabe Y, Zheng X, Luo X, Kinoshita M, Nunokawa A, Someya T, Ohmori T, Bei J, Chong S, Lee J, Li Z, Iwata N, Shi Y, Li M, Su B. An evaluation of association between a novel hippocampal biology related SNP (rs7294919) and schizophrenia. *PLoS One*. 22(8(11)), 2013.
 64. Kim S.M, Sakai T, Dang H.V, Tran N.H, Ono K, Ishimura K, Fukui K. "Nucling, a novel protein associated with NF-B, regulates endotoxin-induced apoptosis in vivo" *J. Biochem*. 153 (1): 93-101, 2013.
 65. Shishikura M, Hakariya H, Iwasa S, Yoshio T, Ichiba H, Yorita K, Fukui K, Fukushima T. Evaluation of human D-amino acid oxidase inhibition by anti-psychotic drugs in vitro. *Biosci Trends*. 8:149-154, 2014.
 66. Watanabe S, Iga J, Nishi A, Numata S, Kinoshita M, Kikuchi K, Nakataki M, Ohmori T. Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment. *Hum Psychopharmacol*. 29(2):190-8, 2014.
 67. Schreiner A.E, Durry S, Aida T, Stock M.C, R  ther U, Tanaka K, Rose C.R, Kafitz K.W. Laminar and subcellular heterogeneity of GLAST and GLT-1 immunoreactivity in the developing postnatal mouse hippocampus. *J Comp Neurol*. 522: 204-224, 2014.
 68. Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the MTHFR C677T Polymorphism in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 40(5):1154-63, 2014 .
 69. Umehara H, Iga J, Ohmori T. Successful treatment of anorexia nervosa in a 10-year-old boy with risperidone long-acting injection. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 12(1):65-6, 2014.
 70. Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, Numata S, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma d-serine, l-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*. 582C:93-98, 2014.
 71. Aono M, Iga J, Ueno S, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T. Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 21(9):1595-8, 2014.
 72. Yoshino Y, Abe M, Numata S, Ochi S, Mori Y, Ishimaru T, Kinoshita M, Umehara H, Yamazaki K, Mori T, Ohmori T, Ueno S. Missense variants of the alanine: glyoxylate aminotransferase 2 gene are not associated with Japanese schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 53:137-41. 2014.
 73. Morigaki Y, Iga J, Kameoka N, Sumitani S, Ohmori T. Psychiatric symptoms in a patient with isolated adrenocorticotropin deficiency: case report and literature review. *Gen Hosp Psychiatry*. 36(4):449.e3-5, 2014.
 74. Nishida M, Nakashima Y, Nishikawa T. Topographical distribution of fast and slow sleep spindles in medicated depressive patients. *J Clin Neurophysiol*. 31(5):402-8, 2014
 75. Yamamoto N, Muraoka S, Kajii Y, Umino A, Nishikawa T. Identification of a developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene mrt3 in the neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol*. 24(10):1687-97,2014.
 76. Kurumaji A, Narushima K, Ooshima K, Yukizane T, Takeda M, Nishikawa T. Clinical course of the bipolar II disorder in a Japanese sample. *J Affect Disord*. 168:363-6, 2014.

77. Takebayashi H, Yamamoto N, Umino A, Nishikawa T. Identification of developmentally regulated PCP-responsive non-coding RNA, prt6, in the rat thalamus. *PLoS One*. 9(6):e97955, 2014.
78. Yokoi T, Moriyama M, Hayashi K, Shimada N, Tomita M, Yamamoto N, Nishikawa T, Ohno-Matsui K. Predictive factors for comorbid psychiatric disorders and their impact on vision-related quality of life in patients with high myopia. *Int Ophthalmol*. 34(2):171-83, 2014.
79. Aida T, Imahashi R, Tanaka K. Translating human genetics into mouse: The impact of ultra-rapid in vivo genome editing. *Develop Growth Differ*. 56: 34-45, 2014.
80. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Aberrant DNA Methylation of Blood in Schizophrenia by Adjusting for Estimated Cellular Proportions. *Neuromolecular Med*. 16: 697-703.
81. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, Tanaka K, Aizawa H. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. *J Neurosci*. 34: 16273-16285, 2014.
82. Watanabe M, Umezaki Y, Miura A, Shinohara Y, Yoshikawa T, Sakuma T, Shitano C, Katagiri A, Takenoshita M, Toriihara A, Uezato A, Nishikawa T, Motomura H, Toyofuku A. Comparison of cerebral blood flow in oral somatic delusion in patients with and without a history of depression: a comparative case series. *BMC Psychiatry* 15(1):422, 2015
83. Jitoku D, Yamamoto N, Iwayama Y, Toyota T, Miyagi M, Enokida T, Tasaka T, Umino M, Umino A, Uezato A, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association study of H2AFZ with schizophrenia in a Japanese case-control sample. *J Neural Transm*. 122(6):915-23.
84. Aida, T., Yoshida, J., Nomura, M., Tanimura, A., Iino, Y., Soma, M., Bai, N., Ito, Y., Cui, W., Aizawa, H., Yanagisawa, M., Nagai, T., Takata, N., Tanaka, KF., Takayanagi, R., Kano, M., Gotz, M., Hirase, H., Tanaka, K. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*, 40:1569-79, 2015
85. Yanagisawa, M., Aida, T., Takeda, Namekata, K., Harada, T., Shinagawa, R., Tanaka, K. Arundic acid attenuates retinal ganglion cell death by increasing glutamate/aspartate transporter (GLAST) expression neural cell death in a model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis*, 6:e1693, 2015.
86. Ishiwata S, Umino A, Balu DT, Coyle JT, Nishikawa T. Neuronal serine racemase regulates extracellular D-serine levels in the adult mouse hippocampus. *J Neural Transm*, 122:1099-1103, 2015.
87. Tran DH, Shishido Y, Chung SP, Trinh HTT, Yorita K, Sakai T, Fukui K. Identification of two promoters for human D-amino acid oxidase gene: implication for the differential promoter regulation mediated by PAX5/PAX2” *J Biochem*, 157(5):377-87
88. Tran DH, Shishido Y, Chung SP, Trinh HTT, Yorita K, Sakai T, Fukui K. Identification of DNA-binding proteins that interact with the 5'-flanking region of the human D-amino acid oxidase gene by pull-down assay coupled with two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, pii: S0731-7085(15) 00127-2. 2015.
89. Numata S, Kinoshita M, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Ohmori T. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelianrandomization analysis. *BMC Med Genet*. 16:54, 2015.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Nishikawa T, “Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance.”、*J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, vol.879, pp. 3169-3183, 2011
2. 福井清、「D-アミノ酸代謝酵素システムの機能と構造に関する疾患酵素学研究」、*ビタミン*、vol.86、No.2、pp.63-73、2012
3. 小野公嗣、宍戸裕二、Park Ki Hwan、El-Magd M. Abou Rabab、鄭 丞弼、頼田和子、佐

- 野暢哉、有馬邦正、坂井隆志、石村和敬、福井 清、「統合失調症における D-アミノ酸酸化酵素の病態生理学的役割:ヒトおよびラット脳内における組織化学的発現解析」、ビタミン、vol.86、No.7、pp.395~397、2012
4. Aizawa H, Cui W, Tanaka K, Okamoto H. “Hyperactivation of the habenula as a link between depression and sleep disturbance”, Front Hum Neurosci, vol. 7, pp.826, 2013
5. 福井清、宍戸裕二、頼田和子、坂井隆志、「D-アミノ酸代謝の病態システム酵素学:統合失調症疾患感受性と D-アミノ酸酸化酵素」、月刊バイオインダストリー、vol.31、No.3、pp.11-16、2014

②その他

1. 大森哲郎、「第1世代と第2世代という抗精神病薬の分類を越えて」特集「抗精神病薬治療に残された疑問点」、臨床精神薬理、vol. 12、pp. 2135-2140、2009
2. 大森哲郎、【統合失調症とうつ病のための新しい生物学的マーカー】白血球 mRNA 発現を用いたうつ病の生物学的マーカー、脳と精神の医学、vol. 20、No. 1、pp. 61-67、2009
3. 兼田康宏、住吉太幹、古郡規雄、伊東徹、樋口悠子、鈴木道雄、大森哲郎、「統合失調症認知評価尺度-日本語版(SCoRS-J)による認知機能測定の妥当性の検討」、精神神経学雑誌、特別、S-502、2009
4. 大森哲郎、藤井康男、石郷岡純、「統合失調症治療の現状」、HUMAN SCIENCE、vol. 20、No. 3、pp. 4-11、2009
5. 大森哲郎、【一般内科外来を訪れる精神疾患】治療 プライマリケアで用いられる向精神薬の種類、適応、副作用、退薬症状と、内科医の使いかた、抗精神病薬、Medical Practice、vol. 26、No. 9、pp. 1547-1550、2009
6. 大森哲郎、長楽鉄乃祐、木村尚人、兼田康宏、下寺信次、統合失調症治療における陽性症状改善効果以外にも注目した quetiapine の効果、臨床精神薬理、vol. 12、No. 12、pp. 2585-2590、2009
7. 田中光一、グルタミン酸輸送体機能障害による単一精神病仮説、日本神経精神薬理学雑誌、vol. 29、pp. 161-164、2009
8. 西川徹、「D-セリンの脳機能への関与」特集「D-アミノ酸の科学」、BIOINDUSTRY、vol. 27、pp. 13-20、2010
9. 西川徹、「Ⅲ精神薬理学 3. D-セリンと統合失調症」、神庭重信・加藤忠史(編)、専門医のための精神科臨床リュミエール 16 脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために、中山書店、pp. 209-211、2010
10. 西川徹、「NMDA 受容体-D-セリン系を標的とした新規統合失調症治療薬の開発」特集：統合失調症グルタミン酸系治療薬の臨床開発と基礎研究、日本神経精神薬理学雑誌(Jpn. J. Neuropsychopharmacol.)、vol. 29、pp. 201-206、2010
11. 相田知海、田中光一、自閉症、Clinical Neuroscience、vol.28、pp.912-915、2010
12. 相田知海、田中光一、グルタミン酸トランスポーター、生体の科学、vol.61、pp.398-399、2010
13. 西川徹、「薬の作用メカニズムから見た統合失調症の病態」脳(ブレイン)バンカー精神疾患の謎を解くために一、加藤忠史&ブレインバンク委員会(編集)、光文社、pp. 184-193、2011
14. 西川徹、「統合失調症の臨床と基礎の最前線」、Medical Science Digest、vol.37、No.10、pp. 14(402)-17(405)、2011
15. 上里彰仁、西川徹、「統合失調症の病態メカニズム」、ファルマシア、vol.47、No.9、pp.824-828、2011
16. 治徳大介、西川徹、吉川武男、「統合失調症における遺伝と環境要因」、精神科治療学、vol.26、pp. 1355-1362、2011
17. 田中光一、「アストロサイトと精神疾患」、Clinical Neuroscience、vol.29、No.11、pp.

1286-1288, 2011

18. 中瀧理仁、久保弘子、住谷さつき、大森哲郎、「脳の機能と統合失調症-新たな診断と治療への展望-I MRS を用いた統合失調症研究」、精神科治療学、vol.26、No.11、pp. 1427-1433、2011
19. 伊賀淳一、大森哲郎、「精神疾患の生物学的マーカー、白血球 mRNA 発現を利用したうつ病の生物学的マーカー」、精神科、vol.18、No.5、pp. 499-505、2011
20. 中瀧理仁、大森哲郎、「精神科領域における画像診断の展望 精神疾患と MRS」、最新精神医学、vol.16、No.3、pp. 303-309、2011
21. 富永武男、伊賀淳一、大森哲郎、「最新の精神科薬物治療ガイドライン、統合失調症の最新薬物治療ガイドライン」、臨床精神薬理、vol.14、No.6、pp. 985-992、2011
22. 大森哲郎、「これからの小児精神神経学 バイオマーカーを求めて、うつ病の生物学的診断マーカーの探索」、小児の精神と神経、vol.51、No.1、pp. 7-12、2011
23. 大森哲郎、「認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法」、精神神経学雑誌、vol.113、No.1、pp. 111-116、2011
24. 中瀧理仁、住谷さつき、伊賀淳一、宮田幸奈、大森哲郎、「脳内アミノ酸系に及ぼす向精神薬の影響 高磁場 MRS の精神薬理学的応用、精神薬療研究年報、vol.43、pp.27-28、2011
25. 大森哲郎、久住一郎、「統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性」、臨床精神薬理、vol.15、No.1、pp.111-122、2012
26. 山本直樹、西川徹、「統合失調症の DA 仮説」、Progress in Medicine、vol.32、pp. 71(2357)-76(2362)、2012
27. 大森哲郎、久住一郎、「統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性」、臨床精神薬理、vol.15、No.1、pp.111-122、2012.
28. 中瀧理仁、大森哲郎、「興奮性アミノ酸仮説に基づく統合失調症の薬物療法の試み】NMDA 受容体フルアゴニスト(グリシン、D-セリン、D-アラニン)の臨床エビデンス、臨床精神薬理、vol.15、No.5、pp.679-686、2012
29. 田中光一、「精神神経疾患におけるグルタミン酸トランスポーターの役割、細胞工学、vol.31、pp.580-585、2012
30. 西川徹、石渡小百合、「NMDA レセプターと統合失調症」、日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.)、2013
31. 石渡 小百合、西川 徹、「D-セリンと統合失調症」、日本生物学的精神医学会誌、vol.24、No.3、pp.135-144、2013
32. 石渡 小百合、西川 徹、「精神疾患とグルタミン酸神経伝達:臨床的観点から」、脳 21、vol.16、No.3、pp.64 (316)-69(321)、2013
33. 上里彰仁、西川徹、「統合失調症の分子病態」、日本臨床、vol.71、No.4、pp.591-598、2013
34. 上里彰仁、「グルタミン酸/D-セリン系と精神疾患」、D-アミノ酸学会誌、vol.1、pp.1-6、2013
35. 大森哲郎、「統合失調症の薬物療法 新規薬は本当に優れているのか」、精神神経学雑誌、vol.115、No.7、pp.774-781、2013
36. 大森哲郎、「統合失調症-病態解明と治療最前線- 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床」、日本臨床、vol.71、No.4、pp.648-653、2013
37. 伊賀淳一、大森哲郎、「海外ガイドラインと比較した日本うつ病学会治療ガイドラインの特徴と課題 双極性うつ病に対するガイドラインの課題」、臨床精神薬理、vol.16、No.7、pp.1005-1010、2013
38. 伊賀淳一、大森哲郎、「転帰の指標-治療の有用性をどう評価するか- 精神疾患の転帰評価に役立つ生物学的指標」、精神科治療学、vol.28、No.4、pp.421-427、2013
39. 沼田周助、大森哲郎、「統合失調症治療における新時代 開発中の薬剤の動向

- NMDA 受容体作動薬」、Progress in Medicine、vol.33、No.11、pp.2347-2354、2013
40. 中瀧理仁、大森哲郎、「アミノ酸神経伝達物質と精神疾患 統合失調症患者におけるグルタミン酸・GABA の動態」、日本生物学的精神医学会誌、vol.24、No.3、pp.145-152、2013
 41. 渡部真也、伊賀淳一、大森哲郎、「神経・精神疾患診療マニュアル よくみられる精神疾患 うつ病」、日本医師会雑誌、vol.142 特別 2、pp.S284-S286、2013
 42. 梅原英裕、中村公哉、小池香代子、大森哲郎、「リスペリドン持効性懸濁注射液の使用が有効であった神経性無食欲症の 1 例」、精神神経学雑誌、vol.115、No.6、pp.684、2013
 43. 森垣洋子、住谷さつき、亀岡尚美、大森哲郎、「ステロイド補充により精神症状が改善した ACTH 単独欠損症の 1 例」、精神神経学雑誌、vol.115、No.6、pp.678、2013
 44. 兼田康宏、大森哲郎、岡久祐子、住吉太幹、朴盛弘、上岡義典、高木学、西山志満子、中込和幸、曾良一郎、「MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の計量心理学的特性」、精神神経学雑誌、特別、S-629、2013
 45. 中土井芳弘、渡部幸奈、細川麻衣、住谷さつき、大森哲郎、「発達障害の病態生理解明の最先端 広汎性発達障害における多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーを用いた表情処理過程」、日本生物学的精神医学会誌、vol.24、No.4、pp.235-240、2013
 46. 松本直樹、井下真利、伊賀淳一、大森哲郎、「薬物療法が無効で ECT が著効した精神病性うつ病の 1 例」、精神神経学雑誌、vol.115、No.6、pp.680-681、2013
 47. 坂本新介、森垣洋子、伊賀淳一、大森哲郎、「異なる機序の抗うつ薬 3 剤で SIADH を呈した反復性うつ病性障害の 1 例」、精神医学、vol.55、No.8、pp.803-806、2013
 48. 松下正民、富永武男、大森哲郎、「外来での抗がん剤治療中にステロイド精神病を発症した 1 症例」、精神科、vol.23、No.3、pp.365-369、2013
 49. 田中光一、グルタミン酸と精神疾患：モノアミンを超えて、日本薬理学雑誌、vol.142、pp.291-296、2013
 50. 田中光一、精神疾患におけるグルタミン酸トランスポーターの役割、日本生物学的精神医学会誌、vol.23、pp.157-161、2013
 51. 田中光一、脳の形成とグルタミン酸、BRAIN AND NERVE、vol.65、pp.1121-1132、2013
 52. 田中光一、精神神経疾患とグルタミン酸神経伝達：基礎医学的観点から、脳 21、vol.16、pp.310-315、2013
 53. Aida T, Imahashi R, Tanaka K. “Translating human genetics into mouse: The impact of ultra-rapid in vivo genome editing”, Develop Growth Differ, vol. 56, pp.34-45, 2014
 54. 相澤秀紀、崔万鵬、田中光一、岡本仁、うつ病の病態生理における手綱核神経回路の役割、生体の科学、vol.65、pp.12-15、2014

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 54 件、国際会議 24 件)

<国内>

1. 西川徹(東京医科歯科大学)、NMDA 受容体-D-セリン系を標的とした新規統合失調症治療薬の開発、シンポジウム「統合失調症グルタミン酸系治療薬の臨床開発と基礎研究」第 19 回日本臨床精神神経薬理学会、第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009 年 11 月 13 日
2. 大森哲郎(徳島大学)、認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法、第 106 回日本精神神経学会学術総会、広島、2010 年 5 月 22 日
3. 西川徹(東京医科歯科大学)、新規抗精神病薬の可能性～第二世代薬の D2 以外の標的分子と第三世代薬への展開～、統合失調症治療セミナー IN 信州、松本、2010 年 7 月 9 日

4. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症におけるシナプス-グリア系病態の評価・修復への臨床・基礎融合的アプローチ、Neuro2010 サテライトシンポジウム 2010 年度文部科学省関連脳科学研究事業合同ワークショップ、神戸、2010 年 9 月 1 日
5. Tomotake M (The University of Tokushima)、Relation among cognitive dysfunction, quality of life and clinical symptoms in schizophrenia patients、<シンポジウム>統合失調症の認知機能障害と治療法の開発 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010 年 9 月 16 日
6. 中瀧理仁(徳島大学)、MRS. スタディグループ 5 脳画像から見た精神薬理-マクロとミクロの接点、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、仙台、2010 年 9 月 16 日
7. 中瀧理仁(徳島大学)、大森哲郎、統合失調症研究における MRS シンポジウム 画像研究は統合失調症の病態をどこまであきらかにしたか、第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日
8. 西川徹(東京医科歯科大学)、精神科薬物療法における将来展望-基礎的観点から臨床まで-、郡山学術講演会、郡山、2010 年 10 月 23 日
9. 福井清、D-アミノ酸代謝の病態システム酵素学:D-アミノ酸酸化酵素と精神神経疾患、第 32 回日本トリプトファン研究会学術集会(滋賀県立大学)、2010 年 12 月 4 日
10. 西川徹(東京医科歯科大学)、心の健康を考える 公開市民講演会 輝く未来のために、日本薬剤学会第 26 年会、東京、2011 年 5 月 28 日
11. 西川徹(東京医科歯科大学)、グルタミン酸系を標的とした新しい抗精神病薬について、第 4 回城北統合失調症研究会、東京、2011 年 5 月 30 日
12. 西川徹(東京医科歯科大学)、D-セリンと統合失調症、シンポジウム「D-アミノ酸の生化学: 飛躍する新領域」、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011 年 9 月 24 日
13. 福井清(徳島大学)、Rabab Mohamed Abou El-Magd、鄭 丞弼、Salah Mohamed El Sayed、Diem Hong Tran、篠原 久美子、宍戸 裕二、頼田 和子、坂井 隆志、D-アミノ酸代謝システムの活性制御による新規精神神経疾患治療戦略、シンポジウム「D-アミノ酸の生化学: 飛躍する新領域」第 84 回日本生化学会大会、京都、2011 年 9 月 24 日
14. 西川徹(東京医科歯科大学)、D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構-統合失調症の病態解析と治療法開発における意義-、鳥取県精神科医療講演会、米子、2011 年 10 月 7 日
15. 上里彰仁(東京医科歯科大学)、西川 徹、PCP 精神病、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会 第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会 シンポジウム、東京、2011 年 10 月 27 日
16. 大森哲郎(徳島大学)、子どもと大人の精神疾患の連続性と非連続性 会長講演、第 52 回児童青年精神医学会、徳島、2011 年 11 月 11 日
17. 住谷さつき(徳島大学)、自閉症スペクトラムと強迫性障害(シンポジウム 自閉症スペクトラムと青年成人期精神障害の接点)、第 52 回児童青年精神医学会総会、徳島、2011 年 11 月 12 日
18. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症の病因論、第 21 回地域精神保健学講座、東京、2011 年 11 月 25 日
19. 西川徹(東京医科歯科大学)、新しい診断・治療法開発に向けた統合失調症の分子病態の解析、第3回北里神経科学フォーラム、相模原、2011 年 12 月 19 日
20. 田中光一(東京医科歯科大学)、グルタミン酸トランスポーターと精神疾患、第 84 回日本薬理学会、京都、2012 年 3 月 15 日
21. 大森哲郎(徳島大学)、市民公開講座 薬物療法について 当事者・家族が望む研究とは、統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 17 日
22. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症の病態解明はどこまで進んだか-新し

- い治療法への展望一、第2回 多摩精神医学研究会、東京、2012年6月27日、
23. 福井 清(徳島大学)、統合失調症の疾患酵素学:D-アミノ酸酸化酵素の活性制御による新規治療戦略、第64回シグナル伝達医学グローバル COE 学術講演会、神戸、2012年8月9日
 24. 西川徹(東京医科歯科大学)、D-セリンと統合失調症、シンポジウム「アミノ酸神経伝達物質と精神疾患」、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月28日
 25. 中瀧理仁(徳島大学)、大森哲郎、統合失調症患者におけるグルタミン酸・GABA の動態、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月28日
 26. 田中光一(東京医科歯科大学)、Dysfunction of glutamate neurotransmission and OCDs and ASDs-like repetitive behaviors in glutamate transporter GLT1 conditional knockout mice、シンポジウム「アミノ酸神経伝達物質と精神疾患」第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月28日
 27. 中土井芳弘(香川小児病院)、発達障害の病態生理解明の最先端 広汎性発達障害における多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーを用いた表情処理評価、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月30日
 28. 西川徹(東京医科歯科大学)、NMDA レセプターと統合失調症、第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮、2012年10月20日
 29. 上里彰仁(東京医科歯科大学)、豊福明、梅崎陽二郎、鳥井原明、山本直樹、車地暁生、西川 徹、口腔異常感評価尺度 Oral PRS の開発と信頼性評価、第32回日本精神科診断学会、沖縄、2012年11月23日
 30. 西川徹(東京医科歯科大学)、脳科学から見た統合失調症研究の最先端、第22回地域精神保健講座、東京、2012年11月30日
 31. 田中光一(東京医科歯科大学)、精神神経疾患におけるグルタミン酸トランスポーターの役割、シンポジウム「分子標的トランスポーター」第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月15日
 32. 西川徹(東京医科歯科大学)、こころの病と脳のはたらき、平成24年度メンタルヘルス講演会、茨城、2013年1月25日
 33. 西川徹(東京医科歯科大学)、福井清、田中光一、有馬邦正、大森哲郎、統合失調症のシナプスグリア系病態の研究、第4回公開シンポジウム 脳とこころの病気の克服をめざして～脳科学からのアプローチ～、東京、2013年1月31日
 34. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症の分子メカニズムを探る、つくばブレインサイエンスセミナー200回記念講演会、茨城、2013年2月9日
 35. 田中光一(東京医科歯科大学)、The role of glial glutamate transporters in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders、第86回日本薬理学会シンポジウム「Forefront of neurotransmitter transporters」、福岡、2013年3月22日。
 36. 福井清(徳島大学)、D-アミノ酸代謝システムをターゲットとした疾患酵素学研究、第65回日本ビタミン学会大会、東京、2013年5月18日
 37. 石渡小百合(東京医科歯科大学)、海野麻未、小方茂弘、海野真一、西川徹、ラット内側前頭葉皮質における多様な細胞外D-セリン調節、第86回日本生化学会大会、横浜、2013年9月12日
 38. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症の分子病態、奈良先端科学技術大学院大学 特別講義、奈良、2013年9月20日
 39. 上里彰仁(東京医科歯科大学)、統合失調症とグルタミン酸系、シンポジウム—難治性病態の打開に向けて～統合失調症～第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会、2013年10月25日
 40. 沼田周助(徳島大学)、木下誠、大森哲郎、ゲノム・ワイドメチル化解析からみた統合失調症の病態、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理

学会合同年会、沖縄、2013年10月25日

41. 沼田周助(徳島大学)、木下誠、田嶋敦、下寺信次、橋本亮太、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、治療抵抗性統合失調症のバイオマーカー、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、2013年10月25日
42. 石渡小百合(東京医科歯科大学)、哺乳類脳内における細胞外液中 D-セリンの調節メカニズム、日本女性科学者の会 2013年度例会、京都、2013年11月23日
43. 西川徹、脳科学から見た統合失調症研究の最先端、第23回地域精神保健講座、東京、2012年12月13日
44. 西川徹(東京医科歯科大学)、グルタミン酸伝達を支える脳の VB 関連 D-セリン代謝—生理と病態—、ビタミン B 研究委員会 平成25年度シンポジウム『ビタミン B 群が担う脳内アミノ酸代謝と疾患をターゲットにした次世代学術研究—ビタミン研究が切り拓く疾患生命科学のフロンティア』、大阪、2014年1月31日
45. 福井清(徳島大学)、ビタミン B 群が担う脳内 D-アミノ酸代謝システムの疾患酵素学研究、ビタミン B 研究委員会平成 25 年度シンポジウム、大阪、2014年1月31日
46. 田中光一(東京医科歯科大学)、遺伝子改変動物の問題点と限界、シンポジウム「ゲノム編集の進歩と生理学研究への応用」第 91 回日本生理学大会、鹿児島、2014年3月16日
47. 西川徹(東京医科歯科大学)、脳の D-セリンシグナリングと統合失調症、シンポジウム『D-アミノ酸の多様な生体機能』第87回 日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19日
48. 西川徹(東京医科歯科大学)、分子から見た統合失調症のメカニズム、山口大学医学部・特別専門講義 第6回神経科学特別講演会、山口、2014年4月8日
49. 西川徹(東京医科歯科大学)、D-セリンと統合失調症、日本アミノ酸学会 第4回産官学連携シンポジウム —豊かな生活を支えるアミノ酸の科学—、東京、2014年6月16日
50. 沼田周助(徳島大学)、木下 誠、石井一夫、大森哲郎、統合失調症の診断バイオマーカーの探索、第110回日本精神神経学会学術総会、神奈川、2014年6月26日
51. 木下誠(徳島大学)、DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia.、110 回日本精神神経学会学術総会、神奈川、2014年6月26日
52. 治徳大介(東京医科歯科大学)、佐藤友紀、山本直樹、車地暁生、西川徹、パーキンソン病治療経過中に発症した幻覚妄想状態に対して donepezil が著効した一症例、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会 合同年会、奈良、2014年9月29日
53. 木下誠(徳島大学)、ホモシステインに着目した統合失調症病態解析研究、第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会、奈良、2014年9月30日
54. 沼田周助(徳島大学)、精神疾患の DNA メチル化修飾を用いた診断バイオマーカーの確立ならびに臨床応用、第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会、奈良、2014年9月30日
55. 渡部真也(徳島大学)、末梢白血球の遺伝子発現パターンを利用した大うつ病の診断バイオマーカーに関する検討、第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学学会大会、奈良、2014年9月29日-10月1日
56. 山本直樹(東京医科歯科大学)、西川徹、統合失調症関連遺伝子とクロマチン制御、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会 合同年会、奈良、2014年10月1日
57. 西川徹(東京医科歯科大学)、脳科学から見た統合失調症研究の最先端、第24回

地域精神保健講座、東京、2012年11月14日

58. 西川徹(東京医科歯科大学)、統合失調症のシナプス—グリア系障害の治療法開発を目指して、第6回公開シンポジウム 脳とこころの病気の克服をめざして～脳科学からのアプローチ～、東京、2015年1月29日
59. 西川徹(東京医科歯科大学)、福井清、田中光一、有馬邦正、大森哲郎、岡崎光俊. 統合失調症の分子病態を探る—神経発達の視点から—、第11回統合失調症研究会、東京、2015年2月14日
60. 西川徹(東京医科歯科大学)、薬理ゲノムからみた統合失調症病態—包括的理解を目指して—、第10回統合失調症学会、東京、2015年3月27日

<国際>

1. Nishikawa T(東京医科歯科大学). “D-Serine and schizophrenia” CBIR (Center of Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University) International Symposium: Function and dysfunction of D-amino acids in the central nervous system, Tokyo, Japan, 2011.9.10.
2. Uezato A(東京医科歯科大学), Yamamoto N, Shimazau D, and Nishikawa T. “Genetic association and postmortem studies of D-serine modulator PAPST1 in bipolar disorder.” CBIR (Center of Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University) International Symposium: Function and dysfunction of D-amino acids in the central nervous system, Tokyo, 2011.9.10.
3. Fukui K(徳島大学), Kawazoe T, Iwana S, El-Magd M Abou Rabab, Ono K, Chung S.P, Sayed Mohamed El Salah, Shinohara K, Tran H.D, Shishido Y, Yorita K, Sakai T. “Modulation of D-amino acid oxidase activity as a novel strategy for the treatment of psychiatric disorders” CBIR (Center of Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University) International Symposium Function and dysfunction of D-amino acids in the central nervous system, Tokyo, 2011.9.10.
4. Nishikawa T(東京医科歯科大学). “D-Serine-mediated Glia-synapse Interaction and Schizophrenia.” The 29th Naito Conference on GLIA WORLD, Kanagawa, 2010.10.8.
5. Nishikawa T(東京医科歯科大学). “Molecular mechanisms of adolescence-dependent onset of schizophrenia.” The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, Yamanashi, 2011.10.19.
6. Numata S(The University of Tokushima). “Epigenetic modifications in development and aging of the human prefrontal cortex.” Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, 2011.11.4.
7. Nishikawa T(東京医科歯科大学). “D-Serine, glia-synapse interaction and schizophrenia” Symposium “Novel NMDA amino acids for the pathophysiology and treatment of mental disorders” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, 2012.6.6.
8. Tanaka K(東京医科歯科大学). “The role of glutamate transporters in the pathogenesis of glaucoma.” The 7th international symposium of the Institute network, Sendai, 2012.6.15.
9. Nishikawa T(東京医科歯科大学). “Molecular basis of schizophrenia” Lecture “Research on Neurological Diseases & Mental Illness” ISP2012 (International Summer Program 2012) Tokyo Medical & Dental University, Tokyo, 2012.8.28.
10. Tanaka K(東京医科歯科大学). “Genetic animal models of neuropsychiatric disorders.” International Summer program 2012 Tokyo Medical & Dental University, Tokyo, 2012.8.28.
11. Ohmori T(The University of Tokushima). “Cognitive dysfunction associates with some clinical symptoms. On improving functioning in schizophrenia.” The 3rd Asian Congress on Schizophrenia Research, Indonesia, 2013.2.16.
12. Ohmori T(The University of Tokushima). “An experience of clozapine in Japan

Expert meeting: J.Kane and T.Ohmori.” The 3rd Asian Congress on Schizophrenia Research, Indonesia, 2013.2.16.

13. Fukui K (徳島大学). “Medical Aspects of D-Amino Acid Metabolism: Molecular Target for Cancer Gene Therapy and Schizophrenia.” The 1st GENE AND IMMUNOTHERAPY CONFERENCE in VIETNAM, Ho Chi Minh City, Vietnam, 2013.3.21.
14. Fukui K (徳島大学), Urai Y, Park HK, Kawazoe T, Iwana S, Abou El-Magd RM, Chung SP, El Sayed SM, Tran DH, Shishido Y, Yorita K, Sakai T. “Medical Aspects of D-Amino Acid Metabolism: Molecular Target for Cancer Gene Therapy and Schizophrenia” FAOBMB Mini-Symposium – Molecular Bases for Medical and Pharmaceutical Sciences–, Yahaba, 2013.4.6.
14. Numata S (The University of Tokushima). “DNA Methylation Signatures of Prefrontal Cortex and Peripheral Leukocytes in Schizophrenia” Society of Biological Psychiatry 68th Annual Meeting, San Francisco, 2013.5.18.
15. Fukui K (徳島大学). “Pathophysiological Basis of D-Amino Acid Metabolizing System in Brain for Susceptibility to Schizophrenia.” FAOBMB mini symposium 2014 – Perspectives and Challenges in Biochemistry and Molecular Biology, 香港, 2014.6.6.
16. Iga J (The University of Tokushima). “Biomarkers and drug response makers for mood disorders from human leukocytes gene expression” 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.24.
17. Numata S (The University of Tokushima), Kikuchi K, Tajima A, Kinoshita M, Shimodera S, Tomotake M, Imoto I, Ohmori T. “Plasma homocysteine and schizophrenia: A gender-specific meta-analysis” 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.24.
18. Numata S (The University of Tokushima), Kinoshita M, Tajima A, Shimodera S, Iga S, Watanabe S, Imoto I, Ohmori T. “Genome-wide methylation status of human leukocytes in mood disorders” 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.24.
19. Nishikawa T (東京医科歯科大学). “D-serine signaling in schizophrenia: Implications for novel therapy development” 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.25.
20. Nakataki M (The University of Tokushima), Harada M, Ohmori T. “Glutamate and GABA concentrations in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: results from proton magnetic resonance spectroscopy studies” Symposium “Recent neuropsychopharmacological studies of the amino acid neurotransmission for the understanding and treatment of schizophrenia and neurodevelopmental disorders” The 3rd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, China, 2013.9.11.
21. Yamamoto N (東京医科歯科大学), Ishiwata S, Umino M, Umino A, Nishikawa T. “Dysregulation of D-serine and NMDA receptor in the brain: Implication for schizophrenia” Symposium “Recent neuropsychopharmacological studies of the amino acid neurotransmission for the understanding and treatment of schizophrenia and neurodevelopmental disorders” The 3rd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, China, 2013.9.11.
21. Nishikawa T (東京医科歯科大学). “Neuron-glia regulation of D-serine signaling : Implication in schizophrenia” 29th CINP world congress of neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.23.
22. Fukui K. “D-AMINO ACID METABOLISM IN HEALTH AND DISEASES: PATHOPHYSIOLOGICAL BASES FOR SCHIZOPHRENIA AND CANCER GENE THERAPY.” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Utsunomiya, 2014.9.5.
23. Nishikawa T (東京医科歯科大学). “Possible implication of disturbed brain D-serine

signaling in the pathophysiology of schizophrenia” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Utsunomiya, 2014.9.4

24. Nishikawa T(東京医科歯科大学). Neural mechanisms underlying psychiatric symptoms of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease: Implications for rational pharmacotherapy. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP) & 19th Japan Congress of Neuropsychiatry, Joint Congress, Tsukuba, 2014. 10.3.
25. Nishikawa T(東京医科歯科大学). Dysregulation of the NMDA type glutamate receptor and schizophrenia. Medical Research Institute 40th Anniversary 13th Surugadai International Symposium, 2014. 11.28.

② 口頭発表 (国内会議 53 件、国際会議 7 件)

<国内>

1. 宋瑩(徳島大学)、鄭丞弼、Rabab M. Abou El-Magd、頼田和子、宍戸裕二、坂井隆志、福井 清、D-セリン代謝システムにおける D-アミノ酸酸化酵素の役割及び代謝産物の細胞毒性、第 51 回日本生化学会中国四国支部例会、山口、2010 年 5 月 15 日
2. Nam T.H(徳島大学)、坂井隆志、金善美、福井清、新規アポトーシス制御分子 Nucling は NF- κ B、プロテアソーム及びカスパーゼに制御される、第 51 回日本生化学会中国四国支部例会、山口、2010 年 5 月 15 日
3. 富永武男(徳島大学)、中村公哉、田吉伸哉、大森隆史、大森哲郎、高齢女性の遅発緊張病患者に対する維持修正電気けいれん療法の実施経験、第 106 回日本精神神経学会学術総会、広島、2010 年 5 月 21 日
4. 鄭丞弼(徳島大学)、宋瑩、朴煥埼、曾我部公子、小野公嗣、Rabab M. Abou El-Magd、頼田和子、宍戸裕二、坂井隆志、福井清、アストログリア細胞内の D-セリン代謝システムにおける D-アミノ酸酸化酵素の役割及び代謝産物の細胞死誘導活性、日本ビタミン学会第 62 回大会、岩手、2010 年 6 月 11 日
5. 小野公嗣(徳島大学)、宍戸裕二、朴煥埼、Rabab M. Abou El-Magd、鄭丞弼、頼田和子、佐野暢哉、有馬邦正、坂井隆志、石村和敬、福井 清、脈絡叢における D-アミノ酸酸化酵素発現の病態生理学的役割:ヒトおよびラット脳における RNA 並びにタンパク質レベルでの解析、日本ビタミン学会第 62 回大会、岩手、2010 年 6 月 11 日
6. 佐古有季哉(徳島大学)、鄭丞弼、坂井隆志、福井清、新規アポトーシス誘導因子 Nucling のホモシステイン代謝系における関与、日本ビタミン学会第 62 回大会、岩手、2010 年 6 月 12 日
7. 山本直樹、涌井隆行、塩江遼太、海野真一、谷口豪、海野麻未、西川徹、大脳皮質における D-セリン応答遺伝子の検索と統合失調症との相関解析、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2 日
8. 中瀧理仁(徳島大学)、沼田周助、山内健、元木洋介、宇山環奈、青野成孝、富永武男、兼田康宏、大森哲郎、初発、再発の統合失調症患者におけるアリピプラゾールの有用性の検討、第20回日本臨床精神神経薬理学会、仙台、2010 年 9 月 16 日
9. 中土井芳弘(徳島大学)、秋山麻衣、山下奈緒美、住谷さつき、大森哲郎、高機能広汎性発達障害における表情画像に対する前頭葉血流変化—多チャンネル NIRS を用いて—、第 51 回日本児童青年精神医学会総会、前橋、2010 年 10 月 30 日
10. Tran N.H(徳島大学)、Sakai T、Kim S.M、Fukui K、Intracellular metabosim of Nucling, a novel apoptosis regulator、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010 年 12 月 9 日
11. 鄭丞弼(徳島大学)、曾我部公子、朴煥埼、宋瑩、小野公嗣、アブ エルマグド ラ

- バブ、宍戸 裕二、頼田和子、坂井隆志、福井清、Potential cytotoxic effect of hydroxypyruvate produced from D-serine by astroglial D-amino acid oxidase、日本農芸化学会中四国支部第 29 回講演会 日本ビタミン学会中国・四国地区第 1 回講演会 合同講演会、徳島、2011 年 1 月 22 日
12. Salah Mohamed(徳島大学), Rabab Abou, Shishido Y, Pil Chung, Yorita K, Sakai T, Fukui K, DAO gene therapy sensitizes glioma cell selectively to anti-glycolytic effect of 3-bromopyruvate、日本ビタミン学会中国・四国地区第 1 回講演会 合同講演会、徳島、2011 年 1 月 22 日
 13. 田中光一、グルタミン酸輸送体と神経変性、第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会全国学術集会 合同大会、横浜、2011 年 3 月
 14. Salah Mohamed El Sayed(徳島大学), Rabab Mohamed Abou El-Magd, Shishido Y, Chung S.P, Yorita K, Sakai T, Watanabe H, Kagami S, Fukui K, D-amino acid oxidase gene therapy sensitizes glioma cells to the anti-glycolytic effect of 3-bromopyruvate, 第 52 回 日本生化学会中国・四国支部例会・シンポジウム、広島、2011 年 5 月 14 日
 15. Numata S(The University of Tokushima), Hyde T.M, Tianzheng Ye, Ran Tao, Daniel R. W, Joel E. K, Barbara K.L, 死後脳を用いた DNA メチル化修飾解析、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、2011 年 5 月 22 日
 16. 福井清(徳島大学)、川添僚也、岩名沙奈恵、Rabab Mohamed Abou El-Magd、小野公嗣、鄭 丞弼、Salah Mohamed El Sayed、篠原久美子、宍戸裕二、頼田和子、坂井隆志、D-アミノ酸酸化酵素の活性制御による新規精神神経疾患治療戦略、第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、東京、2011 年 9 月 9 日
 17. 宍戸裕二(徳島大学)、宋瑩、篠原久美子、Rabab Mohamed Abou El-Magd、Diem Hong Tran、頼田和子、坂井隆志、福井清、グリア細胞における D-アミノ酸酸化酵素の機能解析、第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、東京、2011 年 9 月 9 日
 18. 石渡小百合(東京医科歯科大学)、海野麻未、海野真一、西川徹、内側前頭葉皮質における AMPA 型グルタミン酸受容体作用薬の細胞外 D-セリンおよびグリシンに対する影響、第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、東京、2011 年 9 月 10 日
 19. 鄭丞弼(徳島大学)、宋瑩、朴煥埼、宍戸裕二、頼田和子、坂井隆志、福井清、アストログリア細胞内の D-アミノ酸酸化酵素により D-セリンから産生されるヒドロキシピルビン酸の細胞死誘導活性、第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、東京、2011 年 9 月 10 日
 20. Salah Mohamed El Sayed(徳島大学), Rabab Mohamed Abou El-Magd, 宍戸裕二、鄭丞弼、坂井隆志、渡邊浩良、香美祥二、福井清、D-アミノ酸酸化酵素の遺伝子導入により、グリオーマ細胞では、3-ブロモピルビン酸の解糖系への阻害作用が増強される、第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、東京、2011 年 9 月 10 日
 21. Salah Mohamed El Sayed(徳島大学), Rabab Mohamed Abou El-Magd, Chung S.P, Yorita K, Sakai T, Watanabe H, Kagami S, Fukui K, Combination of oxidative stress and energy depletion induced significant glioma cell death, 第 84 回日本生化学会大会、京都、2011 年 9 月 23 日
 22. 福井 清(徳島大学)、D-アミノ酸代謝システムの活性制御による新規精神神経疾患治療戦略、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011 年 9 月 24 日
 23. 石渡小百合(東京医科歯科大学)、海野麻未、海野真一、西川 徹、AMPA 型グルタミン酸受容体作用薬の内側前頭葉皮質細胞外 D-セリンおよびタウリンに対する影響、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会、東京、2011 年 10 月 29 日
 24. 坂井隆志(徳島大学)、新規 NF- κ B 制御分子ヌクリングは非アルコール性脂肪肝及び糖尿病発症抑制に重要である、第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術

総会、東京、2011年11月23日

25. 鄭丞弼(徳島大学)、アストログリア細胞における D-セリン代謝産物ヒドロキシピルビン酸の細胞死誘導活性、第 53 回日本生化学会 中国・四国支部例会、岡山、2012年5月18日
26. 金善美(徳島大学)、新規 NF- κ B 制御分子ヌクリングの炎症性病態への関与についての検討、第 53 回日本生化学会中国・四国支部例会・シンポジウム、岡山、2012年5月18日
27. 佐古有季哉(徳島大学)、ホモシステイン代謝系における新規 NF- κ B 制御因子ヌクリングの関与、日本ビタミン学会第 64 回大会、岐阜、2012年6月23日
28. 福井清(徳島大学)、Oxidative stress-energy depletion therapy as a new treatment modality for cancer、日本ビタミン学会第 64 回大会、岐阜、2012年6月23日
29. 鄭丞弼(徳島大学)、D-アミノ酸酸化酵素関連遺伝子の発現に関するマイクロアレイ並びにプロテオミクス解析、日本ビタミン学会第 64 回大会、岐阜、2012年6月23日
30. 伊賀淳一(徳島大学)、森哲郎、mRNA 発現に着目したバイオマーカー研究 –その効用と課題–、第 9 回日本うつ病学会総会、東京、2012年7月27日
31. 石渡小百合、小方茂弘、海野麻未、西川徹、中性アミノ酸トランスポーター Asc-1 阻害薬 S-methyl-L-cysteine のラット内側前頭葉皮質における細胞外 D-セリン濃度に与える影響、第 8 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、2012年9月7-8日
32. 亀岡尚美(徳島大学)、大森哲郎、SSRI induced apathy syndrome が疑われた 2 症例、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、2012年10月18日
33. 沼田周助(徳島大学)、木下誠、田嶋敦、下寺信次、井本逸勢、大森哲郎、DNA メチル化修飾解析研究:死後脳と末梢血の相違、第 31 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、別府、2012年11月16日
34. 福島康浩(東京医科歯科大学)、治徳大介、川俣光太郎、池井大輔、玉井眞一郎、寺澤佑哉、光定博生、上里彰仁、京野穂集、甫母瑞枝、武田充弘、竹内崇、山本直樹、車地暁生、西川徹、Clozapine 投与後に脳波徐波化と認知機能障害を呈した 1 例、東京精神医学会 第 96 回学術集会、東京、2012年11月17日
35. 甫母瑞枝(東京医科歯科大学)、上里彰仁、山本直樹、車地暁生、竹内崇、武田充弘、治徳大介、京野穂集、光定博生、玉井眞一郎、池井大輔、寺澤佑哉、川俣光太郎、西川徹、東京医科歯科大学医学部精神科に歯学部より紹介された口腔異常感症症例についての検討、第 108 回総合病院精神学会、東京、2012年11月30日
36. Tran DH(徳島大学)、Shishido Y, Yorita K, Sakai T, Fukui K. “Induction and regulation of gene expression of in LLC-PK1 cells” 第 54 回日生化学会 中国四国支部例会、徳島、2013年6月1日
37. Nishi A(The University of Tokushima), Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Shimodera S, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. “Functional variants of the MTHFR gene and schizophrenia in the Japanese population” Neuro 2013(第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会)、京都、2013年6月22日
38. Tran DH(徳島大学)、Shishido Y, Trinh HTT, Yorita K, Sakai T, Fukui K “Induction and regulation of gene expression of D-amino acid oxidase in LLC-PK1 cells” 第 9 回 D-アミノ酸研究会学術講演会、豊中、2013年9月5日
39. 杉本潤哉(東京医科歯科大学)、伊藤亨子、相馬美歩、崔万鵬、相澤秀紀、田中光一、グリア型グルタミン酸トランスポーター GLT1 の脳部位特異的機能解析、第 6 回 CBIR 若手インスパイアシンポジウム、東京、2014年2月2日

40. 相田知海(東京医科歯科大学)、佐久間哲史、宇佐見貴子、石久保春美、今橋理沙、山本卓、田中光一、in vivo ゲノム編集による高速遺伝子改変マウス作成、CBIR 若手インスパイアシンポジウム、東京、2014年2月2日
41. H. V. Dang (徳島大学) “Loss of Nucling promotes delayed mammary gland involution through suppression of NF- κ B and STAT3” 第55回日本生化学会中国・四国支部例会、松山、2014年6月6日
42. 森本佳奈(徳島大学)、中枢神経系における D-アミノ酸酸化酵素遺伝子の発現誘導機構の解析、第55回日本生化学会中国・四国支部例会、松山、2014年6月7日
43. 坂井隆志(徳島文理大学)、新規アポトーシス誘導因子ヌクリングのホモシステイン代謝系及び神経精神疾患への関与の検討、日本ビタミン学会第66回大会、姫路、2014年6月13日
44. D. H. Tran(徳島大学) “Induction and regulation of gene expression of D-amino acid oxidase in glial and kidney cells.” 日本ビタミン学会第66回大会、姫路、2014年6月14日
45. 沼田周助(徳島大学)、井下真利、田嶋 敦、木下 誠、下寺信次、井本逸勢、大森哲郎、CRP と統合失調症のメタ解析研究、第110回日本精神神経学会学術総会、神奈川、2014年6月26日
46. 伊賀淳一(徳島大学)、大森哲郎、血液によるうつ病の客観的診断は可能か?、第11回日本うつ病学会総会、広島、2014年7月18日
47. Aida T(東京医科歯科大学)、Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Nagai T, Takata N, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, Tanaka K. “Glial glutamate transporter deficiency alters neurotransmission, leading to excessive repetitive behaviours in mice.” 第37回神経科学大会、横浜、2014年9月13日
48. Aizawa H(東京医科歯科大学)、Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Nomura K, Tanaka K. “Role of the glutamate transporter in depression-like behaviors.” 第37回神経科学大会、横浜、2014年9月13日
49. 石渡小百合(東京医科歯科大学)、海野麻未、西川徹、前脳部 CaMK II 発現ニューロン特異的 dsm-1 欠損マウスの脳内アミノ酸濃度、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会 合同年会、奈良、2014年10月1日
50. 渋谷典広(国立精神・神経医療研究センター)、D-システインからの生理活性物質硫化水素の生産、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月18日
51. 宍戸裕二(徳島大学)、哺乳動物の中枢神経系における D-アミノ酸酸化酵素遺伝子発現誘導機構、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月18日
52. H. V. Dang(徳島大学) “Nucling an apoptosis-associated novel protein, controls the postlactational involution of mammary gland through regulation of NF- κ B and STAT3” 第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月18日

<国際>

1. Tanaka K(東京医科歯科大学)、Kitanaka N, Kitanaka J, Yokoyama S, Miyake T, Park M, Hanatani J, Ohi H, Kishi Y, Sato T, Nishikawa T, Takemura M, Baba A, Nishiyama N. “Mechanism of thymidine incorporation into astrocytic acid insoluble fraction via SLC28 and SLC29 on oxidative stress DNA injury. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, September 30-October-1,2012
2. Yamamoto N(東京医科歯科大学)、Takebayashi H, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Nishikawa T. “Isolation of ontogenic development-dependent

phencyclidine-responsive non-coding transcript prt6 in the rat brain.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, September 30-October-1,2012.

3. Jitoku D (東京医科歯科大学), Hattori E, Iwayama,Y, Yamada K, Toyota T, Maekawa M, Nishikawa T, Yoshikawa T. “Association Study of Nogo-Related Genes with Schizophrenia in a Japanese Case control Sample.” 20th World Congress of Psychiatric Genetics 2012, Hamburg, Oct 14-18, 2012.
4. Nishi A (The University of Tokushima), Numata S, Tajima A, Kikuchi K, Kinoshita M, Shimodera S, Tomotake M, Imoto I, Ohmori T. “Plasma total homocysteine and schizophrenia: Gender and MTHFR C677T genotypes” Neuroscience, San Diego, 2013.11.11
5. Ishiwata S (東京医科歯科大学), Umino A, Iwama H, Nishikawa T. “Glutamatergic and gabaergic regulation of the extracellular D-serine concentrations in the medial frontal cortex” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Tochigi, 2014.9.4
6. Balu D.T (Harvard Medical School), Takagi S, Li Y, Puhl M.D, Nishikawa T, Bolshakov VY, Coyle JT. “D-serine and the NMDA receptor: relevance to neuroplasticity and schizophrenia” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Tochigi, 2014.9.4

③ ポスター発表 (国内会議 65 件、国際会議 51 件)

<国内>

1. 谷口京子(四国中央病院)、宮田幸奈、田中恒彦、田吉伸哉、住谷さつき、大森哲郎、多チャンネル近赤外線スペクトロスコープを用いた統合失調症患者の前頭葉血流変化の検討、第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 23 日-25 日
2. Fukui K, Iwana S, Abou El-Magd R.M, Kawazoe T, Ono K, Chung S.P, Song Y, Shishido Y, Yorita K, Sakai T. “Modulation of D-Amino Acid Oxidase Activity as a Novel Strategy for the Treatment of Schizophrenia.” The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009 年 11 月 13 日
3. Nakataki M (The University of Tokushima Graduate School), Tayoshi S, Sumitani S, Harada M, Ohmori T. “Antipsychotic medication affects the GABA concentration in schizophrenic patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study” The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009 年 11 月 13 日
4. Tanaka T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Ohmori T. “Relationship between cognitive function and clinical symptoms in people with schizophrenia.” The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009 年 11 月 13 日
5. Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Nakataki M, Sumitani S, Ueno S, Ohmori T. “Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia.” The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009 年 11 月 13 日
6. Yamamoto N (東京医科歯科大学), Tsutsui K, Yamamoto M, Arakaki H, Kurumaji A, Nishikawa T. “Adult-onset citrullinemia with repeated stereotyped behavior: a pitfall for antiepileptic drug usage.” First Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会, 第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009 年 11 月 14 日
7. 海野麻未(東京医科歯科大学)、岩間久行、西川徹、ラット内側前頭葉皮質における細胞外 D-セリン濃度の GABA 伝達系による制御、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2 日

8. Iga J (The University of Tokushima), Kikuchi K, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T. "Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and bipolar patients." 第20回日本臨床精神神経薬理学会、仙台、2010年9月17日
9. 渡部真也(徳島大学)、伊賀淳一、中瀧理仁、菊地久美子、大森哲郎、日本人における cannabinoid receptor 1 遺伝子多型と body mass index、および統合失調症との関連研究、第32回日本生物学的精神医学会、小倉、2010年10月8日
10. 住谷さつき(徳島大学)、上西優介、渡邊周平、渡部幸奈、秋山麻衣、大森哲郎、近赤外線スペクトロスコープを用いた課題の難易度と前頭葉血流変化の関連、第32回日本生物学的精神医学会、小倉、2010年10月9日
10. Salah M. EL-SAYED (徳島大学)、Rabab M. Abou EL-MAGD、Shishido Y、Chung S.P、Yorita K、Sakai T、Watanabe H、Kagami S、Fukui K. "D-amino acid oxidase gene therapy sensitizes glioma cells selectively to the anti-glycolytic effect of 3-bromopyruvate." 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010年12月7日
11. Kim S.M(徳島大学)、Sakai T、Tran N.H、Fukui K. "Physiological Function of a novel NF- κ B-regulating molecule, NUCLING, in Immune system." 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010年12月8日
12. Tran N.H(徳島大学)、Sakai T、Kim S.M、Fukui K. "Intracellular metabosim of Nucling, a novel apoptosis regulator" 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010年12月8日
13. Chung S.P(徳島大学)、Sogabe K、Park H.K、Song Y、Ono K、Rabab M. Abou El-Magd、Shishido Y、Yorita K、Sakai T、Fukui K. "Potential cytotoxic effect of hydroxypyruvate produced from D-serine by astroglial D-amino acid oxidase" 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010年12月10日
14. 平岡優一(東京医科歯科大学)、小峯起、長岡麻衣、田中光一、小脳バーグマングリア細胞の層形成における Notch シグナルの役割、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月
15. 相田知海(東京医科歯科大学)、伊東義真、高橋祐子、田中光一、NMDA 受容体の過剰な活性化は脳形成を障害する、日本神経科学会、横浜、2011年9月15日
16. 上里彰仁(東京医科歯科大学)、島津奈、山本直樹、Robert E. McCullumsmith、James H. Meador-Woodruff、西川徹、統合失調症における D-セリン調節因子 PAPSTI の遺伝子関連解析および死後脳研究、第34回日本神経科学大会 ころの脳科学、横浜、2011年9月16日
17. 吉田純一(東京医科歯科大学)、相田知海、田中光一、GLT1コンディショナルノックアウトマウスにおけるグルタミン酸神経伝達の障害と OCD、日本神経科学会、横浜、2011年9月16日
18. Ishiwata S(東京医科歯科大学)、Umino M、Umino A、Nishikawa T. "Decreasing effects of an AMPA receptor agonist and zinc ion on the extracellular D-serine contents in the medial frontal cortex of the rat." The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, September 17, 2011.
19. 宍戸裕二(徳島大学)、宋瑩、篠原久美子、Tran D.H、頼田和子、坂井隆志、福井清、ヒト D-アミノ酸化酵素のグリア細胞内における機能解析、第84回日本生化学会大会、京都、2011年9月23日
20. 渡部真也(徳島大学)、伊賀淳一、中瀧理仁、沼田周助、菊池久美子、大森哲郎、

統合失調症患者と健常対象者における FTO 遺伝子と body mass index との関連研究、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011 年 10 月 27-29 日

21. 伊賀淳一(徳島大学)、菊地久美子、田吉純子、中瀧理仁、渡部真也、沼田周助、大森哲郎、SOCS3 遺伝子はリチウムの作用機序とうつ病の病態における候補遺伝子である、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011 年 10 月 27-29 日
22. Nakataki M(The University of Tokushima), Kubo H, Iga J, Watanabe S, Sumitani S, Harada M, Ohmori T. "Amino acid neurotransmission in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study." 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011 年 10 月 27-29 日
23. Numata S(The University of Tokushima), Hyde T.M, Ye T, Tao R, Daniel R. W, Joel E. K, Barbara K. L, 死後脳を用いた統合失調症の網羅的 DNA メチル化修飾解析研究、第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 16 日
24. 富永武男(徳島大学)、井下真利、大森哲郎、認知症との鑑別に苦慮し、セレギリンが有効であった高齢期うつ病の一例、第 9 回日本うつ病学会総会、東京、2012 年 7 月 27 日
25. 白寧(東京医科歯科大学)、相田知海、林秀樹、行方和彦、原田高幸、田中光一、NMDA 受容体 NR2D サブユニットと相互作用する蛋白質 Dock3 の同定と機能解析、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18 日
26. 相澤秀紀(東京医科歯科大学)、崔万鵬、田中光一、マウス手綱核における神経細胞及びグリア細胞の発生、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 19 日
27. 相田知海(東京医科歯科大学)、飯野祐介、吉田純一、谷村あさみ、狩野方伸、田中光一、グルタミン酸トランスポーターGLT1 コンディショナル欠損マウスにおけるグルタミン酸神経伝達の障害と異常繰り返し行動、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 19 日
28. 崔万鵬(東京医科歯科大学)、田中光一、相澤秀紀、慢性社会的ストレスにおける手綱核の役割、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 21 日
29. 板坂典郎(東京医科歯科大学)、車地暁生、上里彰仁、甫母瑞枝、池井大輔、高木俊輔、玉井眞一郎、川俣光太郎、京野穂集、武田充弘、成島健二、治徳大輔、竹内崇、西川徹、統合失調症における運動誘発錯視の知覚変容、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 21 日
30. 相馬美歩(東京医科歯科大学)、伊東義真、相田知海、茂櫛薫、田中博、田中光一、グルタミン酸トランスポーターGLAST および GLT1 の欠損は扁桃体の形成異常を引き起こす、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 21 日
31. 平田務(東京医科歯科大学)、相馬美歩、深江千穂、日比正彦、田中光一、扁桃体形成における zinc finger 遺伝子 Fezf1, Fezf2 の機能の解明、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 21 日
32. 木下誠(徳島大学)、中瀧理仁、住谷さつき、大森哲郎、片側電極の On-Off によって躁状態とうつ状態を呈した両側 STN-DBS を施行されたパーキンソン病の一例、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 29 日
33. 沼田周助(徳島大学)、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた disc1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012 年 9 月 30 日
34. 伊賀淳一(徳島大学)、大森哲郎、白血球遺伝子発現を指標としたリチウムの精神薬理学的研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理

学会合同年会、栃木、2012年10月19日

35. D. H. Tran (徳島大学) “Induction and regulation of gene expression of D-amino acid oxidase in LLC-PK1 cells.” 第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月15日
36. 宍戸裕二 (徳島大学)、グリア細胞における D-アミノ酸酸化酵素遺伝子の発現機構の解析、第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月15日
37. 木曾かおり (奈良女子大学)、四塩化炭素中毒における Kupffer 細胞による肝炎拡大機構、第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月16日
38. Shibuya N (国立精神・神経医療研究センター). “Another pathway to produce H2S in the brain.” 第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月16日
39. 金 善美 (徳島大学)、新規 NF- κ B 制御分子ヌクリングは LPS 刺激により誘導される細胞死を制御している、第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月16日
40. 富永武男 (徳島大学)、友竹正人、上岡義典、大森哲郎、統合失調症患者の病識と認知機能との関連、第8回日本統合失調症学会、北海道、2013年4月19日
41. Aida T (東京医科歯科大学), Sawada Y, Ito Y, Takahashi Y.K, Mishina M, Tanaka K. “Overstimulation of NMDA receptors causes cell death and non-cell death abnormalities in early brain development in vivo.” Nuero2013, Kyoto, June 20th, 2013.
42. Cui W (東京医科歯科大学), Tanaka K, Aizawa H. “Activation of the lateral habenula under the acute and chronic stress.” Nuero2013, Kyoto, June 20th, 2013.
43. Soma M (東京医科歯科大学), Mogushi K, Tanaka H, Tanaka K. “Spatio-temporal transcriptome of the mouse amygdala.” Nuero2013, Kyoto, June 21st, 2013.
44. Ito Y (東京医科歯科大学), Tanaka K. “Maternal obesity leads to schizophrenia-like behaviors in the adult offspring.” Nuero2013, Kyoto, June 21st, 2013.
45. Sun W (東京医科歯科大学), Ito Y, Aida T, Yanagisawa M, Tanaka K, Aizawa H. “Role of the glutamate transporters in the cortical spreading depression.” Nuero2013, Kyoto, June 21st, 2013.
46. Iga J (The University of Tokushima), Watanabe S, Nishi A, Numata S, Kinoshita M, Kikuchi K, Nakataki M, Ohmori T. “Microarray analysis of the leukocyte global gene expression profile following lithium treatment” Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学会大会・第23回日本神経回路学会大会)、京都、2013年6月21日
47. Jitoku D (東京医科歯科大学), Yamamoto N, Iwayama Y, Yoshikawa T, Uezato A, Kurumaji A, Nishikawa T. “Genetic association study of PAPST1 (3'-Phosphoadenosine 5'-Phosphosulfate Transporter 1) with schizophrenia” Neuro 2013, Kyoto, June 22, 2013. (治徳大介、山本直樹、岩山佳美、吉川武男、上里彰仁、車地暁生、西川 徹、PAPST1 遺伝子と統合失調症との関連研究、Neuro2013、京都、2013年6月22日-24日)
48. 石渡小百合 (東京医科歯科大学)、海野麻未、Balu D.T、Coyle J.T、西川徹、前脳グルタミン酸神経および astrocyte 発現 SR 特異的欠損マウスの海馬領域における細胞外および組織中 D-セリン量の変化、第9回 D-アミノ酸研究会、大阪、2013年9月5日
49. 坂井隆志 (徳島大学)、佐古有季哉、Dang HY、Pham TA、福井清、ヌクリング遺伝子欠損マウスは非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) とインスリン発現異常をもたらす、第86回日本生化学会大会、横浜、2013年9月12日
50. 宍戸裕二 (徳島大学)、森本佳奈、Tran DH、Trinh HTT、曾我部弘史、頼田和子、福井清、哺乳動物における D-アミノ酸酸化酵素遺伝子の発現誘導機構の解析、

第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月 12 日

51. Dang HV(徳島大学), Sakai T, Pham TA, Tran DH, Yorita K, Shishido Y, Fukui K. “Delayed mammary gland involution in Nucling-KO mice” 第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月 12 日
52. Tran DH(徳島大学), Shishido Y, Trinh HTT, Yorita K, Sakai T, Fukui K. “Induction and regulation of gene expression of D-amino acid oxidase in LLC-PK1 cells” 第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月 12 日
53. 中村公哉(徳島大学), 伊賀淳一, 松本直樹, 大森哲郎、重症うつ病の特徴－双極性障害、身体合併症、修正型電気けいれん療法に注目して－、第 11 回うつ病学会総会、広島、2014 年 7 月 18 日
54. Sugimoto J(東京医科歯科大学), Itou Y, Soma M, Cui W, Mitani A, Nomura M, Takayanagi R, Aizawa H, Tanaka K. “Brain region-specific roles of glial glutamate transporter GLT1.” 第 37 回神経科学大会、横浜、2014 年 9 月 11 日
55. Imahashi R(東京医科歯科大学), Aida T, Chiyo K, Sakuma T, Usami T, Ishikubo H, Obrocki P, Yamamoto T, Tanaka K. “Ultra-rapid and highly efficient in vivo genome editing for knockin mouse: from human rare variants to gene cassettes.” 第 37 回神経科学大会、横浜、2014 年 9 月 12 日
56. Sugiyama K(東京医科歯科大学), Aida T, Nomura M, Takayanagi R, Tanaka K. “Conditional deletion of glial glutamate transporters in spinal cord induces ALS-like phenotypes in mice.” 第 37 回神経科学大会、横浜、2014 年 9 月 12 日
57. Hashimoto M(東京医科歯科大学), Aizawa H, Aida T, Cui W, Mizukami H, Ozawa K, Nomura M, Takayanagi R, Tanaka K. “Prefrontal cortex-specific deletion of glial glutamate transporter GLT-1 causes behavioral changes relevant to schizophrenia in mice.” 第 37 回神経科学大会、横浜、2014 年 9 月 13 日
58. Toyoda S(東京医科歯科大学), Sun W, Itou Y, Cui W, Aida T, Yanagisawa M, Nomura M, Takayanagi R, Tanaka K, Aizawa H. “Glial glutamate transporter GLT-1 determines sensitivity to the cortical spreading depression.” 第 37 回神経科学大会、横浜、2014 年 9 月 13 日
59. 梅原英裕(徳島大学), 沼田周助, 田嶋 敦, 木下 誠, 仲秋秀太郎, 井本逸勢, 住谷さつき, 大森哲郎、COMT Val158Met 多型と強迫性障害の遺伝子関連ならびにメタ解析研究、第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会、奈良、2014 年 9 月 29 日
60. 小野恵子(東京医科歯科大学)、山本直樹、治徳大介、岩山佳美、吉川武男、西川徹、統合失調症様症状発現薬に発達依存的に発言応答を示す細胞間基質遺伝子と統合失調症との関連解析、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会 合同年会、奈良、2014 年 9 月 29 日
61. 治徳大介(東京医科歯科大学)、山本直樹、岩山佳美、上里彰仁、吉川武男、車地暁生、西川徹、H2AFZ 遺伝子と統合失調症との遺伝子関連研究、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会 合同年会、奈良、2014 年 9 月 30 日
62. 海野真一(東京医科歯科大学)、山本直樹、荒木誠、竹林裕直、海野麻未、上里彰仁、車地暁生、西川徹、ラット脳における統合失調症様症状発現薬投与後遺伝子発現パターンの発達による変化とその分子機序、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会 合同年会、奈良、2014 年 10 月 1 日
63. 渋谷典広(国立精神・神経医療研究センター)、D-システインからの生理活性物質硫化水素の生産、第 87 回日本生化学会大会、京都、2014 年 10 月 18 日
64. 宍戸裕二(徳島大学)、哺乳動物の中樞神経系における D-アミノ酸酸化酵素遺伝子発現誘導機構、第 87 回日本生化学会大会、京都、2014 年 10 月 18 日
65. H. V. Dang(徳島大学) “Nucling an apoptosis-associated novel protein, controls

the postlactational involution of mammary gland through regulation of NF- κ B and STAT3.” 第 87 回日本生化学会大会、京都、2014 年 10 月 18 日

66. 板坂典郎(東京医科歯科大学), 車地暁生, 上里彰仁, 治徳大介, 甫母瑞枝, 光定博生, 竹内崇, 山本直樹, 西川徹、拡散テンソル画像解析による統合失調症の上小脳脚白質線維異常と症状との関係、第 10 回統合失調症学会、東京、2015 年 3 月 28 日

<国際>

1. Nakataki M(The University of Tokushima), Tayoshi S, Sumitani S, Harada M, Ohmori T. Antipsychotic medication affects the GABA concentration in schizophrenic patients:A proton magnetic resonance spectroscopy study. 第 1 回アジア神経精神薬理学会、京都、2009.11.13-15.
2. Tanaka T(The University of Tokushima), Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Ohmori T. Relationship between cognitive function and clinical symptoms in people with schizophrenia. 第 1 回アジア神経精神薬理学会、京都、2009.11.13-15
3. Ueoka Y(The University of Tokushima), Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Nakataki M, Sumitani S, Ueno S, Ohmori T. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. 第 1 回アジア神経精神薬理学会、京都、2009.11.13-15
4. 福井清(徳島大学)”Modulation of D-Amino Acid Oxidase Activity as a Novel Strategy for the Treatment of Schizophrenia.” The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology、京都、2009 年 11 月 13 日
5. Watanabe S(The University of Tokushima), Iga J, Nakataki M, Kikuchi K, Ohmori T. “Association study of cannabinoid receptor 1 gene and schizophrenia and body mass index in a Japanese population.” XXVII CINP CONGRESS 2010 WORLD CONGRESS, HONG KONG, 2010.6.8.
6. Nakataki M(The University of Tokushima), Iga J, Numata S, Yoshimoto E, Kodera K, Watanabe S, Song H, Ueno S, Ohmori T. ”Gene expression and association analysis of the epithelial membrane protein 1 gene in major depressive disorder in the Japanese population” XXVII CINP CONGRESS 2010 WORLD CONGRESS, HONG KONG, 2010.6.8.
7. Iga J(The University of Tokushima), Kikuchi K, Tayoshi S, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T. “Effect of lithium on gene expression in leukocytes of healthy subjects.” XXVII CINP CONGRESS 2010 WORLD CONGRESS, HONG KONG, 2010.6. 9.
8. Tomotake M(The University of Tokushima), Ueoka Y, Tanaka T, Kaneda Y, Ohmori T. “Effect of cognitive dysfunction on subjective quality of life in people with schizophrenia.” British Association for Behavioural & Cognitive Psychotherapies: 38th Annual Conference, Manchester, UK, 2010.7.20-23.
9. Tomotake M(The University of Tokushima), Kataoka M, Chiba S. “Cognitive restructuring of negative old memories of parents was effective in the treatment of an adolescent patient with marked social withdrawal.” British Association for Behavioural & Cognitive Psychotherapies: 38th Annual Conference, Manchester, UK, 2010.7.20-23.

10. Kim S.M(徳島大学)、Sakai T、Tran N.H、Fukui K. “Physiological Function of a Novel NF- κ B-Regulating Molecule, Nucling, in Immune System.” The 12th IUBMB, 21st FAOBMB & ComBio2010 Conferences,オーストラリア, 2010年9月27日
11. Fukui K(徳島大学)、Ono K、Rabab M abou El-Magd、Iwana S、Kawazoe T、Chung S.P、Song Y、Shishido Y、Yorita K、Sakai T. “D-amino acid oxidase: pathophysiological basis and molecular target for schizophrenia” The 12th IUBMB, 21st FAOBMB & ComBio2010 Conferences, オーストラリア, 2010年9月28日
12. Sakai T(徳島大学)、Liu L、Hoang T.N、Kim S.M、Fukui K. “Nucling a novel apoptosis-associated protein, regulates NF- κ B pathway” The 12th IUBMB, 21st FAOBMB & ComBio2010 Conferences, オーストラリア, 2010年9月29日
13. Watanabe S(The University of Tokushima), Iga J, Nakataki M, Numata S, Kikuchi K, Ohmori T. “Association study of fat-mass and obesity-associated(FTO) gene and body mass index in a Japanese schizophrenia and healthy Japanese population.” 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 2011.5.30
14. Iga J(The University of Tokushima), Kikuchi K, Tayoshi S, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T. “SOCS3, a candidate gene for the molecular effects of lithium and pathophysiology of MDD.” 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 2011.5.30
15. Sumitani S(The University of Tokushima), Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T. ” Relationship between the level of difficulty of task and hemodynamic change measured by NIRS.” 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 2011.6.2
16. Nakataki M(The University of Tokushima), Kubo H, Iga J, Watanabe S, Sumitani S, Harada M, Ohmori T. “Amino acid neurotransmission in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study.” 10th World Congress of Biological Psychiatry.Prague, Czech Republic, 2011.6.2
17. Kubo H(The University of Tokushima), Shibuya-Tayoshi S, Sumitani S, Ohmori T. “Effects of Lithium on the Cognitive Function in healthy Volunteers.” The 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, seoul, 2011.9.23-24.
18. Tominaga T(The University of Tokushima), Inoshita M, Tayoshi S, Ohmori T. “Seven year-acute and maintenance modified electroconvulsive therapy for an elderly patient with catatonia.” The 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, seoul, 2011.9.23-24.
19. Yamamoto N(東京医科歯科大学), Kimura-Sato J, Uezato A, Jitoku D, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. “Genetic association of synapse-associated protein 97(SAP97) in Schizophrenia.” The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, Yamanashi, October 20, 2011.
20. Uezato A(東京医科歯科大学), Yamamoto N, Shimazau D, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH, Nishikawa T. “Alteration of genomic DNA and gene

expression of D-serine modulator PAPST1 in schizophrenia.“ The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, Yamanashi, October 20, 2011.

21. Numata S (The University of Tokushima), Hyde T.M, Ye T, Tao R, Navarro X.G, Wininger M, Daniel R. W, Joel E. K, Barbara K. L. “Epigenetic modifications in the human prefrontal cortex of patients with schizophrenia.” Neuroscience, Washington DC, 2011.11.14
22. Nakataki M (The University of Tokushima), Sumitani S, Kubo H, Ohmori T. “Caudate asymmetry in obsessive compulsive disorder. A voxel based morphometry study.” 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, 2012.6.4
23. Kinoshita M (The University of Tokushima), Numata S, Tajima A, Watanabe S, Iga J, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T. “Genome-wide DNA methylation analysis using peripheral blood samples derived from unmedicated patients with schizophrenia.” 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, 2012.6.5
24. Umino A (東京医科歯科大学), Iwama H, Nishikawa T. “GABAergic regulation of extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex of the rat as revealed by in vivo microdialysis.” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
25. Yamamoto N (東京医科歯科大学), Uezato A, Sato-Kimura J, Haramo E, Jitoku D, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. “Association study of phencyclidine-responsive synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia.” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
26. Haramo E (東京医科歯科大学), Yamamoto N, Uezato A, Hiraoka S, Hiraaki E, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Nishikawa T. “Pharmacological characterization and exploration of novel transcripts of a developmentally regulated and phencyclidine-inducible gene, SAP97, in mammalian brains.” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
27. Ishiwata S (東京医科歯科大学), Umino A, Umino M, Nishikawa T. “Modulation of the extracellular D-serine contents by the α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate type glutamate receptor in the rat medial frontal cortex as revealed by in vivo microdialysis.” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 6, 2012.
28. Numata S (The University of Tokushima), Kinoshita M, Tajima A, Shimodera S, Iga J, Watanabe S, Imoto I, Ohmori T. “Blood-based DNA methylation biomarkers for schizophrenia.” Neuroscience, New Orleans, 2012.10.16
29. Fukui K (徳島大学). ”Oxidative Stress -Energy Depletion Therapy as a New Treatment Modality for Glioma.” Miami 2013 Winter Symposium: The Molecular Basis of Metabolism and Nutrition、アメリカ、2013年2月11日
30. Aida T (東京医科歯科大学), Sawada Y, Ito Y, Takahashi Y.K, Mishina M, Tanaka K. “Overstimulation of NMDA receptors causes cell death and non-cell death abnormalities in early brain development in vivo” Nuero2013, Kyoto, June 20th,

2013.

31. Cui W (東京医科歯科大学), Tanaka K, Aizawa H. "Activation of the lateral habenula under the acute and chronic stress" Nuro2013, Kyoto, June 20th, 2013.
32. Soma M (東京医科歯科大学), Mogushi K, Tanaka H, Tanaka K. "Spatio-temporal transcriptome of the mouse amygdala" Nuro2013, Kyoto, June 21st, 2013.
33. Ito Y (東京医科歯科大学), Tanaka K. "Maternal obesity leads to schizophrenia-like behaviors in the adult offspring" Nuro2013, Kyoto, June 21st, 2013.
34. Sun W (東京医科歯科大学), Ito Y, Aida T, Yanagisawa M, Tanaka K, Aizawa H. "Role of the glutamate transporters in the cortical spreading depression" Nuro2013, Kyoto, June 21st, 2013.
35. Kinoshita M (The University of Tokushima), Numata S, Tajimia A, Shimodera S, Imoto I and Ohmori T. "Genome-wide association study of plasma homocysteine and DNA methylation in patients with schizophrenia" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.24
36. Ishiwata S (東京医科歯科大学), Umino A, Ogata S, Umino M, Nishikawa T. "In vivo evidence for involvement of AMPA receptors and neural amino acid transporters in the modulation of the extracellular D-serine contents in the rat medial prefrontal cortex" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, June 25, 2013.
37. Watanabe S (The University of Tokushima), Iga J, Numata S, Kinoshita M, Ohmori T. "Biological diagnostic test for major depressive disorder based on the leukocytes gene expression: Preliminary study" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.26
38. Itasaka M (東京医科歯科大学), Kurumaji A, Uezato A, Hobo M, Jitoku D, Yamamoto N, Mitsusada H, Takeda M, Takeuchi T, Nishikawa T. "Antipsychotic drugs fail to influence prefrontal activation during verbal fluency test in schizophrenia as measured by a multi-channel near-infrared spectroscopy" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, June 27, 2013.
39. Umino A (東京医科歯科大学), Iwama H, Itasaka M, Umino M, Ishiwata S, Nishikawa T. "Evidence for involvement of neuronal cells in the regulation of the tissue and extracellular D-serine contents in rat medial prefrontal cortex" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, June 27, 2013.
40. Sumitani S (The University of Tokushima), Ohmori T. "Clinical features and response to pharmacotherapy in patients with obsessive-compulsive disorder" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 2013.6.27
41. Nakataki M (The University of Tokushima), Sumitani S, Kubo H, Numata S, Iga J, Watanabe S, Kinoshita M, Harada M, Ohmori T. "Structural brain asymmetry in obsessive-compulsive disorder" 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.27
42. Kinoshita M (The University of Tokushima), Numata S, Tajima A, Nishi A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. "The effect of MTHFR

C677T on DNA methylation of peripheral leukocytes in schizophrenia”
Neuroscience2013, San Diego, 2013.11.11

43. D. H. Tran(徳島大学)“Identification of promoter region of human D-amino acid oxidase (hDAO) gene and its interacting proteins - Search for the regulation of hDAO expression.” The 9th International Symposium of the Institute Network、吹田、2014年6月19日
44. Iga J(The University of Tokushima), Nakamura K, Matsumoto N, Ohmori T. Risk for bipolar disorder and physical comorbidity in patients initially hospitalized with severe depression:Results of a retrospective chart review. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.23
45. Jitoku D(東京医科歯科大学), Yamamoto N, Iwayama Y, Umino M, Umino A, Uezato A, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. “Association study of H2AFZ with schizophrenia in a Japanese case-control sample” 29th CINP world congress of neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.23
46. Ishiwata S(東京医科歯科大学), Umino A, Balu D, Coyle J.T, Nishikawa T. “Changes in extracellular contents of D-serine and D-serine-NMDA receptor-associated amino acids by selective suppression of serine racemase expression in forebrain glutamatergic neurons” 29th CINP world congress of neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.23
47. Watanabe S(The University of Tokushima), Iga J, Numata S, Shimodera S, Fujita H, Ishii K, Ohmori T. Leukocyte gene expression-based diagnostic test for major depressive disorder: A pilot and replication study. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.24
48. Umino M(東京医科歯科大学), Umino A, Yamamoto N, Nishikawa T. ”Postnatal development of patterns of basal and schizophrenomimetic phencyclidine-induced gene expression in the rat neocortex” 29th CINP world congress of neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.24
49. Yamamoto N(東京医科歯科大学), Takebayashi H, Umino A, Nishikawa T. “Identification of developmentally regulated NMDA receptor antagonist phencyclidine-responsive transcripts in the rat brain” 29th CINP world congress of neuropsychopharmacology, Canada, 2014.6.24
50. Uezato A(東京医科歯科大学), Shimazu D, Jitoku D, Iwayama Y, Toyota T, Yamada K, Yoshikawa T, Yamamoto N, Nishikawa T. “Genetic association and postmortem analyses of papst1, a D-serine modulator in schizophrenia and bipolar disorder” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Tochigi, 2014.9.3
51. Umino A(東京医科歯科大学), Iwama H, Ishiwata S, Itasaka M, Nishikawa T. “Neuronal regulation of tissue and extracellular D-serine concentrations in the rat brain” The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Tochigi, 2014.9.3

(4)知財出願

①国内出願 (1件)

1. 発明の名称 気分障害マーカーおよびその用途、ならびに統合失調症マーカー

およびその用途
発明者 大森哲郎、沼田周助、井本逸勢、田嶋 敦、石井一夫
出願人 徳島大学、東京農工大学
出願日 平成 26 年 8 月 7 日
出願番号 特願 2014-161176

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 2011 年度若手国際交流プログラム賞(日本生物学的精神医学会), 沼田周助, 2011.11
2. 一般演題賞優秀賞(第 7 回日本統合失調症学会), 沼田周助, 2012 年 3 月 16 日
3. 第一回 D-アミノ酸研究会奨励賞・上里彰仁・2012 年 9 月 8 日(西川グループ)
4. 日本生物学的精神医学界, 第一期若手研究者育成プログラム奨励賞・上里彰仁・2012 年 9 月 27 日(西川グループ)
5. 若手研究者育成プログラム奨励賞(第 34 回日本生物学的精神医学会), 沼田周助、2012 年 9 月 28 日
6. 第五回東京医科歯科大学 CBIR(脳統合機能研究センター)若手インスパイアシンポジウム優秀賞・石渡小百合・2013 年 2 月 23 日(西川グループ)
7. Young Scientists Award (11th World Congress of Biological Psychiatry), 沼田周助(大森グループ), 2013.6.23
8. 第 2 期 JSBP 若手研究者育成プログラム・奨励賞(日本生物学的精神医学会), 木下 誠(大森グループ), 2013.6.23
9. 2012 年度(前期)国際学会発表奨励賞(日本生物学的精神医学会), 木下 誠(大森グループ), 2013.6.24
10. Young Investigator Award For Best Poster (11th World Congress of Biological Psychiatry), Sayuri Ishiwata (西川グループ), 2013 年 6 月 25 日
11. 平成 25 年度日本精神神経学会国際発表賞(社団法人 日本精神神経学会), 沼田周助(大森グループ), 2013.11.
12. 第 14 回精神医学奨励賞・精神医療奨励賞(平成 25 年度)精神医学奨励賞部門(社団法人 日本精神神経学会), 木下 誠(大森グループ), 2014.2.4
13. 第 5 回日本統合失調症学会学術賞優秀賞(第 5 回日本統合失調症学会), 木下 誠, 2014 年 3 月 14 日
14. 日本生物学的精神医学会 2013 年度前期国際学会発表奨励賞(第 36 回日本生物学的精神医学会), 渡部真也, 2014 年 9 月 30 日

②マスコミ(新聞・TV等)報道

【田中グループ】

- ・プレス発表(2012 年 5 月 10 日 文部科学省記者会にてプレス発表、「胎児期のグルタミン酸受容体の過剰な活性化は、脳の形成異常を引き起こす」-発達障害などの病態解明に手がかり-, PLoSOne の論文内容)
- ・2012年5月 16 日のマイナビニュースとして掲載される(東京医科歯科大、NMDA 受容体の過剰活性化が脳の形成障害を招くと発表)
- ・2012年5月 16 日のマイナビニュースとして掲載される(東京医科歯科大、NMDA 受容体の過剰活性化が脳の形成障害を招くと発表)
- ・プレス発表(2014 年 12 月 3 日 東京医科歯科大にてプレス発表、「うつ病の症状に似た行動異常を引き起こすグリア細胞群をマウスで発見」、J Neurosci の論文内容)
- ・プレス発表(2015 年 2 月 26 日 東京医科歯科大にてプレス発表、「自閉スペクトラム症などの病的な繰り返し行動を脳のグリア細胞の異常が引き起こす仕組みを解明」、Neuropsychopharmacology の論文内容)

③その他

・人の招聘

2010年3月12日 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

Prof. Robert Schwarcz (Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore) を招き、西川グループと「Kynurenic acid-D-serine interaction in the mammalian brain」とのテーマで意見交換を行った。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010年7月15日	高大連携(日比谷高校)	東京医科歯科大学	2人	高大連携の一環として日比谷高校1年生に、精神疾患の研究の現状について説明
2011年2月9日	特別授業	茗台中学校	65人	茗台中学校1年生に脳の機能について出張講義を行う
2011年2月21日	特別授業	音羽中学校	98人	音羽中学校1年生に脳の機能について出張授業を行う
2011年7月13日	高大連携(日比谷高校)	東京医科歯科大学	2人	高大連携の一環として日比谷高校1年生に、精神疾患の研究の現状について説明
2011年9月9-10日	第7回 D-アミノ酸研究会学術講演会	東京医科歯科大学	約150人	
2011年9月10日	CBIR国際シンポジウム	東京医科歯科大学	約130人	中枢神経系 D-アミノ酸の機能と病態
2012年3月27日	東京医科歯科大学難治疾患研究所オープンキャンパス	東京医科歯科大学	10人	東京医科歯科大学大学院で我々の研究室へ受験を希望する大学生に精神疾患に関する講義
2012年7月19日	高大連携(日比谷高校)	東京医科歯科大学	3人	高大連携の一環として日比谷高校1年生に、精神疾患の研究の現状について説明
2012年7月25日	東京医科歯科大学オープンキャンパス	東京医科歯科大学	50人	東京医科歯科大学へ受験を希望する高校生に精神疾患に関する講義
2012年8月28日	International Summer Program 2012	東京医科歯科大学	60人	アジアからの留学生向けの研究成果の説明
2012年10月2日	第4回共同利用・共同研究「酵素学」研究拠点シンポジウム	北里大学	159名	所属研究センターでの研究内容・酵素学講習会についての情報公開のため、「酵素学研究拠点の概要」の演題で講演を行った
2013年4月5日	精神疾患研究のための異分野交流(非公開)	東京医科歯科大学	4人	統合失調症の病態への生物学・化学・物理化学の融合的アプローチ
2014年1月20日～24日	酵素学講習会・講演会	徳島大学 藤井節郎記念医科	66人	D-アミノ酸代謝酵素システムに関する講演会とヒト D-アミノ酸酸化酵素を用いた

		学センター 並びに酵 素学研究 拠点オー プンラボ		精製と活性測定講習会
2014年3月 16日	日本生理学会シンポジ ウム	宮崎大学	150人	生理学研究者に最新のゲ ノム編集技術の現状を紹 介するシンポジウム
2014年3月 16日	東京医科歯科大学難 治疾患研究所オー プンキャンパス	東京医科 歯科大学	10人	東京医科歯科大学大学院 で我々の研究室へ受験を 希望する大学生に精神疾 患に関する講義
2014年6月 3日	東京医科歯科大学オ ープンキャンパス	東京医科 歯科大学	60人	東京医科歯科大学へ受験 を希望する高校生に精神 疾患に関する講義
2014年8月 29日	高大連携(土浦第一高 校)	東京医科 歯科大学	4人	東京医科歯科大学へ受験 を希望する高校生に研究 内容を講義
2014年9月 13日	第37回神経科学大会 シンポジウム	パシフィコ 横浜	60人	グルタミン酸輸送体の最新 の知見に関するシンポジ ウムを企画

§6 最後に

研究は概ね計画通りに進み、目標としていた、グルタミン酸シナプスグリア系における 1)D-セリンシグナルの分子細胞機構と統合失調症における病態の解明、2)グルタミン酸トランスポーター遺伝子の改変によるグルタミン酸シグナル亢進の統合失調症の病態形成における意義の解析、3)脳画像や生理学的・心理学的検査による新たな統合失調症の臨床的指標の検索、等については、多くの先端的知見を生み出し、当該領域の基礎的・臨床的研究の進歩に貢献したと考えている。一方、D-サイクロセリンによる難治性統合失調症症状の治療試験は、患者のエントリーが難航し、進行が遅れた点と、参加者総数が計画を下回った点は反省点である。ただし、解析に必要な症例数を確保しており、本剤への反応性を評価するための、上記 3)の臨床的諸指標に関するデータは既に得られていることから、本研究期間内に予定した解析を終了できる見通しである。

研究チームの運営にあたっては、各研究グループのリーダーと、ミーティングや電話、学会等の機会を通じて、適宜十分に討議し、本課題の目標に沿った研究推進に向けた意志の疎通をはかった。本課題のスタート時に、統合失調症の Glu シナプスグリア系病態に対して、基本となる臨床的なエビデンスを踏まえ、病態形成に至る異なる考え方を包括的に捉える見方を共有した点は非常に効果的で、研究の全期間を通して、各グループが進めている研究の独自性を保ちつつ、課題内での位置づけが明確になったと思われる。このことは、各グループの成果の多面的評価を介して、中広い臨床応用や基礎的研究の新たなステップに結びつきつつある。また、研究に必要な技術や資源に関する情報交換や相互支援も円滑に行われ、問題の解決に役立った。