

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16403

研究課題名(和文)クロザピンの薬効・副作用に関わる標的分子の探索と機能解析-基礎と臨床の連携研究-

研究課題名(英文)An exploratory study of target molecules related to the efficacy and adverse effects of clozapine

研究代表者

吉見 陽 (Yoshimi, Akira)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：00637671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの薬理作用に関わる分子を同定するため、疾患モデルマウスの脳組織を用いて網羅的タンパク質発現解析を実施した。クロザピン特異的に作用する分子として、前頭前皮質では長期増強やインスリン反応性、側坐核では心筋炎や心筋細胞、線条体ではイノシトールリン酸代謝、海馬ではErbBシグナリングや神経栄養因子などに関わる分子が同定された。精神異常発現薬のフェンシクリジンとクロザピンの作用に共通する分子として、前頭前皮質と海馬ではシナプス小胞サイクル、側坐核では神経疾患、線条体ではプロテアソームなどに関わる分子が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の病態やクロザピンの治療効果と副作用に関連すると示唆されるタンパク質の発現変化および関連するパスウェイが同定された。これらの分子機能の修飾により表現型に与える影響を細胞・組織・臓器・個体レベルで詳細に検討することで、既存の副作用を克服した安全性の高い新たな治療法の開発に資する。効果的かつ安全な薬物治療の提供を実現することにより、患者・家族の精神的・経済的負担を軽減し、医学・社会への還元につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：To identify the molecules involved in the pharmacological mechanism of clozapine (CLZ), an effective antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia, comprehensive protein expression analysis was performed using brain tissue of disease model mice. Differentially expressed proteins involved in long-term potentiation and insulin signaling pathway in the prefrontal cortex (PFC), viral myocarditis and adrenergic signaling in cardiomyocytes in the nucleus accumbens (NAc), inositol phosphate metabolism in the striatum (STR), and ErbB and neurotrophin signaling pathway in the hippocampus (HIP) were identified as clozapine-reactive molecules. Phencyclidine (PCP), a non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist and can reproduce a schizophrenia-like psychosis, and CLZ commonly affected molecules involved in the synaptic vesicle cycle in both PFC and HIP, neurological diseases (e.g. Alzheimer disease, Parkinson disease, Huntington diseases) in NAc, and the proteasome in STR.

研究分野：神経精神薬理学、医療薬学、ゲノム精神医学

キーワード：クロザピン プロテオーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国の精神疾患患者数は大幅に増加(300万人超)しており、受診中の統合失調症患者は約79.5万人存在する(うち18.7万人が入院中)。既存の治療法で十分な効果が得られない治療抵抗性を示す患者は極めて高率(20~30%)である。治療不十分による自殺者も後を絶たない¹⁾。世界保健機関(WHO)によると自殺者の約14%が統合失調症を有すると推計されており、社会的損失が大きい疾患である。クロザピン(CLZ)は統合失調症の治療抵抗例(抗精神病薬を複数、十分量、十分期間使用しても効果不十分)に対し、症状改善効果が高い非定型抗精神病薬である。症例によって、致死性の副作用(血液毒性、代謝異常、あるいは心毒性など)を発現することがあるため、登録施設・医師の下、厳しい検査基準に適合した患者のみに使用されている[クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)](<http://www.clozaril-tekisei.jp/index.html>)。特に、CLZ使用者の約1%は無顆粒球症を発症し、二次性感染症により高頻度で死に至る。発症の事前予測や治療法の開発が重要視され、CLZ誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症のリスク因子としてヒト白血球型抗原遺伝子多型(HLA-B*59:01)が同定されている²⁾。一方、統合失調症患者の死因の約半数は、メタボリックシンドローム(MetS)を起因とした虚血性心疾患であることが報告されている³⁾。CLZによる代謝異常[体重増加、耐糖能異常(インスリン感受性低下)など]はMetSを発症や増悪を引き起こし、致死性の心血管系異常に進展する可能性がある。これらの副作用が発症した場合、CLZの中断や他剤へ変更せざるを得ない。そのため、症状改善が見込まれなくなることから社会復帰は困難となり、社会的損失増大の原因となる。したがって、CLZの治療効果や副作用の発現に関わる分子機序を解明し、安全かつ効果的な治療の提供に繋がる知見を得ることは極めて重要である。

2. 研究の目的

CLZは多種多様な神経伝達物質受容体に親和性を有するため、既存の抗精神病薬と比較して、最も複雑な薬理学的特性を発揮する。したがって、治療効果と副作用(血液毒性、代謝異常、あるいは心毒性など)の発現には、特徴的な薬理学的機序が関与している可能性が高い。しかし、親和性のある受容体を介した分子機序からは説明が困難な場合も多く、同一の分子機序を介しても細胞・組織により異なる薬理作用を発現する可能性も示唆されている。したがって、特定の分子機序に依拠せずにCLZ標的分子を新規に補足することが治療効果と副作用の分子機序解明に繋がると想定される。本研究では、網羅的解析によりCLZの治療効果と副作用に関わる標的分子を同定し、細胞・組織における共通・特異的な反応および標的分子の生理機能の解明について検討を実施した。

3. 研究の方法

(1) クロザピン結合分子の探索

CLZとNHSビーズ(多摩川精機)を用いて、CLZ結合磁性ビーズを作製した。磁性ビーズへのクロザピン固定化量は、化学結合形成時に遊離されるN-ヒドロキシスクシンイミドを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量して推定した。マウス海馬(HIP)をRIPAバッファーによりホモジナイズし、1 mg/mLに調製してCLZ結合ビーズと反応させた。HIPライセートと反応させたCLZ結合ビーズを回収・溶出し、電気泳動後にクマシーブリリアントブルー(CBB)染色により可視化して、CLZと直接相互作用する分子の確認を行った。

(2) クロザピン反応性分子の探索

統合失調症モデル動物に対するCLZの影響を確認するために、6週齢の雄性ICR系マウスに統合失調症様行動障害を惹起するフェンシクリジン(PCP)を10 mg/kgまたは生理食塩液(SAL)を14日間皮下投与し、CLZを10または30 mg/kg、あるいは溶媒(VEH)を7日間経口投与した。マウスより脳[前頭前皮質(PFC)、側坐核(NAc)、線条体(STR)、HIP)を採取し、検体とした。各脳部位よりタンパク質を抽出し、アセトン沈殿・限外濾過による精製後、Lys-CおよびTrypsinによる消化を行った。Eksigest Ekspert 425 nanoLCシステムおよびTripleTOF 6600四重極飛行時間型質量分析計を用いて、ナノ流速液体クロマトグラフィータンデム質量分析(nanoLC-MS/MS)により網羅的タンパク質発現解析を行った。

(3) データ解析

質量分析より得られたデータはPerseusソフトウェアを用いて2元配置分散分析(two-way ANOVA)およびTukey honestly significant difference (HSD) testを行った。有意差($P < 0.05$)のあるタンパク質について、分子機能の生物学的意義を特定するために、WEB-based GENE Set Analysis Toolkitを用いてパスウェイ解析を行った。

4. 研究成果

(1) クロザピン結合分子の探索

磁性ビーズへのCLZ固定化量は、反応させるCLZの用量依存的に増加した(図1)。CLZ結合磁性ビーズにマウスHIPライセートを反応させて電気泳動を行ったところ、明確なバンドが確認されず、CLZと直接相互作用する分子の同定はできなかった。原因として、①CLZは2級のアミノ

基で NHS ビーズに固定化されるため、立体障害により反応性が低く安定性が悪かった、② NHS ビーズに固定化された部位が分子間相互作用に重要であった、③HIP ライセートに含まれる CLZ 結合分子の量が微量のため、目視で確認できなかった、④分子と CLZ の反応を阻害する夾雑物（界面活性剤など）が含まれていた、などの可能性がある。直接相互作用する分子の探索には、さらなる反応条件の検討や CLZ 誘導体を結合させた磁性ビーズの作製が必要と考えられる。

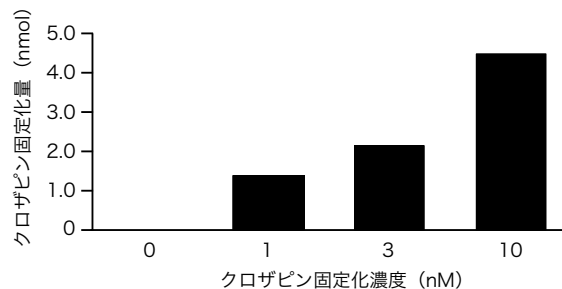


図1 磁性ビーズへのクロザピン固定化量

(2) クロザピン反応性分子の探索
PCP または SAL を 14 日間皮下投与し、CLZ または VEH を 7 日間経口投与したマウスの脳内タンパク質発現変化を、脳部位ごと (PFC、NAc、STR、HIP) に同定した。SAL/VEH 群と比較して、有意な発現変化を示したタンパク質 (DEPs) の数を図 2 に示した。いずれの脳部位・薬物処置群においても、全ての DEPs は SAL/VEH 群と比較して有意に発現増加していた。

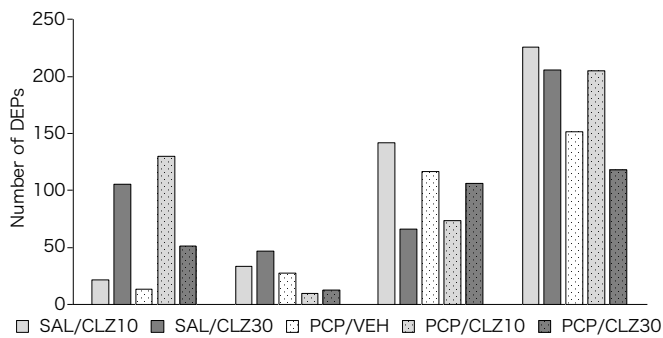


図2 SAL/VEH群と比較して発現変化が認められたタンパク質 (DEPs)

各脳部位において、PCP や CLZ 処置により影響を受ける DEG の共通・特異性を図 3 に示した。PFC を除く NAc、STR、HIP においては、全薬物処置群に共通する遺伝子が同定され、PCP と CLZ は、NAc ではリボソームやファゴソーム、STR ではプリオン病や筋萎縮性側索硬化症、HIP ではリボソームやシナプス小胞サイクルなどと関連するパスウェイを賦活することが示唆された。

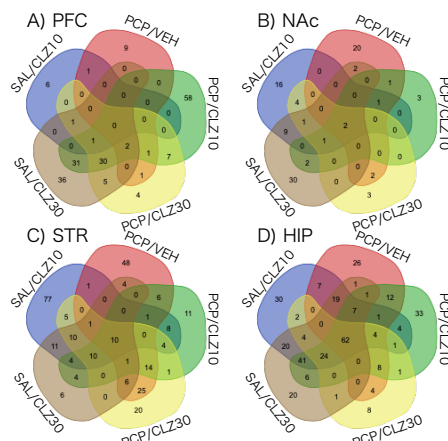


図3 各脳部位におけるDEPsのベン図

各脳部位において同定された DEGs のパスウェイ解析の結果、神経伝達系、シナプス機能、神経変性疾患、代謝系などのパスウェイと有意な関連が認められた。CLZ 特異的に作用する分子として、PFC では長期増強やインスリン反応性、NAc では心筋炎や心筋細胞、STR ではイノシトールリン酸代謝、HIP では ErbB シグナリングや神経栄養因子などに関わる分子が同定された。精神異常発現薬の PCP と CLZ の作用に共通する分子として、PFC と HIP ではシナプス小胞サイクル、側坐核では神経疾患、線条体ではプロテアソームなどに関わる分子が同定された。

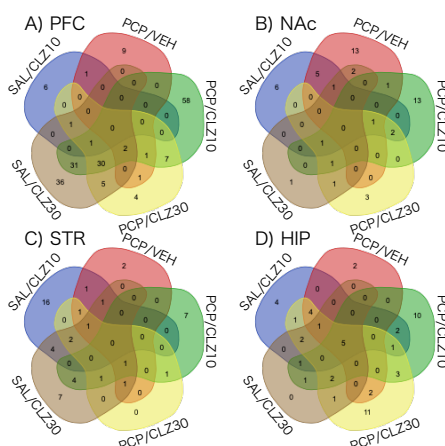


図4 各脳部位におけるKEGGパスウェイのベン図

本研究により、PCP あるいは CLZ に特異的な DEPs や関連するパスウェイが同定され、脳部位毎に薬物反応性が異なることが明らかとなった。一方で、PFC と HIP のように、共通するパスウェイの賦活化が統合失調症の原因であり、治療標的でもあることが示唆された。PCP や CLZ により影響を受けるタンパク質および関連するパスウェイについて、遺伝子編集などによる分子機能の修飾により表現型に与える影響を細胞・組織・臓器・個体レベルで詳細に検討することで、既存の副作用を克服した安全性の高い新たな治療法の開発に資すると考えられる。

<引用文献>

- 1) MacKay MB, et al. Multidimensional Connectomics and Treatment-Resistant Schizophrenia: Linking Phenotypic Circuits to Targeted Therapeutics. *Front Psychiatry* 2018; 9: 537.
- 2) Saito T, et al. Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population. *Biol Psychiatry* 2017; 82(1): e9-e10.
- 3) McCreddie RG. Diet, smoking and cardio-vascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 534-539.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 5件）

1. 著者名 Hasegawa Sho, Miyake Yuriko, Yoshimi Akira, Mouri Akihiro, Hida Hirotake, Yamada Kiyofumi, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Noda Yukihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Dysfunction of Serotonergic and Dopaminergic Neuronal Systems in the Antidepressant-Resistant Impairment of Social Behaviors Induced by Social Defeat Stress Exposure as Juveniles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 837 ~ 846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1093/ijnp/pyy038	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 Kushima Itaru, Aleksic Branko, Nakatochi Masahiro, et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2838 ~ 2856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.022	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 Arioka Yuko, Shishido Emiko, Kubo Hisako, Kushima Itaru, Yoshimi Akira, Kimura Hiroki, Ishizuka Kanako, Aleksic Branko, Maeda Takuji, Ishikawa Mitsuru, Kuzumaki Naoko, Okano Hideyuki, Mori Daisuke, Ozaki Norio	4. 巻 8
2. 論文標題 Single-cell trajectory analysis of human homogenous neurons carrying a rare RELN variant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41398-018-0177-8	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 Hasegawa Sho, Yoshimi Akira, Mouri Akihiro, Uchida Yoji, Hida Hirotake, Mishina Masayoshi, Yamada Kiyofumi, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Noda Yukihiro	4. 巻 148
2. 論文標題 Acute administration of ketamine attenuates the impairment of social behaviors induced by social defeat stress exposure as juveniles via activation of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.020	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 Goto Aya, Yoshimi Akira, Nagai Tomoko, Ukigai Mako, Mouri Akihiro, Ozaki Norio, Noda Yukihiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Human neutrophils show decreased survival upon long-term exposure to clozapine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental	6. 最初と最後の頁 e2629 ~ e2629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/hup.2629	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 Hasegawa Sho, Yoshimi Akira, Mouri Akihiro, Uchida Yoji, Hida Hirotake, Mishina Masayoshi, Yamada Kiyofumi, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Noda Yukihiro	4. 巻 148
2. 論文標題 Acute administration of ketamine attenuates the impairment of social behaviors induced by social defeat stress exposure as juveniles via activation of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.020	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 Yoshimi Akira, Yamada Shinnosuke, Kunimoto Shohko, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Proteomic analysis of lymphoblastoid cell lines from schizophrenic patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41398-019-0461-2	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 Takeuchi Saori, Hida Hirotake, Uchida Mizuki, Naruse Ryo, Yoshimi Akira, Kitagaki Shinji, Ozaki Norio, Noda Yukihiro	4. 巻 128
2. 論文標題 Blonanserin ameliorates social deficit through dopamine-D3 receptor antagonism in mice administered phencyclidine as an animal model of schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.008	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 Nakamura Yukako, Nakatochi Masahiro, Kunimoto Shohko, Okada Takashi, Aleksic Branko, Toyama Miho, Shiino Tomoko, Morikawa Mako, Yamauchi Aya, Yoshimi Akira, Furukawa-Hibi Yoko, Nagai Taku, Ohara Masako, Kubota Chika, Yamada Kiyofumi, Ando Masahiko, Ozaki Norio	4. 巻 19
2. 論文標題 Methylation analysis for postpartum depression: a case control study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s12888-019-2172-x	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 Uchida Mizuki, Hida Hirotake, Mori Kentaro, Yoshimi Akira, Kitagaki Shinji, Yamada Kiyofumi, Hiraoka Yuichi, Aida Tomomi, Tanaka Kohichi, Ozaki Norio, Noda Yukihiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Functional roles of the glial glutamate transporter (GLAST) in emotional and cognitive abnormalities of mice after repeated phencyclidine administration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 914 ~ 924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.06.005	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田代侑子、後藤 綾、浮貝真子、吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 クロザピン反応性代謝物による細胞毒性における酸化ストレスの関与
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018 / 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川依代、吉見 陽、長谷川 章、内田美月、肥田裕丈、野田幸裕
2. 発表標題 治療抵抗性ストレスモデルマウスの脳と血液を用いた網羅的遺伝子発現解析による診断・治療ターゲット分子の探索
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉見 陽、山田清文、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 プロテオーム解析による統合失調症の末梢バイオマーカーの探索と臨床応用性の検証
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田代侑子、鳥居 綾、浮貝真子、吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 クロザピン反応性代謝物の細胞毒性における酸化ストレスによるグルタチオン代謝
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村真理子、吉見 陽、竹内一平、岡本誉士典、宇野準二、神野透人、藤田 潔、野田幸裕
2. 発表標題 クロザピン服用患者における血漿中濃度とCYP2D6遺伝子多型との関連解析
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 精神科薬剤師による基礎・臨床の架け橋となる取り組み
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川依代、吉見 陽、長谷川章、内田美月、肥田裕丈、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 うつ病患者のリンパ芽球様細胞株および治療抵抗性ストレスモデルマウスの脳と血液の検体種横断的な網羅的遺伝子発現解析による診断・治療ターゲット分子の探索
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木修平、吉見 陽、林 千裕、蛭江裕美、中村真理子、徳倉達也、尾崎紀夫、神野透人、野田幸裕
2. 発表標題 HPLC-ECD法によるモノアミン神経伝達物質およびその代謝物の血漿中濃度同時定量系の確立
3. 学会等名 第2回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 綾、吉見 陽、永井智子、毛利彰宏、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 ヒト好中球に対するクロザピンの長期間曝露による細胞生存への影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2017 / 第25回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅村 朋、濱田洋司、藤井菜々美、吉見 陽、有馬 寛、野田幸裕
2. 発表標題 3T3-L1細胞におけるインスリンとグルコースによるレプチン分泌への影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2017 / 第25回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浮貝真子、後藤 綾、田代侑子、吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 クロザピン反応性代謝物による細胞毒性におけるヒスタミンH4受容体の関与
3. 学会等名 第63回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅村 朋、藤井菜々美、濱田洋司、有馬 寛、吉見 陽、野田幸裕
2. 発表標題 3T3-L1細胞における脂肪滴蓄積およびレプチンの分泌に対するクロザピンの作用
3. 学会等名 第1回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉見 陽、野田幸裕
2. 発表標題 精神疾患の病態解明を目指した橋渡し研究の実践
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 綾、浮貝真子、田代侑子、吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕
2. 発表標題 クロザピンによる血液毒性における小胞体ストレスの関与
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩城圭一郎、吉見 陽、村川依代、久保緋紗子、谷 郁孝、野田幸裕、尾崎紀夫、今西 進
2. 発表標題 SWATH 測定による統合失調症患者リンパ芽球様細胞株膜タンパク質の定量リン酸化プロテオミクス
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田絵梨花、内田美月、長谷川章、尾崎紀夫、吉見 陽、野田幸裕
2. 発表標題 発達期におけるグルタミン酸トランスポーターの機能障害が脳形成と神経精神機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角田千佳、吉見 陽、岩城圭一郎、後藤彩花、内田美月、伊藤貴博、長谷川章、北垣伸治、尾崎紀夫、今西 進、野田幸裕
2. 発表標題 統合失調症様モデルマウスにおけるクロザピン反応性タンパク質の同定
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩永周子、河野彩香、梅村 朋、吉見 陽、野田幸裕
2. 発表標題 3T3-L1細胞（脂肪細胞）でのクロザピンによる脂肪滴蓄積におけるアドレナリン 受容体の関与
3. 学会等名 第3回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Yoshimi, Iyo Murakawa, Hirotake Hida, Sho Hasegawa, Takahiro Ito, Mizuki Uchida, Itaru Kushima, Norio Ozaki, Yukihiro Noda
2. 発表標題 Transcriptome analysis of major depressive patients and stress model mice showing depressive-like behaviors
3. 学会等名 第6回アジア神経精神薬理学会（AsCNP2019）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Uchida, Erika Ota, Akira Yoshimi, Shinji Kitagaki, Norio Ozaki, Tomomi Aida, Kohichi Tanaka, Yukihiro Noda
2. 発表標題 Functional roles of glutamate transporter in neurodevelopmental processes
3. 学会等名 第6回アジア神経精神薬理学会（AsCNP2019）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉見 陽
2. 発表標題 網羅的解析技術を用いた精神疾患関連因子の同定と診断技術開発
3. 学会等名 第3回日本精神薬学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名城大学薬学部臨床薬学教育・研究推進センター病態解析学Iホームページ
http://www1.meijo-u.ac.jp/~ynoda/cms_new/
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野ホームページ
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/seisin/graduateschool/research.html>
平成31年4月22日にプレスリリースを配信した。
https://www.amed.go.jp/news/release_20190422.html

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	野田 幸裕 (Noda Yukihiro) (90397464)	名城大学・薬学部・教授 (33919)	
研究協力者	尾崎 紀夫 (Ozaki Norio) (40281480)	名古屋大学・医学部・教授 (13901)	