

# 分子精神科学研究チーム

## Laboratory for Molecular Psychiatry

チームリーダー 吉川 武男  
YOSHIKAWA, Takeo

内因性精神病あるいは機能性精神病と呼ばれる統合失調症や気分障害は、比較的発症率も高く慢性の経過をたどる。一旦発症すると、患者さんのクオリティーオブライフは一生影響を受ける。これは未だ精神疾患の原因や病気を完治させる方法が知られていないからである。患者さんの負わなければならない苦悩や社会としての損失は莫大なものがあり、早急に疾患のメカニズムを解明し、根本的な治療法や予防法を確立することが求められている。

当研究チームでは、ヒトサンプルおよびモデル動物を用いた多層的・多面的遺伝子解析から精神神経疾患の感受性遺伝子同定を目指している。

### 1. 機能性精神病の連鎖不平衡スクリーニング (山田, 服部, 岩山, 鷹雄, 豊田 \*<sup>1</sup>)

我々は、対象ヒトサンプルとして統合失調症の家系および孤発例、気分障害(双極性障害)孤発例の収集を継続的に行っている。サンプルの収集および遺伝解析に関しては、全国レベルの共同研究体制である JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group) および JGIMD (Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders) と密接に連携している。統合失調症に関しては、家系を用いた連鎖不平衡スクリーニングを、昨年度内に 444 個のマイクロサテライトマーカーを用いて行った。本年度は、統合失調症家系を用いて Affymetrix 社の 10 万 SNP チップによるゲノムスキャンを開始した。また、気分障害についても、ケースコントロールサンプルを用いて 10 万 SNP チップによるゲノムスキャンを同じく開始した。「内因性表現型」に関しては、統合失調症におけるプレパルスインヒビション解析の測定を開始してデータを蓄積している。

### 2. 補遺伝子の遺伝解析および機能解析 (山田, 岩山, 鷹雄, Meerabux, 大西, 服部, 大羽, 豊田 \*<sup>1</sup>, 青木 \*<sup>2</sup>, 井出 \*<sup>3</sup>, 糸川 \*<sup>1</sup>; 加藤 (BSI 精神疾患動態研究チーム); 糸原 (BSI 行動遺伝学技術開発研究チーム))

統合失調症の病態仮説の 1 つとして、NMDA 型グルタミン酸神経伝達の低下が提唱されている。我々は、NMDA 受容体に機能的な連鎖が示唆されるネトリン G1, G2 遺伝子を行動遺伝学技術開発研究チームと共同で遺伝解析した。ネトリン G1, G2 遺伝子は、行動遺伝学技術開発研究チームがマウスから初めてクローニングしたものである。我々は、ヒトネトリン G1 遺伝子のトランスクリプトを調べたところ、マウスと同じように多数のアイソフォームが存在することを見いだした。統合失調症との関連を解析したところ、ゲノム上で選択的スプライシングが生じるエクソン部分に有意な関連があることが判明した。さらに死後脳を用いてアイソフォーム別の発現量を解析したところ、統合失調症と正常対照群の間ではアイソフォーム特異的な発現量の差異があることが判明した。ヒト遺伝子解析では、ネトリン G2 遺伝子と統合失調症間の関連も認めた。

アミノ酸の 1 つであるセリンには、光学異性体である

D 体が内在性に存在することが知られており、D-セリンは NMDA 受容体の共アゴニストであることが報告されている。千葉大学の橋本らは、統合失調症の末梢血で D-セリンが低下していることを見だし、この所見は「統合失調症の NMDA 神経伝達低下仮説」に合致すると報告した。生体内で D-セリンを合成する酵素はセリンラセマーゼであり、分解する酵素は D アミノ酸オキシダーゼである。千葉大学と共同で、これら 2 つの遺伝子の関連を調べたところ、どちらも日本人統合失調症には直接影響していないことが判明した。また、血中 D-セリン濃度との相関もみられなかった。ただ、興味深いことにはヒトセリンラセマーゼには少なくとも 4 つのプロモータ部位が存在し、脳ではそのうち 1 つを優先的に使っていることを見いだした。

統合失調症のもう 1 つの有力な病態仮説は、胎生期神経発達の微細な障害が将来の疾患発症の基盤になるというものである。我々は、神経の発達に深く関連する Wnt シグナル伝達経路に注目し、その受容体である Frizzled3 (FZD3) について統合失調症との関連研究を行った。FZD3 遺伝子は統合失調症関連領域である染色体 8p21 にあり、そのノックアウトマウスは脳の発達に障害を来すことが報告されている。また、先に中国と日本で FZD3 遺伝子の多型と統合失調症との関連が報告されている。今回の研究ではこれまでに報告されている研究より詳細な検討を行った。その結果、すべての SNP (一塩基置換) について統合失調症との間に有意な関連は見られなかった。また、Stanley 財団より提供された死後脳を用いた定量的 RT-PCR 法により FZD3 遺伝子の mRNA 量を測定したが、疾患と対照との間に有意な差は見られなかった。今回の結果からは FZD3 遺伝子の多型と統合失調症との関連は否定的であった。

パーキンソン氏病以外に、統合失調症、気分障害という機能性精神疾患において、その病態にカテコールアミン代謝が直接、間接に関係していることは確かであると思われる。PHOX2B 遺伝子は、外眼筋の発生とドーパミンの生合成に関わる転写因子であり、我々のグループは先に PHOX2B 遺伝子の多型と斜視を伴う統合失調症との間に強い有意があることを報告した。今回、さらにサンプル数を増やし前回の結果を確認すると共に、同じくカテコラミンに関わると考えられている双極性障害、パーキンソン氏病についても

関連研究を行った。また、PHOX2B 遺伝子と共同でノルアドレナリン神経系の発生を調節するといわれている ASCL1 についても同様に関連研究を行った。パーキンソン氏病サンプルの解析は、順天堂大学と共同研究で行った。その結果、PHOX2B の多型は 3 つの疾患のいずれとも有意な関連が見られなかった。ASCL1 にポリグルタミン鎖長変異を見いだしたが、この多型と統合失調症および双極性障害との間に有意な関連は見られなかった。しかし、パーキンソン氏病との間に有意な関連が見られた。ASCL1 は青斑核の発生に必要であり、青斑核はパーキンソン氏病の進行の抑制に重要な役割を担っていることが報告されている。これらのことから、ASCL1 の多型が青斑核の機能変化を通して、パーキンソン氏病の病態に関わっているのではないかと推察した。

その他として、統合失調症と FEZ1 遺伝子との関連の報告、IMPA2 遺伝子（躁うつ病治療薬であるリチウムの想定標的遺伝子であり、双極性障害および統合失調症の連鎖領域にのっている）の産物の機能評価と遺伝子改変動物の作成を継続した。

**3. 動物モデルの解析**（渡辺、石塚、豊田\*1；糸原（BSI 行動遺伝学技術開発研究チーム）；児島（BSI 遠藤研究ユニット））

統合失調症の内因性表現の 1 つとして、プレパルスインヒビション（PPI）の減弱が報告されているが、PPI はヒトと齧歯類で同じパラダイムで測定できる数少ない行動試験である。PPI を制御する遺伝子群は、統合失調症の発症脆弱性に関与する可能性が大きいという仮定のもと、我々はマウスを用いて QTL 解析で PPI 関連遺伝子座を決定する実験を行った。最初に数種のマウス系統を比較検討した結果、C57BL/6N（B6）マウスがすべてのプレパルス音量で %PPI が最も高く、C3H/HeN マウスが最も低い %PPI を示すことを見いだした。昨年度には、この 2 系統の種間交配から 1,000 匹の F2 個体を作成し、80 個のマイクロサテライトマーカーによる全ゲノムスキャンを終了した。その結果、興味深いことに統合失調症で連鎖が繰り返し報告されてきた染色体 6 番短腕に相当するマウス染色体部位に、PPI の 1 つの QTL が認められた。本年度は、有意な QTL 領域をさらに詳細にマッピングし、候補遺伝子を選択し、ゲノム配列の違いおよびマウス前頭葉、海馬での発現量の違いを探索した。さらに、幾つかの候補遺伝子に関しては共同研究でノックアウトマウスを入手し、PPI を測定した。

また、行動遺伝学技術開発研究チームが作成したネトリン G1 遺伝子ノックアウトマウスについては、行動薬理学的検討を継続した。

\*1 非常勤研究員、\*2 研修生、\*3 ジュニア・リサーチ・アソシエイト

Endogenous or functional psychoses, such as schizophrenia and mood disorders, are relatively common diseases that show a chronic course. To date, there are no ideal medical treatments, primarily because the etiology of these illnesses remains largely unknown. Considering the immense personal and social losses induced by mental dis-

orders, it is imperative to identify the mechanisms of the diseases, which could lead to the development of fundamental therapies and effective prevention.

Our current efforts focus on strategies that aim to identify susceptible genes for psychiatric disorders, using an integrated molecular and behavioral genetic approach that includes analyzing both human samples and animal models. These approaches entail (1) linkage disequilibrium scanning of functional psychoses, (2) genetic and functional analyses of candidate genes, and (3) analyses of animal models. We hope that these endeavors will lead to a better understanding of neuropsychiatric diseases at the molecular level and eventually contribute to improving the welfare of patients suffering from these disorders.

### 1. Linkage disequilibrium (LD) scanning of functional psychoses

We are continuing to collect human samples from families and unrelated individuals with schizophrenia and mood disorders (particularly bipolar disorder) and controls. For sample recruitment and genetic analyses, we are working closely with a nation-wide collaborative network for schizophrenia (JSSLG: Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group) and mood disorders (JGIMD: Japanese Genetics Initiative for Mood Disorders). In 2003, we completed an LD scan of schizophrenia pedigrees using 444 genome-wide microsatellite markers. In 2004, we launched the whole genome association scan of our schizophrenic pedigrees, using 100,000 SNPs (single nucleotide polymorphisms) provided by Affymetrix company as a DNA microarray chip. We have also started a genome-wide scan in bipolar-control samples, using the same 100,000 SNP chips. For the study of endophenotypes, we are collecting the data of prepulse inhibition (PPI) in schizophrenia.

### 2. Genetic and functional analyses of candidate genes

A well established hypothesis for schizophrenia etiology, is that of hypoglutamatergic neurotransmission via NMDA receptors. Continuing from 2003 and into 2004, we have studied the netrin G1 and G2 genes in collaboration with the Lab. for Behavioral Genetics, because the netrin-G1 (*Ntn1*) and -G2 (*Ntn2*) genes, recently cloned from the mouse, play a role in the formation and/or maintenance of glutamatergic neural circuitry. Twenty-one SNPs from *NTNG1* and 10 SNPs from *NTNG2* were analyzed in 124 schizophrenic pedigrees. All genotypes were determined using the TaqMan assay. The expression levels of *NTNG1* and *NTNG2* were examined in the frontal and temporal cortices from schizophrenic and control postmortem brains. The isoform-specific expression of *NTNG1* splice variants was assessed in these samples. Specific haplotypes encompassing alternatively spliced exons of *NTNG1* were associated with schizophrenia, and concordantly, mRNA isoform expression was significantly different between schizophrenic and control brains. An association between *NTNG2* and schizophrenia was also observed with SNPs and haplotypes that clustered in the 5' region of the gene. The *NTNG1* and *NTNG2* genes may be relevant to the pathophysiology of schizophrenia.

Dr. Hashimoto et al from Chiba University have recently reported a reduction in serum levels of D-serine, an endogenous co-agonist of the NMDA receptor, in schizophrenia, supporting the hypofunction hypothesis of NMDA neurotransmission in schizophrenia. Therefore, in collaboration with them, we have examined the genetic

roles of serine racemase (SRR), an enzyme catalyzing the formation of D-serine from L-serine, and D-amino-acid oxidase (DAO) in the susceptibility to schizophrenia and the regulation of serum D-serine levels. We determined the complete cDNA and genomic structures of *SRR*, and performed mutation screening. SNPs in *SRR* and *DAO* were tested for their association with schizophrenia in both case-control and family-based designs, and for correlation with serum levels of D-serine. Genomic analyses revealed that human brain SRR transcripts consist of 4 isoforms with 1 major species, which were derived from alternative use of different 5' end exons. Genetic association analyses showed no significant association between *SRR/DAO* and schizophrenia. We replicated the decreased serum D-serine levels in schizophrenia in the present sample set. However, the D-serine levels did not correlate with *SRR/DAO* genotypes. The *SRR/DAO* are not likely to be major genetic determinants in the development of schizophrenia or control of serum D-serine levels.

*Myo*-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) is thought to be a target for lithium, a therapeutic drug for mood swings, and it maps to 18p11.2 where linkage to both bipolar disorder and schizophrenia has been reported. We are continuing to determine the enzymatic function of IMPA2 and also making gene-manipulated animals.

### 3. Studies on animal models

Deficits in prepulse inhibition (PPI) have been reported in schizophrenics and first degree relatives suggesting that it may represent an endophenotype for schizophrenia. PPI is one of the few behavioral measures that can be examined by the same paradigm in both rodents and humans. Based on the assumption that genes controlling PPI should overlap with those for schizophrenia susceptibility, we have performed QTL analysis using mice. We first tested several inbred strains for their intrinsic PPI, and found that C57BL/6N (B6) mice showed the highest percentage of PPI and the C3H/HeN (C3) strain displayed the lowest. During 2003, we prepared 1,000 F2 mice from B6 and C3 progenitor strains, scored their PPI and genotyped them using 80 genome-wide microsatellite markers. Interestingly, we found that one QTL for PPI mapped to the syntenic region for human chromosome 6p, a well documented linkage region for schizophrenia. In 2004, we performed fine-mapping of each significant QTL, and selected candidate genes from those regions. Then we analyzed the genomic sequences and expressions in brains of these candidate genes. We have started collaborations with those who own knock-out mice of these candidate genes.

We are also continuing to examine the pharmacobehavioral profiles of netrin G1-deficient mice developed by the Lab. for Behavioral Genetics.

### Staff

#### Laboratory Head

Dr. Takeo YOSHIKAWA

#### Research Scientists

Dr. Eiji HATTORI

Dr. Joanne MEERABUX

Dr. Tetsuo OHNISHI

Dr. Akiko WATANABE

Dr. Kazuo YAMADA

#### Research Associates

Ms. Yoshimi IWAYAMA

#### Technical Staff I

Mr. Yuichi ISHITSUKA

Ms. Hisako OHBA

Ms. Hitomi TAKAO

#### Assistants

Ms. Chihaya KAWAURA

Ms. Kaori MIKAMI

#### Junior Research Associates

Mr. Masayuki IDE (Grad. Sch. Tsukuba Univ.)

#### RIKEN/BSI Collaborators

Dr. Tadafumi KATO (Lab. Molecul. Dyn. Ment. Disord., BSI)

Dr. Nobuhiko KOJIMA (Endo Res. Unit, BSI)

Dr. Shigeyoshi ITOHARA (Lab. Behav. Genet., BSI)

#### Visiting Scientists

Dr. Masanari ITOKAWA (Tokyo Inst. Psychiatry)

Dr. Yoshio MINABE (Dept. Psychiatry, Hamamatsu Univ. Sch. Med.)

Dr. Kazuhiko NAKAMURA (Dept. Psychiatry, Hamamatsu Univ. Sch. Med.)

Dr. Akihiro NAKAYA (Dept. Comput. Biol., Univ. Tokyo)

Dr. Jun-ichi SEMBA (Fac. Liberal Arts, Univ. Air)

Dr. Yoshihiko TAKAHASHI (Asai Hosp.)

Dr. Tomoko TOYOTA (Found. Aging Health)

Dr. Kazutada WATANABE (Dept. Bioeng., Nagaoka Univ. Technol.)

#### Trainees

Ms. Mika AOKI (Grad. Sch., Tokyo Med. Den. Univ.)

Ms. Mizuho SUZUKI (Dept. Bioeng., Nagaoka Univ. Technol.)

---

### 誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) \*印は査読制度がある論文

Yamada K., Shigeno-Iwayama Y., Yoshida Y., Toyota T., Itokawa M., Hattori E., Shimizu H., and Yoshikawa T.: "Family-based association study of schizophrenia with 444 markers and analysis of a new susceptibility locus mapped to 11q13.3", *Am. J. Med. Genet., Pt.B* **127B**, 11–19 (2004). \*

Usuki F., Yamashita A., Higuchi I., Ohnishi T., Shiraiishi T., Osame M., and Ohno S.: "Inhibition of nonsense-

- mediated mRNA decay rescues the phenotype in ullrich's disease", *Ann. Neurol.* **55**, 740–744 (2004). \*
- Horiuchi Y., Nakayama J., Ishiguro H., Ohtsuki T., Detera-Wadleigh S. D., Toyota T., Yamada K., Nankai M., Shibuya H., Yoshikawa T., and Arinami T.: "Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (*GABRA1*) and mood disorders", *Biol. Psychiatry* **55**, 40–45 (2004). \*
- Arai M., Itokawa M., Yamada K., Toyota T., Arai M., Haga S., Ujike H., Sora I., Ikeda K., and Yoshikawa T.: "Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese individuals", *Biol. Psychiatry* **55**, 804–810 (2004). \*
- Kunugi H., Iijima Y., Tatsumi M., Yoshida M., Hashimoto R., Kato T., Sakamoto K., Fukunaga T., Inada T., Suzuki T., Iwata N., Ozaki N., Yamada K., and Yoshikawa T.: "No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study", *Biol. Psychiatry* **56**, 376–378 (2004). \*
- Ide M., Muratake T., Yamada K., Shigeno Y. I., Iwamoto K., Takao H., Toyota T., Kaneko N., Minabe Y., Nakamura K., Kato T., Mori N., Asada T., Someya T., and Yoshikawa T.: "Genetic and expression analyses of *FZD3* in schizophrenia", *Biol. Psychiatry* **56**, 462–465 (2004). \*
- Washizuka S., Iwamoto K., Kazuno A., Kakiuchi C., Mori K., Kametani M., Yamada K., Kunugi H., Tajima O., Akiyama T., Nanko S., Yoshikawa T., and Kato T.: "Association of mitochondrial complex I subunit gene *NDUFV2* at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the national institute of mental health pedigrees", *Biol. Psychiatry* **56**, 483–489 (2004). \*
- Yamada K., Nakamura K., Minabe Y., Shigeno Y. I., Takao H., Toyota T., Hattori E., Takei N., Sekine Y., Suzuki K., Iwata Y., Miyoshi K., Honda A., Baba K., Katayama T., Tohyama M., Mori N., and Yoshikawa T.: "Association analysis of *FEZ1* variants with schizophrenia in Japanese cohorts", *Biol. Psychiatry* **56**, 683–690 (2004). \*
- Stork O., Zhdanov A., Kudersky A., Yoshikawa T., Obata K., and Pape H.: "Neuronal functions of the novel serine/threonine kinase Ndr2", *J. Biol. Chem.* **279**, 45773–45781 (2004). \*
- Fukasawa M., Aoki-Suzuki M., Yamada K., Shigeno Y. I., Takao H., Meerabux J. M., Toyota T., Nishikawa T., and Yoshikawa T.: "Case-control association study of human netrin G1 gene in Japanese schizophrenia", *J. Med. Dent. Sci.* **51**, 121–128 (2004). \*
- Kockelkorn T. T., Arai M., Matsumoto H., Fukuda N., Yamada K., Minabe Y., Toyota T., Ujike H., Sora I., Mori N., Yoshikawa T., and Itokawa M.: "Association study of polymorphisms in the 5'upstream region of human *DISC1* gene with schizophrenia", *Neurosci. Lett.* **368**, 41–45 (2004). \*
- Nakatani N., Aburatani H., Nishimura K., Semba J., and Yoshikawa T.: "Comprehensive expression analysis of a rat depression model", *Pharmacogenomics J.* **4**, 114–126 (2004). \*
- Itokawa M., Kasuga T., Yoshikawa T., and Matsushita M.: "Identification of a male schizophrenic patient carrying a de novo balanced translocation,t(4;13)(p16.1;q21.31)", *Psychiatry Clin. Neurosci.* **58**, 333–337 (2004). \*
- Aoki-Suzuki M., Yamada K., Meerabux J. M., Shigeno-Iwayama Y., Ohba H., Iwamoto K., Takao H., Toyota T., Suto Y., Nakatani N., Dean B., Akiyoshi-Nishimura S., Seki K., Kato T., Itohara S., Nishimura T., and Yoshikawa T.: "A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia", *Biol. Psychiatry* **57**, 382–393 (2005). \*
- (総説)
- 中谷紀章, 吉川武男: "うつ病の病態動物モデル", *Clin. Neurosci. : 月刊臨床神経科学* **22**, 170–172 (2004).
- 山田和男, 吉川武男: "連鎖不平衡マッピング", *生体の科学* **55**, 548–549 (2004).
- 糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦: "DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に關与する遺伝子の研究", *精神神経学雑誌* **106**, 42–48 (2004).
- 吉川武男: "動物モデルと遺伝子研究—動物モデルが示唆するもの", *精神神経学雑誌* **106**, 1037–1044 (2004).
- 中谷紀章, 山下俊治, 藤森俊彦, 吉川武男: "遺伝子発現プロファイリングより得られたうつ病感受性候補遺伝子の機能解析: LIMK1 遺伝子ノックアウトマウスの行動解析", *精神薬療研究年報* **36**, 6–10 (2004).
- 新井誠, 糸川昌成, 山田和男, 豊田倫子, 羽賀誠一, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男: "統合失調症における神経細胞接着分子関連遺伝子の解析", *精神薬療研究年報* **36**, 100–113 (2004).
- 新井誠, 山田和男, 豊田倫子, 羽賀誠一, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男, 糸川昌成: "双極性障害および統合失調症における性差と神経細胞接着分子の関連研究", *脳と精神の医学* **15**, 477–488 (2004).
- 服部栄治, 吉川武男: "気分障害において注目される遺伝子", *分子精神医学* **4**, 120–125 (2004).
- 山田和男, 吉川武男: "感情障害疾患関連遺伝子の探索", *臨床精神医学* **33**, 1321–1326 (2004).
- 吉川武男, 大西哲生: "動物モデルを用いたうつ病の分子遺伝学的アプローチ", *日薬理誌* **125**, 25–32 (2005).
- (その他)
- 中谷紀章, 油谷浩幸, 飯嶋友紀, 仙波純一, 吉川武男: "うつ病モデル動物を用いたうつ病感受性遺伝子群の探索", *精神薬療研究年報* **34**, 229–236 (2002).
- 中谷紀章, 油谷浩幸, 西村邦裕, 茂野 (岩山) 佳美, 仙波純一, 吉川武男: "うつ病モデル動物の遺伝子発現プロファイリング", *精神薬療研究年報* **35**, 17–22 (2003).
- 吉川武男: "統合失調症関連表現型の遺伝子解析: 眼位異常

を中心に”, 脳 21 8, 39-43 (2005).

[単行本・Proc.]

(総説)

糸川昌成, 新井誠, 山田和男, 新井麻友美, 豊田倫子, 羽賀誠一, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男: “双極性気分障害における神経細胞接着因子 (NCAM1) 遺伝子の関連研究”, *Bipolar Disorder* 2, アルタ出版, 東京, pp. 11-18 (2004).

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Nakamoto Y., Nakamura K., Minabe Y., Takei N., Mori N., Furukawa A., Yamada K., Shigeno-Iwayama Y., Yoshikawa T., Iwahashi K., Takimoto T., Mugishima G., Fukunishi I., Nukada T., and Yoshii M.: “Polymorphism of the peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) gene associated with anxiety trait in normal human subjects”, 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov. (2003).

Toyota T., Ebihara M., Yamada K., Ohba H., Fukazawa M., Minabe Y., Nakamura K., Sekine Y., Takei N., Suzuki K., Itokawa M., Meerabux J. M., Shigeno Y. I., Tomaru Y., Shimizu H., Hattori E., Mori N., and Yoshikawa T.: “Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B*”, 12th World Congr. on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, Oct. (2004).

Yamada K., Detera-Wedleigh S., Shigeno Y. I., Takao H., Toyota T., Hattori E., and Yoshikawa T.: “Confirmation of association at the MRDS1(OFCC1)locus in Japanese schizophrenia samples”, 12th World Congr. on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, Oct. (2004).

Nakajima M., Yamada K., Shigeno-Iwayama Y., Aoki-Suzuki M., Takao H., Toyota T., Hoshika A., and Yoshikawa T.: “No association for polymorphisms in the promoter region of DRD4 in Japanese schizophrenia”, 12th World Congr. on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, Oct. (2004).

(国内会議)

糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦: “DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に關与する遺伝子の研究”, 第 99 回日本精神神経学会総会, 東京, 5 月 (2003).

吉川武男: “精神疾患関連表現型に遺伝子解析”, 第 100 回日本精神神経学会総会, 札幌, 5 月 (2004).

吉川武男: “動物モデルと遺伝子研究: 動物モデルが示唆するもの”, 第 100 回日本精神神経学会総会, 札幌, 5 月 (2004).

豊田倫子: “PMX2B 遺伝子のポリアラニン鎖長多型と斜視を伴う統合失調症との相関”, 第 31 回日本脳科学学会, 宮崎, 6 月 (2004).

山田和男, 服部栄治, 大西哲生, 茂野 (岩山) 佳美, 吉田祐加子, 鷹雄瞳, 大羽尚子, 豊田倫子, 吉川武男: “HTR3A および HTR3B 遺伝子の精神疾患における関連研究”, 第

26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

大西哲生, 山田和男, 茂野 (岩山) 佳美, 大羽尚子, 鷹雄瞳, 豊田倫子, 飯嶋良味, 稲田俊也, 坂元薫, 功刀浩, 巽雅彦, 南光進一郎, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 吉川武男: “IMPA2 遺伝子プロモーター領域に存在する気分障害リスクハプロタイプ”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

豊田倫子, 吉次聖志, 海老原充, 山田和男, 大羽尚子, 深澤正幸, 三辺義雄, 中村和彦, 関根吉統, 武井教使, 鈴木勝昭, 糸川昌成, Meerabux J. M., 茂野 (岩山) 佳美, 都丸義郎, 清水浩光, 服部栄治, 森則夫, 吉川武男: “PMX2B 遺伝子の統合失調症および眼位異常に及ぼす影響”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

鈴木-青木美佳, 山田和男, 茂野 (岩山) 佳美, Meerabux J. M., 岩本和也, 大羽尚子, 鷹雄瞳, 豊田倫子, 深澤正幸, 中谷紀章, 西村幸子, 関健二郎, Dean B., 加藤忠史, 糸原重美, 西川徹, 吉川武男: “ネトリン G1 遺伝子およびネトリン G2 遺伝子の統合失調症発症に及ぼす影響”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

岩本和也, 中谷紀章, 文東美紀, 吉川武男, 加藤忠史: “精神疾患患者死後脳とうつ病動物モデルにおけるセロトニン 2C 受容体 RNAediting の解析”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

飯嶋良味, 坂元薫, 福永貴子, 中平進, 大槻露華, 吉川武男, 山田和男, 功刀浩, 岡田武也, 加藤忠史, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 巽雅彦, 南光進一郎, 樋口輝彦, 有波忠雄, 稲田俊也: “双極性障害における Chromogranin B 遺伝子の大規模関連解析”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

糸川昌成, 新井誠, Kockelkorn T., 松本浩行, 福田憲滋, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男: “統合失調症における DISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

新井誠, 糸川昌成, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男: “統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

井出政行, 村竹辰之, 山田和男, 茂野 (岩山) 佳美, 岩本和也, 鷹雄瞳, 豊田倫子, 金子尚史, 三辺義雄, 中村和彦, 加藤忠史, 森則夫, 朝田隆, 染矢俊幸, 吉川武男: “統合失調症患者における frizzled3(FZD3) 遺伝子の多型および死後脳での発現に関する研究”, 第 26 回日本生物学的精神医学会/第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京, 7 月 (2004).

吉川武男: “うつ病関連形質の動物モデルを用いた量的遺伝解析”, 日本人類遺伝学会第 49 回大会, 東京, 10 月 (2004).

大西哲生, 大羽尚子, 佐藤友美, Sung-kee C., 山田和男, 茂野 (岩山) 佳美, 古市貞一, 平林義雄, 吉川武男: “精神疾患感受性関連遺伝子 IMPA2 産物の機能”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).