

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17025016

研究課題名（和文） 統合失調症の分子病態の解明

研究課題名（英文） Elucidation of molecular pathomechanisms of schizophrenia

研究代表者

西川 徹 (NISHIKAWA TORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00198441

研究成果の概要(和文)：

統合失調症と特定の薬物が引き起こすそのモデルが一定の発達段階以降に出現することに着目し、本症に関連する新しい候補分子として、動物に脳から、このモデルの成立時期以後に、これら薬物によって異常を示す遺伝子を発見した。また、統合失調症で機能不全が推測される NMDA 型グルタミン酸受容体を賦活する作用と、統合失調症とそのモデルを改善する作用をもつ脳の D-セリンの代謝を調節するメカニズムを調べ、関連の新たな分子・細胞を見出した。これらは、統合失調症の分子異常の解明や治療法の開発に役立つ重要な所見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：

To clarify the molecular basis of schizophrenia, we have explored and detected the developmentally regulated schizophrenomimetic-inducible genes from the rat brain regions as the novel candidates for schizophrenia-associated molecules in terms of the phenomena that schizophrenia and its pharmacological models usually occur after the specific postnatal period. Moreover, we have newly cloned and clarified the two genes and the glial regulation, respectively, which are closely related to the endogenous D-serine signal controls to get further cues for the investigation on the possible dysfunction of the NMDA type glutamate receptor and its co-agonist D-serine in the schizophrenia brains.

交付決定額

(金額単位:円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|------|------------|
| 2005 年度 | 24,700,000 | 0 | 24,700,000 |
| 2006 年度 | 20,400,000 | 0 | 20,400,000 |
| 2007 年度 | 13,300,000 | 0 | 13,300,000 |
| 2008 年度 | 16,400,000 | 0 | 16,400,000 |
| 2009 年度 | 20,700,000 | 0 | 20,700,000 |
| 総計 | 95,500,000 | 0 | 95,500,000 |

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード:統合失調症,ドーパミン神経伝達,グルタミン酸神経伝達, NMDA 型グルタミン酸受容体, 内在性 D-セリン, methamphetamine, phencyclidine, 脳部位

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、人生早期(主に 15~35 才)から約 0.8%に及ぶ高率な発症が見られ、知覚、思考、感情、意欲、自我等の広汎な精神機能の障害のために、幻覚・妄想を中心とする陽性症状、感情鈍麻・意欲減退・会話・思考の貧困を初めとした陰性症状、遂行機能・ワーキングメモリーその他の認知機能の障害等の多彩な精神症状が出現する。治療薬(抗精神病薬)に抵抗する陰性症状、認知機能障害等により慢性化・難治化し易いため、多くの患者が十分な社会復帰を果たせず、わが国だけで約 20 万人が入院を余儀なくされている。患者、家族はもちろん社会が被る損失は甚大であり、病因・病態の分子機構解明と画期的な治療法開発が急務となっている。

しかし、統合失調症は他の精神疾患と同様に、原因の異なる疾患群を含むと推測され、脳に変性、炎症等の明らかな神経病理学的所見を伴わず、生物学的マーカーも未確立であることや、多遺伝子疾患であって患者が集積する家系においてもメンデル遺伝のパターンが見出されないこと等が主要因となって、分子レベルの研究が難航している。これらの事実は、本症で特異的に障害される分子機構が、精神機能に要する情報処理を支えるため、これまで知られていない作動原理をもつ可能性を示唆している。そこで、新たな視点を導入した分子異常の研究戦略が必要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症発症の発達神経科学的特徴と、従来の脳内生理活性物質とは異なる性質をもつ統合失調症状関連物質の2つの新たな視点から、本症の分子病態の解明をめざす。第一に、統合失調症およびそのモデルと考えられる、ドーパミン作動薬・NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDA 受容体)遮断薬等の統合失調症様症状発現薬による精神病状態や動物の行動異常が、一定の発達期(臨界期)以降に出現する現象に着目し、統合失調症で特異的異常を来す情報処理機構を構成する分子の候補として、統合失調症様異常発現薬への応答や基礎的発現が臨界期と密接に関連した発達変化を示す分子を探索する。第二に、以下のような所見にもとづいて統合失調症との関連が推測される脳内物質 D-セリンの、代謝・機能の分子細胞メカニズムを明らかにする:D-セリンは、1)NMDA 型グルタミン酸受容体のコアゴニストであり、2) NMDA 受容体遮断薬が統合失調症様の精神症状やそのモデルとなる動物の行動変化を引き起こすのとは反対に、これらの異常を改善する作用(抗精神病作用)をもつ、3)哺乳類では例外的な内在性 D アミノ酸であって脳選択的で NMDA 受容体 R2B サブユニットと同様の分布を示す、4)上述の臨界期以降に成熟動物型の脳内濃度と分布パターンが出現する内在性 NMDA 受容体制御因子と考えられる。さらに、上記2つの分子群の統

合失調症における変化を調べ、本症の分子異常にアプローチする。

このため、differential cloning、DNA アレイ、アプリアツメガエル卵母細胞等を用いた機能的遺伝子クローニング等の方法を用い、統合失調症に関連する脳機能分子の候補として、次の4タイプの特徴をもつ遺伝子を検索する((1)-(a)~(c)および(2)):(1)薬物投与による統合失調症の動物モデルの臨界期前後で脳における発現制御が変化、(1)-(a)統合失調症様の陽性症状を引き起こすドーパミン作動薬の methamphetamine (MAP) への応答が変化、(1)-(b)統合失調症様の陰性・陽性双方の症状を引き起こす NMDA 受容体遮断薬の phencyclidine への応答が変化、(1)-(c)基礎的発現が変化;(2)内在性 D-セリンの合成、貯蔵、放出、結合、取り込み、分解等の代謝・機能に関係。

3. 研究の方法

報告した研究は、東京医科歯科大学の研究倫理委員会および実験動物委員会の承認を得た上、倫理ガイドラインを遵守して行った。

(1)実験動物および薬物

動物実験には、胎生 18~20 日齢、および生後 1~56 日令の Wistar 系雄性ラットまたは C57BL/6 系雄性マウスを用いた。動物は 25.0±0.5℃、湿度 55%、8 時より 20 時を明期とする明暗条件下で飼育した。

PCP は山之内製薬(現、アステラス製薬)より恵与された。そのほかの試薬は、すべて市販のものを用いた。薬物投与は、皮下(s.c.)あるいは腹腔内(i.p.)への注射により行った。対照群の動物には注射溶媒を投与した。薬物の投与量は、常に free base で計算した。

(2)DNA アレイ

PCP、MAP または生理食塩水を投与した、生後 8 日齢および 56 日齢のマウスまたはラットの的大脑新皮質および視床から total RNA を抽出した。このうち、0.4 ug を用いて、random hexamer priming による逆転写反応によって cDNA を合成し、8,374 クローンに対する DNA チップ(マウス用:IncyteGenomics, Inc (Genome Systems Inc.))または約 28,000 遺伝子の 30,000 転写産物以上に対する DNA チップ(ラット用:Affymetrix GeneChip^R Rat Genome 230 2.0 Array)を使って、生後 8 日と 56 日の間で薬物応答に差のある遺伝子のスクリーニングを行った。さらに、この結果を定量的 RT-PCR により確認した。

(3)Differential cloning 法:RNA arbitrarily primed PCR (RAP-PCR)

生後 8 日齢または 50 日齢のラットに PCP、MAP、D-セリン、L-セリンまたは生理食塩水を投与後 1~3 時間で断頭し、大脑新皮質より total RNA を抽出した。random hexamer によって合成した cDNA をテンプレートとし、12mer からなるプライマーを用いて arbitrarily primed PCR を行った。増幅産物を変性ポリアクリルアミドゲルにて分離

し、SYBR Green I (Molecular Probes)で染色後、蛍光イメージアナライザー (FMBIO II、HITACHI) で解析して fingerprint を得た。Fingerprint 上で 50 日齢特異的に発現誘導が変化する cDNA バンドをクローニングし塩基配列を決定した。さらに、RAP-PCR クローンに基づいて oligo dT-primed cDNA をクローニングし、対応する遺伝子の構造を解析した。

(4)機能的遺伝子クローニング

ラット大脳皮質から調整した cRNA 分画を微量注入したアフリカツメガエル卵母細胞において、 $[^3\text{H}]\text{D-serine}$ の蓄積を、溶媒を注入した対照と比較した。変化を引き起こす cRNA 分画より、同様の操作を繰り返すことにより、 $[^3\text{H}]\text{D-serine}$ の蓄積に影響する遺伝子 cDNA を単離・クローニングした。さらに単離した遺伝子の機能を検討するため、その cRNA を大脳新皮質より *in vitro* で合成して卵母細胞に微量注入し、放射性アイソトープを標識および非標識の各種アミノ酸の蓄積に与える影響を、メディアウム中に外来性のアミノ酸を添加した条件と添加しない条件で観察した。その際のアミノ酸濃度は、細胞内および細胞外(培養液中)の双方で測定した。

(5)遺伝子発現のノーザンブロット解析および RT-PCR による定量的解析

組織より全 RNA を、RNeasy Midi Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany)を用いて抽出した。それぞれのサンプル 15 μg をアガロース-ホルムアルデヒドゲルを使った電気泳動で分離した後、ナイロンメンブレンに転写し、紫外線照射により固定した。これに、目的とする遺伝子に対する ^{32}P 標識の cDNA プロブまたは digoxigenin (DIG) で標識した RNA プロブをハイブリダイズさせた、前者は放射線感受性プレート(Fuji Image Plate)に暴露することにより検出し、後者は抗 DIG 抗体によって免疫反動的に検出し、化学発光物質 CDP-Star (Roche)で可視化した。

各遺伝子転写産物発現量の定量的な測定は、対象遺伝子 mRNA または GAPDH mRNA に特異的なプライマーセットを作製し、a) GAPDH mRNA 発現量を基準としたリアルタイム PCR 法、b)制限酵素で切断されるよう変異を導入した競合体を用いる競合的 PCR 法、c) ほとんど変動がないと考えられる 28S ribosomal RNA を同一チューブ内で同時に増幅して基準値とする共増幅 PCR 法のいずれかを用いて行った。

(6) In situ ハイブリダイゼーション

Northern で用いたのと同じ cRNA プロブを DIG または ^{35}S で標識し、生後 50 日齢の脳切片に対して *in situ* ハイブリダイゼーションを行った。すなわち、スライドガラスに凍結脳切片(厚さ 16 μm)を貼り付け、次の過程の順に処理した後、ハイブリダイゼーションを行った: 1) 自然乾燥、2) 4% パラフォルムアルデヒドを含むリン酸バッファー生理的食塩水 (PBS) 中で 20 分間固定、3) PBS で 2 分間リンスを 2 回、4) 5rSSC で 15 分間処置。

(7) In vivo ダイアリス

前頭葉の細胞外液中の D-セリンおよび他のアミノ酸は、マイクロダイアリス法により測定した。すなわち、麻酔下でステレオタキシーを使い、透析プローブ(エイコム社製 (A-I-4-03)、透析膜部位の長さが 3mm のもの)を内側前頭葉皮質 (AP +3.2mm, RV -0.6mm, VL +5.2mm) に埋め込んだ。薬物投与実験は、手術 2 日後に行い、プローブ内への Ringer 液 (NaCl, 147 mM; KCl 4 mM; CaCl₂, 1.3 mM; pH 7.3) の持続的灌流を開始した(流速 2 $\mu\text{l}/\text{min}$)。脳内の細胞外液中の低分子を含む灌流液は、マイクロフラクションコレクターにより 0.8ml バイアル内へ蓄積して 20 分毎に回収し、 -80°C で保存した。

(8) 脳局所破壊実験

D-セリンを含有する細胞種を調べるため、*in vivo* で脳内投与した局所の神経細胞体を選択的に破壊するキノリン酸(片側 10 μg)を、麻酔下のラット(56 日齢)において、両側の内側前頭葉皮質または線条体に注入し、7 日後に内側前頭葉皮質および線条体で種々のアミノ酸の組織中含量を測定した。注入部位: 内側前頭葉皮質, AP+3.2, L \pm 0.6, V+5.2; 線条体, AP+0.5, L \pm 3.0, V+7.0 (Paxinos, G. & Watson, C., 2005)。また、同様な方法で、不可逆的なグリア選択的毒素である α -アミノアジピン酸を内側前頭葉皮質内に局所注入し、7 日後にアミノ酸濃度を調べた。

(9) 大脳新皮質細胞の初代培養

アストロサイトの培養のため、生後 2 日以内のラット大脳皮質からトリプシン処理により調製した細胞を播種し、basal medium eagle complete (BMEC; fetal calf serum (FCS) を培養液として、 37°C , 5% CO₂ で 2 週間培養し、mixed glial cell culture とした。10 から 14 日後に、培養液で 3 回洗いマイクログリアを除去し、260rpm で一晩振とうした後に 350rpm で 30 分間振とうした。この上清を Type II アストロサイトの培養に、フラスコに接着している細胞を Type I の培養に用いた。

ニューロンの培養では、胎生 18 または 19 日のラット大脳皮質を取り出し、パパイン処理により調整した細胞を、 2.5×10^5 cells / cm^2 でポリエチレンイミンコーティングした 24 穴プラスチックプレートに播種した。培養液は DMEMh+FCS/HS (FCS; 5%, horse serum; 5%, penicillin; 25 unit/mL, streptomycin; 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Dulbecco's modified essential medium-high glucose) を用いた。翌日と 4 日後に NBM+B27 培養液に交換し、その 3 日後の培養上清と細胞を回収した。

(10) 高速液体クロマトグラフィーを用いたアミノ酸の定量

各サンプル中の遊離型アミノ酸は、蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー(以下 HPLC)によって測定した。凍結保存しておいたサンプルは、測定時に融解し、キラルアミノ酸の分離のため、Bos-L-Cys を加えて誘導体化した後、さらに蛍光測定用誘導体化のため OPA を添加した。前処理が終わったサンプル中のアミノ酸を、逆相カラム (Nova-PakC18 (300 \times 3.9mm, i.d., Waters, Japan)) で分離した後、蛍光検出器 (821-FPS spectrofluorometer (Jasco international CO. Ltd,

Japan))により、励起光波長 344nm、検出波長 433nm で定量した。

(11)統計解析

データの統計的解析においては、2 群間の平均値の比較は Student's t-test または Cokran-Cox t-test を使って行った。多群間(3 群以上)の比較には、一元分散分析(one-way ANOVA)にもとづく、多重比較(Scheffe's test)を用いた。異なる日齢間における薬物反応の差異は、二元分散分析(two-way ANOVA)により検討した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症様症状発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子群の検出

統合失調症様症状発現薬は統合失調症で特異的に障害されるシステムを標的にすると考えられ、本症とその薬物性モデルが思春期または臨界期以降に発症する現象は、いずれも、上記システムの機能的成熟を要すると仮定できる。したがって、これらの薬物に臨界期以降に応答する遺伝子群の存在が予想され、本症特異的システムと関連する可能性があるが、本研究において実在することがわかった。

① 発達依存的 methamphetamine 応答性遺伝子
生後 8 日から 56 日の間に methamphetamine (MAP)に対する反応性が著しく変化するラット大脳新皮質において、臨界期以降に MAP 投与後に発現変化を示す遺伝子として、本研究開始以前にクローニングした mrt1 (MAP-responsive transcript 1)の解析を行うとともに、新たに mrrt3 を検出し薬理学的検討を進めた。

mrt1 については、前脳部選択的に mrt1 を過剰発現する遺伝子操作マウスの作製を試み、成熟期の mrt1 mRNA の基礎的発現量が脳新皮質では増加するが、小脳や肝臓では変化しない系統を得た。統合失調症陽性症状の発症・再発のモデルの逆耐性現象を誘発する MAP に対する感受性を検討したところ、ワイルドタイプより、MAP の単回投与時および反復投与後の再投与時の移所運動量増加が大きく、MAP への感受性が亢進し逆耐性が生じ易くなっていることが示唆された。

mrrt3 mRNA は、MAP を投与したラットの脳新皮質において、生後 8、14、23 日齢では変化が認められないが、56 日齢では有意に増加した。この発現誘導は、MAP と同様に逆耐性現象を引き起こすコカインでも生じ、本現象を阻害する D1 型ドーパミン受容体拮抗薬で前処置した条件下では抑制された。また、逆耐性現象が成立したラットでは見られなかった。以上の結果から、mrrt3 が逆耐性の形成に関与することが示唆された。

② 発達依存的 phencyclidine 応答性遺伝子

生後 8 日から 56 日の間に、NMDA 受容体遮断薬の PCP に対する反応性が著しく変化するラットまたはマウス大脳新皮質および視床で、PCP が成熟期(生後 50~56 日)には発現を増加させるのに対して新生仔期(生後 8 日)には変化させ

ない遺伝子、prt1 (PCP-responsive transcript 1)、prt4、prt5 および prt6 が検出された。

prt1 はシナプスで AMPA、カニニン酸および NMDA 受容体と相互作用する synapse associated protein 97 (SAP97)であり、成熟ラットの脳新皮質における発現は、過剰なドーパミン伝達を引き起こす MAP やコカインの投与では変化せず、PCP 投与による増加が D2 ドーパミン受容体遮断薬では抑制されなかったことより、統合失調症の陰性症状に密接に関係すると推測された。さらに、ヒト SAP97 遺伝子の SNPs 解析により、統合失調症との関連が示唆された。

prt4 は、細胞間マトリックス蛋白 CYR61 (cystein-rich protein 61: CCN1 と同一)をコードする遺伝子であり、PCP 投与後ラットの脳新皮質において、生後 8 日齢では有意な発現変化が認められないのに対して、56 日齢では mRNA が約 4 倍に増加した。また 56 日齢では、脳新皮質の CYR61 mRNA のレベルは、選択的 NMDA 受容体遮断薬の dizocilpine や、ドーパミン作動薬の MAP でも PCP の時と同程度の上昇が見られた。この薬理学的特徴は、CYR61 が、ドーパミン伝達の過剰と関係が深い陽性症状と、非ドーパミン系の異常と関連する難治性の陰性症状の双方に関与することを示唆している。

prt5 は、アクチンと相互作用する tropomodulin family の leiomodin 2 (Lmod2) 蛋白をコードする遺伝子で、mRNA の発現は、RT-PCR により、心筋および骨格筋に多く、脳では視床にほぼ限局していることが明らかになった。PCP を投与したラットの視床では、生後 26 日までは有意な変化が生じず(生後 8、13、20、26 日齢)、臨界期以降の生後 32 および 50 日に有意な発現増加が見られた。生後 56 日ラットにおいて、Lmod2 の発現は、心筋では PCP 投与後も変動せず、視床で統合失調症の陽性・陰性両方の症状に関係することを支持する薬物反応パターンを示した(成熟期で PCP のように陽性・陰性症状様の異常を惹起する NMDA 受容体遮断薬 dizocilpine の投与によっても発現が上昇し、PCP による発現誘導が、陽性症状に奏功する抗精神病薬の haloperidol 投与後に部分的に抑制されることがわかった)。成熟期の発現について in situ ハイブリダイゼーションを用いて検討したところ、Lmod2 mRNA は、視床前核群を中心とする視床前内背側部に検出された。これらの部位は、Lmod2 mRNA の発達依存的な PCP 応答性から見て、統合失調症で障害される情報処理機構の一部を構成する可能性がある。

(2)D-セリンの代謝・機能の分子細胞機構

①新規 D-セリン関連分子の同定

新たな D-セリン関連候補分子として、D-セリンに立体選択的応答を示す(L-セリン投与後には変化しない)新規遺伝子、dsr-2 (D-serine-responsive transcript-2)および、D-セリンの細胞外への放出を促進する dsm-1 (D-serine modulator-1)を、それぞれ RAP-PCR 法および

Xenopus oocyte を使った機能的クローニング法により、ラット大脳新皮質から単離した。

dsr-2 は D-セリンと酷似した体内・脳内分布とその発達変化を示し、ラットゲノムにおいては、neurexin3alpha (*nrxn3*) 遺伝子の第 5 インترون中の反対鎖にコードされ、マウスやヒトでもこの関係は共通である特徴が明らかとなった。これらの所見から、D-セリンおよび NNDAR2B サブユニットとの機能的相関が推察された。

dsm-1 は、ヒト 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter 1 (PAPST1) 遺伝子のラット orthologue であり、D-セリンと同様の脳内発現分布を示しトランスポーター機能をもつ点が興味深い。dsm-1 については、ゲノムの SNP 解析により、統合失調症および双極性障害との関連を検討中である。

②D-セリンシグナル調節の分子細胞機構

脳内D-セリンは、特異的な合成、貯蔵、放出、受容体結合、取り込み、分解などの過程をもつと考えられるが、その分子機構と細胞レベルでの局在・分布は未だ不明なところが多い。

NMDA 受容体機能が保持されるためには、細胞外液中D-セリンシグナルが適切に制御される必要があることから、in vivo ダイアリシス法を用いて、この制御に関与する因子を検討した。ラット内側前頭葉皮質において可逆的グリア選択的毒素 fluorocitrate の局所灌流により、細胞外D-セリン濃度が有意に減少することを明らかにし、グリア細胞による影響をin vivo で初めて示唆した。さらに、統合失調症の難治性症状を改善することが知られているD-サイクロセリンが前頭葉の細胞外D-セリンを増加させることもわかった。これらの結果は、D-セリン放出や取り込みの機構や、D-サイクロセリンの統合失調症治療薬としての新しい応用法の手がかりになると考えられる。

キノリン酸によって神経細胞体を選択的に破壊した内側前頭葉皮質では、D-セリン(-34%)とともにグルタミン酸(-58%)、GABA(-78%)等の神経伝達物質アミノ酸の濃度が著明に低下した。この条件下の線条体では、グルタミン酸が減少したが(-11%)、D-セリンとGABAの濃度には有意な変化は認めなかった。非可逆的グリア選択的毒素の α -アミノアジピン酸を注入した内側前頭葉皮質においても、D-セリン濃度が対照群の85%に減少した。初代培養系では、I型およびII型アストログリア、ニューロンのいずれの細胞にもD-セリンが検出されたが、タンパク質あたりのD-セリン濃度はニューロンの方が高い傾向があった。

以上の結果は、脳の内在性D-セリンが、ニューロンおよびアストログリアに含まれていることを示唆しており、グリアーシナプス相互作用において重要な役割を果たす可能性を支持している。

一方、前頭葉皮質の神経細胞体の破壊後、前頭葉皮質と線条体の双方でグルタミン酸濃度が低下した結果は、前頭葉皮質から線条体に投射するニューロンが存在するという従来の推測と一致する。D-セリンは前頭葉皮質でのみ変化し、グ

ルタミン酸のような皮質下への投射ニューロンには含まれない可能性が高い。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 52 件)

(1) 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. American journal of geriatric psychiatry, (in press)

(2) 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. *European Neuropsychopharmacol.* **20**, 176-186 (2010). 査読有

(3) Takebayashi, H., Yamamoto, N., Umino, A. & Nishikawa, T. Developmentally regulated and thalamus-selective induction of leiomodin2 gene by a schizophrenomimetic, phencyclidine, in the rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **12**, 1111-1126 (2009) 査読有

(4) Hattori E, Nishikawa T (44 名中 19 番目), Yoshikawa T, et al. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **150**, 1110-7 (2009) 査読有

(5) Sato, J., Shimazu, D., Yamamoto, N. & Nishikawa, T. An association analysis of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. *J. Neural Transm.* **115**, 1355-1365 (2008). 査読有

(6) Kurumaji A, Ito T, Ishii S, Nishikawa T. Effects of FG7142 and immobilization stress on the gene expression in the neocortex of mice. *Neuroscience research* **62**, 155-9 (2008) 査読有

(7) Yamamoto N, Tsutsui K, Yamamoto M, Arakaki H, Kurumaji A, Nishikawa T, Sliding doors (but not with beans or tofu). *Lancet* **372**, 1782 (2008) 査読有

(8) Fujihira, T., Kanematsu, S., Umino, A., Yamamoto, N. & Nishikawa, T. Selective increase in the extracellular D-serine contents by D-cycloserine in the rat medial frontal cortex. *Neurochem. Int.* **51**, 233-236 (2007). 査読有

(9) Ito, T., Hiraoka, S., Kuroda, Y., Ishii, S., Umino, A., Kashiwa, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A. & Nishikawa, T. Effects of schizophrenomimetics on the expression of the CCN1 (CYR 61) gene encoding a matricellular protein in the infant and adult neocortex of the mouse and rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **10**, 717-725 (2007). 査読有

(10) Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., Ishii, S., Umino, A. & Nishikawa, T. Selective serotonin

reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacol.* **32**, 658-664 (2007). 査読有

(11) Kanematsu, S., Ishii, S., Umino, A., Fujihira, T., Kashiwa, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A. & Nishikawa T, Evidence for involvement of glial cell activity in the control of extracellular D-serine contents in the rat brain. *J. Neural Transm.* **113**, 1717-1721 (2006). 査読有

(12) Shimazu, D., Yamamoto, N., Umino, A., Ishii, S., Sakurai, S. & Nishikawa, T. Inhibition of D-serine accumulation in the Xenopus oocyte by expression of the rat ortholog of human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter gene isolated from the neocortex as D-serine modulator-1. *J. Neurochem.* **96**, 30-42 (2006). 査読有

(13) Fujii R, Okabe S, Urushido T, Inoue K, Yoshimura A, Tachibana T, Nishikawa T, Hicks GG, Takumi T, The RNA binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. *Current Biology* **15**, 587-593 (2005) 査読有

(14) Taniguchi, G., Yamamoto, N., Tsuchida, H., Umino, A., Shimazu, D., Sakurai, S., Takebayashi, H. & Nishikawa, T. Cloning of a D-serine-regulated transcript dsr-2 from rat cerebral neocortex. *J. Neurochem.* **95**, 1541-1549 (2005). 査読有

(15) Nishikawa T, Metabolism and functional roles of endogenous D-serine in mammalian brains. *Biological & pharmaceutical bulletin* **28**, 1561-1565 (2005) 査読有

[学会発表] (計 134 件)

(1) Nishikawa T. Dysfunction of NMDA receptor-D-serine system and schizophrenia, Symposium "Disturbed glutamate neurotransmission in schizophrenia as a target for development of novel antipsychotics", 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, 11.1, 2008

(2) Nishikawa, T. NMDA receptor, D-serine and Schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.1, 2005.

(3) Nishikawa, T. A molecular pharmacological approach to the vulnerability to schizophrenia. Society of Biological Psychiatry 60th Annual Scientific Convention, Atlanta, 5.26, 2005.

[図書] (計 12 件)

(1) 西川 徹 . 分子神経科学の視点から. 統合失調症 生物学的背景 『精神医学対話』(松下正明, 加藤 敏, 神庭重信 編集). pp. 412-435, 弘文堂, 東京, 2008.

(2) Nishikawa T. A systematic approach to the brain d-serine system. Fujii N, Homma H, Bruecker H, Fisher GH, Konno R (eds.) A New Frontier in Amino Acid and Protein Research. Nova Science Publishers, New York, pp. 151-167, 2007.

(3) Nishikawa T, Kurumaji A, Ito T, Umino A, Ishii S: Neuroanatomical and Molecular Changes in Stress Responses During Early Life: Implications for Stress Disorders, In Kato N, Kawata M Pitman RK (Eds.) PTSD : Brain Mechanisms and Clinical Implications, pp. 3-11, Tokyo, Springer-Verlag Tokyo, Inc. 2006.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

○取得状況 (計 1 件)

名称: 高速液体クロマトグラフィーによるアミノ酸の分析方法

発明者: 酒井芳博・太田鈴枝・西川 徹

権利者: 東京医科歯科大学

番号: 特許第 4129511 号

取得年月日: 平成 20 年 5 月 30 日

国内外の別: 国内

[その他]

(1)受賞

日本油化学会第 6 回オレオサイエンス賞受賞

受賞者 西川 徹

平成 19 年 9 月

(2)プレス発表

読売新聞 平成 20 年 12 月 7 日版

『D アミノ酸一陰の存在 実は「主役」?』

西川 徹

6. 研究組織

(1)研究代表者

西川 徹 (NISHIKAWA TORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 00198441

(2)研究分担者

山本 直樹 (YAMAMOTO NAOKI)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 70312296

車地 暁生 (KURUMAJI AKEO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号: 00251504

高雄 啓三 (TAKAO KEIZO)

京都大学・医学系研究科・講師

研究者番号: 80420397

(3)連携研究者

なし