

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390329

研究課題名（和文）統合失調症罹患感受性を増強する環境因子のエピゲノムへの刻印の特定

研究課題名（英文）Identification of Schizophrenia-susceptible Epigenetic Marker  
Engraved by Environmental Factor

研究代表者 富田 博秋 (TOMITA HIROAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90295064

研究成果の概要（和文）：胎生期の環境因が統合失調症への罹患感受性を引き上げる分子メカニズムのモデルとして、胎生期の環境因により変化した DNA メチル化パターンが刻印されて終生持続することを想定し、下記の解明が行われた。1) 低酸素暴露がヒト脳神経細胞由来培養細胞の DNA メチル化パターンに残す変化の特定。2) 胎生期ウイルス感染モデルマウスの成獣後の脳内エピゲノム変化の特定。3) 統合失調症罹患者死後脳でのエピゲノム状態の検討。

研究成果の概要（英文）：As a model of molecular mechanisms of susceptibility to schizophrenia, increased by exposure to the environmental factors, including hypoxia and immune response, during neonatal period, DNA methylation patterns engraved by the neonatal exposures, and sustained throughout the life were proposed, and the following research has been conducted. 1) Identification of DNA methylation patterns in human neuronal cell lines exposed to hypoxia. 2) Identification of epigenomic conditions in adult mice brain which were exposed to neonatal immune responses to viral infection. 3) Evaluation of epigenomic conditions of schizophrenic postmortem brains.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2010 年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

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：脳神経疾患・ゲノム・エピジェネティクス・統合失調症・低酸素

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は遺伝的要因と発達期の環境因により脳の脆弱性が構築され、思春期以降のストレスが加わることで発症すると考えられている。この脆弱性に関わる最大の環境因として妊娠中の低酸素、免疫反応、ストレスへの暴露が上げられる。これまでの疫学

研究からこれらの胎生発達期の環境因暴露は統合失調症への罹患感受性を 1.5～3 倍という高いオッズ比で引き上げる(Cannon 等 2008)と考えられている。これは、これまでの多型解析から知られているあらゆる遺伝子多型の持つオッズ比を含め遺伝因子・一生のうちに暴露する可能性のある環境因子を

含む全ての因子の中でも高いもので、これら胎生期の環境因暴露は統合失調症罹患感受性に最も大きく関与する因子ともいえる。しかし、胎生期の環境因暴露が脳にどのような影響を残し、それがどのように統合失調症への罹患脆弱性に繋がるかの機序についてはほとんど分かっておらず、このメカニズムを解明し、統合失調症のリスクを下げる方法を開発することは重要な課題である。

申請者は以前に、ヒト脳由来培養細胞の低酸素状態暴露下での遺伝子発現への影響をマイクロアレイ解析で検討し、ニューロン由来細胞では各種信号伝達に関する遺伝子発現が誘導されるのに対し、グリア由来細胞では糖代謝関連遺伝子の発現誘導が顕著であること等を見出したが、同時に、低酸素の遺伝子発現調節への影響を他の因子の影響と比較した場合、低酸素への暴露は精神科治療薬の投与等のその他の様々な影響による遺伝子発現プロファイルへの影響よりも遥かに大きく遺伝子発現を変化させることを突き止めた。

一方、死後脳研究から精神疾患の病態に関与する遺伝子発現変化、さらには遺伝子発現変化の基になるエピジェネティックな遺伝子発現調節機構の変化が指摘されている。エピジェネティックな変化には大きく分けて、ヒストンの修飾などクロマチン変化に基づくものと、DNA 配列のうちシトシンがメチル化修飾を受けることで発現効率が調節（主に抑制）される機構があるが、**Reelin** や **SOX10** 等の特定の遺伝子の DNA メチル化の状態は統合失調症の死後脳で変化を受けているという報告が複数なされている (**Grayson 等 2006, Iwamoto 等 2006**) が、統合失調症罹患者の死後脳でゲノムのどこの領域で DNA メチル化が生じているかについての情報は不十分で、また、発達上のどの時点でどのように DNA メチル化変化が生じるかは全く分かっていない。

以上のことより、胎生期の低酸素状態や母体の免疫反応などの環境因暴露こそ DNA メチル化に最も大きな影響を及ぼす環境因の一つであり、この時に生じた DNA メチル化の変化が刻印されて終生残って統合失調症の脆弱性に関与している可能性は高いと考えられる。脳が胎生期にこれらの環境因に暴露されると DNA メチル化状態の変化を伴う大きな遺伝子発現の変化が生じ、出生後、ひとまず大きな遺伝子発現の誘導は元に戻るが、胎生期の環境因への暴露により変化した DNA メチル化は刻印として終生残り、その後の細胞のコンフォーメーションの変化と維持に寄与し続けるのではないかと予想される。そして胎生期の環境因が疾患への罹患危険率を引き上げるメカニズムとして、この胎生期環境因による DNA メチル化の変化

に基づくエピジェネティックな刻印を有するものが、思春期以降ストレスに曝されると統合失調症に罹患し易くなるということが想定される。

## 2. 研究の目的

下記の研究結果を統合して胎生期環境因が統合失調症罹患感受性を引き上げることに関係する DNA メチル化変化部位の特定を行なう。

(1) 低酸素暴露がヒト脳神経細胞由来培養細胞の DNA メチル化パターンに残す変化の特定。

(2) 胎生期ウイルス感染モデルマウスの成獣後の脳内エピゲノム変化の特定。

(3) 統合失調症罹患者死後脳でのエピゲノム状態の検討。

## 3. 研究の方法

(1) 胎生期・周産期の低酸素暴露が統合失調症への罹患感受性を引き上げる機序として、周産期低酸素暴露により変化した DNA メチル化パターンが刻印されて終生持続し、思春期以降の心身のストレスにตอบสนองしての遺伝子発現調節の差を生み出すことで統合失調症への罹患感受性を引き上げることを想定し、低酸素暴露がヒト脳神経細胞由来培養細胞の DNA メチル化パターンに永続的に残す変化の特定を行った。低酸素状態下または通常酸素状態下で培養したヒト神経細胞由来の遺伝子発現プロファイルを特定し比較することで、低酸素暴露により顕著に発現が誘導される遺伝子群と抑制される遺伝子群を特定した。75cm<sup>2</sup> のフラスコに 60%コンフルエントの状態にしたヒト脳神経細胞由来培養細胞 (SK-N-SH cell) を、低酸素状態(酸素濃度 2%)とコントロール(酸素濃度 20%)の条件下で 24 時間培養した。その後、それぞれの細胞を回収し、総 RNA を RNeasy Mini Kit (QIAGEN 社) を用いて抽出し、Agilent 2100 Bioanalyzer にてクオリティー (RIN; RNA Integrity Number) を確認した。各細胞の網羅的遺伝子発現を解析するため、Illumina 社 Human-6 V2 BeadChip を用いて、同マイクロアレイ上にデザインされている約 48000 種の転写物の各々の発現量を測定した。各プローブの信号強度を Illumina 社 BeadStudio 3.1 ソフトウェアにて抽出し、Average Normalization を行なった後、DAVID 等のソフトウェアにて発現プロファイルの解析を行った。更にこれらの網羅的発現解析により検出された顕著に低酸素状態暴露により発現調節変化を顕著に受ける候補遺伝子の転写調節部位の DNA メチル化状態を評価するため、抗メチル化シトシン抗体を用いた免疫沈降法により得られるメチル化 CpG を含む DNA 断片のコピー数を比較することで発現変化

に対応するメチル化の変化を定量した。マイクロアレイ実験と同様の条件で培養した細胞から DNA を抽出して、各条件につき同量の DNA を断片化した後、メチル化シトシン抗体 (Methylamp Methylated DNA Capture Kit/ EPIGENTEK 社) を用いて、メチル化 DNA を回収した。候補遺伝子の転写開始点の上流領域の CpG island 領域内にプライマーを設定し、定量 PCR 法を用いて回収されたメチル化 DNA 断片のコピー数を比較定量することで、各転写開始点上流領域の DNA のメチル化の状態を比較した。

(2) 胎生期の環境要因として重要である妊娠期の母体のウイルス感染の要因に着目し、非ウイルス性 2 本差ポリボ核酸 PolyI:C を妊娠母体マウスに投与して、ウイルス感染時と同様の免疫反応を引き起こす実験系を用いて、胎生期の免疫反応暴露の成獣後の脳への影響を下記の要領で評価した。

【胎生期の母体への PolyI:C 投与】妊娠 BALB/c マウス (7 週齢) 10 匹のうち 5 匹に妊娠 14 日~19 日までの期間、1 日 1 回、PolyI:C 5 mg/kg を腹腔内投与。5 匹に等量の生理食塩水 (Saline) を投与。

【妊娠、出産、成長の観察】PolyI:C 投与群、対照群の出生時体重の測定。PolyI:C 投与群 (9 週齢) 20 匹 (♂10 匹; ♀10 匹)、対照群 (9 週齢) 20 匹 (♂10 匹; ♀10 匹) の行動評価。Open field および Prepulse Inhibition 法にて評価し、Any-maze ソフトを用いて解析した。

【脳組織からの核酸の抽出】PolyI:C 投与群および対照群の行動評価後、各マウスから全脳を摘出し、前頭前野を切り出して冷凍保存。QIAGEN 社 AllPrep DNA/RNA/Protein Mini Kit を用いて前頭前野の DNA、RNA を抽出。

【マイクロアレイ解析による脳内遺伝子発現変化の評価】各サンプルの mRNA を Illumina 社 MouseWG-6 v2 マイクロアレイを用いて、遺伝子の発現解析。

【メチル化 DNA の回収】前頭前野から抽出した DNA 検体を PolyI:C 投与群 (♂3 匹 [PolyI:C-Pool-1]、♀3 匹 [PolyI:C-Pool-2]) または対照群 (♂3 匹 [Control-Pool-1]、♀3 匹 [Control-Pool-2]) 合計 4 サンプルをプールして、ソニケーションにて断片化し (100~200 bp)、Agilent bioanalyzer High Sensitivity DNA kit で断片長を確認した。Invitrogen 社 MethlyMiner メチル化 DNA エンリッチメントキットを用い、各断片化した DNA サンプルは MDB-Biotin Protein Dynabeads と反応し (室温 1 h)、Magnetic rack (Invitrogen) にてメチル化 DNA フラグメントを各濃度 NaCl 溶液 (200, 350, 600, 1000 or 2000 mM) により溶出した。各濃度の DNA 量を Nanodrop で確認し、Methylated DNA primer (Forward 5'-ACA GGG CGT GTT AAC

GAT ATA-3', Reverse 5'-CGC TGG TAG GAA CGA GAG TC-3') を用いて real time qRT-PCR (Bio-Rad) にて各濃度から回収した DNA のメチル化特異性を確認し、1000 mM 回収した DNA の高メチル化が観察された。

【定量 PCR による転写物発現とその調節領域 DNA メチル化の定量】マイクロアレイにより顕著な発現変化を認めた転写物について、特異的プライマーを合成して、その発現変化の再現性を確認するとともに、転写調節領域の CpG アイランド領域のプライマーを合成して、同じ実験条件で PolyI:C 投与マウスと非投与マウスの検体を用いて、DNA メチル化の変化を検証した。

(3) ヒト死後脳組織から微量の検体を用いて pH 測定する方法を検証し、この方法で直接 pH 測定した検体から核酸を抽出してマイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現解析を行って、pH の遺伝子発現への影響を他の交絡因子とともに検討した。福島県立医科大学の倫理委員会承認されたプロトコルに従って福島県立医科大学精神疾患ブレインバンクで集積された統合失調症患者 (n=13) の死後脳凍結後頭葉皮質切片を対象に、東北大学倫理委員会承認されたプロトコルに従って下記の解析を行った。微量脳サンプルの pH 計測: 各凍結小片 20 mg を 100  $\mu$ l Nuclease-Free Water (pH6.4 22°C) でホモジナイズし、Twin pH-B212 (HORIBA 社) に滴下し pH 計測を行った。RNA 抽出とクオリティー評価: 総 RNA を RNeasy Mini Kit (QIAGEN 社) を用いて抽出し、Agilent 2100 Bioanalyzer にてクオリティー (RIN; RNA Integrity Number) を確認した。マイクロアレイ実験: ハイブリダイゼーションカクテルを行って、Illumina 社 Human-6 V2 BeadChip を用いて測定した。各プローブの信号強度を Illumina 社 BeadStudio 3.1 ソフトウェアにて抽出し、Average Normalization を行なった後、DAVID 等のソフトウェアにて発現プロファイルの解析を行った。データの統合: pH と RIN のマイクロアレイ法による遺伝子発現プロファイルへの影響を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 酸素濃度 1% の低酸素状態と定常酸素濃度 (20%) 下で培養したヒト神経細胞由来の遺伝子発現プロファイルを Illumina 発現マイクロアレイ実験によって特定し比較することで、低酸素暴露により顕著に発現が誘導される遺伝子群と抑制される遺伝子群を特定した。更に抗メチル化シトシン抗体を用いた免疫沈降法により得られるメチル化 CpG を含む DNA 断片のコピー数を比較することで発現変化に対応するメチル化の変化を評価した。

低酸素暴露により顕著に遺伝子発現を来す遺伝子群のうち、Disrupted in Schizophrenia 1(DISC1)遺伝子から転写翻訳されるタンパク質と結合して細胞内のcAMP濃度を調節し、統合失調症への罹患感受性が示唆されるphosphodiesterase 4D(PDE4D)の発現が低酸素暴露により低下しているのに対応して、そのゲノム上流領域のメチル化が亢進していることが示され、胎生期・周産期の低酸素暴露により本遺伝子上流CpGアイランドの亢進がおり、発現変化が持続することが統合失調への罹患感受性に関与する可能性が示された。

(2) 5匹のPolyI:C投与マウス母体から1匹当たり平均5匹の仔、合計24匹前後が出生、5匹の対照マウス母体から1匹当たり平均6匹の仔、合計32匹前後が出生した。PolyI:C投与群、対照群の出生時体重には有意差は認められなかった。PolyI:C投与群(9週齢)20匹(♂10匹;♀10匹)、対照群(9週齢)20匹(♂10匹;♀10匹)について、Open fieldの行動をAny-mazeソフトを用いて解析した結果、PolyI:C群はNumber of entrances into the center zone(NEC;センターゾーン入回数)、Time mobile in the center zone(TMC;センターゾーン滞在時間)およびTime spent in the center zone(TC;センターゾーン走行時間)において、コントロール群と比べて有意に増加した。PolyI:C子マウスは多動傾向を示した。PolyI:C群はプレパルス抑制テスト(3、6または12 dB)において、コントロールと比べて有意に低下していることが観察された。妊娠後期のウイルス感染に対する応答のモデルとなるように従来よりPolyI:C投与時期を妊娠の後期に設定するモデルについて検討を行い、子宮内胎児発育遅延の経過をたどり、成長後、体重が正常化する一方、多動などの行動異常が出る点で、胎生期発達障害モデルとして適していると判断された。これらのマウスの前頭前野組織を摘出して、抽出した総RNAを対象としたマイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析を行って、胎生期ストレス負荷により成長後も発現に影響を受ける遺伝子群の特定を行った。また、DNAメチル化解析などを行い、遺伝子発現解析の結果と併せて、胎生期の環境負荷が成長後の行動への刻印となるDNAメチル化状態の変化を分子マーカーとして特定した。

(3) 微量脳検体(数10mg)の一部を利用してpH測定を行う方法を確立した。また、組織pHの低下とRIN値の低下により発現変動する遺伝子の大多数は共通するものの、ミトコンドリア、エンドサイトーシスに関する遺伝子など一部の遺伝子は組織pHの低下に

強く相関し、RNAトランスポーターに関する遺伝子など他の遺伝子はRIN値の低下に強く相関することが分かった。pHと高い相関を示し( $p < 0.001$ )、RINとは相関しない50の遺伝子、RINと高い相関を示し( $p < 0.001$ )、pHとは相関しない190の遺伝子を特定した。また、pHとRINの双方に高い相関( $p < 0.001$ )を示す95の遺伝子を特定するとともに、pHとRINの低下によっても共通変動しない989の遺伝子を特定した。これらの情報は今後、死後脳研究で交絡因子の検討を行っていく上で有用と思われる。今後、この研究結果を培養細胞、モデルマウスのマウスと併せて検討することで、統合失調症病態に関わる遺伝子発現調節のメカニズムが特定されることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

- ① Yu Z, Ono C, Kim HB, Komatsu H, Tanabe Y, Sakae N, Nakayama KI, Matsuoka H, Sora I, Bunney WE, **Tomita H**. Four mood stabilizers commonly induce FEZ1 expression in human astrocytes. *Bipolar Disorders*, 査読有, 13(5-6): 486-499, 2011
- ② Yu Z, Ono C, Sora I, **Tomita H**. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profile in mouse microglia and brain dendritic cells. *Japanese Journal of Neuropsychopharmacology*, 査読無, 31(2): 101-102, 2011.
- ③ 兪志前, 小野千晶, 田邊陽一郎, 小松浩, 松岡洋夫, 曾良一郎, **富田博秋**. 双極性障害治療薬のアストロサイトにおける発現プロファイルへの影響. *Bipolar Disorder 研究会年会報*, 査読無, 9: 13-14, 2011.
- ④ **富田博秋**, 小野千晶, 兪志前: 統合失調症の陰性症状の進行に関わる精神神経免疫学的メカニズムに関する研究. *こころの健康と病気 2010年版*, 査読無, 財団法人精神・神経科学振興財団. pp119-131, 2011.
- ⑤ Sora I, Li B, Fumushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, **Tomita H**, Ikeda K. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *International Review of Neurobiology*, 査読無, 85: 29-33, 2009.
- ⑥ **富田博秋**, 田中千秋, 兪志前, 小松浩, 木村好, 曾良一郎, Helen B. Kim, William E. Bunney. 気分安定薬奏功機序解明のための包括的遺伝子発現解析. *臨床薬理の進歩*, 査読無, 30, 52-59, 2009.
- ⑦ **富田博秋**: 気分障害の網羅的遺伝子発現解析. *医学のあゆみ*, 査読無, 229(3), 8121-8125, 2009.

〔学会発表〕(計 40 件)

- ① 小野千晶、**兪志前**、小松浩、石井直人、曾良一郎、**富田博秋**. FACS-array による統合失調症罹患の Th1 および Th2 細胞の遺伝子発現プロファイリング. 日本人類遺伝学会第 56 回大会. 横浜[2011/11/11]
- ② Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Ishii N, **Tomita H**. FACS-microarray study of immune cell from patients with schizophrenia. Neuroscience 2011 (第 34 回日本神経科学大会). 横浜[2011/9/17]
- ③ Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, **Tomita H**. Effect of Chronic Lithium Treatment on Gene Expression Profile in Mouse Microglia and Brain Dendritic Cells. Neuroscience 2011 (第 34 回日本神経科学大会). 横浜[2011/9/15]
- ④ **兪志前**、小野千晶、**富田博秋**. 脳内ミクログリアと末梢単球の遺伝子発現の相関解析 ～統合失調症のミクログリア活性化を介した病態解明に向けた研究手法の開発～. 第 6 回統合失調症学会. 札幌[2011/7/18]
- ⑤ 小野千晶、**兪志前**、小松浩、曾良一郎、松岡洋夫、石井直人、**富田博秋**. 統合失調症患者の Th1 および Th2 細胞のマイクロアレイ遺伝子プロファイリング. 第 6 回統合失調症学会. 札幌[2011/7/18]
- ⑥ Yu Z, Ono C, Kim HB, Komatsu H, Tanabe Y, Sakae N, Nakayama KI, Matsuoka H, Sora I, Bunney WE, **Tomita H**. Four mood stabilizers commonly induce FEZ1 expression in human astrocytes. 第 33 回日本生物学的精神医学会. 東京. [2011/5/20]
- ⑦ **兪志前**、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**. 双極性障害治療薬のアストロサイトにおける発現プロファイルへの影響. 第 9 回 Bipolar Disorder 研究会. 東京[2010/11/20]
- ⑧ **兪志前**、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**. リチウムの樹状細胞を介した奏功機序解明のためのトランスクリプトーム研究. 第 18 回日本精神行動遺伝医学会. 仙台[2010/9/18]
- ⑨ 田中千晶、**兪志前**、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、石井直人、**富田博秋**. 統合失調症罹患者の Th1 および Th2 細胞のマイクロアレイ遺伝子発現プロファイリング. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会. 仙台[2010/9/17]
- ⑩ **富田博秋**. 精神疾患の薬剤開発に向けた機能ゲノムアプローチの展望. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会. 仙台[2010/9/17]
- ⑪ **兪志前**、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**. 気分安定薬のアストロサイトにおける軸索誘導タンパク発現の誘導. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会. 仙台[2010/9/15]
- ⑫ 田邊陽一郎、**兪志前**、小野千晶、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**. ラモトリギン投与によるヒトニューロン由来 SK-N-SH 細胞における包括的遺伝子発現の検討. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会. 仙台[2010/9/15]
- ⑬ **兪志前**、小野千晶、田邊陽一郎、曾良一郎、**富田博秋**. 双極性障害治療薬のアストロサイトにおける遺伝子発現変化の包括的検討. 日本神経科学会 Neuro2010. 神戸[2010/9/3]
- ⑭ 田邊陽一郎、**兪志前**、小野千晶、羽藤愛、松岡洋夫、**富田博秋**. SK-N-SH 細胞におけるラモトリギン投与後の包括的遺伝子発現解析. 日本神経科学会 Neuro2010. 神戸[2010/9/3]
- ⑮ Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Ishii N, **Tomita H**. FACS-microarray study of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010
- ⑯ Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, **Tomita H**. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profiles in mouse monocyte, microglia and brain dendritic cells. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010
- ⑰ Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, **Tomita H**. Mechanism of mood stabilizing action of Lamotrigene - comprehensive gene expression analysis of neuronal cells-. 平成 22 年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ. 札幌[2010/7/28]
- ⑱ Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Matsuoka H, Ishii N, **Tomita H**. Gene expression profiling of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010
- ⑲ Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, **Tomita H**. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profiles in mouse microglia and brain dendritic cells. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 51th

congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010

- ⑳ Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, **Tomita H.** Comprehensive gene expression analysis of SK-N-SH cells after Lamotrigine treatment. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010
- ㉑ Yu Z, Tanaka C, **Tomita H.** Effect of Lithium Treatment on Gene Expression Profile of Human Monocyte-Dendritic Cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪 [2009/12/2-4]
- ㉒ Ono C, Yu Z, Ishii N, **Tomita H.** Microarray Gene Expression Profiling of Th1/Th2 helper T Cells as a Tool for Neuropsychimmunology. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪 [2009/12/2-4]
- ㉓ 田邊陽一郎、田中千晶、兪志前、小松浩、木村好、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋.** 気分安定薬バルプロ酸とラモトリギン投与時のヒト脳細胞における遺伝子発現変化のマイクロアレイ解析による包括的検討. 第8回 Bipolar Disorder 研究会. 東京 [2009/11/22]
- ㉔ 田邊陽一郎、田中千晶、兪志前、小松浩、木村好、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋.** ラモトリギン投与によるヒト脳由来細胞における包括的遺伝子発現の解析. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都 [2009/11/13-15]
- ㉕ 羽藤愛、兪志前、田中千晶、田邊陽一郎、小松浩、木村好、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋.** 気分安定薬投与によるオリゴデンドロサイトの遺伝子発現変化の解析. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都 [2009/11/13-15]
- ㉖ 兪志前、田中千晶、田邊陽一郎、小松浩、木村好、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋.** 気分安定薬リチウムの樹状細胞における遺伝子発現変化の包括的検討. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都 [2009/11/13-15]
- ㉗ 兪志前、田中千晶、小松浩、高橋怜史、木村好、曾良一郎、**富田博秋.** 気分安定薬のアストロサイトにおける遺伝子発現変化の包括的検討. 第31回日本生物学的精神医学会. 京都 [2009/4/23-25]
- ㉘ 兪志前、田中千晶、小松浩、木村好、曾良一郎、**富田博秋.** 気分安定薬リチウムの樹状細胞における遺伝子発現変化の包

括的検討. 第29回リチウム研究会, 東京 [2009/4/18]

〔図書〕 (計2件)

- ① **富田博秋:** 遺伝子発現解析研究の実際～ブレインバンク運営に求められている品質管理とは. 脳バンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp167-176, 2011.
- ② **富田博秋:** 求められるブレインバンクの姿～ブレインバンクは実際に何をするのか～. 脳バンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp237-245, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富田 博秋 (TOMITA HIROAKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 90295064

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者: なし