

機関番号：82609
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591383
 研究課題名（和文） カルボニルストレス関連分子の統合失調症病態における生理学的意義に関する研究
 研究課題名（英文） Research on pathophysiology and mechanisms to develop carbonyl stress-related schizophrenia
 研究代表者
 新井 誠（ARAI MAKOTO）
 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・主席研究員
 研究者番号：80356253

研究成果の概要（和文）：生体内での終末糖化産物（ペントシジン）が蓄積する状態は、「カルボニルストレス」と提唱されている。我々は、およそ 2 割の統合失調症の病態にカルボニルストレスが関与することを独自に発見した。これらの症例では代表的カルボニル除去分子であるビタミン B6 が顕著に低下し、一部の症例でカルボニル除去系酵素グリオキサラーゼ I（GLO1）の遺伝子変異による活性低下が生じていることを明らかにした。本研究によって、カルボニルストレス性統合失調症患者は、生化学的所見（ペントシジンやビタミン B6）、GLO1 の遺伝子型による早期診断が行え、また、活性型ビタミン B6（ピリドキサミン）は、カルボニルストレス性統合失調症の病態に根ざした治療薬となりうる可能性があること明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Accumulation of advanced glycation end products, including pentosidine, results from “carbonyl stress,” a state featuring an increase in reactive carbonyl compounds and their attendant protein modifications. We found a cross-sectional link, albeit incomplete, between glyoxalase I defect-elicited carbonyl stress and a subgroup of patients with schizophrenia. Thus, agents such as pyridoxamine able to inhibit advanced glycation end product formation or entrap reactive carbonyl compounds may also prove to be of therapeutic value.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：7215

キーワード：統合失調症・カルボニルストレス・酸化ストレス・遺伝子変異・グリオキサラーゼ・ビタミン

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、気分障害と並ぶ精神科を代表する二大精神疾患である。生涯罹患率が 1%と高く、高血圧、糖尿病など同様に「あ

りふれた病気（common disease）」と呼ばれる。厚生労働省の平成 20 年度患者調査によれば、「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の総患者数は 795,000 人と報告されているものの、未だその発症に関わる遺

伝要因と環境要因を特定することが困難な現状にある。当事者家族の負担などまで含めれば社会的、経済的に広範囲な問題を生じている。統合失調症は、早期に発見し、早い段階から治療を開始するほど、良い経過を辿って社会生活へ復帰できることが明らかにされている。したがって、統合失調症の早期診断に役立つ生物学的指標の同定、原因解明と有効な治療法・予防法の創出は、精神科医療における最も優先されるべき課題であると考えられる。

本研究では、統合失調症の病態における「グリオキサラーゼ代謝の関与」を作業仮説として着想し、統合失調症多発家系の発端者から、反応性カルボニル化合物を解毒する酵素であるグルオキサラーゼ I (GLO1) の遺伝子にフレームシフト変異を同定した。このフレームシフト変異を保有するヘテロ接合体症例の末梢血では、遺伝子変異による酵素活性の半減のため、終末糖化産物 (Advanced glycation end products, AGEs) のひとつであるペントシジンが健常者の約 3.7 倍にまで蓄積し (生体内で AGEs が蓄積する状態は、総称して「カルボニルストレス」と提唱されている)、ペントシジンの消去系として機能するビタミン B6 が枯渇していることを発見した。

この統合失調症多発家系での希少変異の同定を機に、弱い効果の遺伝子多型では見えてこなかった稀な変異によって強調されたカルボニルストレス性統合失調症の病態を体系的に理解することで、統合失調症の異種性を回避した病態原理を解明することが可能になると考えた。さらに、従来の手法や病態仮説からは予測できない「カルボニルストレス」を発見したことで、統合失調症の新たな治療戦略の進展に結びつく知見が得られ、これまでの抗精神病薬の作用機序とは異なる新しい分子機序の発見と処遇困難な症例への臨床的波及効果が見込まれることが十分に期待できると考えた。

2. 研究の目的

生体内におけるカルボニルストレス消去系として、GLO1 とビタミン B6 代謝が主要な働きを担っている。これらの代謝系は、統合失調症との関連が報告されるグルタチオン、ホモシステイン、葉酸などの幾つかの分子群とも相互作用し、身体の恒常性維持に機能していることが知られている。近年では、気分障害、自閉症、不安障害など複数の疾患に GLO1 代謝の機能不全が影響を及ぼしていること、また、動物モデルを用いた研究からも不安様行動と関連することが報告され、高次の精神活動に GLO1 代謝が深く関与している可能性を示唆する証拠が集積されつつある。

本研究は、カルボニルストレス代謝制御の分子基盤について、生化学、分子遺伝学アプローチにより解析することで、疾患の早期診断法を創出し、新たなカルボニルストレス回避の機序を明らかにすることで治療、予防法を開発することを目標とした。第一に、統合失調症患者と健常者の末梢血中のペントシジン、ビタミン B6 量を測定して比較検討するとともに、GLO1 変異との関連について明らかにすることを目的とした。第二に、GLO1 の希少変異を保有・非保有検体の生体試料 (DNA、血液成分、リンパ芽球様細胞株) を用いたオミックス解析を実施し、GLO1 代謝関連分子群と疾患との関連を明らかにすることを目的とした。第三に、バイオマーカーに基づき症例をクラスタリングすることでその分子基盤を明らかにするとともに、基礎と臨床情報を統合して、患者個々の病態に則した個別化医療を実現する糸口を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 末梢血ペントシジン、ビタミン B6 の定量

血漿ペントシジン量及び血清ビタミン B6 は、統合失調症の DSM-IV 診断基準を満たす 45 名と健常者 61 名を対象にして high-performance liquid chromatography にて定量を行った。また、赤血球とリンパ芽球様細胞株を利用し、酵素活性について spectrophotometric assay を行い、タンパク質発現を western blotting にて定量した。さらに、多施設共同研究により、症例を拡大して上述の所見を確認した。他の精神疾患、糖尿病、腎不全、甲状腺機能障害、重篤な身体疾患を有する者は本研究から除外した。

(2) GLO1 のリシーケンス

1,761 名の統合失調症患者と 1,921 名の健常者を含む 3,682 名の被験者から提供された DNA サンプルを用いて、GLO1 の全翻訳領域、非翻訳領域について、変異・多型探索を実施した。遺伝子増幅領域における polymerase chain reaction (PCR) 条件は、特異的プライマーを用いて最適化した。

(3) GLO1 代謝関連分子群の定量

カルボニルストレス代謝制御ネットワークに関連するグルタチオン、ホモシステイン、葉酸、アミノ酸、ビタミン代謝の各分子群について末梢血レベルを定量し、疾患群と健常者群を比較した。また、バイオマーカーによって階層化した幾つかの症例について、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を

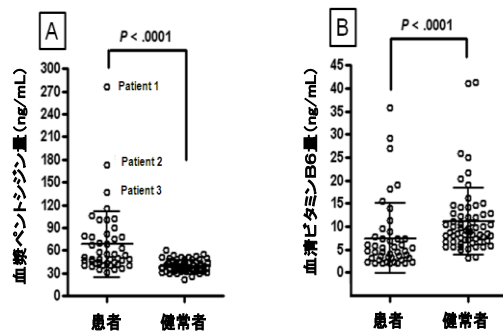
実施した。さらに、代謝関連遺伝子群の律速酵素についてリシーケンスによる機能的変異の探索を実施するとともに、臨床情報を加味した検討を加えた。本研究は、東京都精神医学総合研究所および東京都立松沢病院、研究参加施設の倫理委員会の承認を得て被験者には十分な説明と文書による同意を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症とカルボニルストレス

これまでにペントシジンやカルボキシメチルリジンなど多くの AGEs 構造体が同定されており、その生成過程や各種疾患における体内動態とその生理的意義が内科系疾患を中心に研究がなされている。本研究において、我々は、一部の統合失調症の病態に「カルボニルストレス」が関連する可能性を見出した（下図参照：Arai et al., *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 特許公開 2009-39088）。

図. 統合失調症群と健常対照者群におけるペントシジン量(A)とビタミンB6量(B)



統合失調症では、健常者に比べて顕著なペントシジン蓄積とビタミンB6減少を認める。ペントシジンレベルが130ng/ml以上と顕著な上昇を示した統合失調症3例(patient 1, 2, 3)は、いずれもが重篤な精神症状を呈し、10~33年にわたり長期入院している治療抵抗性の症例であった(Arai et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2010)。

45名の統合失調症の血漿成分中のペントシジンレベルを定量した結果、21例(46.7%)において55.2 ng/ml以上(健常者のペントシジン平均値+2SDをカットオフ値とした)のペントシジン上昇が認められた(上図A)。統合失調症患者のペントシジン値(平均値: 68.4 ng/ml)は、健常者(平均値: 39.6 ng/ml)の約1.7倍にまで達していた。特に、ペントシジンレベルが130ng/ml以上と顕著な上昇を示した統合失調症3例は、いずれもが重篤な精神症状を呈し、10~33年にわたり長期入院している治療抵抗性の症例であった。うち1人は、多発家系の発端者であり、ペントシジン蓄積に遺伝的背景をうかがわせる症例だった。近年、抗精神病薬による糖尿病の増加が取り上げられるようになってきているが、これらカルボニルストレスを示した症例では、ペントシジン上昇の三大要因である糖

尿病、リウマチ、腎機能障害のいずれも認められなかったことから、症例におけるペントシジン上昇はこれら疾患による二次性のものではなく特発性であり、統合失調症と関連する可能性が示唆された。さらに、一部の症例からはAGEs消去系におけるGLO1の遺伝的機能低下が同定されたことから、遺伝子変異症例におけるカルボニルストレスは発症前から持続的に存在していた可能性が示唆された。

(2) カルボニルストレスとビタミンB6

生体内でのカルボニルストレス消去系に機能する分子のひとつとしてビタミンB6がある。ビタミンB6は、生体内でピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミンに相互変換されて様々な生理機能に重要な役割を担っている。今回、我々は、統合失調症患者におけるペントシジン蓄積に加えて、ビタミンB6濃度が顕著に減少していることを見出した(左図B)。ビタミンB6(ピリドキサル)の低下が認められた11例中4例の統合失調症患者では検出限界値以下(<2ng/ml)であった。これは、ピリドキサミン(カルボニルストレス消去能を有する)がカルボニルストレスを抑制するために動員され枯渇した結果である可能性が考えられた。

さらに、上記45症例を含む304例の統合失調症患者の末梢血を利用して検討した結果、約39%がペントシジン蓄積を呈し、これら症例の約45%にビタミンB6低下が認められることを追認し、「カルボニルストレス性統合失調症」が全体の約17%に存在することを明らかにした(日本統合失調症学会最優秀学術賞表彰2010年3月; 読売新聞報道2010年6月18日; 東京都医学研究機構理事長表彰2010年11月)。

(3) カルボニルストレスとGLO1リシーケンス

我々は、統合失調症患者におけるカルボニルストレスの分子基盤を探るため、3,682名の被験者から提供されたDNAを用いて、GLO1について遺伝子解析を行い、稀な遺伝子変異の同定に成功した。フレームシフト変異をヘテロ接合体で有する統合失調症患者と健常者では、GLO1 mRNA、タンパク質発現、酵素活性が約50%まで低下し、血漿ペントシジンレベルは平均80.9 ng/mlと健常者の平均45.3 ng/mlに比べて顕著な上昇を認めた。また、ミスセンス変異をホモ接合体で有する統合失調症患者でも酵素活性に約15~20%の低下が認められ、血漿ペントシジン蓄積も観察された。一方、フレームシフト変異を持つ健常者では酵素活性の低下が認められたにも関わらずペントシジン値は全員が正常範

困であったことから、健常者においては、ペントシジン蓄積を回避する何らかの代償機構の存在が示唆された。

(4)カルボニルストレスと AGEs-RAGE 代謝

GLO1 代謝と相互に関連する代謝ネットワーク分子群のプロファイルから、主成分分析を行った結果、AGEs の消去系として機能することが知られる esRAGE がカルボニルストレス性統合失調症の抑制因子として抽出された。統合失調症 106 名、健常者 80 名について esRAGE を定量したところ、患者群の 36 名 (34%) に esRAGE 低下が認められた。一方、健常者群での esRAGE 低下は 11 名 (13.8%) であった ($P=0.0017$, Odds ratio = 3.2)。また、esRAGE の低下は、GLO1 変異型の症例に比べて野生型の症例において顕著であった。さらに、esRAGE 低下を認めた症例での遺伝子変異を疑い、esRAGE をコードする *AGER* に関してリシーケンスを実施した結果、esRAGE の発現と関連する variant を同定した。本研究によって、およそ 1 割の統合失調症にペントシジン蓄積・ビタミン B6 低下・esRAGE 低下を認め、その遺伝的要因として、GLO1 と *AGER* 変異が関連することを明らかにした。さらに、ペントシジン蓄積、ビタミン B6 低下、esRAGE 低下を伴う症例とペントシジン正常、ビタミン B6 正常、esRAGE 正常の症例とを比較すると、前者において、発症年齢の若年化、入院期間の長期化、抗精神病薬投与量の増加が認められた。

(5)まとめ

カルボニルストレス性統合失調症患者は、生化学的所見 (ペントシジンやビタミン B6)、*AGER* や *GLO1* の遺伝子型による早期診断が行える。また、ピリドキサミンは、カルボニルストレス性統合失調症の病態に根ざした治療薬となりうる可能性がある。一部の統合失調症患者ではあるものの、生化学的機序に基づいた予防・治療法が確立されれば、その臨床的意義は高いと考えられる。

本研究は、統合失調症の原因と結びつく物質の初めての同定であり、具体的な代謝経路の障害を突き止めた成果である。統合失調症という複雑な症候群から初めて均一な個別の病態を特定できたことで、原因療法による治療と個別化医療への応用が期待できる。また、患者の社会復帰を大きく助け、家族や職場など、とりまく生活環境の改善に貢献できると考えられる。思春期に前駆症状を呈する児童は、成人までに統合失調症を含む様々な精神的問題を生じることが報告されている。前駆症状を持つ児童に抗カルボニルストレス薬補充を行うことで、精神疾患の予防がで

きる可能性が高く、早期介入・予防医学研究への応用に活用できると考えられた。

継続的に医療を受けている統合失調症の傷病別推計患者数は 79 万人を超え (厚生労働省平成 20 年度調査)、精神疾患は、循環器疾患、癌とともに我が国の三大疾患と位置づけられるようになりつつある。今回の研究成果が、ペントシジン、ビタミン B6、*AGER* 遺伝子変異、*GLO1* 遺伝子変異を指標にしたカルボニルストレス性統合失調症の早期診断に適応され、活性型ビタミン B6 (ピリドキサミン) が治療、予防薬として臨床応用されることが望まれる。

本研究では、多くの医療従事者の皆様方からのご助言と多大なるご協力を頂き、また、何よりも本研究にご理解とご協力を頂いた当事者の方々とご家族の皆さまに、心より感謝を申し上げます。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 岡崎祐土, 宮田敏男. 脳科学研究から見てきた統合失調症の病態および治療と予防の展開 精神医学 (印刷中) (査読あり)
- ② 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 菊地克史, 吉川武男, 岡崎祐土, 宮田敏男. 統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略 精神神経学雑誌 (印刷中) (査読あり)
- ③ 新井誠 (2010) 統合失調症患者の一部に見られるカルボニルストレス. PSYCHOABSTRACT No. 6: 21-22. (査読なし)
- ④ Arai M, Itokawa M. A Hard Road of Psychiatric Genetics: Schizophrenia and DPYLS2. J Hum Genet. 2010;55(7):397-399. (査読あり)
- ⑤ Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2010; 67(6):589-597. (査読あり)
- ⑥ 新井誠, 吉川武男, 岡崎祐土, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレスと

Glyoxalase I. 分子精神医学 2010; 10(3): 52-54. (査読なし)

- ⑦ Itokawa M, Arai M, Yoshikawa T, Okazaki Y, Miyata T (2010) Novel mechanism of mental illness: Carbonyl stress induced schizophrenia: a glyoxalase I deficit pedigree with psychosis. IMARS Highlights 6(3):9-13. (査読なし)
- ⑧ 新井誠, 市川智恵, 糸川昌成 (2010) 脳と心の分子メカニズム: 大きな遺伝子効果を利用した統合失調症の病因研究. Biophilia 6(1):6-12. (査読なし)
- ⑨ 新井誠, 糸川昌成, 吉川武男. 進化による疾病(生活習慣病)の変化 精神疾患. 成人病と生活習慣病 2009; 39(12):1345-1350. (査読なし)
- ⑩ 糸川昌成, 数藤由美子, 新井誠, 本多真. 統合失調症の遺伝子研究による病態解明. 精神医学 2009; 51(2):185-193. (査読あり)

[学会発表] (計 58 件)

- ① 新井誠ら, カルボニルストレス性統合失調症と関連する rare variants 探索: 新学術領域研究「パーソナルゲノム情報」平成 22 年度第 2 回班会議, 学術総合センター, 東京 [2010/12/17]
- ② 新井誠ら, 統合失調症の病因と病態に関する代謝カスケード分子群の研究. 第 43 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2010/12/03]
- ③ Arai M et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego Convention Center, San Diego, USA [2010/11/15]
- ④ 新井誠ら, カルボニルストレスを呈する統合失調症の代謝制御に関する研究. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 北九州 [2010/10/08]
- ⑤ 新井誠ら, 統合失調症のメタボロミクス解析. 文部科学省科学研究補助金新学術領域研究「パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明」平成 22 年度第 1 回班会議, 神戸 [2010/08/20]
- ⑥ 新井誠ら, 染色体均衡転座を持つ男性統合失調症患者から同定された DISC-M の resequence 解析. 第 5 回日本統合失調症学会, 福岡 [2010/03/27]
- ⑦ 新井誠ら, 統合失調症の病態におけるカルボニルストレス代謝制御に関する研究. 第 5 回日本統合失調症学会, 福岡 [2010/03/26]
- ⑧ 新井誠ら, 統合失調症の病態に関わる代謝カスケード遺伝子群の resequence

解析. 第 5 回日本統合失調症学会, 福岡 [2010/03/26]

- ⑨ 新井誠ら, 大きな遺伝子効果を利用した統合失調症の病因研究. 平成 21 年度文部科学省特定領域研究「統合脳」第 5 領域班会議, 東京 [2009/12/19]
- ⑩ 新井誠ら, 稀な遺伝子変異症例の分子基盤に基づく統合失調症の診断・治療法の開発. 第 42 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2009/12/04].
- ⑪ 新井誠ら, カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 19 回日本メイロード学会学術集会, 金沢 [2009/11/20]
- ⑫ 新井誠ら, カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸 [2009/10/24]
- ⑬ 新井誠ら, カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都 [2009/04/25]
- ⑭ 新井誠ら, 稀少変異アプローチによる統合失調症の病態解析. 第 4 回日本統合失調症学会, 大阪 [2009/01/31]
- ⑮ 新井誠ら, 遺伝子変異症例からの統合失調症感受性遺伝子の同定. 第 81 回日本生化学会, 神戸 [2008/12/11]
- ⑯ 新井誠ら, 稀な遺伝子変異をもつ症例を出発点とした統合失調症感受性遺伝子の同定. 第 41 回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪 [2008/12/5].
- ⑰ Arai M et al. Detection of a vulnerable gene for schizophrenia by investigating a case carrying a rare mutation. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, Washington, DC, USA. [2008/11/18]

[図書] (計 6 件)

- ① Itokawa M, Arai M, Yoshikawa T, Okazaki Y, Miyata T. (2010) A novel mechanism of mental illness: Carbonyl stress induced schizophrenia: A glyoxalase I deficit pedigree with psychosis. In: Maillard Reaction: Interface between Aging, Nutrition and Metabolism: Thomas MC, Forbes J, eds, pp46-50. Cambridge: RSC Publishing.
- ② 糸川昌成, 市川智恵, 新井誠 (2010) グルタミン酸関連遺伝子と統合失調症: 専門医のための精神科臨床レビュー 16, 脳科学エッセンシャル (神庭重信, 加藤忠史責任編集), pp141-145. 東京: 中山書店.
- ③ 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵 (2010) 統

合失調症 Q&A:こころのりんしょう a・la・carte, 29(2):169.

- ④ 糸川昌成, 市川智恵, 新井誠 (2010) 統合失調症 Q&A: 統合失調症は遺伝するのでしょうか? 親戚に患者がいても、子どもが病気になる心配はないですか? こころのりんしょう a・la・carte 29(2):164
- ⑤ 糸川昌成, 市川智恵, 新井誠 (2010) グルタミン酸関連遺伝子と統合失調症. In: 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(神庭重信, 加藤忠史責任編集), pp141-145. 東京: 中山書店.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 統合失調症の検出方法

発明者: 糸川昌成, 新井誠

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: 特願 2010-112545

出願年月日: 2010 年 5 月 1 4 日

国内外の別: 国内

名称: 統合失調症の検査および治療

発明者: 糸川昌成, 宮田敏男, 新井誠

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: 国際出願 PCT/JP2008/063803,

国際公開 W02009/025159

出願年月日: 2008 年 7 月 31 日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: 統合失調症の検査および治療

発明者: 糸川昌成, 宮田敏男, 新井誠

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: 特開 2009-39088, 特願 2007-214047

取得年月日: 2009 年 2 月 26 日

国内外の別: 国内

[その他]

- ① ホームページ: 東京都医学総合研究所
統合失調症・うつ病プロジェクト
<http://www.igakuken.or.jp/index.htm>
1
- ② 新井誠. 脳とこころの分子メカニズム:
カルボニルストレスと精神疾患のかかわり [講演] さくら会家族教室, 世田谷区立総合福祉センター, 東京 [2010/10/30]
- ③ 糸川昌成, 新井誠 (2010) 統合失調症

の約 2 割にカルボニルストレスが関連 [取材]. Medical Tribune 電子版, MT Pro [2010/06/16]

- ④ 糸川昌成, 新井誠 (2010) 統合失調症示す血中物質 [取材]. 読売新聞夕刊 [2010/06/08]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新井 誠 (Arai Makoto)

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・主席研究員

研究者番号: 80356253

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

糸川 昌成 (ITOKAWA MASANARI)

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・プロジェクトリーダー (参事)
研究者番号: 40332324

岡崎 裕士 (OKAZAKI YUJI)

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・客員研究員

研究者番号: 40010318

宮田 敏男 (MIYATA TOSHIO)

東北大学大学院医学系研究科付属創生応用医学研究センター・センター長 (教授)

研究者番号: 10222332

吉川 武男 (YOHSIKAWA TAKEO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 30249958

大西 哲生 (OHNISHI TETSUO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号: 80373281