

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860999

研究課題名(和文) オミックス解析技術を利用した統合失調症の分子病態の解明

研究課題名(英文) Omics Analysis of Schizophrenia

研究代表者

吉見 陽 (YOSHIMI, Akira)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：00637671

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)：統合失調症患者および健常者由来のリンパ芽球様細胞株(LCL)を対象に、オミックス(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム)解析を実施し、病態生理に関わる遺伝子変異および遺伝子・タンパク質発現変化を網羅的に探索した。統合失調症と健常者の間に有意な発現変化が認められた遺伝子・タンパク質群を同定し、in silico解析による機能的意義の検討により、病態像を反映しうる遺伝子・タンパク質群が抽出されていることを確認した。更に、統合失調症患者と健常者との区別を可能にしうる分子群の同定およびアレル特異的遺伝子発現変化を確認することができた。

研究成果の概要(英文)：Omics (genome, transcriptome, and proteome) analysis of lymphoblastoid cell line (LCL) derived from schizophrenia patients and healthy controls was conducted to explore the key molecules underlying the pathophysiology of schizophrenia. The subtle differences between schizophrenics and controls in gene and protein levels were detected, and they were related to the molecular mechanisms that contribute to the pathophysiology of schizophrenia. In addition, we successfully constructed logistic regression models with good discriminative ability between schizophrenics and controls and detected a number of regulatory SNPs by integrating data from genotype and expression wise analysis (expression quantitative trait loci: eQTL).

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：統合失調症 網羅的解析 プロテオーム トランスクリプトーム 分子精神医学 ゲノム医学 バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、未治療期間 (DUP) の長期化が予後不良の予測因子であり、発症後数年で病勢が進行して中枢神経系に非可逆的な障害が惹起されるが、DUP 長期化が脳の構造変化をもたらすことが報告されている。すなわち、DUP 長期化は、本人の QOL を損なうだけでなく、難治化に繋がる可能性が高く、患者の予後改善には、早期に診断し DUP を短縮化することが必須である。一方、統合失調症の診断は、精神症候学に依拠しており、非特異的な症状を呈する発症初期などには診断が困難であり、早期診断・早期介入に有用な検査法・治療法の開発が待望されている。統合失調症の病態には、脳内における神経細胞間のネットワーク形成の障害 (神経発達あるいは神経可塑性の障害) が関与していると考えられているが、病態の本態である脳の分子機能を検知することは極めて困難であり、検査法の開発が進んでいない。

統合失調症の病態解明においては、疾患に関連し得る遺伝子やタンパク質の候補 (疾患感受性因子) を特定の単一因子に収斂させようとした、従来型アプローチは限界が生じ、病態仮説に囚われることなく分子病態像を捕捉できる網羅解析 (オミックス解析) 法に注目が集まるようになった。計測機器の飛躍的進歩により、遺伝子変異 (配列変異・構造変異)、遺伝子修飾 (DNA メチル化・ヒストンアセチル化)、遺伝子・タンパク質・代謝産物発現パターンなどの分子生物学的情報を網羅的かつ高精度に取得可能である。

精神疾患 (統合失調症、気分障害など) と遺伝子変異との遺伝統計学的な関連性を示すデータは着実に蓄積されているが、遺伝子変異と臨床表現型とを繋ぐ情報 (機能的意義) が十分明らかにされていない。また、疾患の本体である脳を検体とした病態解明研究は、試料収集の難しさ等から進捗に限界があり、末梢検体による病態像の明確化を体系的に取り組んでいる研究は未だ少ない。

以上を踏まえ、本研究では、患者由来のリンパ芽球様細胞株 (LCL) を検体としたオミックス解析により、統合失調症の分子病態を特徴付ける末梢指標を特定し、これまでに確立してきたゲノム解析の技術と成果の機能的意義を明確化することを検討した。

2. 研究の目的

近年、飛躍的に発達した網羅的解析 (オミックス解析) 技術を利用して、代表的な精神疾患である統合失調症の分子病態に関わる一連の遺伝子・タンパク質群を同定し、分子病態に基づく診断法の開発 (生物学的指標の確立)、治療法・予防法の創出 (治療標的の探索) に繋がる成果取得を目的とした。

3. 研究の方法

統合失調症患者および健常者各 60 例 (スクリーニングサンプルとして各 30 例、バリ

デーションサンプルとして各 30 例) を対象とし (表 1)、統合失調症は非構造化患者面談に基づき、少なくとも 2 名の臨床経験のある精神科医により診断を受け、DSM-IV または DSM-5 診断基準との一貫性について診療録を精査した。すべての健常者は一般人口から選別され、非構造面接により精神医学的な検索を行った。本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を取得し、ヘルシンキ宣言を遵守して実施した。すべての被験者から書面による説明と同意を取得した。

表 1. 対象者

	1st sample set		2nd sample set	
	Number	Mean age ± SD	Number	Mean age ± SD
Schizophrenia	30	43.4 ± 10.8	30	41.1 ± 11.1
Male	15	43.7 ± 12.6	15	37.0 ± 11.0
Female	15	43.1 ± 8.9	15	45.1 ± 10.0
Control	30	43.8 ± 11.2	30	37.9 ± 11.5
Male	15	44.4 ± 12.9	15	34.5 ± 9.0
Female	15	43.2 ± 9.6	15	41.3 ± 12.9

Schizophrenia: 統合失調症、Control: 健常者、1st sample set: スクリーニングサンプル、2nd sample set: バリデーションサンプル

被験者の末梢血液をヘパリン加採血管に採取し、Ficoll-Paque PLUS 液によりリンパ球を比重遠心法により分離精製し、エプスタイン・バールウイルス (EBV) に感染させて不死化し、LCL を調製した。また、ゲノム解析には EDTA-2Na 加採血管により末梢血液を採取してゲノム (DNA) を外注により抽出した。LCL からのタンパク質は、20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、2 mM EDTA (pH7.5)、0.5 mM EGTA (pH7.5)、1 mM DTT、1% Triton X-100、プロテアーゼ阻害剤、フォスファターゼ阻害剤から成るバッファーを用いて細胞を破碎し、遠心して上清を回収することにより抽出した。Total RNA の抽出には RNAqueous Kit、ゲノム由来 DNA の除去には TURBO DNA-free Kit、cDNA 合成には High capacity RNA-to-cDNA Kit をそれぞれ用いて精製した。

プロテオーム解析においては、抽出したタンパク質をメタノール・アセトン沈殿により精製し、二次元電気泳動 (2D-DIGE) 法により網羅的発現比較を行った。統合失調症、健常者および内部標準 (統合失調症と健常者由来のタンパク質の等量混合物) サンプルより各 30 μg のタンパク質を 240 pmol の蛍光標識試薬 (Cy2、Cy3、Cy5) にてラベル化し、同一ゲル内で等電点電気泳動および SDS polyacrylamide-gel electrophoresis (SDS-PAGE) を行った。泳動後に蛍光イメージスキャナーにてタンパク質を可視化して、スポット解析ソフトにより発現変化の確認を行った。発現変化を認めたスポットについて、質量分析 (LC-MS/MS) およびデータベース (Mascot) 照合によりタンパク質を同定した。各タンパク質は Western blotting 法により発現変化の再確認を行った。遺伝子発現解析には TaqMan Gene Expression Probe を用いて定量的 PCR を行った。有力な候補分子

(MX1) の予備的な機能解析として、プラスミドベクター (pCMV-tGFP, pCMV-hMX1-tGFP) を LCL に形質導入し、過剰発現させて細胞死に対する脆弱性を評価した。LCL 10,000 個に 100ng のプラスミドベクターを Lipofectamine 3000 により形質導入し、24 時間後に小胞体ストレスを誘導してアポトーシスを引き起こすツニカマイシン (TM) を 2.5 μg または溶媒を添加した。更に 24 時間後に CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay 試薬を加え、450nm における吸光度を測定して細胞生存率を評価した。

トランスクリプトーム解析は、GeneChip® Human Exon 1.0 ST Array (Exon Array) を使用し、網羅的な遺伝子・エクソン発現解析プロファイルを取得した。発現変化の認められた遺伝子については、定量的 PCR 法 (qPCR) により確認を行った。ゲノム解析には Genome-Wide Human SNP Array 5.0/6.0 (SNP Array) を使用し、Exon Array 解析対象者の遺伝子型を同定した。Exon Array と SNP Array のデータ処理には Partek® Genomics Suite を使用し、遺伝子/エクソンレベルの発現比較解析およびアレル-遺伝子発現相関解析 (eQTL 解析) を実施した。有意な発現変化を示した遺伝子については、TaqMan Gene Expression Probe を用いて定量的 PCR を行った。また、統合失調症 560 名、健常者 548 名から成る日本人全ゲノム関連解析 (J-GWAS) の結果から、遺伝子発現を制御する SNP と統合失調症との関連を調査した。一連の解析により見出された分子群について pathway 解析を実施した。

4. 研究成果

スクリーニングサンプルの 2D-DIGE 法によるプロテオーム解析では、1 枚を除き 29 枚のゲルからクリアな泳動像 (図 1) を取得し、全 87 枚の泳動像を比較発現解析に用いた。

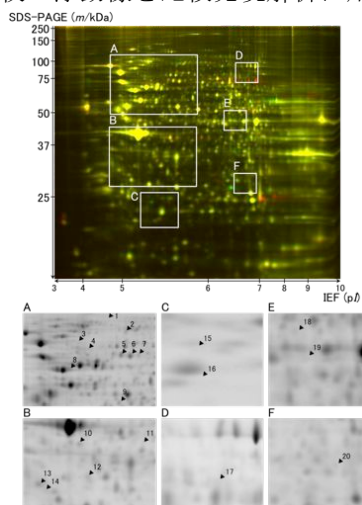


図 1. 統合失調症と健常者の LCL の典型的な 2D-DIGE 画像。

統合失調症由来の LCL (赤) と健常者由来の LCL (緑) の泳動像を重ねている。A から F には有意な発現変

化を示したスポットを含むエリアを示し、下に画像を拡大して表示している。1 から 20 までの数字が有意な発現変化を示したスポットを表す。

LCL の 2D-DIGE 画像から全 1,174 タンパク質スポットが同定され (統合失調症 1,102.8 ± 13.3; 健常者 1,102.6 ± 16.2; 内部標準 1,117.4 ± 11.7)、20 スポットについて統合失調症と健常者間に発現量の有意な変化が認められた。そのうち統合失調症で 7 スポットは増加、13 スポットは減少していた (表 2)。発現変化の認められた 20 個のタンパク質スポットを対象に、LC-MS/MS および Mascot 照合を行った結果、22 種類のタンパク質が同定された (表 2)。

表 2. 2D-DIGE 法と LC-MS/MS の結果

Spot No.	Gene symbol	2D-DIGE		LC-MS/MS	
		Fold change	P-value	MASCOT score	Theoretical pI/m
1	KIF11	1.20	0.004	93	5.47 / 119,158.99
2	HSPA4L	0.78	0.039	393	5.63 / 94,512.49
3	HSP90AB1	0.91	0.043	177	4.89 / 40,295.18
	PDXDC1			155	6.21 / 54,982.42
4	VPS35	1.73	0.026	814	5.32 / 91,707.03
5	MX1	1.13	0.050	1545	5.60 / 75,520.34
6	MX1	1.14	0.009	1616	5.60 / 75,520.34
7	MX1	1.20	0.018	1202	5.60 / 75,520.34
8	LCP1	0.86	0.046	1315	5.29 / 70,288.39
9	HARS	0.94	0.045	1322	5.72 / 57,410.51
10	GLRX3	0.92	0.040	446	5.31 / 37,432.03
11	UROD	0.84	0.049	135	5.77 / 40,786.91
12	PPA1	0.83	0.025	505	5.54 / 32,660.04
13	ANKA5	0.91	0.023	527	4.93 / 35,936.77
14	MAPRE1	0.87	0.003	238	5.02 / 29,999.08
	EFHD2			254	5.15 / 26,697.28
	TBCB			244	5.06 / 27,325.53
15	UCHL1	0.53	0.013	164	5.33 / 24,824.34
16	APRT	0.92	0.015	375	5.75 / 19,607.77
17	IGHM	1.48	0.031	496	6.35 / 49,306.59
18	GART	0.93	0.042	509	6.26 / 107,767.19
19	EEF1G	1.18	0.047	248	6.25 / 50,118.81
20	LACTB2	0.88	0.039	221	6.32 / 32,805.65
	TATDN1			100	6.51 / 33,601.66

Spot No. は図 1 の番号と一致する。

同定された 22 種類のタンパク質について、Western blotting 法による発現変化の確認を行い、8 種類について統合失調症と健常者間の有意な発現変化が確認された (統合失調症において MX1 と IGHM は増加、HSPA4L、GLRX3、UROD、MAPRE1、TBCB、GART は減少)。これらの 8 種類のタンパク質については、独立サンプル群による追加検証を行い、3 種類 (HSPA4L、MX1、GART) について発現変化が再確認された (表 3)。2 つのサンプル群を統合した結果、4 種類のタンパク質 (HSPA4L、MX1、TBCB、GART) について有意な発現変化が確認された (表 3)。

表 3. Western blotting の結果

Spot No.	Candidate marker	1st sample set		2nd sample set		Combined	
		FC	Student's t-test P-value	FC	Student's t-test P-value	FC	Student's t-test P-value
1	KIF11	1.31	0.284				
2	HSPA4L	0.62	0.016	0.73	0.014	0.65	0.017
3	HSP90AB1	1.12	0.390				
	PDXDC1	1.10	0.604				
4	VPS35	0.88	0.295				
5, 6, 7	MX1	1.39	0.006	1.32	0.005	1.35	<0.001
8	LCP1	1.04	0.791				
9	HARS	1.09	0.588				
10	GLRX3	0.74	0.002	1.12	0.103	0.88	0.073
11	UROD	0.77	0.010	1.03	0.831	0.85	0.118
12	PPA1	0.99	0.953				
13	ANKA5	0.88	0.105				
14	MAPRE1	0.76	0.009	1.18	0.010	0.89	0.182
	EFHD2	0.99	0.908				
	TBCB	0.68	0.022	0.95	0.628	0.82	0.035
15	UCHL1	0.97	0.919				
16	APRT	0.59	0.244				
17	IGHM	1.80	0.036	0.71	0.245	0.80	0.466
18	GART	0.75	0.022	0.73	0.002	0.74	<0.001
19	EEF1G	1.16	0.154				
20	LACTB2	1.10	0.358				
	TATDN1	1.14	0.192				

Spot No. は図 1 の番号と一致する。

8 種類のタンパク質をコードする遺伝子の発現解析を実施したところ、統合失調症では

スクリーニングサンプルにおいて *GLRX3* の減少、バリデーションサンプルにおいて *UROD* と *MAPRE1* の増加、両サンプルを統合した場合において *MX1*, *UROD*, *MAPRE1* の増加と *GLRX3* の減少が確認された (表 4)。

表 4. qPCR の結果

Spot No.	Candidate marker (gene symbol)	1st sample set		2nd sample set		Combined	
		FC	Student's t-test P-value	FC	Student's t-test P-value	FC	Student's t-test P-value
2	<i>HSPA4L</i>	0.95	0.545	1.01	0.929	0.98	0.753
5, 6, 7	<i>MX1</i>	1.09	0.159	1.18	0.051	1.14	0.015
10	<i>GLRX3</i>	0.88	0.002	0.86	0.150	0.87	0.015
11	<i>UROD</i>	1.03	0.596	1.41	0.002	1.22	0.003
14	<i>MAPRE1</i>	1.02	0.506	1.28	0.001	1.15	0.001
	<i>TBCB</i>	1.05	0.454	1.12	0.111	1.08	0.086
17	<i>IGHM</i>	1.30	0.327	1.37	0.155	1.33	0.093
18	<i>GART</i>	1.04	0.349	1.07	0.476	1.06	0.288

Spot No. は図 1 の番号と一致する。

8 種類のタンパク質を有力なバイオマーカー候補として、スクリーニングサンプルの結果について更なる統計学的検討を行い、多変量ロジスティック回帰分析により *MX1*, *GLRX3*, *UROD*, *GART* から成る 4 変数モデルと *MX1*, *GLRX3*, *UROD*, *MAPRE1*, *TBCB*, *GART* から成る 6 変数モデルが構築された (表 4)。統合失調症の予測精度を評価するため受信者操作特性曲線下面積 (ROC-AUC) を算出し、4 変数モデルおよび 6 変数モデルの ROC-AUC は 0.86 と 0.88 であり、良好な判別性能が確認された。バリデーションサンプルをモデルに投入して統合失調症の予測精度を確認したところ、4 変数モデルおよび 6 変数モデルの ROC-AUC は 0.72 と 0.66 であり、両モデルの有用性が確認された (表 5)。

表 5. 統計モデルの予測性能

	Prediction accuracy ^a	
	1st sample set	2nd sample set
4-marker model (<i>MX1</i> , <i>GLRX3</i> , <i>UROD</i> , <i>GART</i>)	77% (AUC ^b = 0.86)	67% (AUC = 0.72)
6-marker model (4-marker + <i>MAPRE1</i> , <i>TBCB</i>)	82% (AUC = 0.88)	62% (AUC = 0.66)

^aPrediction accuracy: (1 - overall misclassification rate (OMR)) x 100 (%)

^bAUC: the area under the receiver operating characteristic curves

そのうち、*MX1* と *GART* は特に統合失調症との関連が強いと示唆された。また、統合失調症由来 LCL では TM 刺激による細胞死への脆弱性が高く、*MX1* の発現量増加により細胞死脆弱性が高まる可能性が考えられた (図 2)。

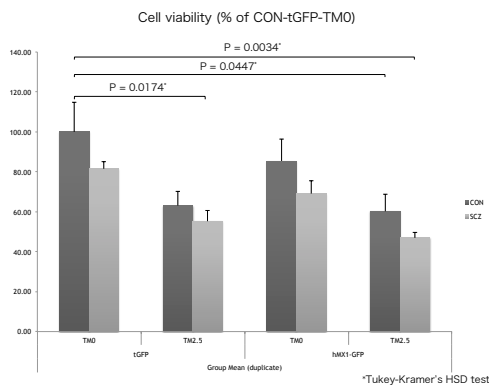


図 2. *MX1* 発現増加による細胞死への影響
CON: 健常者由来 LCL, SCZ: 統合失調症由来 LCL, TM: ツニカマイシン (TM0: 無添加, TM2.5: 2.5 μ

g/mL), tGFP: tGFP 発現ベクター、hMX1-tGFP: tGFP 融合ヒト *MX1* 発現ベクター

スクリーニングサンプルの Exon Array によるトランスクリプトーム解析では、17,463 遺伝子、25,000 エクソンプローブセットを比較対象とした。統計解析による候補遺伝子の絞り込みを行い、Significance analysis of microarrays (SAM) およびロジスティック回帰分析 (LRA) により統合失調症と健常者間で有意な発現変化が認められたものが、遺伝子レベルで 4,251、エクソンレベルで 3,102 であった。KEGG データベースや GO データベースに基づくパスウェイ解析において、統合失調症を含む精神神経疾患と関連が深い遺伝子が複数認められ、軸索伸長、イオンチャネル、細胞骨格系など統合失調症の分子病態との関連が示唆されている遺伝子群が抽出されていた (表 6, 7)。

表 6. パスウェイ解析 (KEGG データベース)

KEGG pathway	KEGG ID	Ratio of enrichment	P value
ECM-receptor interaction	4512	2.59	0.0014
Axon guidance	4360	2.22	0.0016
Glycosphingolipid biosynthesis - ganglio series	604	4.46	0.0102
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	5412	2.29	0.0113
Calcium signaling pathway	4020	1.76	0.0141
Dilated cardiomyopathy	5414	2.04	0.0183
Type II diabetes mellitus	4930	2.54	0.0186
GnRH signaling pathway	4912	1.88	0.0321
Focal adhesion	4510	1.53	0.0486
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	5410	1.81	0.0584

表 7. パスウェイ解析 (GO データベース)

GO annotation	P value	FDR	Coverage
axon guidance	1.32962E-05	0.367	13 / 281
substrate-specific channel activity	1.04867E-11	0.311	11 / 183
ion channel activity	8.72463E-13	0.311	11 / 176
passive transmembrane transporter activity	9.46376E-10	0.319	11 / 198
channel activity	7.22642E-10	0.319	11 / 197

上位 300 エクソン (279 遺伝子) による階層的クラスタリング解析において (図 3)、統合失調症と健常者を区別する 2 つのクラスターに分類され、主成分解析においても両群間が区別された (図 4)。

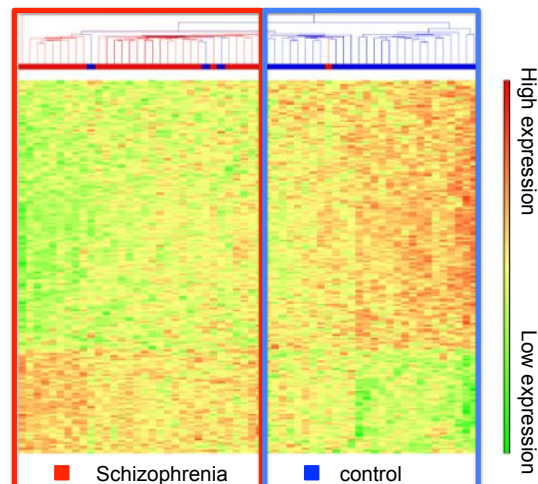


図 3. 階層的クラスタリング解析
Schizophrenia: 統合失調症, Control: 健常者

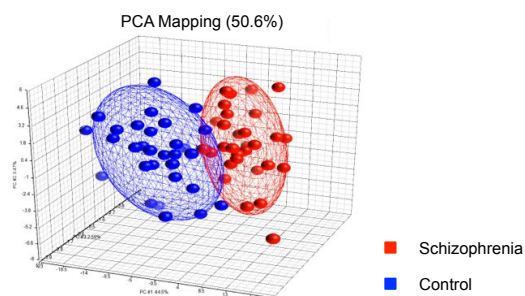


図 4. 主成分解析

Schizophrenia: 統合失調症、Control: 健常者

発現量変化を認めた候補遺伝子の qPCR の結果、統合失調症関連遺伝子として 12 遺伝子 (*MARCH1*, *RASSF6*, *ZBTB80S*, *HIST1H2BB*, *CXCL10*, *ANKRD36B*, *MTPAP*, *HP1BP3*, *PPM1K*, *ATP13A3*, *IFNAR1*, *MARCH7*) の発現増加が再確認された (表 8)。

表 8. qPCR の結果

Gene Symbol	Exon Array			qPCR	
	FC	SAM _p	LRA _p	FC	Student's P value
<i>MS4A4A</i>	0.829	0.000	0.002	1.57	0.13
<i>TAL2</i>	0.883	0.003	0.016	7.47	0.19
<i>PRH2</i>	0.889	0.015	0.036	3.55	0.04
<i>OR4L1</i>	0.890	0.003	0.011	9.39	0.12
<i>GSTM1</i>	0.891	0.007	0.030	0.80	0.41
<i>NAG18</i>	0.891	0.007	0.021	1.78	0.06
<i>TAS2R39</i>	0.892	0.002	0.011	2.49	0.07
<i>KRT6B</i>	0.896	0.012	0.031	16.95	0.10
<i>KRTAP19-1</i>	0.903	0.012	0.034	13.28	0.12
<i>T1560</i>	0.904	0.002	0.009	9.40	0.08
<i>MARCH1</i>	1.084	0.009	0.034	1.85	0.02
<i>CTSK</i>	1.087	0.000	0.000	1.16	0.31
<i>KIAA1147</i>	1.090	0.001	0.005	1.11	0.37
<i>RASSF6</i>	1.102	0.000	0.004	1.54	0.01
<i>ZBTB80S</i>	1.103	0.024	0.044	1.90	0.01
<i>LYRM4</i>	1.107	0.018	0.047	1.06	0.19
<i>GAS2</i>	1.115	0.005	0.022	1.40	0.15
<i>HIST1H2BB</i>	1.118	0.003	0.017	1.95	0.02
<i>CXCL10</i>	1.142	0.012	0.047	2.00	0.049
<i>ANKRD36B</i>	1.212	0.011	0.046	1.25	0.04
<i>KIF2A</i>	1.020	0.018	0.033	0.99	0.82
<i>SFT2D1</i>	1.024	0.022	0.039	1.07	0.27
<i>MTPAP</i>	1.025	0.030	0.044	1.21	0.03
<i>HP1BP3</i>	1.013	0.018	0.016	1.16	0.03
<i>PPM1K</i>	1.014	0.044	0.043	1.20	0.04
<i>WDR26</i>	1.014	0.023	0.028	1.11	0.22
<i>TXNDC12</i>	1.014	0.031	0.032	1.31	0.20
<i>PAPOLA</i>	1.015	0.014	0.017	1.23	0.03
<i>ATP13A3</i>	1.018	0.010	0.018	1.19	0.02
<i>IFNAR1</i>	1.019	0.032	0.043	1.26	<0.001
<i>USP16</i>	1.019	0.013	0.015	1.06	0.39
<i>CLDND1</i>	1.019	0.002	0.004	1.64	0.08
<i>MARCH7</i>	1.027	0.001	0.005	1.22	0.01

SAM: Significance analysis of microarrays、

LRA: ロジスティック回帰分析

アレル-遺伝子発現相関解析から遺伝子発現制御に関わる 9,972 SNPs が確認され、87 SNPs について J-GWAS における統合失調症との関連が示唆された。そのうち 50 遺伝子の pathway 解析から統合失調症の病態との関連が示唆される軸索伸長、Wnt シグナル経路、ムスカリン・ニコチンシグナル経路の関連が認められた。

本研究から統合失調症の病態像を反映する遺伝子・タンパク質群が抽出され、健常者との区別を可能にする候補因子が絞り込

まれた。今後、判別モデルの再現性・妥当性検証と候補因子の分子機能解明に向けて更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者および連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1) Kimura H, Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Identification of Rare, Single-Nucleotide Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility, *Schizophrenia Bulletin*, 査読有、41(3)、2015、744-753

DOI: 10.1093/schbul/sbu147

2) Kimura H, Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Association study of BCL9 gene polymorphism rs583583 with schizophrenia and negative symptoms in Japanese population, *Scientific Reports*, 査読有、5、2015、15705

DOI: 10.1038/srep15705

3) Wang C, Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Novel rare variants in F-box protein 45 (FBX045) in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 査読有、157(1-3)、2014、149-156

DOI: 10.1016/j.schres.2014.04.032.

4) Xing J, Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Resequencing and association analysis of PTPRA, a possible susceptibility gene for schizophrenia and autism spectrum disorders, *PLoS One*, 査読有、9(11)、2014、e112531

DOI:10.1371/journal.pone.0112531

5) Aleksic B, Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Definition and refinement of the 7q36.3 duplication region associated with schizophrenia, *Scientific Reports*, 査読有、3、2013、2587

DOI:10.1038/srep02587

[学会発表] (計 16 件)

1) Yoshimi A, Oya-Ito T, Ozaki N, et. al., The development of molecular diagnostic tool for schizophrenia using lymphoblastoid cell lines, US HUP0 2016、2016年3月13-16日、Boston, USA

2) Yoshimi A, Ozaki N, et. al., Transcriptome analysis of lymphoblastoid cell line from schizophrenia and bipolar disorder, XXIInd World Congress of Psychiatric Genetics, 2014年10月12-16日、Copenhagen, Denmark

3) Yoshimi A, Ozaki N, et. al., PROTEOMIC ANALYSIS OF THE LYMPHOBLASTOID CELL LINE DERIVED FROM JAPANESE SCHIZOPHRENIC PATIENTS, 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2014年6月22-26日、Vancouver, Canada

4) Yoshimi A, Ozaki N, et. al.、
Transcriptome analysis of lymphoblastoid
cell line in the Japanese schizophrenic
patients、XXIst World Congress of
Psychiatric Genetics、2013年10月17-21
日、Boston, USA

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：統合失調症マーカーセットおよびその
利用

発明者：尾崎紀夫、永井拓、吉見陽、山田真
之亮、平川晃弘、國本正子、松本友里恵

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：PCT/JP2013/76918

出願年月日：2013年10月3日

国内外の別：国際出願

○取得状況 (計1件)

名称：統合失調症マーカーおよびその利用

発明者：尾崎紀夫、永井拓、吉見陽、山田真
之亮

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：5641471

取得年月日：2014年11月7日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学
科 脳神経病態制御学 精神医学／精神生
物学 HP

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/6391/6404/seishinigaku_seishinseibutsugaku.html

名古屋大学医学部附属病院精神科・親と子ど
もの心療科 HP

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/seisin/graduate-school/research.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉見 陽 (YOSHIMI, Akira)

名古屋大学・医学系研究科・研究員

研究者番号：00637671

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

尾崎 紀夫 (OZAKI, Norio)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40281480