

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K20602

研究課題名（和文）多層的解析による精神疾患の脳・心臓病態解明：Diseasomeの具現化へ

研究課題名（英文）Elucidating Brain and Heart Pathophysiology of Mental Disorders through Multilayered Analysis: The Embodiment of the Diseasome

研究代表者

尾崎 紀夫 (Ozaki, Norio)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：40281480

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：健康者及び22q11.2欠失患者iPS細胞由来心筋細胞を対象としたRNA-seq解析から、22q11.2欠失患者におけるゴルジ体および小胞体の異常が示唆された。心臓におけるゴルジ体・小胞体異常は、心不全や不整脈等の心疾患発症・進展に寄与することが多数報告されており、22q11.2欠失患者心筋細胞で生じる脆弱性の原因の一つであると考えられた。加えてすでに我々は22q11.2欠失患者ドパミン神経細胞において小胞体ストレス応答異常があることを明らかにしており、心臓と脳の共通病態のひとつとして小胞体異常が存在している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、精神疾患の病態解明研究においては、統合失調症等精神疾患患者は短命で、その死因として心臓死が多いことが示されているにも関わらず、脳病態の解明に専ら焦点づけられ、心臓病態と脳病態との関係性に関してはアプローチされることすら乏しかった。本研究により、精神疾患と心疾患双方のリスクである22q11.2欠失患者心筋細胞におけるゴルジ体および小胞体異常の存在が明らかとなったことは、精神疾患患者の心身両面における健康寿命延伸、22q11.2欠失患者の家族からの、「心臓に病気があっても安全に使える治療法の開発を」という思いの実現に繋がり得る成果である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to elucidate cardiac pathology using patient-derived iPS cells and model mice with genomic variants such as 22q11.2 deletion and 3q29 deletion, which are risk factors for both psychiatric and cardiac disorders. Bulk RNA-seq analysis of cardiomyocytes derived from iPS cells from healthy controls and patients with 22q11.2 deletion (22qdel-PT) suggested Golgi and endoplasmic reticulum abnormalities in cardiomyocytes derived from 22qdel-PT. It has been reported that Golgi and endoplasmic reticulum abnormalities in the heart contribute to the development and progression of cardiac diseases such as heart failure and arrhythmia, and may be one of the causes of vulnerability in heart of 22qdel-PT. We have also shown that the endoplasmic reticulum stress response is abnormal in dopaminergic neurons derived from 22qdel-PT. These results suggest that endoplasmic reticulum abnormalities may be common in the pathological background of both heart and brain.

研究分野：精神医学

キーワード：22q11.2欠失 3q29欠失 iPS細胞 精神疾患 心疾患

1. 研究開始当初の背景

精神疾患は心疾患の合併率が高いことと同時に、心疾患に精神疾患が併発し易いことが報告されてきた。この両者の因果関係について研究代表者は、循環器内科医と協力して精神疾患に必発の睡眠障害が動脈硬化性病変を介して心疾患が併発する可能性を報告した¹⁾。さらに研究代表者は、統合失調症発症に強く寄与するゲノムコピー数バリエーション (CNV) のうち、22q11.2 欠失、3q29 欠失を有する患者は先天性心疾患の併発が多いこと²⁾、自閉スペクトラム症 (ASD) の発症には心疾患にも関与する電位依存性カルシウムチャンネル (CACNA) 等の *de novo* 変異が関与すること³⁾を明らかにした。心不全患者の約半数が何らかの精神疾患を併発しているが、その背景に心不全が惹起する脳血流の低下が関与しているとされている⁴⁾。さらに 22q11.2 欠失に関しては、心疾患を伴う患者は、伴わない患者に比べ有意に脳容積の低下が示され⁵⁾、心臓病態の脳病態への影響が示唆されている。しかし、従来の精神疾患の病態解明研究においては、脳病態の解明に専ら焦点づけられ、心臓病態は不明な点が多い。ましてや心臓病態と脳病態との関係性に関してはアプローチされることすら乏しかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、精神疾患と心疾患双方のリスクである 22q11.2 欠失、3q29 欠失等のゲノムバリエーションを保有する患者由来 iPS 細胞とモデルマウスを活用した多層的解析により、脳病態だけではなく精神疾患発症リスク環境下の心臓病態の解明、そしてその心臓病態と脳病態の関係性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) iPS 細胞の樹立

樹立対象は健常者及び 22q11.2 欠失患者とした。それぞれの末梢血リンパ球に対してエピソーマルベクターにて初期化因子を導入することで iPS 細胞を樹立した。iPS 細胞の樹立および解析については、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会によって承認を受けた (承認番号 2012-0184)。

(2) 心筋細胞への分化誘導

iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導は、計画開始当初は PSdif-Cardio Cardiomyocyte Differentiation Kit (StemRD 社) を用いていたが、研究期間の途中で販売中止となつてしまい、入手が不可となった。そのため、既報の心筋細胞誘導法を基に分化誘導し、さらにグルコースを除去、乳酸を添加した培養液で数日間培養することで心筋細胞のみをセレクションした iPS 細胞由来心筋細胞を得た⁶⁾⁷⁾。

(3) 心筋細胞の評価

分化誘導後の細胞は心筋細胞マーカーである α アクチニン、心筋トロポニン T (cTnT) 抗体で免疫染色を行った。また、cTnT 抗体を用いて FACS 解析を行うことで分化誘導後の細胞について心筋細胞割合を評価した。

(4) RNA-seq 解析

分化誘導後の心筋細胞およびマウス心臓から RNA を抽出し、bulk RNA-seq データを取得した。取得した RNA-seq データから edgeR を用いて発現変動遺伝子を検出し、DAVID により Gene Ontology (GO) 解析を行った。

(5) 22q11.2 欠失および 3q29 欠失モデルマウス個体の脳-心関連解析

成体マウスを対象として、心臓の機能や構造を評価するための超音波検査として心エコー解析を行い、左心室の大きさ、壁の厚さ、心拍出量、収縮機能などの指標について比較検討をした。測定後、マウス体重を測定し、解剖後脳及び心臓の重量を測定した。

4. 研究成果

(1) 健常者及び 22q11.2 欠失患者由来 iPS 細胞からの心筋細胞分化誘導

分化誘導 20 日目の細胞を乳酸添加培養液でセレクション後、免疫染色を実施したところ健常者、22q11.2 欠失患者由来細胞ともに心筋細胞マーカーである α アクチニン、cTnT 陽性であり、心筋細胞へと分化していることを確認した。また、FACS により cTnT 陽性細胞率を算出すると、健常者、22q11.2 欠失患者由来心筋細胞いずれにおいても誘導した細胞の 90% 近くが cTnT 陽性心筋細胞であることが確認された (図 1)。この iPS 細胞由来心筋細胞を次の RNA-seq 解析に用いた。

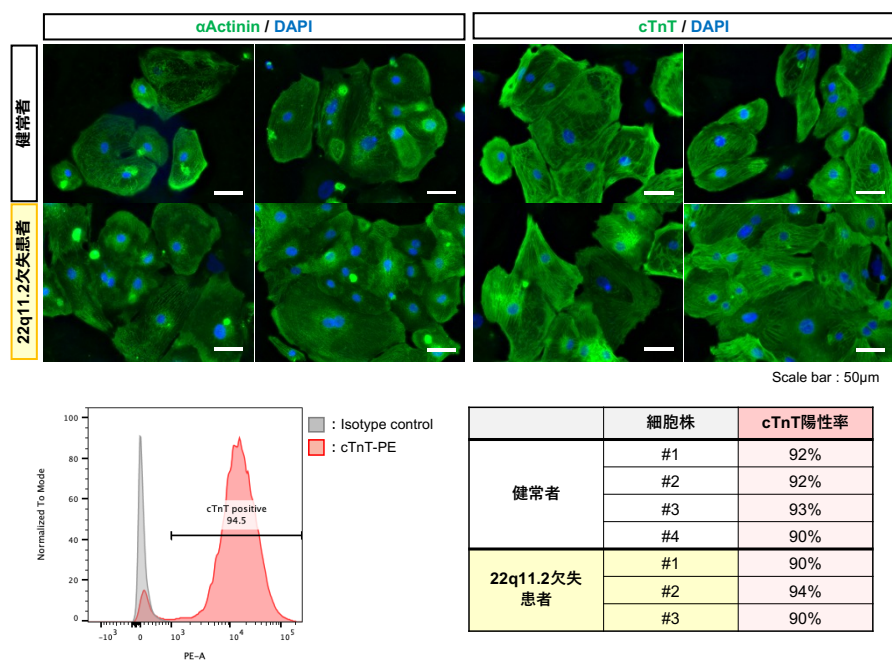


図 1 健常者及び 22q11.2 欠失患者 iPS 細胞由来心筋細胞の免疫蛍光染色、FACS 解析

(2) iPS 細胞由来心筋細胞の RNA-seq 解析

健常者 4 例、22q11.2 欠失患者 3 例の iPS 細胞より誘導した心筋細胞を用いて RNA-seq 解析を実施した (図 2)。健常者と 22q11.2 欠失患者では発現増加 368 遺伝子、発現減少 436 遺伝子の計 804 遺伝子が発現変動遺伝子 ($p < 0.05$) として抽出され、22q11.2 欠失患者心筋細胞における分子変化が示唆された。これら発現変動遺伝子を対象に GO 解析を実施すると発現低下遺伝子のゴルジ体、小胞体関連 term への有意な集積が認められ、これらの異常が示唆された。研究代表者はこれまでに 22q11.2 欠失患者ドパミン神経細胞において小胞体ストレス応答異常があることを明らかにしており、心臓と脳双方の病態背景に共通して小胞体異常が存在している可能性が考えられた⁸⁾。

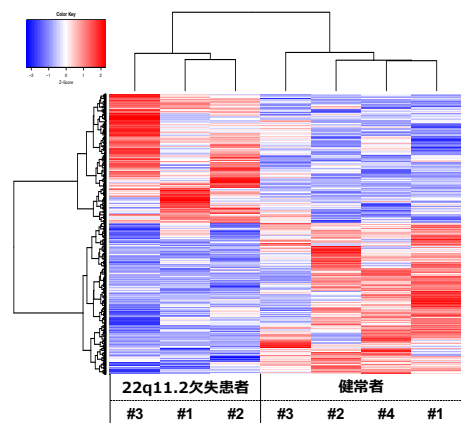


図 2 健常者及び 22q11.2 欠失患者 iPS 細胞由来心筋細胞 RNA-seq 解析

(3) 3q29 モデルマウスにおける心機能・構造解析

22q11.2 欠失患者および 3q29 欠失患者は高頻度で精神疾患および心疾患を併発することが知られており、22q11.2 欠失モデルマウスにおいては精神疾患様の行動異常を示すことに加えて、心疾患の有る個体と無い個体が混在することを出生前胎児の心臓の病態解析を実施し、令和 2 年度に報告した。成体マウスにおいても同様に心疾患のある個体がある一定頻度存在し、不安様行動の亢進など精神疾患に関連する行動異常との関連性を調べることを試みた。22q11.2 欠失マウスについては、近交系での繁殖は非常に繁殖率が低く、十分な匹数の個体を得ることが困難であった。3q29 欠失モデルマウスにおいては近交系においても通常の繁殖率で個体を得ることが可能であったため、心エコーによる機能解析を本学循環器内科との共同により 10~12 週齢の 3q29 欠失モデルマウスおよび同腹の野生型マウスを対象として実施した (表 1 a)。3q29 欠失モデルマウスでは体重、心臓重量ともに有意に低下しており、心臓/体重重量比では大きな変化は認められなかった (表 1b)。また、心臓について左室内径 (LVIDd および LVIDs)、心筋厚 (IVSd および IVSs)、駆出分画 (EF) を解析したが、顕著な差は認められなかった。本結果から、3q29 欠失モデルマウスには 3q29 欠失患者で認められる心血管異常が存在していない可能性があり、より詳細な確認が必要である。

a

	IVS	LVDd	LVDs	Pwd	EF	%FS	
Reference data	0.725	3.125	1.825	0.725	78.05	41.463	
WT male	1	0.925	3.127	1.715	0.773	77.850	45.160
	2	0.706	3.194	1.883	0.773	73.246	41.053
	3	0.790	3.278	1.933	0.672	73.123	41.026
	ave	0.807	3.200	1.844	0.739	74.740	42.413
WT female	1	0.723	3.043	1.816	0.941	72.572	40.331
	2	0.706	2.959	1.731	0.908	74.003	41.477
	3	0.706	3.144	1.731	0.709	77.578	44.920
	ave	0.712	3.049	1.759	0.853	74.718	42.243
Hetero male	1	0.992	3.059	1.731	1.076	76.048	43.407
	2	0.656	2.757	1.547	0.689	76.932	43.902
	3	0.740	3.093	1.883	0.824	71.074	39.130
	ave	0.796	2.970	1.720	0.863	74.685	42.146
Hetero female	1	0.656	2.656	1.446	0.807	78.799	45.570
	2	0.639	2.824	1.664	0.689	73.696	41.071
	3	0.756	2.858	1.816	0.908	68.020	36.471
	ave	0.684	2.779	1.642	0.801	73.505	41.037

b

Reference data	体重	脳	心臓	
WT male	1	31.040	0.543	0.245
	2	30.230	0.516	0.200
	3	29.420	0.524	0.225
	ave	30.230	0.528	0.223
WT female	1	25.010	0.539	0.199
	2	23.260	0.536	0.167
	3	22.140	0.508	0.180
	ave	23.470	0.528	0.182
Hetero male	1	25.970	0.489	0.198
	2	25.090	0.508	0.187
	3	24.130	0.517	0.235
	ave	25.063	0.505	0.207
Hetero female	1	21.400	0.504	0.148
	2	21.560	0.473	0.142
	3	21.240	0.497	0.175
	ave	21.400	0.491	0.155

- > interventricular septum
IVS
心室中隔
- > left ventricular end-diastolic dimension
LVDD
左室拡張末期径
- > left ventricular internal dimension in systole
LVDs
左室収縮末期径
- > PWD
拡張末期左室後壁厚
- > ejection fraction
EF
駆出分画
- > fractional shortening
%FS
左室内径短縮率

表 1 3q29欠失モデルマウスの心エコー解析

<引用文献>

- 1) Nakazaki C., 他 : Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. Am J Hypertens 2012 ; 25 : 1149-1155.
- 2) Kushima I., 他 : High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in

- Japan. *Mol Psychiatry* 2017 ; 22 : 430-440.
- 3) De Rubeis S., 他 : Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014 ; 515 : 209-215.
 - 4) Scherbakov N., Doehner W. : Heart-brain Interactions in Heart Failure. *Card Fail Rev* 2018 ; 4 : 87-91.
 - 5) Fountain D. M., 他 : Congenital heart disease is associated with reduced cortical and hippocampal volume in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex* 2014 ; 57 : 128-142.
 - 6) Lian X., 他 : Robust cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells via temporal modulation of canonical Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 ; 109 : E1848-1857.
 - 7) Tohyama S., 他 : Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 2013 ; 12 : 127-137.
 - 8) Arioka Y., 他 : Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. *EBioMedicine* 2021 ; 63 : 103138.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Arioka Yuko, Okumura Hiroki, Sakaguchi Hideya, Ozaki Norio	4. 巻 77
2. 論文標題 Shedding light on latent pathogenesis and pathophysiology of mental disorders: The potential of iPS cell technology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 308 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Hiroki, Kushima Itaru, Banno Masahiro, Inada Toshiya, Yoshimi Akira, Aleksic Branko, Ozaki Norio	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical characterization of patients with schizophrenia and 16p13.11 duplication: A case series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 267 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12334	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 T. Lo, I. Kushima, H. Kimura, B. Aleksic, T. Okada, H. Kato, N. Ozaki, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Association between copy number variations in parkin (PRKN) and schizophrenia and autism spectrum disorder: A case-control study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 42 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12370	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 Mizutani Ryuta, Saiga Rino, Yamamoto Yoshiro, Uesugi Masayuki, Takeuchi Akihisa, Uesugi Kentaro, Terada Yasuko, Suzuki Yoshio, De Andrade Vincent, De Carlo Francesco, Takekoshi Susumu, Inomoto Chie, Nakamura Naoya, Torii Youta, Kushima Itaru, Iritani Shuji, Ozaki Norio, Oshima Kenichi, Ito Kawa Masanari, Arai Makoto	4. 巻 18
2. 論文標題 Structural aging of human neurons is opposite of the changes in schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0287646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0287646	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 該当する

1. 著者名 D. Mori, R. Ikeda, M. Sawahata, S. Yamaguchi, A. Kodama, T. Hirao, N. Ozaki, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Phenotypes for general behavior, activity, and body temperature in 3q29 deletion model mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-023-02679-w	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 Tabata Hidenori, Mori Daisuke, Matsuki Tohru, Yoshizaki Kaichi, Asai Masato, Nakayama Atsuo, Ozaki Norio, Nagata Koh-ichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Histological Analysis of a Mouse Model of the 22q11.2 Microdeletion Syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 763 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13050763	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 Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md Shafiur, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Usui Noriyoshi, Makinodan Manabu, Matsuzaki Hideo, Ozaki Norio, Itoh Hiroaki, Nomura Yoko, Newcorn Jeffrey H., Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 30
2. 論文標題 Interaction of genetic liability for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and perinatal inflammation contributes to ADHD symptoms in children	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, & Immunity - Health	6. 最初と最後の頁 100630 ~ 100630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbih.2023.100630	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 該当する

1. 著者名 Hayashi, Y. Kushima, I. Aleksic, B. Senaha, T. Ozaki, N.	4. 巻 76
2. 論文標題 Variable psychiatric manifestations in patients with 16p11.2 duplication: a case series of 4 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 86-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato, H. Kimura, H. Kushima, I. Takahashi, N. Aleksic, B. Ozaki, N.	4. 巻 68
2. 論文標題 The genetic architecture of schizophrenia: review of large-scale genetic studies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01059-4	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 Kato, H. Kushima, I. Yoshimi, A. Ishizuka, K. Kimura, H. Aleksic, B. Takahashi, N. Okada, T. Ozaki, N.	4. 巻 76
2. 論文標題 Autism spectrum disorder comorbid with obsessive compulsive disorder and eating disorder in a woman with NBEA deletion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 36-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura, H. Nakatochi, M. Aleksic, B. Guevara, J. Toyama, M. Hayashi, Y. Kato, H. Kushima, I. Morikawa, M. Ishizuka, K. Okada, T. Tsurusaki, Y. Fujita, A. Miyake, N. Ogi, T. Takata, A. Matsumoto, N. Buxbaum, J. Ozaki, N. Sebat, J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-02033-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kushima, I. Nakatochi, M. Aleksic, B. Okada, T. Kimura, H. Kato, H. Morikawa, M. Inada, T. Ishizuka, K. Torii, Y. Nakamura, Y. Tanaka, S. Imaeda, M. Takahashi, N. Yamamoto, M. Iwamoto, K. Nawa, Y. Ogawa, N. Iritani, S. Hayashi, Y. Lo, T. Otgonbayar, G. Furuta, S. Iwata, N. Ikeda, M. Arioka, Y. Mori, D. Ozaki, N. et al.	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nawa, Y. Kushima, I. Aleksic, B. Yamamoto, M. Kimura, H. Banno, M. Hashimoto, R. Ozaki, N.	4. 巻 76
2. 論文標題 Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 338-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okumura, H. Arioka, Y. Kushima, I. Mori, D. Ozaki, N.	4. 巻 64
2. 論文標題 Establishment of induced pluripotent stem cells from a patient with 16p13.11 duplication and VPS13B deletion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Res	6. 最初と最後の頁 102884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2022.102884	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toyama, M. Takasaki, Y. Branko, A. Kimura, H. Kato, H. Nawa, Y. Kushima, I. Ishizuka, K. Shimamura, T. Ogi, T. Ozaki, N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium ion channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0268321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0268321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Torii Youta, Iritani Shuji, Marui Tomoyasu, Sekiguchi Hiroataka, Habuchi Chikako, Fujishiro Hiroshige, Kushima Itaru, Oshima Kenichi, Niizato Kazuhiro, Hayashida Shotaro, Masaki Katsuhisa, Kira Jun-ichi, Yoshida Mari, Ozaki Norio	4. 巻 223
2. 論文標題 Morphological alteration of myelin-oligodendrocytes in a schizophrenic patient with 22q11.2 deletion syndrome: An autopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 353 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.07.003	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 Saito Ryo, Koebis Michinori, Nagai Taku, Shimizu Kimiko, Liao Jingzhu, Wulaer Bolati, Sugaya Yuki, Nagahama Kenichiro, Uesaka Naofumi, Kushima Itaru, Mori Daisuke, Maruyama Kazuaki, Nakao Kazuki, Kurihara Hiroki, Yamada Kiyofumi, Kano Masanobu, Fukada Yoshitaka, Ozaki Norio, Aiba Atsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 35-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-0723-z	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 Arioka Yuko, Shishido Emiko, Kushima Itaru, Suzuki Toshiaki, Saito Ryo, Aiba Atsu, Mori Daisuke, Ozaki Norio	4. 巻 63
2. 論文標題 Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103138 ~ 103138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.103138	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 尾崎紀夫
2. 発表標題 COVID-19拡大とうつ病・双極性障害：生物心理社会的観点から
3. 学会等名 2022日本うつ病リワーク協会年次大会特別講演
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎紀夫
2. 発表標題 アルコール使用性障害を高頻度に合併する統合失調症の発症に関わるゲノム変異から病態解明へ：22q11.2欠失を例として
3. 学会等名 2022アルコール・薬物依存合同総会 「アルコール・薬物濫用と関連疾患の医学的解決」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎紀夫
2. 発表標題 精神疾患の連続性を踏まえた個別化医療-Diseasomeの観点から
3. 学会等名 第41回日本精神科診断学会ランチョンセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎紀夫
2. 発表標題 精神疾患及び向精神薬の運転技能への影響を考える
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会教育講演
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎紀夫
2. 発表標題 精神疾患リスクゲノム変異を起点とした多様な試料を用いた病態解明
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会シンポジウム 精神疾患研究におけるヒトiPSC研究最前線
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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	奥村 啓樹 (Okumura Hiroki) (10893745)	名古屋大学・医学部附属病院・特任助教 (13901)	

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
---------	---------