

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07548

研究課題名(和文)統合失調症の白質におけるグルタミン酸伝達-D-セリン系病態の解明と治療法開発

研究課題名(英文)Elucidation and treatment development of the pathophysiology of glutamate-D-serine system in the white matter of schizophrenia

研究代表者

西川 徹(Nishikawa, Toru)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：00198441

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウス前頭前野の白質では、組織中および細胞外液中のD-セリン濃度は、灰白質とほぼ等しかった。主にオリゴデンドログリア(ODG)を破壊するクプリゾン投与したマウスでは前頭前野の白質および灰白質のD-セリンが有意に減少し、神経細胞体を破壊するキノリン酸を局所注入した前頭前野の灰白質においてD-セリンが著明に減少した。免疫組織化学的解析から、白質のODGにD-セリンが存在することが示唆された。以上の結果より、D-セリンは白質では束間ODG優位に、灰白質ではニューロンおよび傍神経ODGに局在する可能性が示唆され、統合失調症で推測されているD-セリンとODGの機能障害との関係が注目される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

D-セリンは、NMDA受容体の内在性コアゴニストであり、同受容体の低活性が推測される統合失調症における異常が注目されている。本研究では、D-セリンが、グリア優位の白質でニューロン優位の灰白質と同程度の組織中・細胞外液中の濃度を維持し、オリゴデンドログリア(ODG)に含まれることを見出した。また、灰白質ではニューロンに多く局在するだけでなく、傍神経ODGにも存在する可能性が示唆された。これら新知見は、D-セリンシグナルの分子細胞機構とその病態の解明の手がかりになるとともに、D-セリンを調節する統合失調症の難治性症状に対する新規治療法開発に繋がる、重要な学術的・社会的意義をもつと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the white matter of the mouse prefrontal cortex, D-serine concentrations in tissue and extracellular fluid were nearly equal to those in gray matter. D-Serine in the white and gray matter of the prefrontal cortex was significantly reduced in mice treated with cuprizone, which primarily destroys oligodendroglia (ODG), and D-serine was markedly reduced in the gray matter of the prefrontal cortex injected locally with quinolinic acid, which selectively degenerates neuronal cell bodies. Immunohistochemical analysis suggested the presence of D-serine in the white matter ODG. These results suggest that D-serine may localize to the intrafascicular ODG in the white matter and to neurons and perineuronal ODG in the gray matter, drawing attention to the relationship between dysfunctions of D-serine and ODG, which have been presumed to be involved in the pathophysiology of schizophrenia.

研究分野：精神神経科学

キーワード：D-セリン 白質 灰白質 大脳皮質 ニューロン グリア 免疫組織化学 in vivoダイアリシス

## 1. 研究開始当初の背景

人生早期に約0.8%の高率で発症する統合失調症では、現在の治療薬（抗精神病薬）が、陽性症状を改善するが、陰性症状や、遂行機能・注意の障害等の認知症状には殆ど無効であるため、8割以上の患者が完全な社会復帰を果たせず、病因・病態の解明と革新的な治療法の開発が急がれている[11: 7以降の[ ]内番号は末尾の<引用文献>の番号を示す]。近年、(1)抗精神病薬が治療力価と比例したドーパミン(DA)受容体遮断作用をもち、DA作動薬が統合失調症様の陽性症状を惹起する、(2)NMDA型グルタミン酸(Glu)受容体遮断薬や抗NMDA受容体抗体により、本症と区別し難い陽性・陰性・認知症状が生ずる、(3)統合失調症患者では健常者よりNMDA受容体遮断薬による精神症状が悠に生じ易く、本受容体機能の低下が示唆される、(4)NMDA受容体遮断薬は脳内DA伝達を亢進させる、等の所見に基づいて、本症全体の症状発現にNMDA受容体の機能不全が関与すると推測され、本受容体機能の促進が、既存の治療薬に反応性・抵抗性双方の症状に奏功することが期待されている[10,11,12,19]。ただし、NMDA受容体機能を増強する本受容体グリシン(Gly)調節部位の種々の作動薬を既存薬に add on 投与する臨床試験では、陰性・認知症状の改善が報告されている一方で[10,11]、最近開発された Gly 輸送体阻害薬の効果は有意ではなく、結果が一定していない[12]。また、NMDA受容体機能不全の機序も明らかにされていない。

研究代表者は、a)NMDA受容体のコアゴニストとして作用するD-セリンが、成熟哺乳類の前脳部に高濃度に含まれNMDA受容体と類似した分布を示すこと[2,3,10]、b)細胞外D-セリンの調節にはグリアとニューロンの双方の活動が関係しており[4,6,8,20]、c)in vivo で、D-セリンが減少すると、もう一つの内在性NMDA受容体コアゴニストのグリシンの濃度が正常に維持されても、同受容体機能が低下すること[5,20]、等を見出し、統合失調症において、細胞外D-セリンシグナルの減弱がNMDA受容体の機能不全を引き起こす可能性を検討してきた[11,12]。また、本症の難治性症状を改善するため、D-セリンシグナルを増強する新規治療法の開発を進めてきた[10,12,19,22,23]。一方、大脳皮質ではニューロンが豊富な灰白質とグリアが優位な白質がほぼ同じ濃度のD-セリンを含むこと[9]に注目してきたが、近年、<sup>1</sup>H-MRIの拡散テンソル画像解析より統合失調症の白質の変化が報告され、<sup>2</sup>主として前脳部で白質に豊富なオリゴデンドログリア(OLG)を選択的に破壊したマウスにおいて本症モデルの異常行動が見られること、<sup>3</sup>白質のGlu伝達的重要性を示す所見が蓄積されている等の点に基づいて[18,24]、これまで未検討であった、白質におけるNMDA受容体-D-セリン系の分子細胞機構の解明を重視するに至り、本研究課題を計画した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、白質におけるGlu伝達-D-セリン系の調節の分子細胞メカニズムを解析し、灰白質と比較することにより、NMDA受容体機能不全が推測される統合失調症における病院・病態解明と新たな治療法開発の手がかりを得ることである。

このため、ラットやマウスを用いて、統合失調症における障害は推定される前脳部で、D-セリンの灰白質および白質の組織中および細胞外液中濃度を定量的に解析・比較する。また、前脳部・前頭葉皮質の白質中の細胞外液中D-セリンに対する、神経インパルス遮断薬、脱分極剤、グリア選択的活動抑制薬などの効果を検討し、神経伝達物質アミノ酸のグルタミン酸およびグリシンへの影響の異同を調べるとともに、前頭葉灰白質の細胞外D-セリンのこれら薬物への反応性を比較する。さらに、独自に作製したD-セリン特異的抗体を使って、免疫組織化学的に白質がD-セリンを含有する可能性を検証する。白質におけるD-セリンの存在は、白質の主要な構成細胞の一つであるOLGの選択的毒素を投与したマウスの脳内D-セリン濃度を定量することによっても検討する。

## 3. 研究の方法

本研究における白質のD-セリンの解析は、蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるキラルおよび非キラルアミノ酸の定量的分析法、in vivo ダイアリシス、免疫組織化学、化学的細胞選択的脳組織破壊法等の方法を用いて行った。実験は、昭和大学の動物実験委員会およびバイオセイフティー委員会(DNA組み換え実験)の審査・承認を得て実施した。また、データ解析を行った実験については、研究代表者が実施当時に所属した、東京医科歯科大

学および国立精神・神経センター（現・国立精神・神経医療研究センター）の動物実験委員会および組み換え DNA 実験委員会の審査・承認を得て行っている。

#### (1) HPLC によるキラルおよび非キラルアミノ酸の定量的分析法

本研究におけるキラルおよび非キラルアミノ酸の測定は、既報に従い[3]、組織および細胞外液を 4 %TCA ( trichloroacetic acid ) で処理し中和した後、*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-cystein (Boc-L-Cys) および *o*-phthaldialdehyde ( OPA ) で、内部標準物質の D-ホモシステイン酸と各内在性アミノ酸を誘導化した。これらのサンプルを蛍光検出器付き HPLC に注入し、励起波長 344 nm、発光波長 443 nm の条件下で定量的に解析した。

ドーパミンは、脳組織に内部標準物質の 3,4-dihydroxyhydro-cinnamic acid を加えた後 EDTA を含む perchloric acid でホモジナイズし、+0.7 V にセットした電気化学検出器付き HPLC で定量的に測定した[22]。

#### (2) in vivo ダイアリシス

D-セリンおよび他のアミノ酸の細胞外液中濃度を自由運動下のマウスで経時的に検討するため、in vivo ダイアリシス実験を既報に従って行った[5,7]。ダイアリシスチューブ（回収部分：長さ 2mm、内径 0.16mm、カットオフ 50,000；EICOM 社製）は、ステレオタキシー装置を用いて、先端が、グリア細胞優位の白質においては前頭葉皮質小翼（forceps minor：AP +1.85、L +0.85、V +3.0；Paxinos & Franklin のアトラス[13]）の bregma を基準とした座標）に、ニューロン優位の灰白質においては内側前頭葉皮質（AP +1.5、L +0.35、V +3.5）に刺入し、48 時間後に、リンゲル液（NaCl, 147 mM; KCl, 4 mM; CaCl<sub>2</sub>, 1.3 mM; pH 7.4）を 2 μl/min の流量で灌流した。細胞外液は 20 分ごとに、フラクションコレクターで 1 本のマイクロチューブに回収し、HPLC で種々のアミノ酸を定量した。

#### (3) 免疫組織化学法

マウスまたはラットを、ペンとバルビタール( 40mg/kg )麻酔下に、パラフォルムアルデヒド、またはパラフォルムアルデヒドおよびグルタルアルデヒド（抗 D-セリン抗体での染色時）で、灌流固定後、採取・凍結した脳から凍結連続脳切片を作製した。これらの切片を、neuronal nuclei/RNA-binding Fox3 (NeuN/Rbfox3; the neuronal nucleus marker [17], 希釈 1:100), glial fibrillary acidic protein (GFAP; the astroglia marker [1], 希釈 1:1000), myeline basic protein (MBP: the oligodendroglia marker [1], 希釈 1:5000), D-serine (希釈 1:5000)[未発表]等に対する特異的抗体を用いて、免疫組織化学的染色を行った。

#### (4) 化学的細胞選択的脳組織破壊法

白質を構成する主要な細胞であるオリゴデンドログリアを、選択的に破壊することが報告されている Cuprizone (cuprizone) を含む飼料または通常飼料（対照群）で 4 週間飼育したマウスにおいて、大脳新皮質組織中の D-セリンその他のアミノ酸を HPLC によって定量した。

一方、神経細胞体を選択的に破壊する興奮性神経毒のキノリン酸または溶媒（リン酸緩衝生理食塩水：対照群）を、麻酔下にステレオタキシーを用いて、ラットのニューロン優位の前頭前野の灰白質に微量注入した（AP +3.2、L +0.6、V +5.0；Paxinos & Watson のアトラス[14]）。この手術後 7 日後に内側前頭葉皮質および線条体を採取し、蛍光検出器付き HPLC によりアミノ酸を、電気化学検出器付き HPLC を使ってドーパミンを定量した[22]。

## 4 . 研究成果

本研究は白質における D-セリンの含有細胞、細胞外レベルや動態に関する初めての解析であり、次のような成果と展望が得られた。

#### (1) マウス前頭前野の白質および灰白質における組織中および細胞外液中 D-セリン濃度

D-セリンおよびその前駆体の L-セリンの組織中濃度は、双方の領域で有意な差異が見られなかったのに対して、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、グリシン、タウリン、GABA 等の神経伝達物質としての作用が認められるアミノ酸は、いずれも白質より灰白質の濃度の方が有意に高かった。これらの結果は、ヒト死後脳で研究代表者らが報告したデータと一致していた[9]。また、in vivo ダイアリシスを用いた検討から、マウスの forceps minor と内側前頭葉皮質における細胞外液中 D-セリン濃度は同程度であることがわかった。

上記の所見から、D-セリンは神経伝達物質アミノ酸とは異なる白質・灰白質間分布を示すこと

が明らかになり、機能にも違いがあることが示唆された。したがって、白質における D-セリンの含有細胞、グルタミン酸 NMDA 受容体系伝達との関連を解析することが統合失調症の病態理解にも有用であると考えられる。

#### (2) マウス前頭前野白質の細胞外 D-セリン濃度に対する神経およびグリアの活動性変化の影響

In vivoダイアリシスを用いて、自由運動下の動物の前頭葉皮質白質 (forceps minor) における細胞外D-セリンの動態を調べた。細胞外D-セリン濃度は、tetrodotoxinによる神経伝導遮断後には上昇傾向、veratridineの脱分極刺激 (神経活動上昇) に対しては有意な低下、fluorocitrateでグリア細胞の活動性を抑制した条件では減少傾向が見られ、同じ前頭葉皮質領域の灰白質での各処置に対する反応性[4]と同様の方向性の変化が認められた。

#### (3) 化学的細胞選択的脳組織破壊による脳組織中 D-セリン濃度の変化

##### キノリン酸の前頭葉灰白質内注入の影響

神経細胞体を破壊するキノリン酸を局所注入した前頭前野の灰白質において D-セリンが著明に減少した[21]。同部位では、従来の報告と一致して[11,15,17]、ニューロンマーカー・NeuN 様免疫反応が著明に減少し、アストログリアマーカー・GFAP やオリゴデンドログリア (OLG) マーカー・MBP に対する免疫反応は増大したことから[21]、神経細胞体選択的に変性・脱落が生じ、D-セリンがニューロンに含まれている可能性が支持された。

##### クブリゾンの全身的投与の影響

主にOLGを破壊するクブリゾンを投与したマウスでは、前頭前野の白質および灰白質のD-セリンが有意に減少した。また、L-セリンの減少が認められたのに対して、L-グルタミン酸には有意な変化が見られなかった。これらの結果から、D-セリンおよびその前駆体であるL-セリンがOLGに含まれる可能性が示唆された。

#### (4) 脳組織における D-セリンの免疫組織化学的検出

マウスおよびラットの前脳部では、抗 D-セリン抗体陽性細胞が灰白質および白質に検出された。さらに、各細胞マーカーとの二重染色を行う必要があるが、上記のキノリン酸およびクブリゾンの破壊実験の結果を考え合わせると、D-セリンがニューロンおよびOLGの双方に含有されるが示唆される。これまで、他の研究グループから、D-セリン様免疫反応がニューロンおよびグリアの双方に報告され議論が続いているが、D-セリン合成能をもつセリンラセマーゼがニューロンに局在する所見からは、D-セリンが少なくともニューロンに含有されると考えられる。しかし、本研究の結果を見ると、いずれか一方ではなく双方の細胞種に存在する可能性も検証することが重要と思われる。

#### (5) 統合失調症における白質の D-セリン

本研究より、新たに白質における細胞外液中 D-セリンの存在が明らかになり、グリアとニューロンの双方が、その濃度調節系に関与することを支持するデータが得られた。グリア細胞も NMDA 受容体を発現し、高次脳機能の基盤となる神経可塑性に重要な役割を果たすことが指摘されていること[16]より、今後は、これらの新知見をもと、D-セリンシグナルの低下が推測される統合失調症の病態における、白質の D-セリン-NMDA 受容体系の変化の検索を計画している。なお、本課題の期間中に開始する予定であったが、研究代表者の前任地からのヒト死後脳白質サンプルの移動手続きが、規則改訂等により 21 年度中に終了せず実現できなかった。

#### < 引用文献 >

- 1) Haas SJ, Ahrens A, Petrov S, Schmitt O, Wree A. Quinolinic acid lesions of the caudate putamen in the rat lead to a local increase of ciliary neurotrophic factor. *J Anat.* 2004, 204:271-281.
- 2) Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, Fujii N, Harada K, Oka T, Takahashi K. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Let.* 1992, 296: 33-36.
- 3) Hashimoto A, Nishikawa T, Oka T, Takahashi K (1993) Endogenous D-serine in rat brain: N-methyl-D-aspartate receptor-related distribution and aging. *J Neurochem* 1993, 60: 783-786.
- 4) Hashimoto A, Oka T, Nishikawa T. Extracellular concentration of endogenous free D-serine in the rat brain as revealed by in vivo dialysis. *Neurosci.* 1995, 66: 635-643.
- 5) 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.* 2015, 122:1099-1103.

- 6) Ishiwata S, Umino A, Nishikawa T. Involvement of neuronal and glial activities in control of the extracellular D-serine concentrations by the AMPA glutamate receptor in the mouse medial prefrontal cortex. *Neurochem Int.* 2017, 119:120-125.
- 7) 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*, 2013, 16: 1395-1406.
- 8) 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*, 2006, 113:1717-1721.
- 9) Kumashiro S, Hashimoto A, Nishikawa T. Free D-serine in post-mortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases. *Brain Res.* 1995, 681: 117-125.
- 10) Nishikawa T. Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879:3169-3183.
- 11) Nishikawa T. D-Serine signaling and schizophrenia, Chapter 6, Part II “Physiological Functions and Pathophysiology of D-Serine”, In “D-Amino Acids – Physiology, Metabolism, and Application –”, Eds: Yoshimura T, Nishikawa T and Homma H, pp. 81-100, Springer, Tokyo, 2016.
- 12) Nishikawa T., Umino A., Umino M. (2021) D-Serine: Basic Aspects with a Focus on Psychosis. In: Riederer P., Laux G., Nagatsu T., Le W., Riederer C. (eds) *NeuroPsychopharmacotherapy*. pp 29, Springer, Cham.
- 13) Paxinos G, Franklin K. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2th ed. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2004.
- 14) Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd ed. Academic Press, San Diego, 1986.
- 15) Rosenberg PA, Dai W, Gan XD, Ali S, Fu J, Back SA, Sanchez RM, Segal MM, Follett PL, Jensen FE, Volpe JJ. Mature myelin basic protein-expressing oligodendrocytes are insensitive to kainate toxicity. *J Neurosci Res* 2003, 71:237-245
- 16) Sakry D, Neitz A, Singh J, Frischknecht R, Marongiu D, Binamé F, Perera SS, Endres K, Lutz B, Radyushkin K, Trotter J, Mittmann T. Oligodendrocyte precursor cells modulate the neuronal network by activity-dependent ectodomain cleavage of glial NG2. *PLoS Biol.* 2014, 12:e1001993
- 17) Senatorov VV, Ren M, Kanai H, Wei H, Chuang DM. Short-term lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease. *Mol Psychiatry* 2004, 9: 371-385
- 18) Sequeira PA, Martin MV, Vawter MP. The first decade and beyond of transcriptional profiling in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2012, 45:23-36.
- 19) Tanii Y, \*Nishikawa T, Hashimoto A, Takahashi K: Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994, 269: 1040-1048.
- 20) Umino A, Ishiwata S, Iwama H, Nishikawa T. Evidence for Tonic Control by the GABAA Receptor of Extracellular D-Serine Concentrations in the Medial Prefrontal Cortex of Rodents. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:240.
- 21) Umino A, Iwama H, Umino M, Shimazu D, Kiuchi Y, Nishikawa T. Effects of Quinolinic Acid-Induced Lesion of the Medial Prefrontal Cortex on Prefrontal and Striatal Concentrations of D-Serine in the Rat. *Neurochem Res.* 2022, in press.
- 22) Umino A, Takahashi K, Nishikawa T: Characterization of phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Br J Pharmacol*, 1998, 124:377-385.
- 23) Umino M, Umino A, Nishikawa T. Effects of selective calcium-permeable AMPA receptor blockade by IEM 1460 on psychotomimetic-induced hyperactivity in the mouse. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018, 125:705-711.
- 24) Xu H, Li XM. White matter abnormalities and animal models examining a putative role of altered white matter in schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2011, 2011:826976.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Umino A, Iwama H, Umino M, Shimazu D, Kiuchi Y, Nishikawa T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effects of quinolinate-induced lesion of the medial prefrontal cortex on prefrontal and striatal concentrations of D-serine in the rat.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochem Res	6. 最初と最後の頁 13 pages
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-022-03627-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uezato A, Jitoku D, Shimazu D, Yamamoto N, Kurumaji A, Iwayama Y, Toyota T, Yoshikawa T, Haroutunian V, Bentea E, Meller J, Sullivan CR, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE, Nishikawa T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Differential genetic associations and expression of sulfation associated SLC35B2 in bipolar disorder and schizophrenia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neural Transm (Vienna)	6. 最初と最後の頁 13 pages
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-022-02503-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa T., Umino A., Umino M.	4. 巻 Online Book
2. 論文標題 D-Serine: Basic Aspects with a Focus on Psychosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In: Riederer P., Laux G., Nagatsu T., Le W., Riederer C. (eds) NeuroPsychopharmacotherapy.	6. 最初と最後の頁 29 pages
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-56015-1_470-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa T., Umino A., Umino M.	4. 巻 Online Book
2. 論文標題 D-Serine in the Treatment of Psychosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In: Riederer P., Laux G., Nagatsu T., Le W., Riederer C. (eds) NeuroPsychopharmacotherapy.	6. 最初と最後の頁 14 pages
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-56015-1_470-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西川 徹	4. 巻 23
2. 論文標題 統合失調症の興奮性アミノ酸仮説の歴史の変遷と今後	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 773-786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Y, Nomura J, Kamiguchi H, Nishikawa T, Takumi T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Transcriptome analysis of human neural cells derived from isogenic embryonic stem cells with 16p11.2 deletion. Mar 27:S0168-0102(21)00068-7.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uezato A, Toyofuku A, Umezaki Y, Nishikawa T.	4. 巻 127
2. 論文標題 Oral dysesthesia associated with autistic traits: a retrospective chart review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 347-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/eos.12620	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西川 徹	4. 巻 91
2. 論文標題 D-セリンと精神疾患 特集「D-アミノ酸生物学の展開」	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 338-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910338	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiwata Sayuri, Umino Asami, Nishikawa Toru	4. 巻 119
2. 論文標題 Involvement of neuronal and glial activities in control of the extracellular d-serine concentrations by the AMPA glutamate receptor in the mouse medial prefrontal cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 120 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umino Masakazu, Umino Asami, Nishikawa Toru	4. 巻 125
2. 論文標題 Effects of selective calcium-permeable AMPA receptor blockade by IEM 1460 on psychotomimetic-induced hyperactivity in the mouse	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 705 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-017-1827-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uezato Akihito, Toyofuku Akira, Umezaki Yojiro, Nishikawa Toru	4. 巻 in press
2. 論文標題 Oral dysesthesia associated with autistic traits: a retrospective chart review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Oral Sciences	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/eos.12620	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umezaki Yojiro, Miura Anna, Shinohara Yukiko, Mikuzuki Lou, Sugawara Shiori, Kawasaki Kaoru, Tu Trang, Watanabe Takeshi, Suga Takayuki, Watanabe Motoko, Takenoshita Miho, Yoshikawa Tatsuya, Uezato Akihito, Nishikawa Toru, Hoshiko Ken, Naito Toru, Motomura Haruhiko, Toyofuku Akira	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical characteristics and course of oral somatic delusions: a retrospective chart review of 606 cases in 5 years	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2057 ~ 2065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S167527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Nishikawa T
2. 発表標題 D-Serine signaling and NMDA receptor dysfunction: Implication for the pathophysiology and therapeutic development of schizophrenia
3. 学会等名 33rd CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishikawa T
2. 発表標題 D-Serine and Nmda Receptor in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia
3. 学会等名 Schizophthrenia International Research Society 2022 Annual Copngress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上里彰仁, 岩山佳美, 小林桃子, 海野真一, 豊田倫子, 海野麻未, 山田和男, 山本直樹, 吉川武男, 西川 徹
2. 発表標題 統合失調症死後脳におけるD-セリンの代謝・機能関連遺伝子の発現
3. 学会等名 第16回D-アミノ酸学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishikawa T, Umino A, Umino M, Ishiwata S, Iwama H, Kiuchi Y
2. 発表標題 Involvement of AMPA glutamate and GABAA receptor in the control of D-serine signaling in mammalian brains: implications for pathophysiology research and treatment development of schizophrenia.
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-Amino Acid Research, Tokyo, 11-13 September 2019. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umino M, Umino A, Ishiwata S, Hayakawa K, Kiuchi Y, Nishikawa T
2. 発表標題 D-Serine in the white and gray matter in mammalian brains.
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-Amino Acid Research, Tokyo, 11~13 September 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川徹, 海野麻未, 海野真一, 木内祐二
2. 発表標題 統合失調症のグルタミン酸系を標的とした治療法開発の問題点と新しいアプローチ
3. 学会等名 第15回統合失調症学会・富山・2020.3.21 (抄録掲載:学会はコロナウイルス感染対策のため延期)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 海野 麻未, 石渡 小百合, 岩間 久行, 西川 徹
2. 発表標題 前頭葉皮質におけるGABAA受容体による細胞外D-セリン濃度の調節
3. 学会等名 第14回 D-アミノ酸学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海野真一, 海野麻未, 西川 徹
2. 発表標題 マウスにおける選択的なカルシウム透過型AMPA受容体遮断のIEM1460による精神異常発現薬誘発性の活動性増加の抑制
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Nishikawa
2. 発表標題 Postnatal development of behavioral and biochemical effects of psychostimulants
3. 学会等名 WFSBP KOBE 2018 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 徹
2. 発表標題 ヒトを対象にした精神医学研究の方法論について
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 徹
2. 発表標題 脳科学から見た統合失調症研究の最先端
3. 学会等名 第28回地域精神保健学講座 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 徹
2. 発表標題 統合失調症の分子メカニズムと新しい治療法
3. 学会等名 昭和大学薬理学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川 徹
2. 発表標題 脳内D-セリンシグナル調節の分子細胞機構
3. 学会等名 国立精神・神経医療研究センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 徹
2. 発表標題 こころを支える脳の話～精神疾患を克服するために～
3. 学会等名 第23回こころの健康フェスティバル（東京都足立区主催）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 西川 徹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 学樹書院	5. 総ページ数 117-136
3. 書名 精神医学における仮説の形成と検証（責任編集：大森哲郎 総監修：山脇成人・神庭重信）	

1. 著者名 竹内 崇、西川 徹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1280-1283
3. 書名 病期・病態・重症度からみた疾患別看護課程 第4版（編集 井上智子・窪田哲朗）	

1. 著者名 西多昌規, 西川 徹 (「不安」の項目担当)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1099 (pp. 387-401)
3. 書名 緊急度・重症度からみた 症状別看護過程 + 病態関連図 第3版 井上知子・窪田哲朗編集	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	海野 麻未  (Umino Asami)		
研究協力者	海野 真一  (Umino Masakazu)		昭和大学異動後 (2019年4月より)
研究協力者	木内 祐二  (Kiuchi Yuji)		昭和大学異動後 (2019年4月より)
研究協力者	上里 彰仁  (Uezato Akihito)		
研究協力者	治徳 大介  (Jitoku Daisuke)		昭和大学異動後前 (2018年9月まで)

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	塩飽 裕紀  (Shiwaku Hiroki)		昭和大学異動後前（2018年9月まで）

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	University of Alabama	University of Toledo	