

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461740

研究課題名(和文)L-セリン合成異常を伴う統合失調症を通じた病因の生物学的理解と疾患克服の試み

研究課題名(英文)Elucidation of the etiology of and overcoming schizophrenia by applying the investigation of patients with schizophrenia whose L-serine synthesis pathway is disturbed

研究代表者

尾関 祐二(Ozeki, Yuji)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90303768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の治療法は良くなってきているが、一部にあまり症状が良くならない人がいる。現在病気の原因は未解明で、もし解明されれば良い治療法や予防法が考えられる。原因にはいろいろな仮説があるが、我々はL-セリンというアミノ酸の合成が病気と関係している場合があると考えて研究をした。その結果患者ではL-セリンの合成酵素の合成能力が上昇していることを見つけた。また、L-セリンを合成する酵素の遺伝情報であるmRNAの量が患者で減っていることも見つけた。しかしこうした変化とL-セリンの血液中濃度との関連は全体としては認められなかった。今後は個別にL-セリンの合成と病気の原因を考えてゆく予定としている。

研究成果の概要(英文)：The treatment for schizophrenia has improved, but there are some symptoms which do not improve entirely. The cause of illness remains being unexplained. If the etiology of schizophrenia is elucidated, a treatment and the prophylaxis of schizophrenia will progress. There are various hypotheses, but we hypothesized that the L-serine synthesis pathway might be related with a disease, so we investigated the L-serine synthesis pathway system in the patients. As a result, we found synthetic ability of the synthetases of L-serine increasing in the patients. In addition, we found that quantities of the mRNA expression of the enzymes which synthesize L-serine were decreased in the patients. However, as a whole, the association between such change and blood concentration of L-serine was not found. In future, we are going to investigate the relationship between L-serine synthesis pathway and the blood concentration of L-serine or amino acids related to L-serine.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 L-セリン D-セリン ホスホセリンホスファターゼ ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全世界的に有病率が 0.8%程度とありふれた疾患で、青年期早期に発症し社会機能の喪失をきたす慢性疾患である。抗精神病薬の開発と改良は統合失調症治療を大きく改善し、社会資源の改善もあわせて、予後は改善しつつある。しかし統合失調症に伴う認知機能の低下はいまだ深刻な問題であり、思考の貧困や感情鈍麻、意欲低下といった陰性症状への有効な対処方法は確立していない。実際 WHO による『障害損失年数 (2004 年)』では、男性で 5 位、女性で 6 位であり、社会全体としての経済的な損失も大きい。研究計画作成当初の時点でのデータでは、アメリカでは 627 億ドルが統合失調症対策に遣われている (2002 年の一年間、Wu EQ et al. J Clin Psychiatry.2005)。こうした状況から、統合失調症の治療、予防法開発などによる疾患克服が強く求められている。統合失調症を明らかにしてゆくには様々な手法が考えられるが、我々は特殊な病態を持つ対象者を足掛かりに研究を進めてゆくことを計画した。

明らかな生物学的特徴を伴う統合失調症を足掛かりにする：

明らかな生物学的異常を伴う統合失調症患者を集中的に検討して、一般的な症例に応用する方法論がある。その一部として、粗大な染色体異常を伴う統合失調症に注目する方法は Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) 遺伝子の発見につながり (Millar JK et al. Hum Mol Genet 2000)、我々はその機能解析を報告したが (Ozeki Y et al. PNAS 2003)、その後 DISC1 研究は統合失調症の生物学的理解を進めた。また、統合失調症患者におけるカルボニルストレスに関する知見も、統合失調症多発家系における、稀な遺伝子配列フレームシフト変異が契機となっている (Arai M et al. Arch Gen Psychiatry 2010)。

こうした例に倣い、我々は 3 番染色体と 9 番染色体の転座 t(3;9)(q13.12;q21.2)を持つ統合失調症患者を検討した (Ozeki et al. Neurosci Res 2011)。その転座は長男にも遺伝しており、失調型パーソナリティ障害から社会機能が著しく低下していた。検討の結果、その転座点近くに存在する phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) 遺伝子の血中 mRNA 発現量が、染色体転座を持つ 2 名で健常被験者 26 人のだれよりも低い値を示していた。PSAT1 は L-セリンの生合成に必要な酵素のひとつである。そこで染色体転座を持つ 2 名の血中 L-セリン濃度を測定したところ、対照とした健常人 16 名のだれよりも低い値であった。

特殊な症例から一般的な症例へ：

この染色体転座を伴う統合失調症患者で、L-セリン合成能力の低下は一般的な統合失

調症とどう関連しているのか。これまでの有力な仮説を検討すると、NMDA 受容体機能低下仮説と神経発達障害仮説の両面からの仮説が考えられる。なお、L-セリンは血液脳関門を通過しにくいことから、中枢神経系で必要とされる L-セリンの大半はアストロサイトで合成され供給されている。

L-セリン合成異常は N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体機能低下をきたしうる：

フェンサイクリジン (PCP) 使用時の症状が、陰性症状を含む統合失調症の症状と類似しており、その薬理作用が NMDA 受容体の機能低下であることなどから、統合失調症では NMDA 受容体機能が何らかの原因で低下している可能性が指摘されている。NMDA 受容体の機能発現にはグリシンサイトへの刺激が必要で、グリシンや D-セリンがその役割を担う。グリシンの一部や D-セリンは L-セリンより合成されるため、我々が報告した上述の患者は NMDA 受容体の機能が低下している可能性が考えられ、一般的な統合失調症患者でも同様の現象が生じて不思議ではない。

L-セリン合成は中枢神経発達に重要な因子である：

統合失調症では、胎生期や周産期での中枢神経の発達障害が発症のリスクになる可能性が指摘されている (神経発達障害仮説)。L-セリン合成系の機能喪失は中枢神経の発達を障害し、生後早期にてんかん発作など生じ、生命予後は極めて不良である (Jaeken J et al. Arch Dis Child.1996)。我々が報告した染色体異常を伴う特殊な統合失調症患者も大脳の体積が健常人より著しく減少していた。L-セリンはスフィンゴ脂質の合成に必須である。スフィンゴ脂質の代表であるスフィンゴミエリンは細胞膜の主要な脂質でミエリンに大量に存在し、神経細胞の機能維持に重要であり、細胞表面の受容体などのタンパクが機能を発揮する足場としてのラフト (筏) 形成にも必要な物質である。また、L-セリンはプリンとピリミジンの生合成に関与しており、核酸合成に必要である。このように L-セリンは、細胞膜や核酸など細胞分裂に必要な成分を供給して、中枢神経の分化・発達に必須である。L-セリン供給障害は中枢神経の発達の障害を通して統合失調症のリスクになっていることが推測される。L-セリン合成系の障害 (機能低下) は、NMDA 受容体機能低下仮説および神経発達障害仮説に関連した形で統合失調症の病態につながる事が想定される。

以上示したように、これまでの我々の研究成果や L-セリンの生理的役割を考えると、統合失調の病態解明から生物学的指標を用いた診断や治療、予防法の開発には患者での L-セリン生合成機能の検討が有効であると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

1) 統合失調症における L-セリン合成系の状態を調べる

L-セリンの合成には 3-phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH)、 PSAT1、 3-phosphoserine phosphatase (PSP) の酵素が必須である。末梢血中の単核球を対象にこれら酵素の活性を測定し、血液中 mRNA 発現量を測定する。また血漿中の L-セリンや D-セリン濃度を測定する。

2) 1)の一環として L-セリン合成酵素の活性調節を行う分子を見出す

L-セリン合成に必須の酵素 (Phgdh、 PSAT1、 PSP) に結合し機能を調節する可能性のある分子を、酵母ツーハイブリッド法を用い検索し、培養細胞系などを用いて分子の機能を調べる。L-セリン産生に関連が見いだせれば、その分子を対象とした新たな研究へとつなげる。

3) 1)、2)の結果と、臨床症状との比較検討

陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)や統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS) などの臨床症状や内服、病歴などの臨床情報を 1) 2) の結果と比較検討し、L-セリン合成系の統合失調症における意味合いを考察し、診断・治療・予防法への応用法を見出してゆく。

3. 研究の方法

1) 末梢血採取、臨床症状評価

統合失調症患者及び健常被験者より採血を行い、同時に臨床症状の評価を行う。採血等に関して獨協医科大学生命倫理委員会での承認を得た (承認番号 2162)。書面にして研究内容の説明をおこない、書面にて同意を得た統合失調症患者および健常被験者を対象におこなう。統合失調症患者には、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) および統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J) を用いて、臨床症状を評価し、内服や病歴などの臨床情報を収集する。健常被験者には、BACS-Jをおこなう。

2) L-セリン、グリシン、D-セリンの血中濃度測定

採血を行った後血漿を分離し、L-セリン及びグリシン・D-セリンの濃度を高速液体クロマトグラフィ (High performance liquid chromatography : HPLC) にて測定した。なおアミノ酸は合成や代謝の経路を通じてお互いに関係しあっているため、アミノ酸の濃度をより正確に評価するために L-セリンや D-セリン、グリシン以外に代謝経路を通じて密接に関連する、グルタミン、グルタミン酸、アラニン、アルギニン、アルギニン酸、

プロリン、ヒスチジン、メチオニン、スレオニン、バリン、ロイシン、イソロイシンの測定も同時に行って後の統計解析時に相互作用する因子として使用した。

3) 末梢血を用いた L-セリン合成経路の律速酵素である PSP 活性の測定

採血をおこない、フィコール処理にて末梢単核球を分離する。培養液中で、細胞数を数えた後、 10^7 個を一単位として、これまでの報告に従って酵素活性の測定を行う (Jaeken J. Arch Dis Child 1996)。

実際には [14C] 3-phosphoserine [14C]serine の反応を行わせ、イオンカラム (AG 1-X8) にて [14C] 3-phosphoserine を分離し、シンチレーションカウンターで [14C] 3-phosphoserine 量を測定し、PSP の活性を得る。

4) L-セリン合成酵素の機能調整をする可能性のある分子の検索

L-セリン合成に必要な酵素 (Phgdh、 PSAT1、 PSP) の機能調節に関連する可能性のある結合分子の検出を行うために、酵母ツーハイブリッド法によるスクリーニングを行う。ヒト脳ライブラリーを対象に 10^6 個の cDNA をスクリーニングする。各々、複数の結合分子が検出されることが予想されるが、各々の分子に関して、データベース上より情報を収集し、酵素機能との関連を類推し、有望な分子を選別、次に続く研究の発展への材料とする。

5) 末梢血での L-セリン合成タンパクの mRNA 発現量測定、酵素活性やアミノ酸濃度との比較

末梢単核球から mRNA を抽出して、cDNA を作成した後、定量的 PCR 法で、L-セリン合成酵素及び結合分子の発現量を調べて、上記の酵素活性、アミノ酸量との比較を行う。

4. 研究成果

1) 統合失調症における L-セリン合成系の状態

L-セリン合成の律速段階の酵素である PSP の酵素活性を統合失調症患者 59 名と健常被験者 49 名で測定してロジスティック回帰分析で年齢や性別、喫煙習慣で補正して比較したところ、統合失調症患者で有意に活性が上昇していた (統合失調症 $38.0 \pm 21.9 \mu\text{U}$ 、健常被験者: $25.3 \pm 21.2 \mu\text{U}$; $p=0.004$)。また、本研究では統合失調症患者で L-セリンが上昇していることが見出された。しかし PSP の活性上昇と L-セリン濃度の上昇との間には相関が認められなかった。

こうした結果から何かの現象を断言することは難しいが、少なくとも統合失調症患者の中には、健常者とは異なる L-セリンの動態

がある可能性が考えられた。こうした現象の原因をさらに追い詰めてゆくことは、統合失調症の病態に近づく方法を提供する可能性がある。

2) L-セリン合成酵素の活性調節を行う分子を見出す

L-セリン合成に必須の酵素 (Phgdh、PSAT1、PSP) それぞれをベイトとして、イースト2ハイブリッド法を行った。PSATに関しては複数の分子が見出され、細胞骨格や形態と関連する分子やミトコンドリアに関連する分子が見出された。PSPに関しては二量体を作ることという現象がはっきりと確認された。これらタンパク質同士の相互作用は、酵素活性に影響を与えることが予測され、今回認められた L-セリン合成系の問題を説明する可能性を示した。これら結果を基にして、更に病態の解明を進めてゆく。

3) 臨床症状との比較検討

末梢血液中アミノ酸濃度と PANSS や BACS-J を用いた臨床状態との比較を行った。アミノ酸は代謝経路上相互に関連があるために、そうした経路が存在して相互に影響を与え合っていることを織り込んだ統計解析が求められる。そのため今回は SPSS Amos version 22.0 を用いて、共分散構想分析を行った。当初は得られたすべてのアミノ酸データを用い、臨床情報としては性別、年齢、罹病期間、抗精神病薬内服量 (クロルプロマジン換算一日服用量)、喫煙習慣、教育年数を加えた。しかしこうした因子では、共分散構造分析における、モデルを評価する CFI (comparative fit index) は 0.41 であり (通常 0.9 以上が求められる) 解析モデルの評価が悪かった。

最終的には L-セリン、D-セリン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、および年齢、性別、罹病期間、喫煙習慣を因子としたときに CFI=0.92 とモデルとしての妥当性が認められた。こうしたモデルで解析の結果、BACS-J は年齢 ($p<0.01$) 及びグルタミン濃度 ($p=0.37$) と関連がみられた。PANSS 総得点とアミノ酸に関係はなく、陽性尺度および陰性尺度は共にグリシン濃度と有意な関係が認められた。可能な限り各アミノ酸の相互作用を統計学的に排除して解析した結果は、グリシンが統合失調症症状と関連していることが示唆された。なお、PSP 活性と臨床症状の関係についても重回帰分析などの統計学的検討をこなしたが、有意な関連は認められなかった。

4) 結果のまとめ、考察

以上の結果から推測され得る点としては、統合失調症患者では L-セリンをめぐるアミノ酸合成や代謝に問題がある可能性が挙げられ、統合失調症臨床状態とは、グリシンを介して関連しあっている可能性が示唆され

るということになる。しかし統合失調症を集団としてみた場合に、PSP 酵素活性や L-セリン血中濃度の健常被験者との値の違いは軽度で、とても診断に使用できるほどの値とは言えなかった。こうした理由の一つとして考えられるのは統合失調症の異種性である。統合失調症患者の一部に L-セリンをめぐる問題があり、集団で比較する場合はその影響力が小さくなる可能性が考えられる。実際 L-セリンが非常に高値の患者数名は PANSS 得点が 100 前後と病状はあまりコントロールされていない部分もあるが、我々の結果は統合失調症患者の一部で L-セリンをめぐる生物学的異常を呈している患者がいる可能性を示唆している。今後はそうした患者ではどのような点が本質的に問題であるかの検討を進め、疾患の解明から予防や治療法開発のための情報へとつなげてゆく。また人を対象とした場合には観察研究に留まることから、他の生物学的な手法を援用し、違った側面から疾患に迫ることも検討している。

引用文献

- Eric Q. Wu, et al. J Clin Psychiatry. 66(9):1122-1129, 2005
Kirsty J. Millar, et al. Hum Mol Genet 9: 1415-1423, 2000
Yuji Ozeki, et al Proc Natl Acad Sci U S A. 100:289-294, 2003
Makoto Arai, et al Arch Gen Psychiatry 67:589-597 2010
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.62.
Yuji Ozeki, et al Neurosci Res. 69:154-60 2011 doi: 10.1016/j.neures.2010.10.003.
Jaeken J, Detheux, et al Arch Dis Child. 74:542-5 1996

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Satoko Nonaka-Hashida, Masae Sekine, Yuji Ozeki, Kumiko Fujii, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda, Makoto Tsunoda, Masumi Katane, Yasuaki Saitoh, Tetsuya Miyamoto, Hiroshi Homma Plasma concentrations of three methylated arginines, endogenous nitric oxide synthase inhibitors, in schizophrenic patients undergoing antipsychotic drug treatment Schizophrenia Research Volume 238, 30 April 2016, Pages 203–210doi:10.1016/j.psychres.2016.02.029

Takuro Sugaia, Yutaro Suzukia, Manabu Yamazaki, Kazutaka Shimoda, Takao Mori, Yuji Ozeki, Hiroshi Matsuda, Norio Sugawara,

Norio Yasui-Furukorib, Yoshitake Minami, Kurefu Okamoto, Toyoaki Sagae, Toshiyuki Someya. Difference in prevalence of metabolic syndrome between Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. Schizophr Res. 2016 Mar;171(1-3):68-73. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.016.

Yuji Ozeki, Masae Sekine, Kumiko Fujii, Takashi Watanabe, Hiroaki Okayasu, Yumiko Takano, Takahiro Shinozaki, Akiko Aoki, Kazufumi Akiyama, Hiroshi Homma, Kazutaka Shimoda. Phosphoserine phosphatase activity is elevated and correlates negatively with plasma d-serine concentration in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2016 Mar 30;237:344-50. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.010. Epub 2016 Jan 12.

Norio Sugawara, Norio Yasui-Furukori, Mhabu Yamazaki, Kazutaka Shimoda, Takao Mori, Takuro Sugai, Hiroshi Matsuda, Yutaro Suzuki, Yoshitake Minami, Yuji Ozeki, Kurefu Okamoto, Toyoaki Sagae, Toshiyuki Someya. Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016;12 427-436 doi: 10.2147/NDT.S98711. eCollection 2016

Takuro Sugai, Yutaro Suzuki, Manabu Yamazaki, Kazutaka Shimoda, Takao Mori, Yuji Ozeki, Hiroshi Matsuda, Norio Sugawara, Norio Yasui-Furukori, Yoshitake Minami, Kurefu Okamoto, Toyoaki Sagae, Toshiyuki Someya. High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia: a nationwide survey. BMJ Open. 2015 Dec 9;5(12):e008720. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008720.

Kumiko Fujii, Yuji Ozeki, Hiroaki Okayasu, Yumiko Takano, Takahiro Shinozaki, Hiroaki Hori, Masami Orui, Minoru Horie, Hiroshi Kunugi, Kazutaka Shimoda QT Is Longer in Drug-Free Patients with Schizophrenia Compared with Age-Matched Healthy Subjects PLoS One 9(6): e98555 June 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0098555

Hiroaki Okayasu, Takahiro Shinozaki, Akira Osone, Yuji Ozeki and Kazutaka Shimoda Development of acute pancreatitis caused by sodium valproate in a patient with bipolar disorder on hemodialysis for chronic renal failure: a case report BMC

Psychiatry 14:93. 2014 doi: 10.1186/1471-244X-14-93

Satoko Nonaka, Masae Sekine, Makoto Tsunoda, Yuji Ozeki, Kumiko Fujii, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda, Takemitsu Furuchi, Masumi Katane, Yasuaki Saito, and Hiroshi Homma Simultaneous determination of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, and NG,NG'-dimethyl-L-arginine, and L-arginine using monolithic silica disk-packed spin columns and a monolithic silica column Journal of Separation Science 2014 Aug;37(16):2087-94. doi: 10.1002/jssc.201400240. Epub 2014 Jun 30.

Go Kuratomi, Atsushi Saito, Yuji Ozeki, Takashi Watanabe, Kumiko Fujii, Kazutaka Shimoda, Toshihiko Inukai, Harunobu Mori, Kenichi Ohmori, Kazufumi Akiyama Association of the Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS4) gene variants with cognitive function in patients with schizophrenia and healthy subjects BMC Psychiatry 13:276.2013 doi: 10.1186/1471-244X-13-276.

Atsushi Saito, Go Kuratomi, Chihiro Ito, Hiroo Matsuoka, Suzuki Tamio, Yuji Ozeki, Takashi Watanabe, Kumiko Fujii, Kazutaka Shimoda, Yasutsugu Fukushima, Toshihiko Inukai, Kenichi Ohmori, Kazufumi Akiyama An association study of the Hermansky-Pudlak syndrome type 4 gene in schizophrenic patients Psychiatric Genetics 23:163-173 2013 Doi 10.1097/YPG.0b013e32836130a9

Hiroaki Okayasu, Yuji Ozeki, Masayuki Chida, Shinichiro Miyoshi, Kazutaka Shimoda Lung transplantation in a Japanese patient with schizophrenia from brain-dead donor General Hospital Psychiatry 35:102 e11-13 2013 DOI 10.1055/s-0032-1308969.

[学会発表](計 11 件)

尾関祐二、藤井久彌子、関根正恵、渡邊崇、高野有美子、岡安寛明、篠崎隆央、青木顕子、青木秀明、森玄房、秋山一文、本間浩、下田和孝 統合失調症における末梢各種アミノ酸濃度と診断との関連および各種アミノ酸相互作用の共分散構造分析を用いた解析 第11回日本統合失調症学会 2016年3月25日~26日

尾関祐二、藤井久彌子、関根正恵、渡邊

崇、高野有美子、岡安寛明、篠崎隆央、青木顕子、青木秀明、森玄房、秋山一文、本間浩、下田和孝 日本生物学的精神医学会 統合失調症におけるグルタミン酸-グルタミンサイクル関連アミノ酸の分散構造分析による相互作用の解析 第45回日本神経精神薬理学会第37回日本生物学的精神医学会合同年会 2015年9月24日～26日

Yuji Ozeki, Masae Sekine, Kumiko Fujii, Takashi Watanabe, Hiroaki Okayasu, Yumiko Takano, Takahiro Shinozaki, Akiko Aoki, Hideaki Aoki, Harunobu Mori, Kazufumi Akiyama, Hiroshi Homma, Kazutaka Shimoda Phosphoserine phosphatase activity is elevated and negatively correlated with plasma D-serine concentration in schizophrenia patients 15th International Congress on Schizophrenia Research 2015 Mar 28-Apr 1 Colorado Springs, Colorado, USA

関根正恵、**尾関祐二**、藤井久彌子、秋山一文、下田和孝、片根真澄、齋藤康昭、宮本哲也、本間浩 統合失調症患者血漿中アミノ酸濃度の解析 第135回日本薬学会 2015年3月25日 - 27日

尾関祐二 明らかな生物学的特徴を伴う症例を通じた統合失調症の病因解明と克服法の開発 SCBR forum 2015 2015年1月30日 東京

岡安寛明、**尾関祐二**、藤井久彌子、高野有美子、篠崎隆央、下田和孝 気分障害患者に対する向精神薬治療とQT dispersion, Tp-e, QRS 間隔との関連の検討 第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4-6日、松山

高野有美子、**尾関祐二**、関根正恵、藤井久彌子、渡邊崇、岡安寛明、篠崎隆央、青木顕子、青木秀明、森玄房、秋山一文、本間浩、下田和孝 統合失調症患者における血漿中ホモシステインとL-セリンの関連の検討 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会、奈良、2014年9月29日～10月1日

野中聖子、関根正恵、角田 誠、**尾関祐二**、藤井久彌子、秋山一文、下田和孝、片根真澄、齋藤康昭、宮本哲也、本間浩 HPLC-蛍光検出法を用いたメチルアルギニン類の高感度定量法の開発および統合失調症患者血漿サンプル測定への応用 第27回バイオメディカル分析科学会 2014年8月20-21日

Yuji Ozeki, Masae Sekine, Kumiko Fujii, Takashi Watabnabe, Yumiko Takano, Hiroaki Okayasu, Takahiro Shnozaki, Akiko Aoki, Hideaki Aoki, Mori Harunobu, Kazufumi Akiyama, Hiroshi Homma, Kazutaka Shimoda mRNA expression level of L-serine synthesis enzyme in peripheral blood of schizophrenic patients 11th World Congress of Biological Psychiatry, June 23-27 2013 Kyoto Japan

Yuji Ozeki, Masae Sekine, Kumiko Fujii, Takashi Watabnabe, Yumiko Takano, Hiroaki Okayasu, Takahiro Shnozaki, Akiko Aoki, Hideaki Aoki, Mori Harunobu, Kazufumi Akiyama, Hiroshi Homma, Kazutaka Shimoda mRNA expression level of L-serine synthesis enzyme in peripheral blood of schizophrenic patients neuro2013 (第36回日本神経科学会、第56回日本神経化学会、第23回日本神経回路学会 合同大会) 2013年6月20日 - 23日 京都

Kumiko Fujii, Yuji Ozeki, Hiroaki Okayasu, Yumiko Okuri, Hiroaki Hori, Masami Orui, Minoru Horie, Hiroshi Kunugi, Kazutaka Shimoda Evaluation of QTc intervals in drug-naïve patients with schizophrenia 14th International Congress on Schizophrenia Research April 21-25 2013 Florida USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-m/psy/indexj.html>
掲載準備中

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾関 祐二 (OZEKI, Yuji)
獨協医科大学 医学部・准教授
研究者番号：90303768

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()