

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07601

研究課題名(和文)腸内細菌叢の網羅的解析による統合失調症の病態解明

研究課題名(英文)A metagenomic approach to unveil the association between gut microbiota and molecular pathophysiology of schizophrenia

研究代表者

岡久 祐子 (OKAHISA, YUKO)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：90583097

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳腸間の情報伝達において重要な役割を担っている腸内細菌叢は、宿主免疫系を制御することで様々な生理機能や病態形成に関わっている。これまでの研究で、腸内細菌叢は脳の発達や機能に関与することが示唆され、統合失調症の病態に腸内細菌叢が関与している可能性が推測される。本研究では日本人統合失調症患者を対象として、16S rRNA菌叢解析により腸内細菌の種類や構成を網羅的に解析し統合失調症患者と健常対照者での比較を行った。解析の結果、両群において腸内細菌叢の構成に差は見られず、統合失調症の病態解明には至らなかったが、今後、代謝物質の解析等、多方面からの検討を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人統合失調症患者で網羅的な腸内細菌叢解析を行い基礎的なデータの構築ができたことは、病態解明に向けた有意義な取り組みであったと考える。今回の解析では病態の解明につながる結果は得られなかったが、この研究を手掛かりにより多くのサンプルでの解析やメタボローム解析を行い、病態解明につなげたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to reveal the molecular pathophysiology of schizophrenia. The microbiota in stool samples obtained from 30 patients with schizophrenia and 30 healthy control were determined by 16S rRNA gene sequencing but failed to identify pathogenesis of schizophrenia. We intend to metabolomic analysis in further study.

研究分野：分子精神医学

キーワード：統合失調症 腸内細菌叢 メタゲノム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は罹患率が約 1% の主要な精神疾患で、幻覚・妄想などの陽性症状に加え、認知機能障害や感情障害などにより、社会機能や生活の質が著しく障害される疾患である。その発症には遺伝要因と環境要因が相互に関与していると考えられるが、家族内集積があり、遺伝率も 80% と高いことから遺伝要因の関与が強いと推測され、近年大規模サンプルによる全ゲノム関連解析(genome-wide association study : GWAS)が行われてきた。これらの解析では 100 個を超えるリスク多型(single nucleotide polymorphism : SNP)が同定され、MHC 領域や B 細胞のマーカーである CD19、20 細胞や補体(C4)の過剰な活性と強い関連が示され、統合失調症の病態に宿主の免疫系が大きく関わっていることが明らかにされた(Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014)。これは、統合失調症の病態に免疫的な機序が関わるという疫学研究の結果 (Beneos et al., 2014) を支持するものであり、統合失調症の真の病態解明には免疫的観点からのさらなるアプローチが必要であることを示唆している。

近年、gut-brain axis (脳腸相関)における腸内細菌叢の役割が重視され、brain-gut-microbiota axis (脳 - 腸 - 腸内細菌軸)として(Collins et al., 2012)、宿主の免疫や中枢神経系における腸内細菌叢の関わりについての研究が活発に行われている。従来から、腸管には消化管関連リンパ組織が備わっており宿主の免疫を調整していることが知られていたが、最近、腸内細菌の定着がミクログリアの活性化や恒常性に影響し免疫機能に関わっていることが示された(Erny et al., 2015)。ミクログリアの過剰活性化は統合失調症をはじめとする様々な精神疾患患者において報告されている変化である(Steiner et al., 2006)。腸内細菌叢はまた、脳の神経新生や可塑性に関わる BDNF や PSD-95 を調整しており(Diaz Heijtz et al., 2011)、無菌マウスでは BDNF の減少や NMDA 受容体の発現減少が観察された(Sudo et al., 2004)。腸内細菌叢の変化が NMDA 受容体の機能不全をもたらし、統合失調症で見られるような認知機能の低下につながっている可能性が考えられる。また、腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸のひとつである酪酸は血液脳関門(blood brain barrier : BBB)の透過性を調整するという報告 (Braniste et al., 2014)もあり、腸内細菌叢は統合失調症の病態に関わる脳機能に影響していることが示唆されている。実際に腸内細菌叢が宿主の行動にどのように影響するかは動物モデルを用いて検討されており、不安行動、抑うつ行動、社会性の障害、反復行動、認知機能障害(Sudo et al., 2004、Hisao et al., 2013、Dinan et al., 2014)に関連することがこれまでに報告されている。

統合失調症と腸内細菌叢の関連は未解明なことが多いが、olanzapine の慢性投与は腸内細菌叢を変化させ、その結果体重増加の副作用が出現することがラットを用いた研究で示されており(Davey et al., 2012)、腸内細菌叢は統合失調症の病態だけでなく、薬物反応性や副作用の出やすさにも関わることが推測される。

ヒトの腸内には 1,000 種を超える腸内細菌が常在し、その数は便 1g あたり $10^{11} \sim 10^{12}$ 個とされる。近年の次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer : NGS)の登場で、これらの細菌ゲノムの DNA 配列を網羅的に解析することが可能になった。その結果、ヒト腸内細菌叢の遺伝子数は 1 人あたり約 600 万個(Qin et al., 2010)とヒト自身の遺伝子数約 22000 をはるかに超えることが明らかになり、健康成人では腸内細菌叢の構成は大きな変動はないものの個体差が大きいこと、年齢、食事、健康状態の影響を受けやすいことがわかった(Ottman et al., 2012)。その一方で、家族間では腸内細菌叢の構成が比較的類似していること(Spor et al., 2011)、一卵性双生児では二卵性双生児と比較して共通性が多いこと(Tims et al., 2013、Hansen et al., 2011)も報告され何らかの遺伝要因が影響していることも推測される。精神疾患の腸内細菌叢の NGS を用いた解析は、Naseribafrouei ら(2014)がうつ病患者では *Bacteroides* が多く *Lachnospira* が少ないことを最初に報告し、Jiang ら(2015)は大うつ病患者には *Enterobacter* や *Alistipes* が増加しているが、*Faecalibacterium* が減少していることを報告した。また、Aizawa ら(2016)は日本人うつ病患者では *Bifidobacterium* や *Lactobacillus* が低値を示すものが多いことを報告している。統合失調症患者の NGS 解析は、Schwarz ら(2017)の報告のみで、サンプル数が少なく、より大きなサンプルかつ異なる人種でのさらなる研究が必要とされている。日本人の統合失調症患者の腸内細菌叢の NGS を用いた網羅的に解析は研究計画時点では実施されていなかった。

以上のことから、統合失調症の病態解明に向けて、まず、統合失調症患者では腸内細菌叢の構成に変化があるのか、変化があれば、それはどのような変化なのか、ということをも最初の問いとして、ヒトの統合失調症患者の腸内細菌叢を網羅的に解析することを第 1 の目的とする。次に、腸内細菌叢は食事、薬物、健康状態に影響されやすいため、食事、薬物が統合失調症患者の腸内細菌叢にどのような変化をもたらすか、ということをも第 2 の問いとして解析をすすめていく予定とした。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症の病態における腸内細菌叢の役割を明らかにすることを目的とした。腸内細菌叢と精神神経疾患の関係についてのこれまでの研究は、主に抑うつ・不安行動や自閉症が対象で統合失調症を対象とした研究は少なく、ヒトの統合失調症患者の腸内細菌叢について NGS を用いて解析した研究は Schwarz ら(2017)の研究のみであった。この研究で、統合失調症

患者では Lactobacillaceae や Brucellaceae、Micrococcineae が増加していることが示され、健常対照群との違いが明らかになったが、解析の対象は統合失調症患者 28 人及び健常対照者 16 人と少ない。統合失調症患者の腸内細菌叢の構成変化の把握は全ての研究の基礎となると考えられ、本研究はこれからの腸内細菌叢研究をすすめていく上で基礎的なデータを構築することを目的とした。

また本研究では、統合失調症患者の腸内細菌叢の NGS による網羅的解析に加え、全ての対象者について、生後すぐの腸内細菌叢の定着に影響を与える以下の要因、i) 出産形式(経膈分娩・帝王切開)、ii) 授乳様式(母乳・乳児用調合乳)、iii) 母体の妊娠期感染症の有無、iv) 母体の妊娠期ストレスイベントの有無、v) 母体の肥満、栄養状態、との関連についても検討する。また、統合失調症患者においては、臨床症状や重症度、認知機能との関連も検討する。検討に用いる評価尺度は陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、全般的機能評価尺度(GAF)、臨床的全般改善度(CGI)、統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)、Wisconsin Card Sortind Test、前頭葉機能検査(FAB)、Japanese Adult Reading Test、Wechsler Adult Intelligence Scale -Revised (WAIS-R)等を計画している。統合失調症は多彩な症状を呈する疾患であるが、詳細に評価した臨床症状と腸内細菌叢の関連を明らかにすることで、統合失調症の新たな分類、診断法として応用を目指している。また将来的には、薬剤による治療反応性、副作用の出やすさの指標への応用、さらにはプロバイオティクスによる疾病の予防や治療に応用を目指している。

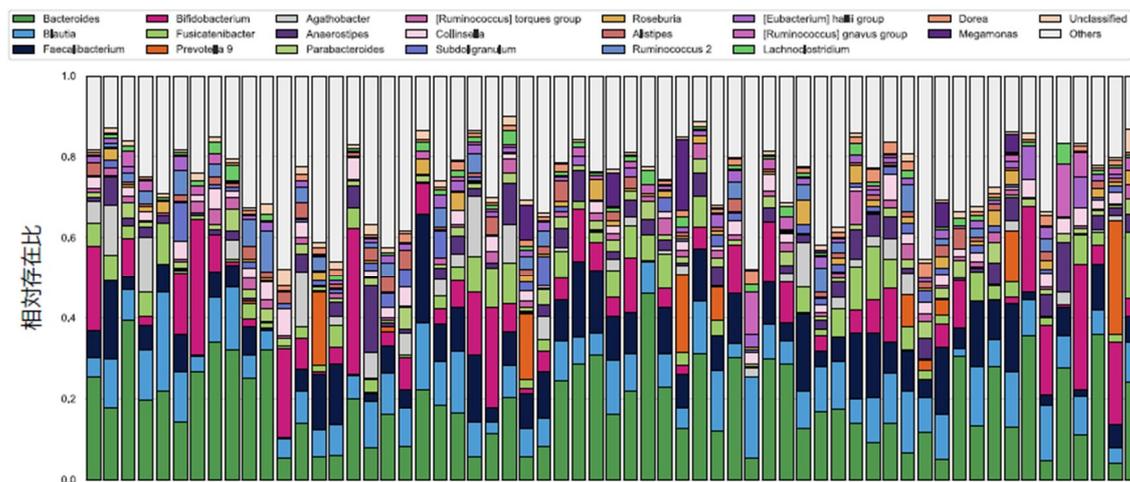
3. 研究の方法

精神科病院に入院中の DSM-5 及び ICD-10 を用いて統合失調症と診断された 18 歳～65 歳までの患者で、研究の趣旨を説明し同意の得られた対象者 30 名から MG キット (Nomaguchi et al. 2023) を用いて採便した。得られた糞便は 16S rRNA 菌叢解析により腸内細菌の種類や構成を網羅的に解析した。健常対照者は、患者群の背景情報と合致するサンプル群を健常な日本人 242 名の腸内細菌データから選抜し、サンプル群の中から患者群と同数のサンプルをプログラムを用いて無作為に選抜し、fastq データおよびメタデータを共有した。

統合失調症患者の臨床症状や重症度、認知機能との関連も検討するため、陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、全般的機能評価尺度(GAF)、臨床的全般改善度(CGI)、統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)を統合失調症患者に施行した。

4. 研究成果

統合失調症患者 30 名と健常対照者 30 名の腸内細菌叢解析では、両群に差がみられず、今回の研究では統合失調症の病態解明には至らなかった。今後、代謝物質の解析等、多方面からの検討を継続する予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hinotsu K, Miyaji C, Yada Y, Kawai H, Sakamoto S, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Takao S, Kishi Y, Takaki M, Yamada N.	4. 巻 248
2. 論文標題 The validity of atypical psychosis diagnostic criteria to detect anti-NMDA receptor encephalitis with psychiatric symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophr Res .	6. 最初と最後の頁 292-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2022.08.024.	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 Sumiyoshi C, Ohi K, Fujino H, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Uno Y, Takahashi J, Morita K, Katsuki A, Yamamoto M, Okahisa Y, Sata A, Katsumoto E, Koeda M, Hirano Y, Nakataki M, Matsumoto J, Miura K, Hashimoto N, Makinodan M, Takahashi T, Nemoto K, Kishimoto T, Suzuki M, Sumiyoshi T, Hashimoto R.	4. 巻 8(4)
2. 論文標題 Transdiagnostic comparisons of intellectual abilities and work outcome in patients with mental disorders: multicentre study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJPsych Open .	6. 最初と最後の頁 e98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1192/bjo.2022.50.	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 Hashimoto N, Habu H, Takao S, Sakamoto S, Okahisa Y, Matsuo K, Takaki M, Kishi Y, Yamada N.	4. 巻 233
2. 論文標題 Clinical moderators of response to nalmefene in a randomized-controlled trial for alcohol dependence: An exploratory analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Alcohol Depend.	6. 最初と最後の頁 109365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.drugalcdep.2022.109365.	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 Yamada Y, Yamauchi Y, Sakamoto S, Fujiwara M, Okahisa Y, Takao S, Takaki M, Yamada N.	4. 巻 239(3)
2. 論文標題 Association between depression in chronic phase and future clinical outcome of patients with schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychopharmacology (Berl).	6. 最初と最後の頁 965-975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-022-06099-4.	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 Takaki M, Yada Y, Sakamoto S, Fujiwara M, Okahisa Y, Yamada N.	4. 巻 42(3)
2. 論文標題 A Decrease of Neutrophils After COVID-19 Vaccination in a Treatment-Resistant Patient With Schizophrenia Taking Clozapine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Psychopharmacol.	6. 最初と最後の頁 324-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JCP.0000000000001527.	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 Takaki M, Ishikawa R, Sakamoto S, Hashimoto N, Okahisa Y, Yamada N.	4. 巻 45(1)
2. 論文標題 Mirtazapine Was Effective for a Patient With Benzodiazepine Dependence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Neuropharmacol.	6. 最初と最後の頁 11-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNF.0000000000000488.	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 Okamoto S, Takaki M, Hinotsu K, Kawai H, Sakamoto S, Okahisa Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N.	4. 巻 239(2)
2. 論文標題 Impairment of early neuronal maturation in anti-NMDA-receptor encephalitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychopharmacology (Berl).	6. 最初と最後の頁 525-531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-021-06036-x.	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 Yutaka Mizuki, Shinji Sakamoto, Yuko Okahisa, Yuji Yada, Nozomu Hashimoto, Manabu Takaki, Norihito Yamada	4. 巻 24(5)
2. 論文標題 Mechanisms Underlying the Comorbidity of Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Neuropsychopharmacol.	6. 最初と最後の頁 367-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyaa097	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 Yuji Yada, Kohei Kitagawa, Shinji Sakamoto, Atsushi Ozawa, Akihiro Nakada, Hiroko Kashiwagi, Yuko Okahisa, Soshi Takao, Manabu Takaki, Yoshiki Kishi, Norihito Yamada	4. 巻 143(3)
2. 論文標題 The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Psychiatr Scand .	6. 最初と最後の頁 227-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/acps.13264.	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 Mizuki Yutaka, Sakamoto Shinji, Okahisa Yuko, Yada Yuji, Hashimoto Nozomu, Takaki Manabu, Yamada Norihito	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanisms Underlying the Comorbidity of Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyaa097	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 Ishizuka Kanako, Yoshida Tomoyuki, Kawabata Takeshi, Imai Ayako, Mori Hisashi, Kimura Hiroki, Inada Toshiya, Okahisa Yuko, Egawa Jun, Usami Masahide, Kushima Itaru, Morikawa Mako, Okada Takashi, Ikeda Masashi, Branko Aleksic, Mori Daisuke, Someya Toshiyuki, Iwata Nakao, Ozaki Norio	4. 巻 12
2. 論文標題 Functional characterization of rare NRXN1 variants identified in autism spectrum disorders and schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurodevelopmental Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s11689-020-09325-2	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 Nawa Yoshihiro, Kimura Hiroki, Mori Daisuke, Kato Hidekazu, Toyama Miho, Furuta Sho, Yu Yanjie, Ishizuka Kanako, Kushima Itaru, Aleksic Branko, Arioka Yuko, Morikawa Mako, Okada Takashi, Inada Toshiya, Kaibuchi Kozo, Ikeda Masashi, Iwata Nakao, Suzuki Michio, Okahisa Yuko et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Rare single-nucleotide DAB1 variants and their contribution to Schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-00125-7	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 Hidekazu, Kushima Itaru, Mori Daisuke, Yoshimi Akira, Aleksic Branko, Nawa Yoshihiro, Toyama Miho, Furuta Sho, Yu Yanjie, Ishizuka Kanako, Kimura Hiroki, Arioka Yuko, Tsujimura Keita, Kondo Yutaka, Kaibuchi Kozo, Funabiki Yasuko, Kimura Ryo, Suzuki Toshimitsu, Yamakawa Kazuhiro, Ikeda Masashi, Okahisa Yuko et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Rare genetic variants in the gene encoding histone lysine demethylase 4C (KDM4C) and their contributions to susceptibility to schizophrenia and autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01107-7	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 Obayashi Y, Mitsui S, Sakamoto S, Mino N, Yoshimura B, Kono T, Yada Y, Okahisa Y, Takao S, Kishi Y, Takeda T, Takaki M, Yamada N.	4. 巻 237(1)
2. 論文標題 Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multi-center cohort study of aripiprazole	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 167-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-019-05352-7.	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 Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, Yoshimura B, Yada Y, Matsumoto N, Sato K, Abe K, Okahisa Y, Kishi Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N.	4. 巻 29(9)
2. 論文標題 Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Neuropsychopharmacol.	6. 最初と最後の頁 1041-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137.	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 Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takaki M, Yamada N.	4. 巻 73(3)
2. 論文標題 Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama.	6. 最初と最後の頁 189-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/56860.	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 Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, et. al.	4. 巻 45(4)
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophr Bull.	6. 最初と最後の頁 824-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sby140.	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 Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, et al.	4. 巻 22(3)
2. 論文標題 A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 639-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2016.259.	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 Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori , Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, Aleksic B, Ohno K, Ozaki N.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-017-0061-y.	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 Ishizuka K, Kimura H, Kushima I, Inada T, Okahisa Y, Ikeda M, Iwata N, Mori D, Aleksic B, Ozaki N.	4. 巻 28(5)
2. 論文標題 Assessment of a glyoxalase I frameshift variant, p.P122fs, in Japanese patients with schizophrenia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatr Genet.	6. 最初と最後の頁 90-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YPG.0000000000000204.	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 Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, Ohnuma T, Ozaki N, Someya T, Hashimoto R, et al.	4. 巻 epub
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophr Bull.	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sby140.	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 Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, Sakamoto S, Okahisa Y, Yamada N.	4. 巻 28(5)
2. 論文標題 Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Neuropsychopharmacol.	6. 最初と最後の頁 610-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2018.03.004.	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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N.
2. 発表標題 The relationship of N-methyl-D-aspartate receptor antibody and psychiatric disorders
3. 学会等名 CINP 31st World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, Sakamoto S, Okahisa Y, Yamada N.
2. 発表標題 Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine
3. 学会等名 CINP 31st World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

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